



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA - IZTAPALAPA
División de Ciencias Básicas e Ingeniería
Posgrado en Ingeniería Biomédica

VALIDACIÓN DE LA TERAPIA
GUIADA POR ESPECTROSCOPÍA DE
IMPEDANCIA ELÉCTRICA
GÁSTRICA EN UN MODELO
EXPERIMENTAL DE CHOQUE
SÉPTICO INDUCIDO

Comunicación de resultados para obtener el grado de
DOCTOR EN CIENCIAS (Ingeniería Biomédica) de

CÉSAR ANTONIO GONZÁLEZ DÍAZ

Septiembre 2003

Asesor *Dr. EMILIO SACRISTÁN ROCK*
Coasesor *Dra. GUADALUPE CLEVA VILLANUEVA LÓPEZ*

JURADO

Dr. Joaquín Azpiroz Leehan
Coordinador del Posgrado en Ingeniería Biomédica
División de Ciencias Básicas e Ingeniería UAM-I

Dr. Moisés Calderón Abbo
Director del Instituto Mexicano de Asistencia
Circulatoria y Organos Artificiales, S.C

Dr. Gustavo Lugo Goytia
Médico Adjunto División de Anestesiología
Hospital Gea González, SSA

Dr. Emilio Sacristán Rock
Profesor Titular – Posgrado en Ingeniería Biomédica
Departamento de Ingeniería Eléctrica UAM-I

Dr. Alejandro Guzmán de León
Profesor Titular – Posgrado en Ingeniería Biomédica
Departamento de Ingeniería Eléctrica UAM-I

UAM - Iztapalapa, MÉXICO

**DEDICO ESTE TRABAJO A LOS SERES MÁS QUERIDOS
QUE TENGO EN LA VIDA Y QUE FINALMENTE TERMINAN
SIENDO LA RAZÓN Y MOTIVACIÓN MÁS IMPORTANTE
DE MIS ESFUERZOS, MI FAMILIA.**

**MIS PADRES: MARTÍN GONZÁLEZ Y ERNESTINA DÍAZ
MI ESPOSA: ROSA YNÉS ALACIO
MIS HERMANOS: ROSA ISELA, LUIS MARTÍN Y MOISÉS
MIS SOBRINOS: SARHÍ, CONSUELO, CHUY, LUIS, SAUL Y
CHEMA.**

A MI ESPOSA

ROSA YNÉS ALACIO

A MIS PADRES

ERNESTINA DÍAZ Y MARTÍN GONZÁLEZ

AGRADECIMIENTOS

A MI ASESOR, **DR. EMILO SACRISTÁN ROCK** DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA, POR SU HÁBIL ORIENTACIÓN Y DIRECCIÓN EN EL PLANTEAMIENTO Y DESARROLLO DE ESTE PROYECTO, ASÍ COMO POR SU APOYO Y COMPRENSIÓN DURANTE MI FORMACIÓN PROFESIONAL.

A MI COASEAOR, **DRA. GUADALUPE CLEVA VILLANUEVA LÓPEZ** DE LA ESCUELA SUPERIOR DE MEDICINA DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL, POR SU VALIOSA APORTACIÓN EN EL DISEÑO EXPERIMENTAL DE ESTE PROYECTO, ASÍ COMO POR SU CONFIANZA EN MIS CAPACIDADES.

AL **CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA** Y A LA EMPRESA **INNOVAMEDICA S.A DE C.V.** POR SU FINANCIAMIENTO CONJUNTO PARA REALIZAR ESTE PROYECTO A TRAVÉS DE LA **UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA-IZTAPALAPA**.

A LA **DIRECCIÓN GENERAL DE EDUCACIÓN MILITAR Y RECTORÍA DE LA UNIVERSIDAD DEL EJÉRCITO Y FUERZA AÉREA**, POR SU PREOCUPACIÓN EN LA CONTINUA SUPERACIÓN PROFESIONAL DE LOS INTEGRANTES DEL EJÉRCITO Y FUERZA AÉREA, AGRADEZCO PARTICULARMENTE SU APOYO EN MI FORMACIÓN COMO INVESTIGADOR EN EL ÁREA DE INGENIERÍA BIOMÉDICA.

ES IMPORTANTE RECONOCER LA CONSIDERACIÓN Y FLEXIBILIDAD DE LOS DIRECTIVOS DE LA **ESCUELA MILITAR DE INGENIEROS** DURANTE MIS ESTUDIOS EN LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA.

DE PARTICULAR INTERÉS ES MI AGRADECIMIENTO A MI **TTE. COR. I.C.E. GABRIEL MAGAÑA MORFIN**, POR SU CONFIANZA Y APOYO DURANTE MIS ESTUDIOS DE DOCTORADO, ASÍ COMO PARA REALIZAR LA PARTE EXPERIMENTAL DE ESTE PROYECTO EN LA SECCIÓN DE LABORATORIOS DE LA ESCUELA MILITAR DE INGENIEROS.

AGRADEZCO AL **DR. FRANCISCO KANEKO WADA** DEL HOSPITAL CENTRAL MILITAR Y AL **DR. GUSTAVO SANCHEZ MIRANDA** DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ", SU ORIENTACIÓN PARA DEFINIR LOS PROTOCOLOS TERPÉUTICOS EXPERIMENTALES EMPLEADOS EN ESTE PROYECTO.

AGRADEZCO A MI ESPOSA, **M. EN C. ROSA YNÉS ALACIO GARCÍA** SU PACIENCIA Y COMPRENSIÓN, ASÍ COMO SU AYUDA EN LA CORRECCIÓN DE ESTILO DEL PRESENTE REPORTE.

A MIS COMPAÑEROS **JAZMÍN AGUADO, SALAH OTHMAN, JAVIER PINZÓN Y ALFONSO TORRALBA** POR SU VALIOSA Y OPORTUNA AYUDA EN LA REALIZACIÓN DE LOS EXPERIMENTOS.

ÍNDICE

DEDICATORIA	i
AGRADECIMIENTOS	ii
ÍNDICE	iii
RESUMEN	vi

CAPÍTULO 1

MARCO DE REFERENCIA

1.1.- IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA	1
1.2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
1.3.- HIPÓTESIS	6
1.4.- OBJETIVOS	6
1.4.1.- Objetivo general	6
1.4.2.- Objetivos específicos	6

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

2.1.- ISQUEMIA EN LOS TEJIDOS	8
2.1.1.- Cambios metabólicos durante la isquemia	9
2.1.2.- pH del tejido	11
2.1.3.- Daño isquémico en la mucosa intestinal	11
2.2.- LA MUCOSA INTESTINAL DURANTE EL ESTADO DE CHOQUE.	13
2.3.- MEDICIONES DE pH INTRAMUCOSO.	16
2.4.- TERAPIAS DE INTERVENCIÓN	18
2.4.1.- Terapia de intervención convencional.	18
2.4.2.- Terapia de intervención con moduladores de Óxido Nítrico	20
2.5.-SISTEMAS PARA MONITOREO DE ISQUEMIA/PERFUSIÓN EN TEJIDO.	22
2.5.1.- Características de un sistema para monitoreo y medición de perfusión en tejidos.	22
2.5.2.- Comparación de varias técnicas para el monitoreo y medición de perfusión/isquemia.	22
2.5.3.- Técnicas basadas en la impedancia para la supervisión de la perfusión/isquemia del tejido	25
2.6.- ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA	26
2.6.1.- Definición y principios de espectroscopía de impedancia.	26
2.6.2.-Aplicaciones de espectroscopía de impedancia a los tejidos biológicos.	28
2.7.- PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE TEJIDOS	29
2.7.1.- Dispersión del tejido.	30

2.7.2.-Modelo eléctrico macroscópico del tejido.	33
2.7.3.-Características eléctricas del tejido isquémico.	35

CAPÍTULO 3

SISTEMA DE ESPECTROSCOPÍA DE IMPEDANCIA

3.1.- PRINCIPIOS BÁSICOS DE OPERACIÓN Y DISEÑO.	38
3.2.- DISEÑO GENERAL DEL SISTEMA.	41
3.2.1.- Módulos que componen el espectrómetro de impedancia	42
3.2.2.- Descripción general de la operación del espectrómetro de impedancia	43
3.2.3.- Recuperación de datos por modulación y demodulación síncrona	44
3.2.4.- Captura y digitalización de datos	48
3.3.- DISEÑO DEL SOFTWARE DEL ESPECTRÓMETRO PROTOTIPO.	51
3.4.- INTERFASE ESPECTRÓMETRO-TEJIDO.	52
3.4.1.- Criterios de diseño de la sonda interfase.	52
3.4.2.- Construcción de la sonda interfase.	53

CAPITULO 4

MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO

EXPERIMENTAL IN VIVO

4.1- PROTOCOLO EXPERIMENTAL.	55
4.1.1- Justificación del protocolo experimental.	53
4.2- DISEÑO EXPERIMENTAL.	56
4.2.1- Fases del proyecto.	56
4.2.2- Grupos protocolo.	57
4.2.3- Distribución de los experimentos.	58
4.2.4- Análisis estadísticos.	58
4.3- DESARROLLO DEL ESTUDIO EN ANIMALES	61
4.3.1- Animales de experimentación	61
4.3.2- Procedimiento quirúrgico	61
4.3.3- Protocolo de choque séptico inducido con LPS (<i>Lipopolisacárido, Escherichia Coli</i>).	62
4.3.4- Variables que se monitorearon.	63
4.3.5- Otras determinaciones.	63
4.3.6- Equipo, Material y consumibles.	64
4.3.7- Criterios de exclusión.	65
4.4- CLASIFICACIÓN DE DAÑO ISQUÉMICO	66
4.4.1- Índice de daño isquémico.	66
4.4.2- Clasificación de daño isquémico.	66
4.5- RECONOCIMIENTO DE PATRONES	67
4.5.1- Vector característico de impedancia eléctrica gástrica.	67
4.5.2- Reconocimiento y clasificación por una red neuronal de experimentación.	68

CAPITULO 5

RESULTADOS EXPERIMENTALES

5.1- SOBREVIDA Y HEMODINAMIA.	71
5.1.1- Resultados de sobrevida.	71
5.1.2- Proporción de sobrevida acumulada (Kaplan Meier).	73
5.1.3- Comparación de curvas de sobrevida y tasa de riesgo.	75
5.1.4- Resultados hemodinámicos.	77
5.1.5- Gasometrías.	80
5.1.6- Índices estimados.	85
5.1.7- pH intramucoso.	89
5.1.8- Pronóstico de sobrevida MPM y APACHE II.	90
5.1.9- Comparación de la escala pronóstico MPM en los grupos tratamiento.	92
5.1.10 Correlación: Dosis de LPS <i>vs.</i> Sobrevida y Peso <i>vs.</i> Sobrevida.	93
5.2- ÍNDICE DE DAÑO Y CLASIFICACIÓN.	95
5.2.1- Índice de daño isquémico (IDI) estimado a partir de pH intramucoso y su clasificación (CDI).	95
5.2.2- Resultados del entrenamiento y prueba de la red neuronal artificial diseñada para la clasificación de daño isquémico (CDI-clas).	98
5.2.2- Resultados de la evaluación del desempeño de la red neuronal <i>Learning Vector Quantization.</i>	103

CAPITULO 6

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

6.1- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.	112
6.1.1- Sobrevida y Hemodinamia.	112
6.1.2- Índice de daño y clasificación.	116
6.2- CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS	128
6.2.1- Conclusiones.	128
6.2.2- Trabajos futuros.	130

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	131
-----------------------------------	-----

ANEXOS	137
---------------	-----

APÉNDICE	146
-----------------	-----

GLOSARIO	156
-----------------	-----

RESUMEN

Esta investigación evalúa la terapia de reanimación guiada por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica en un modelo experimental de choque séptico inducido con lipopolisacárido (*Escherichia Coli*) en cerdo.

En los últimos años se ha demostrado la importancia de la mucosa intestinal en casos de choque y su papel motor en la Falla Múltiple de Órganos, se han realizado diversas investigaciones para guiar la terapia del paciente en estado crítico por medio de indicadores relacionados con la suficiencia de la irrigación sanguínea a las víceras, la medición de pH intramucoso es uno de los mejores ejemplos, sin embargo, ningún método reportado nos permiten identificar la severidad de daño isquémico en la mucosa del tejido gastrointestinal.

El objetivo central de este estudio fue demostrar que la terapia guiada por espectroscopía de impedancia es más efectiva que la terapia guiada por parámetros hemodinámicos convencionales, se registraron espectros de impedancia en un ancho de banda de 1 MHz y fueron asociados a una clasificación de daño isquémico estimada mediante cambios en la curva de pH intramucoso. Una Red Neuronal *Learning Vector Quantization* identificó y clasificó patrones de impedancia en cuatro clases atendiendo a la severidad del daño. Se aplicaron aleatoriamente dos protocolos terapéuticos; uno guiado por parámetros hemodinámicos y otro guiado por espectroscopía de impedancia.

Los resultados de supervivencia fueron iguales en ambos grupos experimentales, sin embargo, la terapia guiada por espectroscopía de impedancia permite intervenir antes que los parámetros hemodinámicos lo indiquen, además, mejora la viabilidad de la mucosa gástrica y las condiciones hemodinámicas, por lo que resulta más eficiente para iniciar oportunamente el tratamiento del choque.

No obstante que ambos protocolos terapéuticos requieren ajustarse para vigilar edema pulmonar e inadecuado intercambio de gases, la terapia guiada por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica fue validada bajo las condiciones experimentales de este estudio.

CAPÍTULO 1

MARCO DE REFERENCIA

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA.

En este capítulo se discute en términos generales la importancia de la mucosa gastrointestinal en el proceso de descompensación en choque, los órganos en los cuales el choque se concentra, las técnicas de detección y protocolos de reanimación así como la forma en que éstas contribuyen al descenso en la tasa de mortalidad para pacientes de terapia intensiva. Por último se considera como eje central del planteamiento del problema, la posibilidad de utilizar espectroscopía de impedancia para guiar la terapia de reanimación en casos de choque, se define la hipótesis que se desea constatar en el trabajo experimental así como los objetivos de esta investigación.

Cualquier insuficiencia sistémica en el suministro de oxígeno afecta de forma muy temprana a la mucosa gastrointestinal [1,2], en últimos años se ha reconocido la importancia de este tejido en el proceso de descompensación en choque. Algunos métodos de monitoreo se han desarrollado para determinar las condiciones de flujo sanguíneo [3], tales como el nivel de acidosis (pH), presión parcial de oxígeno (PO_2) y presión parcial de dióxido de carbono (PCO_2) con el objetivo de determinar hipoperfusión, hipoxia y particularmente isquemia local en la mucosa intestinal. Una isquemia en ese tejido puede ser detectada frecuentemente antes que otra irregularidad en cualquier otra parte del organismo. Ahora bien, cuando se daña la mucosa intestinal, se presenta una traslocación de endotoxinas y bacterias que agudizan el choque [4]. Además, la severidad del daño en la mucosa intestinal está en función del tiempo de isquemia [5], el daño isquémico tisular afecta primero a las puntas de las vellosidades de la mucosa y

progresa gradualmente a capas cada vez más profundas de la pared intestinal. Finalmente, cuando la base de criptas de la mucosa muere, el daño es irreversible y el paciente pierde la posibilidad de sobrevivir.

El infarto transmural ocurre después de al menos 8 horas de isquemia. La severidad del daño tisular depende del grado y la duración de la isquemia. La isquemia en la mucosa gastrointestinal ocurre en más del 56% de los pacientes en cuidados intensivos, y ha sido relacionado con el 80% de las muertes [6].

La mucosa intestinal es especialmente susceptible a los radicales libres derivados del oxígeno liberados por la reoxigenación de la mucosa hipóxica [7]. El grado del daño por reperfusión es también una función de la severidad de la acidosis intramucosal presente antes de la reperfusión.

Clínicamente, la condición de *choque* se define como aquella en la cual el suministro de oxígeno cae por debajo de la demanda energética requerida por los tejidos del cuerpo para un metabolismo normal, existen dos fases características del choque, *compensado* y *descompensado*, en cualquiera de estas dos fases, es prácticamente imposible, especialmente en casos de septicemia, determinar que tan adecuada es la oxigenación del tejido esplácnico utilizando mediciones relativas, como el DO_2 (índice de suministro de oxígeno), o absolutas, como la medición de lactosa sanguínea [8].

La probabilidad de falla múltiple de órganos y muerte esta directamente relacionada con el daño isquémico en la mucosa intestinal, por lo que se considera que este tejido juega un papel motor en la patogénesis de falla multisistémica [9].

La oxigenación defectuosa de la mucosa intestinal es una de las principales causas de mortalidad del paciente en estado de choque, la alta mortalidad de los pacientes en choque descompensado sugiere la importancia de distinguir la etapa del choque [9,10].

El tratamiento convencional del paciente críticamente enfermo está orientado a mantener las variables hemodinámicas a partir de la infusión de fluidos y catecolaminas, sin embargo, se han reportado efectos hemodinámicos y adrenérgicos muy variados según la dosis y el fármaco del que se trate, hasta el momento no es fácil identificar un criterio específico para decidir el tratamiento óptimo. En los últimos años se han desarrollado y evaluado varias terapias enfocadas a evitar o limitar los efectos negativos del daño isquémico en la mucosa [8, 11]. Estas terapias han demostrado un alto potencial de reducir la mortalidad y morbilidad en este tipo de pacientes. La efectividad de estas terapias depende de forma crucial del estado de la mucosa en el momento de la intervención. Algunas de estas terapias pueden tener un efecto negativo si se aplican fuera de tiempo.

De entre los métodos de monitoreo que han sido desarrollados para detectar hipoperfusión, hipoxia e isquemia local en la mucosa, destaca la tonometría gastrointestinal que permite calcular de forma indirecta el pH intramucoso (pHi) para detectar isquemia en la mucosa intestinal, En este método se determina el CO_2 intracelular para estimar el pH de la mucosa gastrointestinal o pHi. La medición de pHi por tonometría gástrica o colónica fue desarrollado por Fiddian Green [3] .

La medición del pHi realizada en el intestino indirectamente mediante un tonómetro TRIP intraluminal [12], proporciona una medición regional absoluta de la adecuada oxigenación del tejido durante el choque

compensado. Un estudio coordinado por Gutiérrez [13], demostró una reducción significativa en la mortalidad de pacientes de terapia intensiva cuando se utilizaba un protocolo agresivo de reanimación guiado por el pH de la mucosa gástrica, sin embargo, éste método no proporciona un dato objetivo del tiempo de isquemia en el tejido intestinal y por consiguiente tampoco una idea clara de la severidad del daño isquémico presente.

Una de las terapias que más ha llamado la atención de clínicos e investigadores, es la inhibición del óxido nítrico (NO). Existe evidencia que soporta que la sobreproducción de este potente vasodilatador, en el endotelio y músculo liso vascular, es el mecanismo clave por el que los productos bacterianos, tanto gram negativos como gram positivos, inducen el choque séptico. A pesar del valor del óxido nítrico para recuperar la presión arterial [14], aún no es fuerte la evidencia de que disminuyan la mortalidad. Un estudio de inhibición no selectiva de la sintasa en pacientes con shock séptico fue recientemente terminado debido a excesiva mortalidad en el grupo de tratamiento [15].

Por otro lado, se han realizado investigaciones para determinar las propiedades eléctricas fundamentales de tejidos para caracterizarlos. Pueden encontrarse resultados de medidas de impedancia de tejidos diferentes y suspensiones celulares en numerosas publicaciones [16, 17]. Estos trabajos nos llevan a varias conclusiones, la más importante es que no es posible que usemos la impedancia de materiales biológicos para la caracterización y diferenciación eficaz del tejido. La impedancia depende de numerosos factores como la estructura interior del material biológico, concentración iónica, la cantidad de agua, geometría y volumen del material biológico, procesos fisiológicos actuales, la temperatura de la muestra, tipo de medidas, y tipo de electrodos aplicados. La impedancia medida en el mismo material biológico puede tener valores diferentes, si cambia

cualquiera de los factores listados. Las variaciones de los factores listados hacen la desviación normal de la impedancia moderada demasiado alta como para usar solamente las medidas de impedancia a una sola frecuencia directamente para la diferenciación exacta de tejidos.

La aplicación de principios de espectroscopía de impedancia mejora grandemente la caracterización de materiales biológicos. Podemos aceptar la definición de MacDonald [18, 19] "la espectroscopía de Impedancia es un término general que sublima las mediciones de pequeñas señales eléctricas de respuesta lineal del material de interés y el análisis subsecuente de la respuesta para rendir información útil sobre las propiedades fisicoquímicas del sistema".

Reciente estudio realizado por nuestro grupo [20], reporta una relación morfológica entre los espectros de impedancia tomados en tejido intestinal de conejo anestesiado (en un ancho de banda de 0.050 a 300 KHZ) y la condición clínica en diferentes estados de choque hipovolémico, asumiendo diversos niveles de daño tisular.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Se propone utilizar un espectrómetro de impedancia desarrollado, evaluado y mejorado por nuestro grupo de investigación [20, 21] para guiar un protocolo de reanimación experimental en un modelo de choque séptico inducido, contrastar el pronóstico de sobrevida obtenido con el espectrómetro de impedancia contra el pronóstico de sobrevida obtenido sin utilizarlo, el objetivo central es proporcionar un sustento de reconocido valor clínico al sistema de espectroscopía de impedancia para guiar la terapia en un modelo de choque, el objeto de estudio queda estructurado de la siguiente manera: Es posible utilizar espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica para guiar la terapia de reanimación bajo condiciones de

choque séptico, mejorando las probabilidades de sobrevida con respecto a una terapia guiada por parámetros hemodinámicos convencionales?.

1.3 HIPÓTESIS.

El pronóstico de sobrevida en la terapia guiada con espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica en un modelo experimental de choque séptico inducido, mejora con respecto a la terapia guiada únicamente con parámetros hemodinámicos convencionales.

1.4 OBJETIVOS

1.4.1 OBJETIVO GENERAL.-

Demostrar que la terapia de reanimación guiada por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica en un modelo experimental de choque séptico inducido, es más eficiente que la terapia guiada únicamente con parámetros hemodinámicos convencionales actuales.

1.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- 1.- Caracterizar el comportamiento hemodinámico clásico sin tratamiento en un modelo experimental de choque séptico inducido (infusión de LPS endovenoso en cerdo anestesiado). Así como identificar las etapas compensada (hiperdinámica) y descompensada (hipodinámica) del mismo.
- 2.- Determinar y clasificar los espectros de impedancia característicos en tejido gastrointestinal obtenidos bajo diferentes condiciones hemodinámicas en el desarrollo de un modelo experimental de choque séptico inducido.
- 3.- Mediante una evaluación en escalas de sobrevida (MPM Y APACHE II *modificada*), adaptadas al modelo experimental, obtener un pronóstico de sobrevida para un tratamiento de reanimación guiado por parámetros hemodinámicos

convencionales utilizados actualmente en la clínica y aplicados en un modelo de choque séptico inducido.

- 4- Mediante una evaluación en escalas de sobrevida (MPM Y APACHE II *modificada*), adaptadas al modelo experimental, obtener un pronóstico de sobrevida para un tratamiento de reanimación experimental guiado por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica y aplicado en un modelo de choque séptico inducido.
- 5.- A partir de un estudio de proporción de sobrevida acumulada *Kaplan Meier* evaluar significancia estadística entre los tratamientos: Guiado por parámetros hemodinámicos convencionales y Guiado por espectroscopia de impedancia eléctrica gástrica.
- 6.- Justificar que el pronóstico de sobrevida para un modelo de choque séptico inducido, depende de la etapa del choque en que se aplique la terapia de intervención y que estas etapas son identificables por espectroscopía de impedancia permitiendo guiar la terapia para obtener un mejor pronóstico de sobrevida.

CAPÍTULO 2

ANTECEDENTES

En los pacientes de terapia intensiva y de cirugía, las funciones vitales del cuerpo frecuentemente se encuentran comprometidas por la enfermedad o por la intervención médica. De importancia particular es la respiración y el transporte de gases hasta los tejidos para mantener el metabolismo de las células. Una interrupción de esta función rápidamente resulta en daño severo a los tejidos afectados. Los gases importantes para los tejidos son el O₂, que mantiene el metabolismo y el CO₂ que es un producto del mismo.

2.1 ISQUEMIA EN LOS TEJIDOS.

La isquemia se refiere a la perfusión inadecuada para satisfacer las necesidades metabólicas de un tejido en particular. Cuando el aporte de oxígeno y nutrientes al tejido se reduce o se detiene, el tejido llega a la isquemia. También en isquemia la remoción de productos de desecho, agua, iones y dióxido de carbono es lenta o se detiene. Con la reducción del aporte de oxígeno, el metabolismo celular llega a ser anaeróbico. El resultado de un metabolismo anaeróbico es la producción de ácido láctico. La reducción del aporte de nutrientes reduce las reservas energéticas de las células. En isquemia moderada, todos los cambios discutidos en este capítulo son reversibles. Si la isquemia se prolonga, los cambios llegan a hacerse irreversibles, el tejido gasta todas sus reservas energéticas y muere. Todos los tejidos vivos son susceptibles de isquemia, la cual representa el inicio de la muerte del tejido.

La reperfusión es un proceso en el que se reestablecen los niveles de flujo de sangre en el tejido. Si la isquemia ha sido relativamente corta, con la reperfusión, todos los parámetros pueden volver a sus valores base en un período corto de tiempo (15-30 minutos). En cambio, después de un tiempo suficientemente largo, el daño al tejido puede agudizarse con la reperfusión y acelerar el proceso de muerte tisular.

2.1.1 CAMBIOS METABÓLICOS DURANTE LA ISQUEMIA.

La isquemia influye en el equilibrio de la concentración de numerosos metabolitos en el tejido, estos cambios son específicos y son consecuencia de un mecanismo de alteración metabólica característico del tejido con isquemia [22, 23]. De manera similar, en la reperfusión temprana tisular, los mismos metabolitos sufren una serie de cambios específicos que ocurren en dirección opuesta.

Algunos de los cambios metabólicos observados durante la isquemia son los siguientes:

- **PCO_2** : aumenta con la isquemia porque es un producto del metabolismo y no puede ser removido debido a la deficiente circulación sanguínea. Éste no se incrementa tanto como cuando se incrementa en otras condiciones patológicas [22, 23]. Consecuentemente con el incremento de PCO_2 , existe un incremento en el ácido carbónico.

- **PO_2** : decrece muy rápido después de que ha iniciado la isquemia porque las células consumen oxígeno rápidamente. El tejido del músculo esquelético tiene algunas reservas de oxígeno en mioglobina, la disociación considerable del oxígeno de la mioglobina ocurre sólo después de la caída de la PO_2 por debajo de 10 mmHg. En el período inmediato después de la reperfusión, las células son incapaces de tomar oxígeno rápidamente de la sangre arterial y una parte del oxígeno contenido en la sangre pasa a través de los capilares vía shunt entre arteriolas y venulas. La situación llega rápidamente a la normalidad solo cinco minutos después de una adecuada perfusión y el tejido retorna a sus valores normales de PO_2 (80-90 mmHg).

- **Potasio**: La concentración extracelular aumenta durante las dos primeras horas de isquemia y después tiende a estabilizarse en un nivel alto. La concentración de potasio intracelular es normalmente treinta veces el valor extracelular. Este balance se mantiene por los procesos energéticos que dependen del aporte de energía. Cuando

éste se reduce o se inhibe, una cantidad relativa de potasio escapa de la célula siguiendo un gradiente de concentración. Después de la perfusión cuando el proceso energético de la célula se estabiliza, la concentración de potasio volverá a sus valores normales en un período corto de tiempo.

- **Piruvato:** su concentración aumenta durante la isquemia, también continúa aumentando por algún tiempo después de la reperfusión al tejido. La explicación puede deberse a que el piruvato se produce a partir del glucógeno durante la glucólisis, y no se desintegra inmediatamente toda por el catabolismo. Sin embargo, la cantidad de glucógeno producido es probablemente pequeño debido a que la elevada PCO_2 inhibe la descomposición anaeróbica glucógeno en lactato [23].

Lactato: la concentración aumenta excesivamente con la isquemia y permanece elevada por algunos treinta minutos después de la reperfusión [23].

En conclusión, la isquemia induce acidosis si no es particularmente severa. El tejido con isquemia muestra síntomas de ambas acidosis metabólica y respiratoria. En tejido muscular con isquemia, no hay una gran demanda de la reserva de oxígeno de la mioglobina. También la isquemia induce hipotermia tisular, la cual retarda los procesos metabólicos. La acidosis es neutralizada rápidamente con reperfusión tisular.

- **Hipoxantina:** Durante el metabolismo anaeróbico, existe una acumulación de Hipoxantina y se ha observado que la mayor parte de las lesiones tisulares surgen al restaurarse el flujo sanguíneo y no con su interrupción [24], ya que al tener lugar esta última, el tejido afectado produce la enzima *Xantinosidasa* derivada de la hipoxantina que al restaurarse la circulación, reacciona con el oxígeno de la sangre produciendo radicales libres superoxidados. Estos radicales son destructores de tejido altamente efectivos y aceleran la destrucción de

la mucosa en el caso de reperfusión después de un cierto periodo de isquemia [7].

2.1.2 pH DEL TEJIDO.

El pH del tejido ha probado ser una herramienta clínica útil para la estimación y medición cuantitativa de tejidos perfundidos. El pH del tejido, es sensible a los cambios en el metabolismo celular inducidos por la alteración en el aporte de oxígeno, si es suficiente, el metabolismo es aeróbico y el pH del tejido no se afecta. Cuando el aporte de oxígeno disminuye el metabolismo celular es parcialmente aeróbico y anaerobio, lo que resulta en la producción celular de ácido láctico y ácido carbónico, el cual disminuye el pH intracelular. Los iones hidrógeno dejan la célula hasta que se logra la concentración de equilibrio disminuyendo el pH extracelular [25]. En el caso en el que el aporte de oxígeno se corta completamente el metabolismo celular es completamente anaerobio y el pH del tejido extracelular disminuye con mayor rapidez.

Las consecuencias de la alteración en la perfusión de los tejidos son cambios en el aporte de oxígeno a los mismos y en su pH. El proceso de perfusión de tejidos se supervisa basado en el pH. El pH del tejido puede variar también con hipo e hiperventilación con la infusión de ácido láctico o bicarbonato de sodio, etc. [26, 27]. Cuando un tejido llega a presentar isquemia, el pH empieza a declinar.

2.1.3 DAÑO ISQUÉMICO EN LA MUCOSA INTESTINAL.

El daño tisular isquémico se caracteriza por un cambio a metabolismo anaeróbico, un consumo de O_2 limitado al suministro, evacuación extracelular insuficiente y reducción del volumen extracelular. La acumulación de ácido láctico y ácido carbónico (por exceso de CO_2) produce una caída en el pH. Después de un periodo de isquemia se produce una acumulación de iones y un aumento en la osmolalidad

intracelular. Este incremento osmótico induce un edema en el tejido. La isquemia también se caracteriza por un incremento en la permeabilidad de las membranas y reducción de los procesos activos de transporte. El daño a las membranas permite primero el paso de endotoxinas y en particular lipopolisacáridos LPS, más tarde se promueve la traslocación de bacterias enteras a la circulación linfática y en la cavidad peritoneal. El daño isquémico afecta primero a las puntas de las vellosidades de la mucosa, y progresa gradualmente a capas cada vez más profundas de la pared intestinal (Figura 2.1). Finalmente, cuando la base de criptas de la mucosa muere, el daño es irreversible y el paciente pierde la posibilidad de sobrevivir.

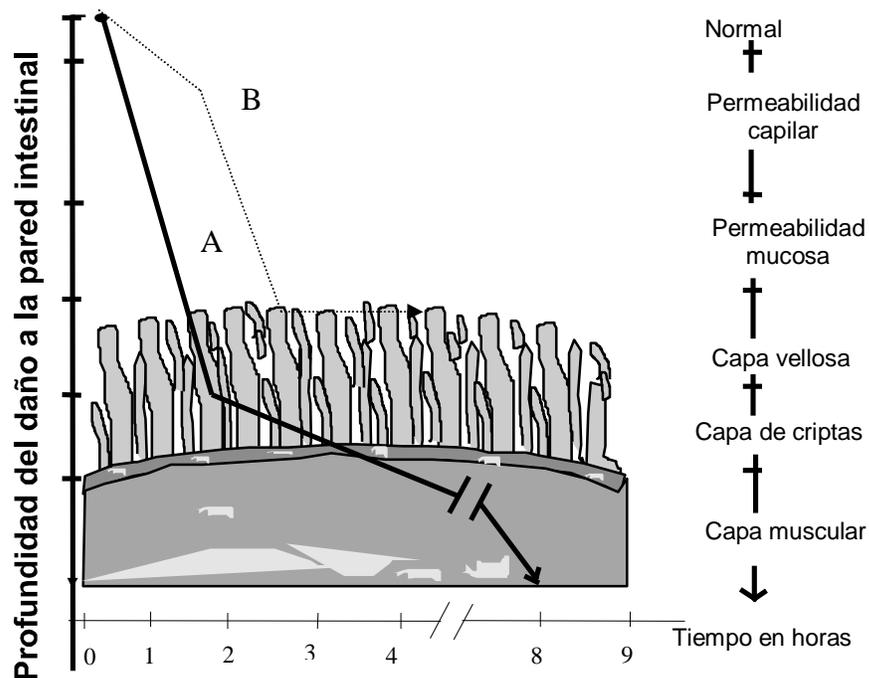


FIGURA 2.1: Progresión del daño isquémico en la pared intestinal, (A) después de oclusión vascular total, (B) después de la oclusión vascular parcial. Reproducido y traducido de Haglund [5].

El infarto transmural ocurre después de al menos 8 horas de isquemia. La profundidad del daño se incrementan en función de la severidad y duración de la isquemia [6]. Para pacientes en estado crítico, un grado bajo de isquemia no-oclusiva de la mucosa puede persistir por días o semanas sin convertirse en infarto transmural. Para el caso de pacientes con isquemia crónica, los grados bajos de isquemia de la mucosa, pueden también persistir por meses sin convertirse en infarto, siempre y cuando la isquemia se limite a las capas superficiales de la mucosa y la tasa de incremento de la destrucción celular en la región sea igual a la tasa de incremento de células renovadas y reconstruidas a partir de secciones no isquémicas [9].

La mucosa intestinal es especialmente susceptible a los radicales libres derivados del oxígeno liberados por la reoxigenación de la mucosa hipóxica [7]. El grado del daño por reperfusión es también una función de la severidad de la acidosis intramucosal presente antes de la reperfusión ya que ni el daño por reperfusión ni el incremento en la permeabilidad de la mucosa suceden sin una previa acidosis intramucosal. La severidad del daño por reperfusión inducida por choque en animales se atenúa por medio del inhibidor de la xantina oxidasa conocido como *alopurinol*, o por buscadores de radicales libres como la dismutasa superoxidada.

2.2 LA MUCOSA INTESTINAL DURANTE EL ESTADO DE CHOQUE

El estado de choque es una condición crítica en donde el suministro de oxígeno cae por debajo de la demanda energética en algunos de los tejidos del cuerpo. Clínicamente, la condición de choque se define como aquella en la cual el suministro de oxígeno cae por debajo de la demanda energética requerida por los tejidos del cuerpo para un metabolismo normal. Existen dos clases clínicas de choque: *compensado* y *descompensado*. El choque compensado se caracteriza por un consumo de oxígeno dependiente del suministro, metabolismo anaerobio y consecuente acidosis tisular por

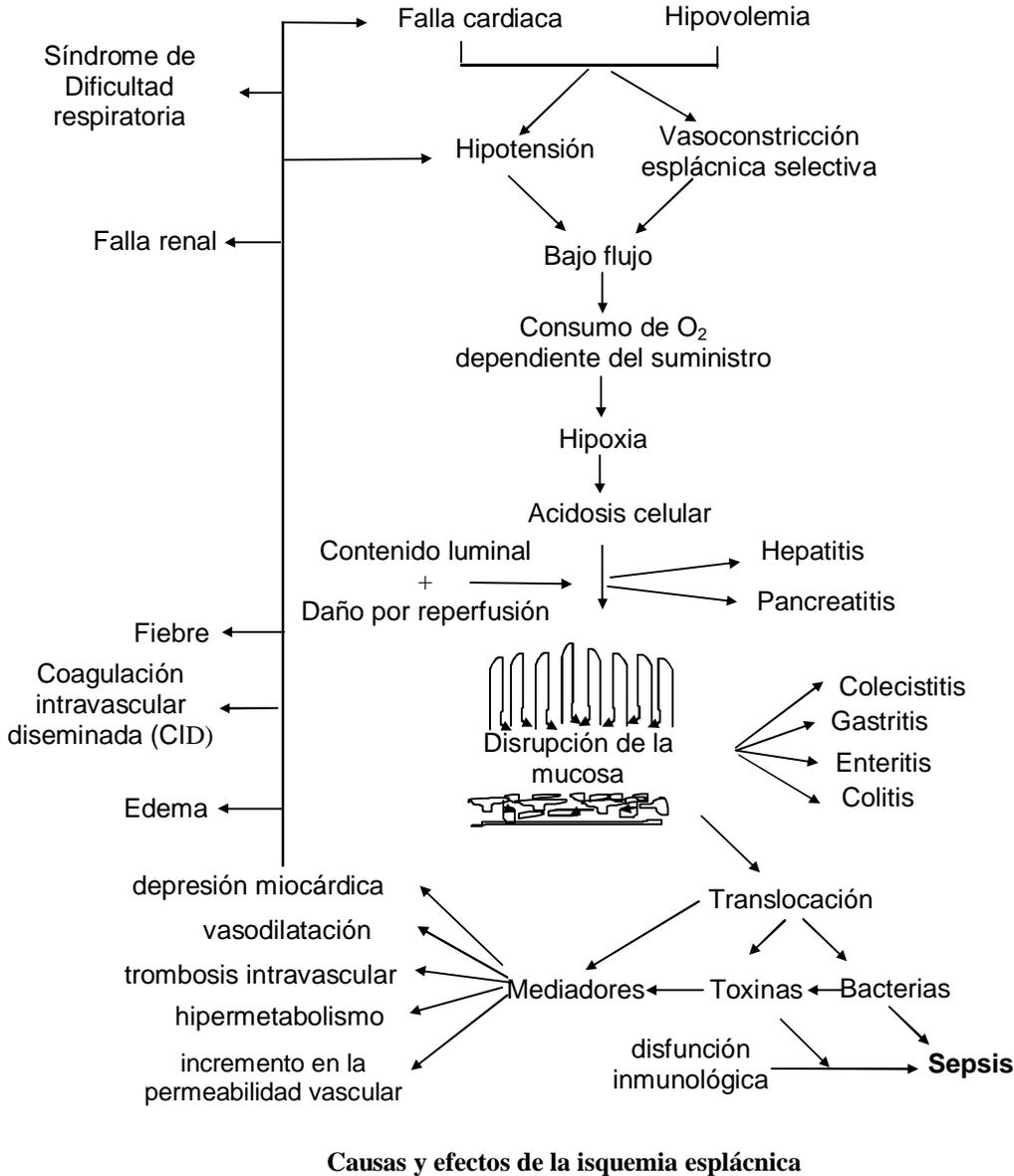
producción de ácido láctico y principalmente ácido carbónico. Durante el choque descompensado, las mediciones globales de aporte de oxígeno, tasa de consumo, razón de extracción (O_2ER), saturación de oxígeno venoso mezclado (SVO_2) y lactosa sanguínea han sido utilizadas para demostrar lo inadecuado de la oxigenación del tejido, es prácticamente imposible, especialmente en casos de septicemia, determinar que tan adecuada es la oxigenación del tejido esplácnico utilizando mediciones relativas, como el DO_2 (índice de suministro de oxígeno), o absolutas, como la medición de lactosa sanguínea [10]. Identificar oportunamente el inicio de la descompensación en choque en salas de terapia intensiva propiciaría la reducción de la mortalidad y costos de hospitalización debidos al esfuerzo 'hiper-resucitativo' que implica el choque descompensado.

Los órganos viscerales juegan un papel importante en el choque. Estos órganos son el blanco principal en cualquier insuficiencia en el suministro de oxígeno, siendo limitados por los mecanismos compensatorios del cuerpo que favorecen y protegen la perfusión del corazón y el cerebro y secundariamente del músculo esquelético. En particular la mucosa gastrointestinal se compromete en forma muy temprana por ser la última capa de la circulación mesentérica. La isquemia en este tejido puede ser detectada frecuentemente antes o al mismo tiempo que algunas irregularidades en cualquier otra parte del cuerpo.

La isquemia en la mucosa gastrointestinal ocurre en más del 56% de los pacientes en cuidados intensivos, y ha sido relacionado con el 80% de las muertes [6].

Con la reducción del flujo sanguíneo se induce la isquemia tisular y como se menciona en la sección 2.1.1, la isquemia influye en el equilibrio de la concentración de numerosos metabolitos en el tejido, estos cambios son

específicos y son consecuencia de un mecanismo de alteración metabólica característico del tejido con isquemia.



Causas y efectos de la isquemia esplácnica

FIGURA 2.2 Patogénesis de la Falla Múltiple de Órganos y el papel motor de la isquemia en la mucosa intestinal. Reproducido y traducido de “Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure” [9].

El daño a la pared luminal también expone la pared intestinal a autodigestión y úlceras, por lo que la mucosa gastrointestinal puede contribuir en forma crítica en la progresión de choque y falla múltiple de órganos al perder su función vital de barrera protectora a causa del daño isquemia-reperfusión, permitiendo la traslocación de endotoxinas y bacterias al flujo sistémico.

Cuanto mayor es el periodo de isquemia, mayor es el daño tisular y la severidad del choque. La probabilidad de falla múltiple de órganos y muerte esta directamente relacionada con el daño isquémico, la figura 2.2 ilustra el papel motor de la isquemia en la mucosa intestinal en la patogénesis de falla múltiple de órganos.

2.3 MEDICIONES DE pH INTRAMUCOSO

También se le da importancia a una medida indirecta del CO₂ en líquidos, ya sea en sangre o en líquido intracelular que es el pH. El pH de la mucosa gastrointestinal o pHi, decae por abajo de sus límites normales cuando el suministro de oxígeno al intestino es reducido para cubrir las necesidades metabólicas del tejido [1,2].

Un método que ha encontrado un uso clínico regular es la medición de pH intramucosal (pHi) por tonometría gástrica o colónica. Este método desarrollado por Fiddian Green [3], utiliza una sonda intestinal que lleva un globo de silicona en la punta distal, con una pared muy delgada y permeable a gases. El globo se infla con 2.5 ml. de una solución salina, una vez localizado en estómago o colon. La presión parcial de CO₂ se equilibra rápidamente con la del tejido de la mucosa por difusión. El CO₂ en la pared interior del intestino se asume es igual al CO₂ de la mucosa tisular [28, 29].

Una muestra de sangre arterial es tomada simultáneamente y se determina la concentración de iones bicarbonato [HCO₃⁻]. Así, el pHi en la mucosa gastrointestinal es determinada por medio de la ecuación de Henderson-Hasselbalch:

$$pHi = 6.1 + \text{Log} \frac{[\text{HCO}_3^-]_{\text{arter.}}}{0.03(\text{PCO}_2 \text{ tono} * 1.25)}$$

Una caída del pHi tisular abajo del pH normal de 7.35 indica isquemia en la mucosa. La fig. 2.3 ilustra el método de tonometría intraluminal.

Un estudio multicentro en Argentina, coordinado por Gutiérrez [13], demostró una reducción significativa en la mortalidad de pacientes de terapia intensiva cuando se utilizaba un protocolo agresivo de reanimación guiado por el pHi de la mucosa gástrica, demostrando el valor de monitoreo de tejidos viscerales en estos pacientes. En un subgrupo de pacientes con isquemia ya presente al ser admitidos (y por tanto un daño no determinado en la mucosa) el protocolo de reanimación aceleró la muerte. Es evidente que para una terapia efectiva y bien coordinada en el tiempo, puede ser de gran importancia conocer no solo el estado isquémico si no también el daño del tejido de forma continua y sencilla.

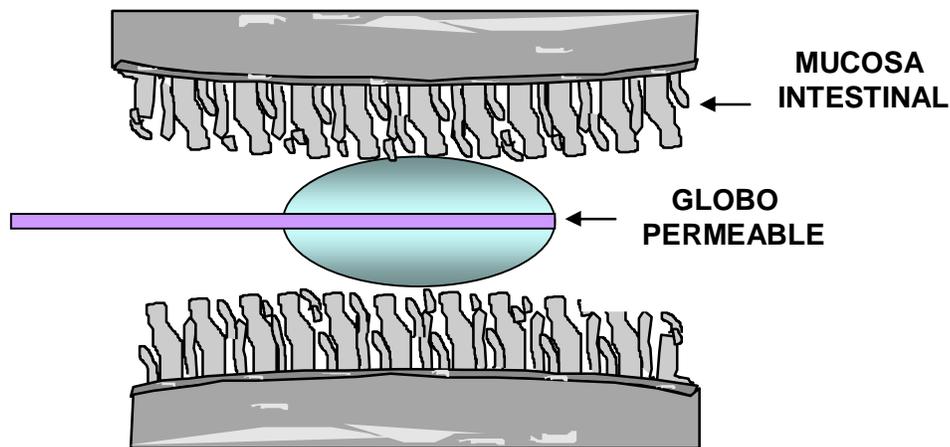


FIGURA 2.3 Diagrama esquemático del método de tonometría intraluminal para la determinación indirecta de pH intramucosal o pHi.

2.4 TERAPIAS DE INTERVENCIÓN

2.4.1 TERAPIAS DE INTERVENCIÓN CONVENCIONAL.

El tratamiento convencional del paciente críticamente enfermo está orientado a mantener las variables hemodinámicas a partir de la infusión de fluidos y catecolaminas, sin embargo, se han reportado efectos hemodinámicos y adrenérgicos muy variados según la dosis y el fármaco del que se trate, hasta el momento no es fácil definir un criterio específico para decidir el tratamiento óptimo [8], el Anexo “A” presenta un resumen de los efectos predominantes de las catecolaminas en el tratamiento del paciente críticamente enfermo.

Dado que los órganos viscerales son el blanco principal en cualquier insuficiencia en el suministro de oxígeno, se han realizado varios estudios tratando de identificar el efecto de las catecolaminas en el lecho esplácnico y el pH-intramucoso [8, 13, 30, 31, 32], los resultados reportados sugieren la combinación de catecolaminas como alternativa para procurar la viabilidad de la mucosa gastrointestinal, en el Anexo “B”, se presenta un resumen del efecto de las catecolaminas solas y combinadas en el lecho esplácnico y pH-intramucoso reportado por varios autores.

La mucosa intestinal es especialmente susceptible a los radicales libres derivados del oxígeno liberados por la reoxigenación de la mucosa hipóxica [7]. El grado del daño por reperfusión es también una función de la severidad de la acidosis intramucosal presente antes de la reperfusión ya que ni el daño por reperfusión ni el incremento en la permeabilidad de la mucosa suceden sin una previa acidosis intramucosal. La severidad del daño por reperfusión inducida por choque en animales se atenúa por medio del inhibidor de la xantina oxidasa conocido como *alopurinol*, o por buscadores de radicales libres como la dismutasa superoxidada.

Es importante poder determinar si el daño a la mucosa es irreversible y si ha perdido su función de barrera. Cuando el tiempo de isquemia es corto, se considera que se ha presentado un daño isquémico todavía reversible, por lo que es óptimo prevenir o limitar una situación de daño isquémico en la mucosa mediante técnicas de reanimación hemodinámicas agresivas, vasodilatadores para aumentar la perfusión local, oxigenación intraluminal y reducción de los requerimientos de oxígeno, eliminando focos de infección, pus y enfriando el tejido, también se puede prevenir el peligro de bacterias en el lumen, mediante antibióticos y lavados gástricos. En contraste, si el tiempo de isquemia es prolongado, se puede llegar a un punto en el que el daño isquémico es suficientemente grave y es importante prevenir daño adicional por reperfusión mediante aislamiento del tejido, confinando endotoxinas y bacterias, también se debe pensar en eliminar radicales libres por medios farmacológicos y limitación gradual de la perfusión [8]. Ambos procedimientos descritos son completamente antagonistas, por lo que se observa de vital importancia conocer el tiempo de isquemia, y determinar el grado de daño isquémico presente, ya que con esta información se tiene oportunidad de decidir el protocolo de reanimación adecuado, coadyuvando a disminuir el índice de mortalidad por reperfusión y falla múltiple de órganos en salas de terapia intensiva.

En los últimos años se han desarrollado y evaluado varias terapias enfocadas a evitar o limitar los efectos negativos del daño isquémico en la mucosa [8, 11, 13, 31, 32]. Estas terapias han demostrado un alto potencial de reducir la mortalidad y morbilidad en este tipo de pacientes. La efectividad de estas terapias depende de forma crucial del estado de la mucosa en el momento de la intervención. Algunas de estas terapias pueden tener un efecto negativo si se aplican fuera

de tiempo. En el Anexo "C", se muestran algunos protocolos de intervención orientados a procurar la viabilidad de la mucosa intestinal y sus principales resultados.

2.4.2 TERAPIAS DE INTERVENCIÓN CON MODULADORES DE ÓXIDO NÍTRICO.

Una de las terapias que más ha llamado la atención de clínicos e investigadores, es la inhibición del óxido nítrico (NO). Reciente evidencia soporta que la sobreproducción de este potente vasodilatador, en el endotelio y músculo liso vascular, es el mecanismo clave por el que los productos bacterianos, tanto gram negativos como gram positivos, inducen el choque séptico.

La figura 2.4 muestra un esquema general que representa el mecanismo clave por el cual la sobreproducción de NO promueve la falla multisistémica; en primera instancia existe una hiperactividad del sistema simpático con una producción moderada de NO, conforme el estado de choque progresa, se presenta el riesgo de traslocación de endotoxinas y bacterias, la sobreproducción de NO incrementa la pérdida del tono vasomotor, disminuyendo aún más el suministro de oxígeno, en etapas descompensadas del choque la sobreproducción de NO es muy elevado e incrementa la pérdida del tono vasomotor, por lo que aumentan las posibilidades de desencadenar la falla multisistémica.

El NO es sintetizado a partir de L-arginina endógena por la enzima sintasa de óxido nítrico, que puede ser inhibida competitivamente por análogos de la L-arginina, o por L-ornitina (L-NIO). A pesar de su valor para recuperar la presión arterial [14], aún no es fuerte la evidencia de que disminuyan la mortalidad, también en modelos animales. Incluso, un estudio de inhibición no selectiva de la sintasa

en pacientes con shock séptico fue recientemente terminado debido a excesiva mortalidad en el grupo de tratamiento [15].

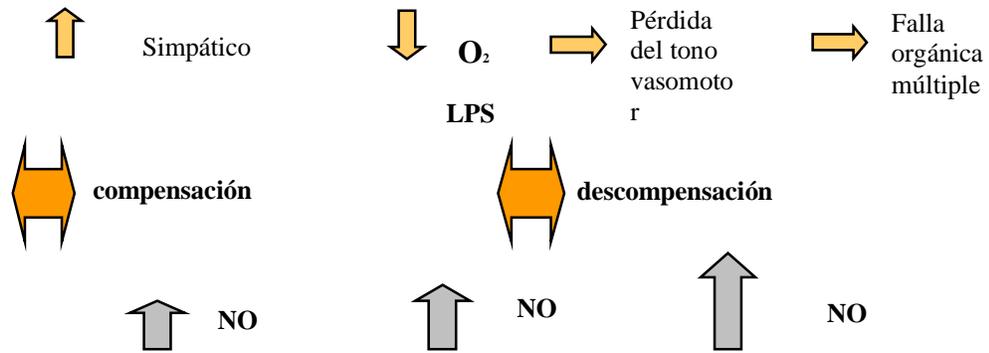


FIGURA 2.4 Mecanismos clave por el cual la sobreproducción de NO promueve la falla múltiple de órganos. *Reproducido y adaptado con autorización de Villanueva Cleva, I.P.N.*

En general, se recomienda para pacientes con signos clínicos de choque e hipotensión, iniciar agresiva repleción de líquidos con cristaloideos isotónicos, para alcanzar el estado hiperdinámico. Debe considerarse el monitoreo invasivo si no hay pronta respuesta para disminuir el peligro de edema pulmonar, manteniendo presión de llenado con óptimo gasto cardiaco y volumen latido. Para la mayoría de pacientes humanos adultos, esto se logra a una presión pulmonar de cuña entre 12 y 15 mmHg. Si no hay respuesta adecuada, se recomienda iniciar dopamina (con riesgo de taquicardia), y el catéter en arteria pulmonar es la guía de elección.

Los inhibidores de NO se han venido usando entre las últimas alternativas, pero cabe pensar si los hallazgos mixtos en los estudios obedecen a baja efectividad del medicamento, o a que es administrado en un momento inadecuado, porque no se tenga un monitoreo continuo o porque éste sea insuficiente.

Es evidente que necesitamos medicamentos más seguros y monitores menos invasivos y costosos.

2.5 SISTEMAS PARA MONITOREO DE ISQUEMIA/PERFUSIÓN EN TEJIDO

2.5.1 CARACTERÍSTICAS DE UN SISTEMA PARA MONITOREO Y MEDICIÓN DE PERFUSIÓN EN TEJIDOS.

Actualmente se dispone de numerosos métodos para el monitoreo y/o medición de isquemia y perfusión tisular. Estos métodos fueron desarrollados para varios propósitos. La mayoría de ellos no son adecuados para nuestra aplicación específica.

A fin de seleccionar y aplicar una técnica óptima. Dunn [33] y Jones [34] definieron las características de un sistema ideal para el monitoreo de isquemia y perfusión de tejidos, tal sistema debe ser:

1. Inofensivo para el paciente.
2. No invasivo o mínimamente invasivo.
3. Exacto y confiable (sensible/específico).
4. Proporcionar una respuesta rápida a los cambios en la perfusión.
5. Fácil de usar por el personal de cuidados intensivos.
6. Aplicable a todo tipo de pacientes.
7. Capaz de efectuar lecturas continuas y discretas así como un monitoreo constante y prolongado.
8. Objetivo (cuantificable) y repetible.
9. Costo moderado.
10. Estable durante estudios prolongados (de varios días de duración).
11. Portátil.

2.5.2 COMPARACIÓN DE VARIAS TÉCNICAS PARA EL MONITOREO Y MEDICIÓN DE PERFUSIÓN/ISQUEMIA.

Los métodos para el monitoreo y medición de perfusión/isquemia en tejidos pueden dividirse en dos categorías: medición directa de la perfusión y medición de las consecuencias de las variaciones. Las mediciones directas se basan en: ultrasonido, láser, exploración doble,

tinción fluorescente, fotopletismógrafo, angioscopía, arteriografía y medición de impedancia.

Ultrasonido: Para esta técnica se utiliza una sonda ultrasónica miniatura que se implanta por cirugía alrededor de la arteria principal del tejido que se va a monitorear [35]. Este método presenta varias desventajas: se requiere de otra cirugía para extraer la sonda, la sonda puede colocarse mal, un doblez en la sonda puede provocar oclusión de la arteria y la hace insensible a las variaciones en la oclusión de las venas.

Láser: utiliza radiación láser para la detección no invasiva del flujo de sangre en áreas superficiales de las capas libres del tejido. La sonda sólo puede medir flujos a una profundidad de 1 a 2 mm, lo cual no es suficiente para reflejar el comportamiento del flujo a través del total de la capa o tejido y por tanto resulta difícil su utilización para monitoreo de la mucosa.

Duplex scanning: se usa una sonda ultrasónica más sofisticada, que incorpora un ultrasonido convencional que localiza el vaso subcutáneo de interés y la instrumentación de la sonda determina la velocidad del flujo, no es invasiva pero presenta las desventajas de la sonda.

Tinción fluorescente: Se basa en el siguiente principio: se administra vía intravenosa una sustancia fluorescente al paciente. En 10-20 minutos se distribuye en todas las partes superficiales del cuerpo. Después de ese tiempo, si la piel se expone a una luz ultravioleta la sustancia emite luz fluorescente cuya intensidad depende de la perfusión. Limitaciones: a) no es una técnica continua, b) no puede usarse para alas enterradas; c) no es cuantitativa, requiere mucha habilidad y experiencia para evaluar los resultados.

Fotopletismografía: esta basado en la transiluminación superficial y absorción/reflección del diferencial de luz del flujo de sangre. Este

método es no invasivo, pero sólo puede monitorear el flujo de sangre en áreas cutáneas del ala flexible libre [33].

Angioscopía Microvascular por Fibra Óptica: es una técnica de endoscopía en que una fibra óptica delgada se usa para visualizar el vaso. A través de las fibras, el operador puede ver las estructuras en el vaso. Esta técnica proporciona una visión real en los vasos y es apropiada para evaluar resultados quirúrgicos, es completamente invasiva, y no puede usarse para supervisar continuamente [36]

Arteriografía: es una técnica de visualización de radiografía en la que un material de contraste se inyecta en el flujo de la sangre, y sus modelos de flujo se visualizan, graban y se analizan. Ésta es una técnica invasiva que requiere mucho equipo. No puede usarse para supervisar en terapia intensiva [36].

Es muy importante notar que ninguno de los métodos descritos hasta ahora resulta específico para monitoreo en la mucosa intestinal.

La segunda categoría, métodos que supervisan las consecuencias de la perfusión de la isquemia incluye: supervisión termométrica, medición transcutánea de PO_2 , medición del pH e impedancia espectroscópica.

Supervisión Termométrica: medición de la temperatura del ala flexible libre. Este método es simple, pero tiene muchas limitaciones: su respuesta es muy lenta, el ala flexible puede calentarse por el tejido subyacente [37, 38], enfriarse o calentarse por fuentes externas, etc. Aunque padece numerosos problemas, este método es acostumbrado actualmente en muchas situaciones clínicas debido a la simplicidad del procedimiento.

Transcutáneo PO_2 : las mediciones han tenido éxito en supervisión no invasiva de la isquemia [39]. PO_2 es un indicador muy sensible de la circulación local y se usa para el descubrimiento de la isquemia

temprana. Este método sólo puede usarse para las alas flexibles libres hipodérmicas.

Medición del pH: muestra la mejor capacidad para la supervisión de la isquemia en capas flexibles enterradas. Pueden implantarse microelectrodos del pH en un tejido de interés y se puede valorar la isquemia del tejido [4, 33]. Las debilidades de este método son las siguientes: es invasivo y requiere calibración al principio del proceso de supervisión, (se requiere tomar una muestra de sangre y determinar su pH en un analizador de gases sanguíneos) [10, 40].

Tonometría: Este método ya fue discutido en la sección 2.3. Es utilizado en el monitoreo de isquemia en tejido gastrointestinal, una de sus principales desventajas es que no puede predecir el tiempo de isquemia y la severidad del daño en el tejido debido a isquemia.

2.5.3 TÉCNICAS BASADAS EN LA IMPEDANCIA PARA LA SUPERVISIÓN DE LA PERFUSIÓN/ISQUEMIA DEL TEJIDO.

Dos grupos de investigadores han propuesto medición de impedancia para la supervisión continua y directa de la perfusión en tejido [41, 42]. Concannon [41] midió la impedancia del tejido a una sola frecuencia usando cuatro electrodos de aguja implantadas en el tejido del músculo. Mostraron que la impedancia está cambiando en función del flujo pulsátil de la sangre en la muestra del tejido. En el caso de oclusión arterial, el componente pulsátil de impedancia desapareció. En el caso de oclusión venosa la amplitud del componente pulsátil de impedancia disminuyó. Harrison [42] reportó resultados similares. Él y su grupo midieron impedancia del tejido que usa el mismo método con electrodos de cuatro alambres mucho más pequeños, puestos en la superficie del ala flexible.

Ambos investigadores propusieron técnicas basadas en la impedancia que padecen algunos serios inconvenientes: puesto que son invasivos;

no dan medidas absolutas de la perfusión/isquemia; la oclusión de arterias más pequeñas y/o venas no puede descubrirse; la oclusión venosa es difícil de descubrir; y la medida cuantitativa de isquemia del tejido no se obtiene.

2.6 ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA

Se han usado medidas de impedancia eléctrica para estudiar sistemas biológicos desde finales del siglo XVIII. La mayoría de los estudios incluyen medidas de impedancia complejas de tejidos diferentes o suspensiones de la célula. Para tal medida de impedancia compleja y análisis de datos, surgió un nuevo campo llamado espectroscopía de impedancia.

En esta sección, se define la espectroscopía de impedancia y sus principios se discuten brevemente. Más adelante, se presentan ejemplos de aplicaciones de espectroscopía de impedancia pertinentes a nuestra investigación.

2.6.1 DEFINICIÓN Y PRINCIPIOS DE ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA

En el capítulo uno empleamos la definición de espectroscopía de impedancia dada por MacDonald [18,19]; "la espectroscopía de Impedancia es un término general que sublima las mediciones de pequeñas señales eléctricas de respuesta lineal del material de interés y el análisis subsecuente de la respuesta para rendir información útil sobre las propiedades fisicoquímicas del sistema."

La espectroscopía de impedancia tiene dos componentes: métodos de medición y técnicas para el análisis e interpretación de datos.

Los métodos de medición sirven para medir la impedancia compleja del material en un intervalo de frecuencias: no se limita a las medidas

de impedancia, puede involucrar admitancia compleja y constante dieléctrica. Aunque las medidas son simples en principio, en la práctica resultan complejas por varias razones. El intervalo de frecuencias de medición puede extenderse encima de varios órdenes de magnitud (en algunos casos a doce órdenes de magnitud). Los valores de la impedancia moderada puede variar por varios órdenes de magnitud en un intervalo de frecuencias de interés (debido a los componentes resistivos y capacitivos del material). El funcionamiento de electrodos, usados para hacer una interface con el material de interés, depende del voltaje DC entre los electrodos y el material. El sistema de medición debe proporcionar y debe controlar este voltaje de DC. Todos estos factores combinados hacen de la medición un desafío.

El primer paso en la interpretación de mediciones de impedancia es el análisis de gráficos en el dominio de la frecuencia. El análisis del gráfico puede llevar a conclusiones sobre la estructura física y sobre los procesos confinados en el material. Los datos pueden presentarse de muchas maneras: gráficos de amplitud y módulo contra frecuencia (espectros) es a menudo muy útil en casos donde el material analizado es principalmente conductivo. En casos principalmente no-conductivos, los espectros de admitancia y constante dieléctrica son más útiles. Si la medición de impedancia tiene propiedades capacitivas en lugar de inductivas, es útil trazar reactancia negativa ($-\text{Im}\{Z\}$) como una función de resistencia ($\text{Re}\{Z\}$) en plano complejo (Nyquist plot).

Otra representación de la impedancia que resulta muy útil son trazos en tres dimensiones (3D), donde la admitancia imaginaria se traza contra la admitancia real y contra el logaritmo de frecuencia (o el logaritmo de admitancia imaginaria se traza contra el logaritmo de

admitancia real y contra el logaritmo de frecuencia). La representación en 3D da una mejor visión de los datos medidos, los errores eventuales de la medición son más fáciles de descubrir y de fácil comprensión.

Para la caracterización completa del material, es necesario estimar parámetros del sistema en función de los datos medidos, normalmente se requiere una estimación del parámetro más fiable y exacto. Los datos de la medición pueden ajustarse al modelo matemático del material usando alguna técnica de ajuste de curvas como "ajuste por mínimos cuadrados no-lineales complejos" [19, 43]. Esta técnica estima parámetros ejemplares. Una vez calculados los parámetros del modelo, es posible determinar parámetros del sistema para la caracterización material.

2.6.2 APLICACIONES DE ESPECTROSCOPÍA DE IMPEDANCIA A LOS TEJIDOS BIOLÓGICOS

Una cantidad significativa de investigación se ha realizado para identificar propiedades eléctricas fundamentales de tejidos para caracterizarlos. La conclusión principal es que la impedancia depende de numerosos factores como la estructura interior del material biológico, la concentración de iones, la cantidad del agua, la geometría y el volumen de material biológico, los procesos fisiológicos, la temperatura de la muestra, el tipo de medida, y el tipo de electrodos aplicados.

La aplicación de los principios de espectroscopía de impedancia mejora grandemente la caracterización de materiales biológicos, así como proporciona información reelevante acerca de la estructura del tejido [44]. Las medidas de espectroscopía de impedancia son más completas que sólo medidas de impedancia porque la impedancia está medida en numerosas frecuencias y los datos se ajustan en el modelo matemático característico del material medido. La

espectroscopía de impedancia nos permite seleccionar frecuencias de la magnitud en que la impedancia del material está principalmente influenciada por mecanismos de relajación de interés, así, parámetros específicos para esa relajación pueden extraerse.

Un trabajo importante en la caracterización y el modelo matemático del tejido ha sido realizado por McRae y su grupo [45, 46]. Ellos estaban investigando las características de impedancia de tumores del ratón, durante cambios progresivos del tejido inducidos por hipertermia. Otro grupo dirigido por Bao [47] aplicó la espectroscopía de impedancia a la caracterización y modelación matemática de eritrocitos humanos.

Puede usarse espectroscopía de impedancia para supervisar cambios de volumen de partes del cuerpo [48, 49]. La impedancia del tejido a frecuencias bajas sólo es influenciada por el flujo extracelular, mientras la impedancia del tejido a frecuencias altas es influenciada por el flujo intercelular y extracelular. Pueden usarse parámetros de impedancia a frecuencias altas y bajas para estimar la proporción entre, volúmenes de fluido extracelular e intracelular.

Ristic y Kun [50] proponen la espectroscopía de impedancia para monitoreo de isquemia en tejidos superficiales implantados y reconstruidos en cirugía plástica y reconstructiva.

2.7 PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE TEJIDOS

Los tejidos biológicos conducen corriente eléctrica por medios iónicos usando iones como portadores de carga predominante. Las propiedades eléctricas más comunes para la caracterización del tejido son: impedancia eléctrica (Z), admitancia (Y), módulo (M) y la constante dieléctrica (ϵ):

$$Z = R + jX$$

$$Y = G + jC = 1/Z$$

donde:

R es la resistencia DC del tejido;

X es la reactancia del tejido;

G es la conductancia DC de tejido;

C es la susceptancia de tejido;

Cc es la capacitancia de la célula vacía.

Algunas investigaciones se han realizado para determinar las propiedades eléctricas de tejidos biológicos. La mayoría de los trabajos están relacionados con las propiedades eléctricas "pasivas". Para mediciones a estímulos de intensidades bajas la ley del Ohm es válida. Para mediciones con estímulos de intensidades altas las propiedades eléctricas de los tejidos llegan a ser función de la densidad de la corriente, es decir su respuesta se vuelve no lineal. No se han publicado muchos trabajos acerca de la limitación de linealidad del tejido biológico. El umbral de linealidad depende del sistema específico y no puede declararse con precisión. Generalmente, depende de la frecuencia del estímulo y podemos decir que el tejido tiene características eléctricas lineales a densidades de corriente de excitación mas baja que $1\text{mA}/\text{cm}^2$ a 10 Hz.

2.7.1 DISPERSIÓN DEL TEJIDO.-

Las características eléctricas de los tejidos biológicos dependen de la frecuencia. Tres regiones de dispersión (α , β y γ) pueden verse, cada una representa un mecanismo de relajación separado [51]. Una curva similar puede dibujarse para impedancia o resistencia.

α -dispersión: la dispersión α aparece a frecuencias bajas (1 KHz y menores) depende de muchos factores fisiológicos, como las concentraciones de electrolitos en el tejido. Se cree que los mecanismos por los que esta influenciado son los siguientes tres:

- 1.- El mecanismo "gating", la membrana de la célula puede tener cierto "agujero" responsable del intercambio iónico entre el interior y el exterior.
- 2.- Estructura de la membrana celular, la membrana puede consistir en por lo menos dos capas de electores moleculares diferentes: lípidos y proteínas.
- 3.- Conductancia superficial, hay una atmósfera iónica alrededor de células que pueden causar el proceso de relajación.

La dispersión α es muy difícil de medir en el tejido muscular que sucede a frecuencias muy bajas (típicamente <10 Hz), y el cambio en impedancia es menor de 1 - 2%.

β -dispersión: la dispersión β está presente en frecuencias sobre la región de la dispersión α (sobre 1 kHz). Esta conducta de dispersión es causada por la estructura celular del tejido, y sus constantes dieléctricas altas a frecuencias bajas son causadas por las membranas de la célula. Es relativamente fácil de medir en tejido muscular, su frecuencia central está entre 10 KHz y 50 KHz y el cambio en impedancia es del 40-60%.

γ -dispersión: la dispersión γ aparece a frecuencias muy altas (mayores a 100 MHz). En estas frecuencias, las propiedades eléctricas de tejido están determinadas por su contenido de agua, electrolitos y las proteínas. La conductancia del tejido aumenta rápidamente sobre 1 GHz y la constante dieléctrica disminuye a 3 GHz. Ambos efectos son debidos a la conducta de alta frecuencia del

agua. Es muy difícil realizar mediciones exactas en vivo de impedancia a estas frecuencias tan altas.

La mayoría de las investigaciones en esta área se han realizado para determinar las propiedades eléctricas del tejido *in situ*. El comportamiento de las dispersiones α y β en relación con el tiempo, después de un ataque de isquemia, han sido investigados [51] y se derivaron algunas conclusiones:

- 1.- Después de los cambios iniciales debido a la isquemia, la conductividad del tejido es dependiente del tiempo durante las primeras veinticuatro horas después de la obtención de la muestra de tejido. Posteriormente la conductividad empieza a incrementarse hasta que ocurre un colapso casi completo de la estructura celular del tejido.
- 2.- La resistencia a frecuencias altas (mayores a aquellas de la región de dispersión β) no es muy significativa para la isquemia y la posterior degradación y muerte del tejido. Esta independencia se debe a la condición de las membranas celulares en la cual los flujos intracelular y extracelular se igualan casi por completo debido a su comparable fuerza iónica.
- 3.- Los pequeños cambios dependientes del tiempo en la resistencia a altas frecuencias indican una diferencia pequeña entre los valores de resistencia interna y externa, los cuales no pueden ser mantenidos durante el rompimiento de las células.
- 4.- En el tejido, la dispersión α termina más rápido que la dispersión β . Además, la dispersión α depende estrechamente de las condiciones bajo las cuales se conserva la muestra.

La dispersión α es más sensible que la dispersión β en varios procesos fisiológicos, como consecuencia de los diferentes mecanismos de relajamiento. Por ello, la dispersión β es más

adecuada para determinar las propiedades eléctricas del tejido isquémico.

Log ϵ

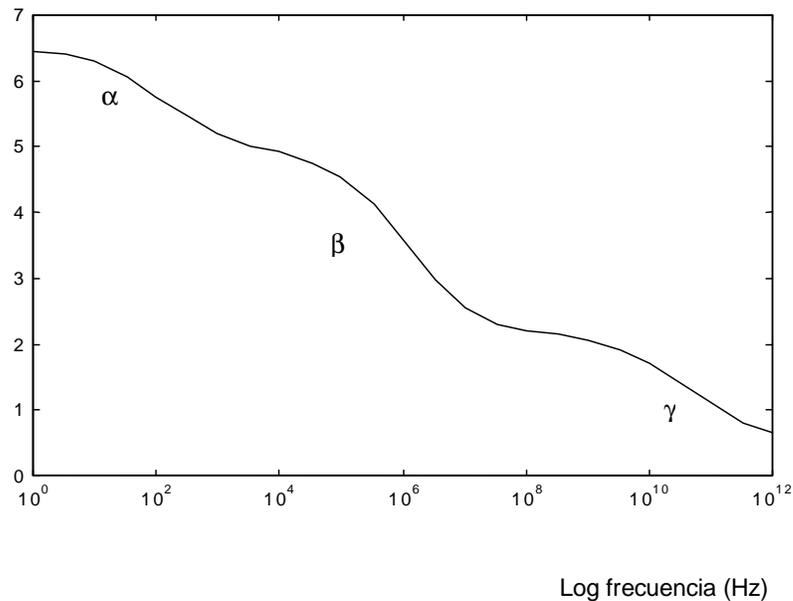


FIGURA 2.5 Típica constante dieléctrica del tejido muscular como función de la frecuencia. Se identifican tres etapas principales de decaimiento, denominadas respectivamente dispersión α , β , y γ . Reproducido y traducido de Ackman J y Casas O [52, 53].

2.7.2 MODELO ELÉCTRICO MACROSCÓPICO DEL TEJIDO.

Se han establecido algunos algoritmos básicos para analizar las propiedades eléctricas del tejido a partir de las mediciones experimentales de sus propiedades. Las mediciones de impedancia compleja de tejidos muestran un único comportamiento cuando la reactancia en serie equivalente del tejido se grafica en el plano de impedancia compleja como una función de la resistencia en serie equivalente (ver figura 2.6). Esta gráfica tiene la forma de un *rizo*, el cual, es el arco menor de un círculo cuyo centro se mantiene por

debajo del eje real de la impedancia. Tiene un cruce de frecuencia en R_0 y otro cruce de frecuencia en infinito R_∞ . La depresión en el centro del arco por debajo del eje real se expresa en términos de un ángulo $\alpha\pi/2$.

Varios experimentos han demostrado que la concordancia de los datos experimentales con el diagrama circular es excelente y que la reproducibilidad de los datos obtenidos para diversos tejidos también es muy buena [51].

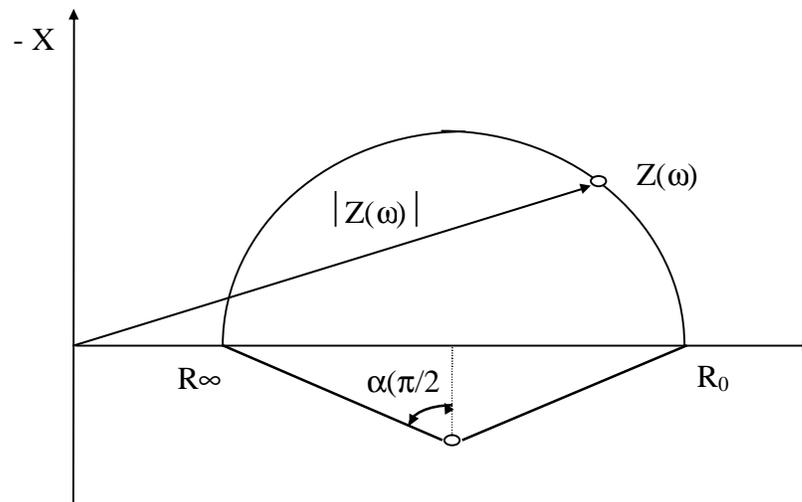


FIGURA 2.6 Grafica típica de reactancia negativa tisular (-X) contra resistencia tisular (R). La impedancia compleja del tejido biológico a todas las frecuencias, tiene la forma de un rizo en el que las frecuencias crecen de derecha a izquierda. R_0 es la resistencia a frecuencia cero y R_∞ es la resistencia a frecuencia infinita. La depresión del centro del arco se expresa como un ángulo $\alpha\pi/2$. Reproducido y traducido de Ackman J y Casas O [52, 53].

Cole y Cole propusieron una expresión empírica para modelar la impedancia [54, 55]:

$$\epsilon = \epsilon_\infty + [\epsilon_0 - \epsilon_\infty] / [1 + (j\omega\tau_0)^{(1-\alpha)}] \quad (1)$$

$$Z = R + jX = R_\infty + [R_0 - R_\infty] / [1 + (j\omega\tau_0)^\alpha] \quad (2)$$

donde τ_0 es la constante de tiempo característica ϵ representa la constante dieléctrica y T el período. Estas expresiones tienen un gran parecido con un circuito RC en paralelo. El parámetro que los diferencia

es α . Para circuitos eléctricos RC, $\alpha=1$, pero para tejidos biológicos α tiene un valor de 0.7. Esto causa que el centro del círculo de la figura 2.5 se mueva hacia abajo del eje real. Se han desarrollado varias hipótesis para explicar este comportamiento de la impedancia [51, 55], ninguna teoría ha sido aceptada en forma unánime. La explicación mayormente aceptada asume que la impedancia de la membrana celular tiene un ángulo de fase constante. Así, muchas membranas celulares podrían representarse por una combinación de capacitancia y resistencia dependientes de la frecuencia. Los datos experimentales muestran que el ángulo de fase de esta combinación capacitancia-resistencia variable permanece mas o menos constante sobre un amplio intervalo de frecuencia. De acuerdo con esta teoría, las membranas vivas tendrían que ser consideradas como dieléctricos pasivos no conductivos.

2.7.3 CARACTERÍSTICAS ELÉCTRICAS DEL TEJIDO ISQUÉMICO

Las investigaciones de las propiedades eléctricas del tejido isquémico presentadas en la literatura pueden dividirse en dos categorías: estudios de propiedades del tejido con *isquemia inducida* [56, 57] y estudios de las propiedades del tejido *postmortem* [59]. Pocos pertenecen a la primera categoría, estos se llevaron a cabo principalmente sobre músculos cardíacos y tejidos cerebrales. En todos los trabajos, las mediciones de impedancia se hicieron para determinar la resistencia intracelular y extracelular en el tejido con perfusión controlada o con oxigenación sanguínea controlada. Las mediciones se hicieron de 20 a 30 minutos después de que la isquemia/hipoxia se indujo.

Basado en el análisis de la literatura, Kun [50] organizó las consecuencias de un corte en la perfusión del tejido muscular en el siguiente orden:

- 1.- Si el corte de perfusión es debido a oclusiones en el tejido cardíaco, la resistividad extracelular se incrementa casi de

inmediato en un 30% gracias a la caída en el volumen intravascular [57].

- 2.- El cese de perfusión produce hipoxia, falta de glucosa y falta de descarga extracelular, con una consecuente acumulación de productos metabólicos e iones, es decir, produce un incremento en la osmolaridad extracelular. Después de aproximadamente 5 minutos, la resistencia extracelular del tejido cardíaco se incrementa gradualmente. Después de 20 minutos alcanza un nivel del 70% por encima de los valores previos a la oclusión [25].
- 3.- Durante la isquemia los procesos de oxidación normales se interrumpen, momentáneamente se estimula la glicólisis y subsecuentemente se bloquea mientras se decremента el pH intracelular [58].
- 4.- Los procesos metabólicos anaeróbicos intracelulares causan nuevos productos osmóticos por conversión metabólica de moléculas de menor osmolaridad, más grandes y de menor actividad (conversión de glicógeno en lactato e hidrólisis de componentes de fosfato de mayor energía). En 45 o 60 minutos, esto produce un rápido incremento en la osmolaridad del tejido de aproximadamente 35 mOsm/kg, y produce un hinchamiento de la célula [50]. Los procesos anaeróbicos inducen un decremento constante y continuo del pH del tejido durante por lo menos 25 horas (como se determinó en estudios postmortem [59]).
- 5.- El agotamiento de fuentes de energía y la falla en los mecanismos de transporte activo de la membrana producen el equilibrio de pequeñas moléculas (Na^+ , K^+ y Cl^-) en la membrana celular. Las células poseen altas concentraciones de proteína, por lo que sufren de hinchamiento osmótico coloidal adicional.
- 6.- El descenso del pH decremента la resistividad del citoplasma, e induce desacoplamiento celular, un incremento significativo en la

resistividad de la membrana. El hinchamiento celular y el desacoplamiento producen un incremento gradual de la resistividad intracelular equivalente, la cual comienza aproximadamente 10 minutos después del cese de perfusión [57].

- 7.- Estudios de isquemia en tejido cerebral felino (por oclusión arterial en el cerebro medio), muestran que la resistencia extracelular se incrementó continuamente durante los 30 minutos que duraron los experimentos. La resistencia intracelular muestra un decremento constante más lento [60].
- 8.- La inflamación celular es causada por la transferencia de agua del tejido adyacente no isquémico y a través de rutas venosas.
- 9.- Estudios sobre hipoxia en ventrículos vacunos [58] mostraron que después de 30 minutos de esta condición el espacio extracelular se incrementó en 17%, el espacio intracelular en 15%, y la resistividad intracelular en 17%.
- 10.-La secuencia descrita produce un 300% de incremento en la resistividad del tejido cardíaco canino, 2.5 horas después de una oclusión arterial a una frecuencia de 5 kHz.
- 11.-Estudios postmortem [59] muestran que a partir del ataque de isquemia (debido al fallecimiento) se presenta un incremento transitorio en la resistividad del tejido, el cual dura de 2 a 8 horas. Después de este período, la resistividad disminuye.
- 12.-Estudios sobre hipoxia en ventrículos vacunos utilizando soluciones sin glucosa muestran que la resistencia longitudinal interna se incrementa en promedio un 171% después de 30 minutos, y un 300% después de 60 minutos.

CAPÍTULO 3

SISTEMA DE ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA

3.1 PRINCIPIOS BÁSICOS DE OPERACIÓN Y DISEÑO

El objetivo general de esta investigación es validar el uso de la espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica para guiar la terapia de reanimación en un modelo de choque séptico inducido en cerdo. En este capítulo se describen los principios básicos de operación y diseño del espectrómetro de impedancia prototipo utilizado. La información que se presenta en este capítulo es producto de la tesis de Maestría-Doctorado de Othman S. [21], coautor del desarrollo del espectrómetro de impedancia prototipo desarrollado y mejorado por INNOVAMÉDICA S.A. DE C.V. Primero se discuten y comparan las diferentes técnicas de medición de impedancia, subrayando ciertas especificaciones que deben cumplirse. Segundo se discuten los conceptos básicos de operación del instrumento y se explica su estructura. Tercero se presenta en detalle el diseño del hardware y software del espectrómetro prototipo. Finalmente se describe el diseño de la sonda nasogástrica (Interfase espectrómetro-tejido).

Existen dos técnicas básicas para medir la impedancia en el tejido biológico: la *técnica de puente* y el *detector sensible a la fase* [21]. Tradicionalmente los métodos de puente han sido los más usados. Su ventaja es la precisión y la alta resolución de sus mediciones. Las mediciones requieren de mucho tiempo, lo cual es un problema durante el trabajo *in vivo* en donde los cambios en la impedancia del tejido con el tiempo dependen de los procesos fisiológicos del tejido. Desarrollos recientes en los diseños de sistemas de puente han disminuido el tiempo requerido para las mediciones, pero a cambio de una disminución en la precisión. El diseño del espectrómetro utilizado en este trabajo se basa en la técnica del detector de fase por las siguientes razones:

- Capacidad de realizar mediciones precisas dentro de un ancho de banda determinado 100 Hz a 1 MHz.
- Capacidad de hacer mediciones rápidas en forma automática.
- Simplicidad en su diseño y operación.

Los dos métodos mencionados pueden medir la impedancia del tejido empleando sistemas de dos o cuatro electrodos. En el sistema de dos electrodos una señal de excitación de onda sinusoidal (ya sea de corriente o voltaje) se aplica al tejido a través de ambos electrodos. El sistema mide la corriente que pasa a través del tejido a los electrodos. La impedancia se define como el cociente entre el voltaje medido y la corriente. Esta impedancia es la suma de la impedancia del tejido entre los electrodos y la impedancia de las interfaces electrodo-tejido lo cual representa un error de medición.

Para evitar este error se utiliza el sistema de cuatro electrodos (figura 3.1)

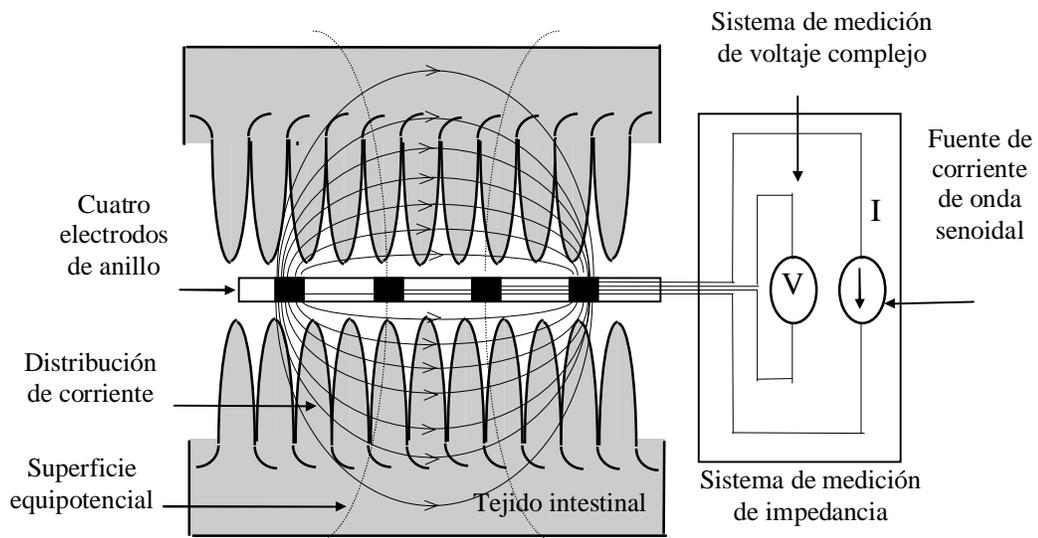


FIGURA 3.1. Sistema de cuatro electrodos para medición de impedancia compleja del tejido. La fuente de corriente produce una excitación sinusoidal constante en el tejido a través de los dos electrodos exteriores. Las mediciones complejas de voltaje se realizan mediante los dos electrodos interiores.

En este sistema los electrodos exteriores inyectan una corriente de excitación en el tejido. La corriente a su vez genera un voltaje que es medido por los electrodos interiores. La impedancia de entrada del sistema de medición de voltaje debe ser de varios órdenes de magnitud mayor que la impedancia del tejido medido y que aquella de la interfase electrodo-tejido. De esta manera toda la corriente inyectada pasa al tejido, solamente una proporción despreciable pasa a los electrodos interiores y éstos no cambian la distribución de corriente. Además, el voltaje de la interfase electrodo-tejido para los electrodos interiores es despreciable y el voltaje medido es igual al voltaje en el tejido. La impedancia total (definida como el voltaje medido entre la corriente inyectada) representa la impedancia del tejido únicamente.

Los sistemas de medición de impedancia pueden inyectar corriente al tejido mediante una fuente de voltaje o de corriente. En el sistema empleado se utiliza una fuente de corriente ya que una fuente de voltaje no es conveniente para los tejidos biológicos por las siguientes razones:

- La corriente de excitación depende de la impedancia del tejido y no es fácil de controlarla si se utiliza una fuente de voltaje.
- La densidad de corriente de excitación debe estar en un valor específico menor a 1 mA/cm^2 para mantener la impedancia del tejido en un intervalo real.
- Una densidad de corriente alta puede inducir potenciales de acción en las células del tejido los cuales pueden causar contracciones e interferir con la medición de la impedancia

La corriente de excitación aplicada se distribuye en el tejido siguiendo la ley de Ohm y forma superficies equipotenciales (figura 3.2). Cada electrodo se encuentra a un potencial dado y depende de la posición de los electrodos, la distribución de corriente en el tejido y las características eléctricas y geométricas de éste. Los dos electrodos interiores miden el voltaje en el tejido entre las dos superficies equipotenciales correspondientes. La

impedancia medida es igual al voltaje entre los dos electrodos interiores dividido entre la corriente aplicada. La impedancia del tejido definida de esta forma corresponde a un volumen de tejido con límites definidos por las superficies equipotenciales (área sombrada en la figura 3.2).

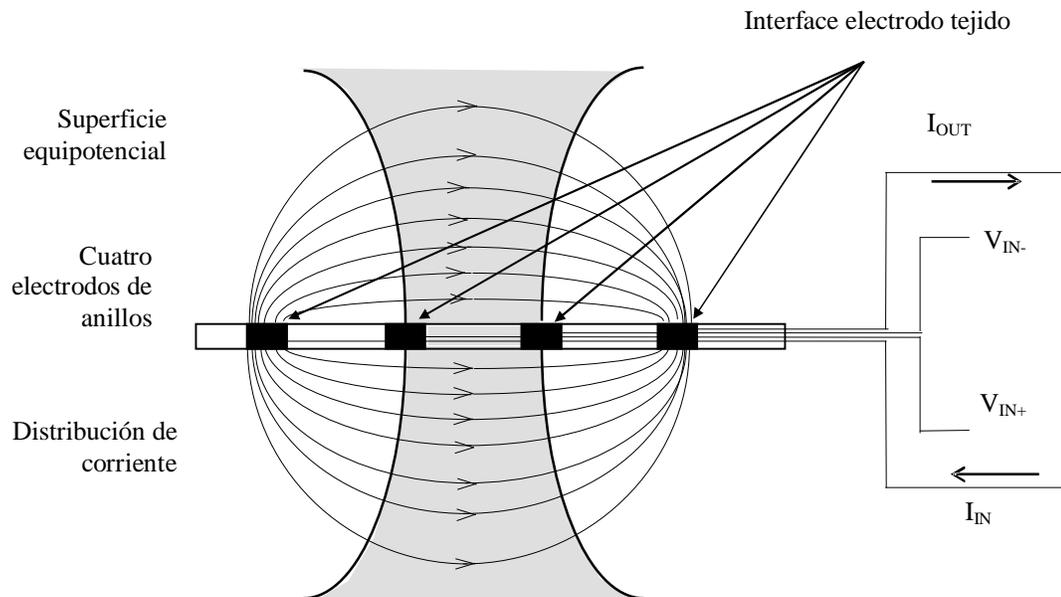


FIGURA 3.2. Sistema de medición de impedancia del tejido con cuatro electrodos. La corriente de excitación pasa al tejido en la interfase electrodo-tejido y se distribuye de forma homogénea. La corriente al pasar al tejido forma superficies equipotenciales. La impedancia del tejido definida como $(V_{IN+} - V_{IN-})/I_{OUT}$ es la impedancia del volumen del tejido representada por el área sombrada.

3.2 DISEÑO GENERAL DEL SISTEMA

Para realizar mediciones de impedancia compleja en un tejido, se diseñó, construyó y mejoró un instrumento prototipo, el cual puede medir la impedancia compleja del tejido a frecuencias arbitrarias desde 100 Hz hasta 1 MHz. Este instrumento se compone de tres partes principales: La primera parte es la correspondiente al instrumento por sí mismo

(espectrómetro), la segunda parte es la que corresponde al control y se basa en una computadora personal. La tercera y última parte corresponde al sensor: sonda de cuatro electrodos que será tratada en el capítulo 4. La primera parte del instrumento inyecta una corriente al tejido y mide la impedancia compleja que este presenta sobre un rango de frecuencias específico. La computadora personal controla las operaciones del instrumento tales como el rango de frecuencias de operación, la captura de datos y su almacenamiento así como el procesamiento de éstos. El sistema de cuatro electrodos inyecta una corriente de excitación constante en el tejido. La corriente a su vez genera un voltaje, éste es medido por los electrodos interiores.

3.2.1 Módulos que componen el espectrómetro de impedancia.

Un diagrama a bloques del espectro se presenta en la figura 3.3. El espectrómetro puede ser dividido físicamente en seis módulos:

Módulo fuente de corriente, módulo medición de corriente, módulo mezcladores, módulo comunicación y adquisición de datos, módulo electrodos y el módulo fuente de poder.

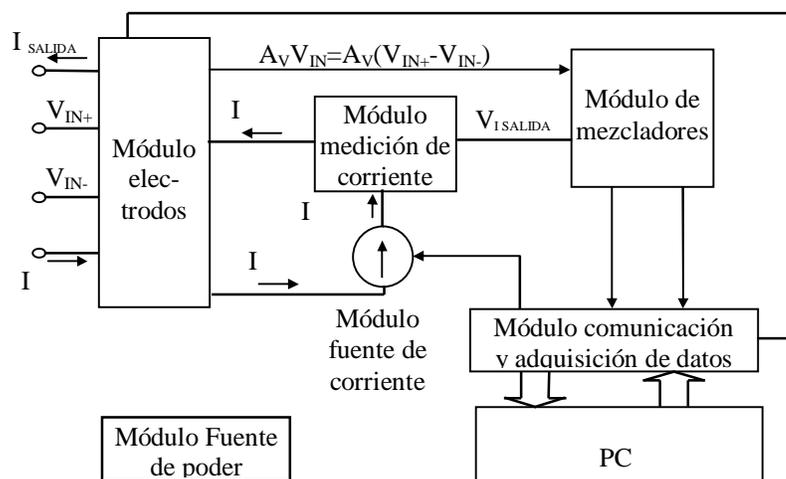


FIGURA 3.3. Diagrama a bloques del espectrómetro de impedancia prototipo utilizado.

3.2.2 Descripción general de la operación del espectrómetro de impedancia.

El sensor de medición contiene cuatro electrodos que sirven como interfase con el tejido (figura 3.1). Los electrodos exteriores se utilizan para inyectar una corriente de excitación (la cual llamaremos *corriente de salida*) y los interiores para medir el voltaje en el tejido (que a su vez denominaremos como *voltaje de entrada*). El sistema de electrodos tiene que ser de tamaño adecuado a la aplicación, ligero, fácil de conectar al tejido, y puede poseer electrodos intercambiables. El sistema de electrodos se conecta al módulo instrumental por medio de un cable coaxial blindado de longitud dependiente de la aplicación. La parte instrumental del espectrómetro realiza varias funciones. Primero, genera la corriente de salida empleando el módulo de la fuente de corriente. La corriente tiene una forma de onda senoidal de frecuencia arbitraria con mínima distorsión armónica. Su frecuencia se controla por medio de la computadora personal. La corriente de salida generada se vuelve a medir como referencia por medio del módulo de medición de corriente. Este módulo cambia la corriente de salida a voltaje (que llamaremos *voltaje de corriente*) por medio de una resistencia. El voltaje así generado se amplifica mediante un amplificador de instrumentación (A_c), se modula en el bloque de modulación y se captura por medio del módulo de adquisición de datos (figura 3.3). La corriente de salida pasa por este módulo sin modificación alguna. Por último la corriente de salida pasa por medio del cable blindado al sistema de electrodos y se inyecta en el tejido (figura 3.4). El voltaje de entrada así generado (entre los electrodos) se amplifica mediante un amplificador diferencial de instrumentación (A_v) y posteriormente pasa al módulo de modulación y al de adquisición de datos

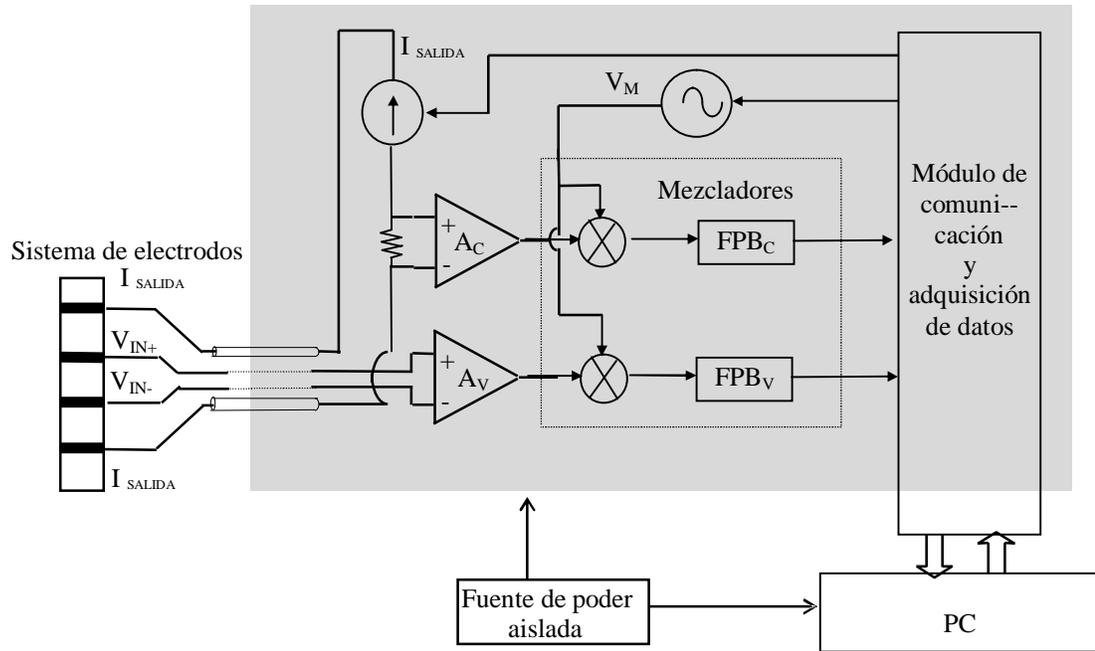


FIGURA 3.4 Diagrama a bloques mas detallado. El sistema de electrodos hace la interfase con el tejido inyectando una corriente de excitación y midiendo el voltaje correspondiente del tejido. El amplificador A_c procesa el voltaje medido se digitaliza y se envía a la PC.

3.2.3 Recuperación de datos por modulación y demodulación sincrona.

Ambas señales de medición de corriente, el voltaje de referencia v_r y el voltaje del tejido v_c , se generan a partir de la misma corriente i_c , descrita por:

$$i_c = I_c \cos(\omega_c t) \quad (1)$$

en donde I_c es el valor pico de la corriente y ω_c es su frecuencia. El voltaje de carga del tejido se genera al pasar i_c a través de la impedancia del tejido z_c , la cual puede ser compleja, y que puede representarse como :

$$z_c = Z_{cr} + jZ_{cim} \quad (2)$$

donde Z_{cr} y Z_{cim} son las componentes real e imaginaria respectivamente. Por otro lado, también podemos describir la impedancia en términos de su amplitud Z_c y fase θ como sigue:

$$z_c = Z_c \angle \theta \quad (3)$$

donde:

$$Z_c^2 = Z_{cr}^2 + Z_{cim}^2 \quad (4)$$

$$\theta = \arctan (Z_{cim} / Z_{cr}) \quad (5)$$

y el voltaje de salida del tejido está dado por:

$$v_c = V_c \cos (\omega_c t + \theta) \quad (6)$$

Donde:

$$V_c = I_c Z_c \quad (7)$$

corresponde al valor pico de la señal del tejido y θ es la fase generada por la impedancia compleja del tejido.

La señal de medición de corriente de referencia se genera haciendo pasar la corriente i_c en la impedancia de referencia z_r , la cual es puramente resistiva:

$$z_r = Z_r \quad (8)$$

y el voltaje así generado se describe como:

$$v_r = V_r \cos (\omega_c t) \quad (9)$$

donde:

$$V_r = Z_r I_c \quad (10)$$

es el valor pico de la señal de referencia. Este voltaje se encuentra en fase con la corriente dado que se genera mediante una impedancia real.

Las señales de voltaje descritas se modulan en amplitud con una ganancia proporcional a la impedancia del tejido y la referencia respectivamente. La ganancia correspondiente al tejido puede variar con el tiempo debido a los cambios en la impedancia con el tiempo y los diferentes estados biológicos y daños a los que ha sido expuesto. Es precisamente la detección de éstos la función principal del instrumento prototipo utilizado. Por otro lado, la señal de referencia

es constante en todas las mediciones y no tiene fase, por lo que la fase generada por el componente complejo de la impedancia del tejido refleja los cambios en ésta. Estos cambios serán transmitidos al espectrómetro de impedancia por medio de voltajes modulados en amplitud con una ganancia proporcional a ellos.

En la etapa siguiente es necesario detectar dichos cambios en los voltajes para poder cuantificarlos y analizarlos, primero se demodulan de forma síncrona. Este proceso consiste en un detector que multiplica las señales moduladas en amplitud por otra señal edm de frecuencia ω_m , una frecuencia demoduladora. Esta corresponde a una frecuencia que mantiene siempre una diferencia fija con la portadora original ω_c . Este proceso es diferente que el proceso de demodulación clásico, y se basa en un nuevo método descrito por Kun y sus colaboradores [50]. Este método se basa en mantener la diferencia entre la frecuencia de la señal de voltaje del tejido ω_c y la frecuencia de señal demoduladora ω_m constante sobre todo el intervalo del espectro de frecuencias. Ésto se realiza gracias a la generación digital de señales a frecuencias precisas mediante el circuito integrado AD7008 de marca Analog Devices. En esta aplicación se utilizan dos de estos demoduladores síncronos idénticos en estructura, ganancia y frecuencia demoduladora. Matemáticamente podemos describir el proceso de la siguiente forma. Las dos entradas del primer multiplicador son v_c y e_m , dados por:

$$v_c = V_c \cos(\omega_c t + \theta) \quad (11)$$

$$e_m = E_m \cos \omega_m t \quad (12)$$

El voltaje de salida v_{Acm} es el producto de estos dos voltajes,

$$v_{Acm} = v_c e_m = V_c E_m [\cos(\omega_c t + \theta) \cos \omega_m t] \quad (13)$$

$$v_{Acm} = V_{Acm} \left\{ \frac{1}{2} [\cos((\omega_c + \omega_m)t + \theta) + \cos((\omega_c - \omega_m)t + \theta)] \right\} \quad (14)$$

donde:

$$V_{Acm} = V_c E_m. \quad (15)$$

Aquí, θ corresponde a la fase entre los dos canales de demodulación y se refleja en las dos bandas laterales, la de suma $[(\omega_c + \omega_m)t + \theta]$ y diferencia $[(\omega_c - \omega_m)t + \theta]$.

Las dos entradas del segundo multiplicador son v_r y e_m , dados por :

$$v_r = V_r \cos(\omega_c t) \quad (16)$$

$$e_m = E_m \cos \omega_m t \quad (17)$$

El voltaje de salida v_{Arm} como en el caso anterior, también es el producto de los dos voltajes:

$$v_{Arm} = v_r e_m = V_r E_m \cos \omega_c t \cos \omega_m t \quad (18)$$

$$v_{Arm} = V_{Acm} \left\{ \frac{1}{2} [\cos(\omega_c + \omega_m)t + \cos(\omega_c - \omega_m)t] \right\} \quad (19)$$

donde:

$$V_{Acm} = V_r E_m. \quad (20)$$

y contiene dos bandas laterales, de suma $(\omega_c + \omega_m)$ y diferencia $(\omega_c - \omega_m)$. Denominando como $\omega_F = \omega_c - \omega_m$ a la diferencia de frecuencia entre las salidas de los demoduladores, se construyen dos filtros pasabanda con una frecuencia central de la banda paso de ω_F .

Pasando cada una de las señales por un filtro obtendremos únicamente la componente diferencial, expresada como:

$$e_{Amc} = E_{Acm} \cos((\omega_c - \omega_m)t + \theta) = E_{Acm} \cos(\omega_F t + \theta) \quad (21)$$

$$e_{Arm} = E_{Arm} \cos(\omega_c - \omega_m)t = E_{Arm} \cos(\omega_F t) \quad (22)$$

donde:

e_{Amc} es la señal de información de impedancia del tejido obtenida a las salida del primer filtro y e_{Arm} es la señal de referencia. Como se muestra en las ecuaciones (21) y (22), la fase entre las dos señales de salida de los filtros es la misma fase que se generó en la impedancia del tejido tomando en cuenta que la carga de referencia es únicamente resistiva.

Para nuestra aplicación se escogió una frecuencia de diferencia ωF de 100 Hz. Siempre que se varía el valor de la frecuencia de la corriente inyectada ωc en el sistema de la sonda de cuatro electrodos debe cambiarse la frecuencia demoduladora para mantener la diferencia $\omega F = \omega c - \omega m$ constante (100 Hz) y fija en todo el intervalo de frecuencias del espectro usando los circuitos integrados AD7008 (generadores de funciones) que generan señales con frecuencias determinadas digitalmente.

3.2.4 Captura y digitalización de datos.

Como la señal senoidal de corriente de salida v_r , y la señal del tejido v_c son generadas por la misma corriente y bajo las mismas condiciones, nos permite aplicar una técnica conocida como muestreo sincronizado en el proceso de adquisición de datos. Esta técnica se basa en el principio de sincronía entre la frecuencia de muestreo y la frecuencia de la señal de onda senoidal adquirida.

Un ejemplo de como el muestreo sincronizado puede utilizarse para medir la amplitud y fase de la señal senoidal debida a la impedancia compleja del tejido. Para evaluar los parámetros, el sistema necesita adquirir las muestras de las dos señales en el tiempo t , muestra de cada señal en forma frecuente, asegurando mantener sus relaciones con el tiempo.

La definición de una secuencia periódica con período T_0 . es:

$$s(t) = s(t + T_0) \text{ para toda } t \quad (23)$$

si el período de muestreo es T , entonces:

$$s[n] = s(nT) = s(nT + T_0) \text{ para toda } n \quad (24)$$

$$nT + T_0 = mT \quad m \text{ entero} \quad (25)$$

y cuando

$$T_0 = NT, \quad m = n + N \quad (26)$$

Así:

$$s[n] = s(nT + NT) = s[(n + N)T] \quad (27)$$

es una secuencia periódica de período N , con N entero.

Por ejemplo, sí:

$$s(t) = \cos(\omega F t) \quad (28)$$

muestreándola con período de muestreo T resulta:

$$S[nT] = \cos(\omega F nT) \quad (29)$$

$$S[n] = \cos(\omega n) \quad (30)$$

$$\text{con, } \omega = \omega F T, \quad (31)$$

si $S[n]$ debe ser periódica entonces:

$$S[n] = S[n + N] \quad (32)$$

para toda n y N entera

$$S[n + N] = \cos(\omega n + \omega N) \quad (33)$$

$$S[n + N] = \cos(\omega n) \cos(\omega N) - \sin(\omega n) \sin(\omega N) \quad (34)$$

con la periodicidad es necesario que:

$$\cos(\omega N) = 1 \text{ y } \sin(\omega N) = 0 \quad (35)$$

por lo tanto:

$$T_0 = NT \quad (36)$$

$$\omega N = 2\pi \quad (37)$$

En este proyecto se pueden describir las secuencias de las señales como:

$$e_{Amc} = EAc_m \cos((\omega_c - \omega_m)t + \theta) = EAc_m \cos(\omega F t + \theta) \quad (38)$$

$$e_{Arm} = EA_r m \cos(\omega_c - \omega_m)t = EA_r m \cos(\omega F t) \quad (39)$$

donde:

$\omega F = (\omega_c - \omega_m)$, y θ es la fase entre estas dos señales,

$$e_{Ac_m}[n] = EAc_m \cos(\omega F nT + \theta[n]) \quad (40)$$

y

$$e_{Ar_m}[n] = EA_r m \cos(\omega F nT) \quad \text{con } \omega = \omega F T \quad (41)$$

$$e_{Ac_m}[n + N] = EAc_m \cos(\omega n + \omega N + \theta[n]) \quad (42)$$

$$e_{Ar_m}[n + N] = EA_r m \cos(\omega n + \omega N) \quad (43)$$

y como $\omega N = 2\pi$, entonces

$$e_{Ac_m}[n] = EAc_m \cos(\omega n + \theta[n]) \quad (44)$$

$$e_{Ar_m}[n] = EA_r m \cos(\omega n) \quad (45)$$

$\theta[n]$ puede ser descrita como $\theta[n] = K T$, donde K es el número mínimo de muestras dentro de dos picos, mínimos o cruces por ceros consecutivos en el tiempo de las dos señales, como está mostrado en la figura 3.5. y para calcular la fase análoga correspondiente:

$$T_0 = NT \quad (46)$$

$$\omega N = 2\pi \quad (47)$$

$$\theta[n] = k T \quad (48)$$

$$\theta = (K/N) * 2\pi \text{ radianes} \quad (49)$$

$$\theta = (K/N) * 360 \text{ grados} \quad (50)$$

y se concluye que como N debe ser entera, $e_{Arm}[n]$ será periódica con período $2\pi / \omega$ siempre y cuando este cociente sea entero.

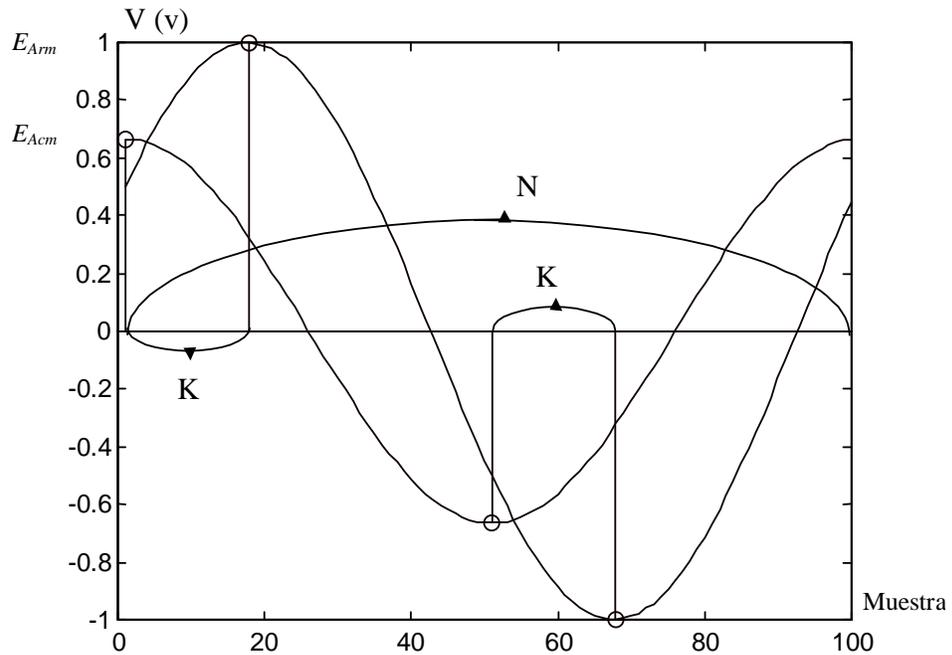


FIGURA 3.5 Las dos señales mostradas tienen el mismo período y una diferencia de fase K . La diferencia de fase se puede calcular como $\theta=(K/N)*360$ grados.

Cuando la ganancia de ambos canales es la misma la amplitud de salida de las dos señales es proporcional a su carga, y como la carga de referencia se conoce ($Z_r = 47 \Omega$ en este caso), con la amplitud de salida de las dos señales se puede calcular la magnitud de la impedancia de carga Z_c :

$$Z_c = E_{ACm} * Z_r / E_{Arm} \quad (51)$$

Al muestrear ambas señales (e_{Am} y e_{Arm}) a la misma frecuencia, las señales digitales de cada parte tendrán un valor proporcional en amplitud y la misma fase en comparación con las señales originales analógicas.

3.3 DISEÑO DEL SOFTWARE DEL ESPECTRÓMETRO PROTOTIPO

El software del espectrómetro fue desarrollado en Visual Basic por INNOVAMÉDICA S.A. de C.V., controla los datos y las tareas del instrumento utilizando instrucciones direccionadas por el puerto serial a un Circuito Integrado Programable (PIC) que se encarga de transferir las intrucciones en funciones específicas al sistema. Las mediciones completas de impedancia consisten en mediciones de voltaje de entrada alternadas con mediciones de corriente de salida para varias frecuencias a lo largo de un rango de interés.

El software se encarga de las siguientes tareas:

- Programa los generadores de funciones basados en el AD7008 para generar señales a una frecuencia determinada.
- Controla la conversión A/D de las señales analógicas de salida correspondientes al tejido y a la referencia.
- Genera una base de datos en Acces que contienen los espectros de frecuencia vinculados al sujeto y al tiempo.
- Almacena estos archivos en el disco duro de la computadora donde se encuentran disponibles para su subsecuente procesamiento.

- Calcula y grafica las amplitudes y fases de cada archivo que corresponde a una frecuencia determinada de las frecuencias del espectro y así para todas las frecuencias.
- Representa la interface con el usuario.
- Despliega las dos señales de salida (la señal del tejido y la de la referencia) a la mayor frecuencia de muestreo.
- Calcula la parte real e imaginaria de la señal del tejido.
- Calcula y grafica el diagrama de Nyquiste.

3.4 INTERFASE ESPECTRÓMETRO-TEJIDO

3.4.1- CRITERIOS DE DISEÑO DE LA SONDA INTERFASE

Una de las consideraciones más importantes de este proyecto, es que el sensor para el monitoreo de impedancia eléctrica gástrica, debe ser una sonda capaz de ser alojada de manera fácil y segura en el estomago vía el esófago. Para diseñar el sensor se consideraron los siguientes criterios:

- 1.- Capacidad para realizar mediciones precisas dentro de un ancho de banda de 1 MHz.
- 2.- Capacidad de hacer mediciones rápidas en forma automática
- 3.- Simplicidad en su diseño y operación.
- 4.- Diseño adecuado para su manejo en el tejido gástrico.
- 5.- Reproducibilidad en los datos registrados.

El diseño de la sonda nasogástrica que empleamos para el desarrollo de este proyecto fue mejorado y patentado por el Dr. Sacristán y la empresa INNOVAMÉDICA S.A. DE C.V. [61].

El diseño se centra en el empleo de cuatro electrodos, los cuales sirven de interfase entre el instrumento y el tejido. Dos electrodos exteriores inyectan una corriente sinusoidal de excitación al tejido. El sistema mide la corriente que pasa al tejido por medio de otro par de electrodos interiores. La impedancia de entrada del sistema de

medición de voltaje debe ser varias órdenes de magnitud mayor que la impedancia del tejido medido y que aquella de la interfase electrodo-tejido. Así, toda la corriente inyectada pasa al tejido, solamente una proporción despreciable pasa a los electrodos interiores y éstos no cambian la distribución de corriente. Además, el voltaje de la interfase electrodo-tejido para los electrodos interiores es despreciable y el voltaje medido es igual al voltaje en el tejido. La impedancia total (definida como el cociente entre el voltaje medido y la corriente inyectada) representa la impedancia del tejido únicamente.

3.4.2- CONSTRUCCIÓN DE LA SONDA INTERFASE.

Los electrodos fueron maquinados en plata, el diseño y dimensiones se muestra en la figura 3.5. El material que se utilizó para armar la sonda sobre la que se colocaron los electrodos fue manguera flexible TYGON, tal como se muestra en la figura 3.6.

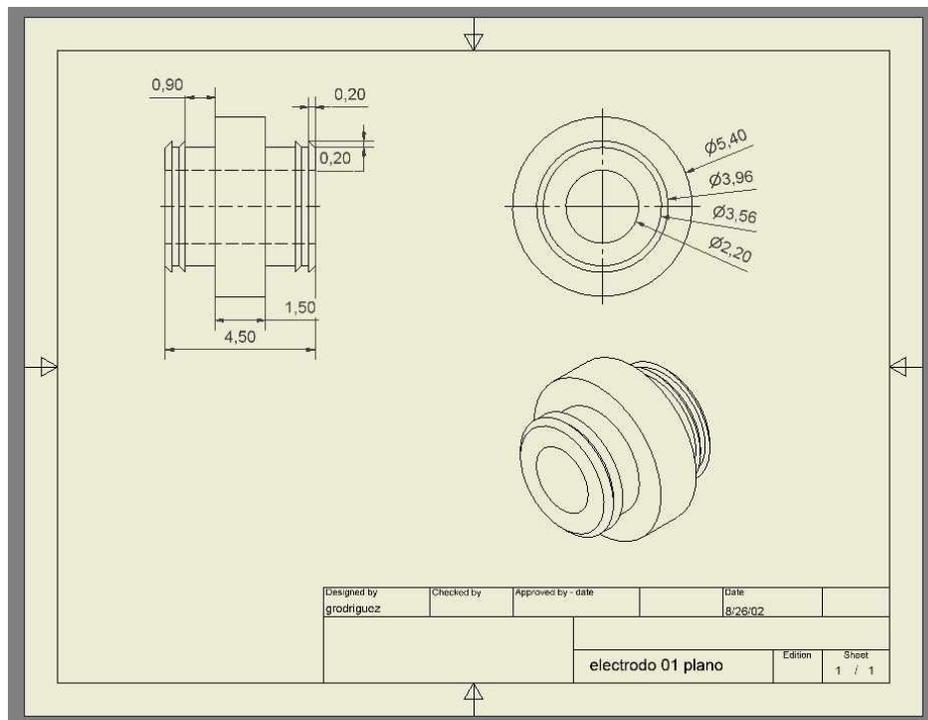


FIGURA 3.5 Diseño de los electrodos de plata utilizados en la construcción de las sondas intestinales para el monitoreo de impedancia. *Reproducido con autorización de INNOVAMEDICA S.A. DE C.V.*

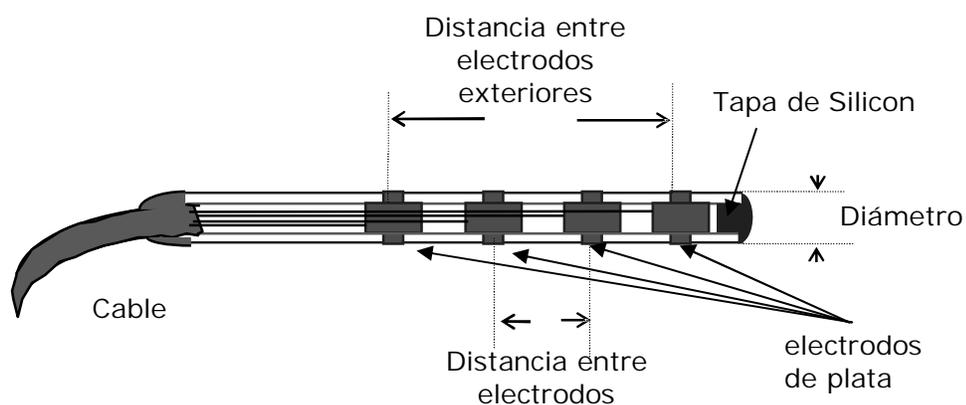


FIGURA 3.6 Diseño final de la sonda intestinal con cuatro electrodos montados en tubo flexible tygon. La distancia entre electrodos es de 4 mm, la distancia entre electrodos exteriores es de 12 mm, el diámetro es de 5.4mm.

Con el objetivo de realizar un adecuado intercambio eléctrico-iónico en la interfase electrodo-tejido, se depositó una capa de cloruro de plata (AgCl) en la superficie de los electrodos mediante una reacción óxido-reducción (REDOX) en ácido clorhídrico (HCl) al 10%. (figura 3.7). Se utilizaron 5V durante 1 minuto de reacción.

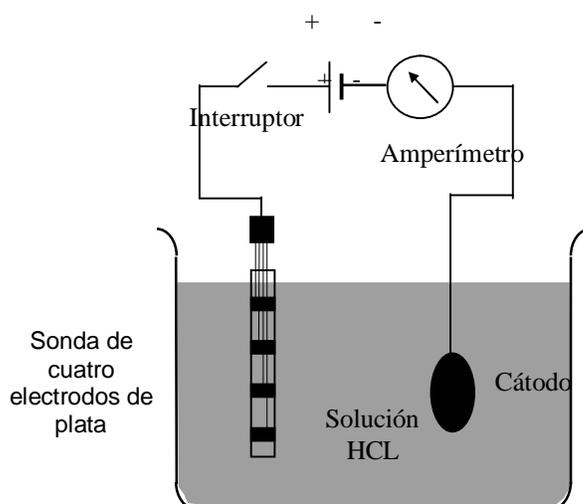


FIGURA 3.7 Diagrama del sistema usado para depositar una capa de AgCl sobre la superficie de los cuatro electrodos de plata de la sonda.

CAPÍTULO 4

MATERIALES Y MÉTODOS DEL ESTUDIO EXPERIMENTAL IN VIVO

4.1.- PROTOCOLO EXPERIMENTAL.

4.1.1.- JUSTIFICACIÓN DEL PROTOCOLO EXPERIMENTAL

La etapa experimental que se diseñó consiste en experimentos *in vivo* en un modelo de choque séptico inducido en cerdo mediante infusión de LPS por línea venosa. Este modelo ha sido muy bien caracterizado, es muy reproducible [62] y ha sido utilizado para evidenciar el efecto de LPS sobre la concentración de iones hidrógeno intramucoso intestinal en cerdos [63]. Uno de los objetivos específicos de este estudio es determinar y clasificar los espectros de impedancia característicos en las diversas etapas del choque séptico inducido. El modelo experimental propuesto permite identificar las características típicas de los espectros en diferentes estados del choque y evaluar que tan específicos y reproducibles son. El objetivo central es validar el empleo de espectroscopía de impedancia como herramienta de diagnóstico de daño isquémico en la mucosa gástrica y guía de la terapia de reanimación en condiciones de choque; en este sentido el modelo experimental propuesto aunque corresponde a una condición específica de choque séptico, refleja en gran medida la mayoría de las condiciones hemodinámicas que se manifiestan en la clínica del paciente críticamente enfermo, por lo que es un modelo ideal y controlado para contrastar los efectos del tratamiento guiado por parámetros hemodinámicos convencionales y del tratamiento

guiado por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica. El modelo experimental utilizado se apega a criterios éticos para la experimentación con animales *in vivo*.

4.2.- DISEÑO EXPERIMENTAL

4.2.1.- FASES DEL PROYECTO

El proyecto fue constituido en tres fases,

PRIMERA FASE.- EXPERIMENTOS PILOTOS

Objetivos:

- Identificar los tiempos adecuados de intervención para lograr respuestas efectivas en la terapia de intervención.
- Determinar las dosis adecuadas de los fluidos y fármacos a utilizar para la terapia de intervención (Normosol-M, Dobutamina, Dopamina, Norepinefrina y L-NIO).
- Entrenar y afinar el protocolo quirúrgico.

SEGUNDA FASE.- GRUPO CONTROL

Objetivos:

- Caracterizar el modelo de choque séptico
- Determinar los espectros característicos asociados a momentos claves del modelo.
- Diseñar una Clasificación de Daño Isquémico (CDI) asociado a daño en la mucosa gástrica.
- Diseñar, entrenar y probar un sistema de reconocimiento y clasificación de patrones característicos de espectroscopía de impedancia asociados a una Clasificación de Daño Isquémico en la mucosa gástrica.
- Diseñar dos terapias experimentales de intervención; una guiada por parámetros hemodinámicos y otra por parámetros de espectroscopía de impedancia.

TERCERA FASE.- COMPARACIÓN DE TERAPIAS (Grupos II y III)

Objetivos:

- Inducir choque séptico en el cerdo y a un tiempo clave aplicar aleatoriamente una terapia de reanimación: 1.- Guiada por parámetros hemodinámicos convencionales ó 2.- Guiada por espectroscopía de impedancia.
- Realizar un análisis de sobrevida entre grupos experimentales y evaluar la efectividad de cada terapia.

4.2.2.- GRUPOS PROTOCOLO

El diseño experimental consistió en la creación de 1 grupo control (n=6) y 2 grupos experimentales (n=8).

En todos los grupos se realiza la misma intervención quirúrgica que se detalla en la sección 4.3.2. Después de la intervención quirúrgica se inicia el reloj con t=0 minutos y se permite que el sujeto se estabilice durante 60 minutos.

Los tres grupos fueron sometidos al modelo de choque séptico inducido que se detalla en la sección 4.3.3, sólo en los 2 grupos experimentales se realizaron protocolos terapéuticos orientados a recuperar al cerdo del estado de choque.

Los grupos quedaron constituidos de la siguiente manera:

A.-GRUPO I (Control)

En este grupo, una hora después de la intervención quirúrgica en t=60 minutos se realiza la infusión de LPS. Se permite que el choque se desarrolle sin ninguna intervención hasta la descompensación y muerte del cerdo.

B.-GRUPO II (Terapia convencional)

En este grupo, una hora después de la intervención quirúrgica en t=60 minutos se realiza la infusión de LPS. Se permite que el choque se desarrolle sin ninguna intervención. En t=300 (4 horas después de la infusión de LPS) se aplica un protocolo

terapéutico en respuesta a variables hemodinámicas. En el “Anexo D” se muestra el diagrama de flujo detallado correspondiente al protocolo de intervención del Grupo II.

B.-GRUPO III (Terapia guiada por espectroscopía)

En este grupo, una hora después de la intervención quirúrgica en t=60 minutos se realiza la infusión de LPS. Se permite que el choque se desarrolle sin ninguna intervención. En t=300 (4 horas después de la infusión de LPS) se aplica un protocolo terapéutico en respuesta a la espectroscopía de impedancia en tejido gástrico; para el efecto se diseñó una clasificación de daño en función de la progresión y severidad de isquemia que se detalla en la sección 4.4. En el “Anexo E” se muestra el diagrama de flujo detallado correspondiente al protocolo de intervención del Grupo III.

4.2.3.- DISTRIBUCIÓN DE LOS EXPERIMENTOS

Para realizar los experimentos correspondientes a la 1/a. y 2/a. fase, se programaron 10 experimentos en cada fase.

En la 3/a. fase se programaron 26 experimentos para los dos grupos experimentales involucrados (Grupo II y Grupo III), por lo que se realizó una distribución aleatoria y balanceada para desarrollarlos.

La tabla 4.1 muestra la distribución que se diseñó para la realización de los experimentos en cada una de las fases.

4.2.4.- ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El diseño experimental contempló el tipo de terapia y el tiempo como factores de interacción independientes, se consideraron a los mesurados hemodinámicos como variables dependientes del proceso experimental, también se evaluó la eficiencia de cada una

de las terapias en términos de sobrevida y pronóstico de muerte. Los análisis estadísticos que se realizaron son los siguientes:

1.- Análisis de varianza de dos vías.

Se identifican 2 factores: Tipo de terapia (3 niveles; 3 grupos) y Tiempo (12 niveles; 12 horas) como variables independientes. El proceso experimental se ilustra en la siguiente figura.

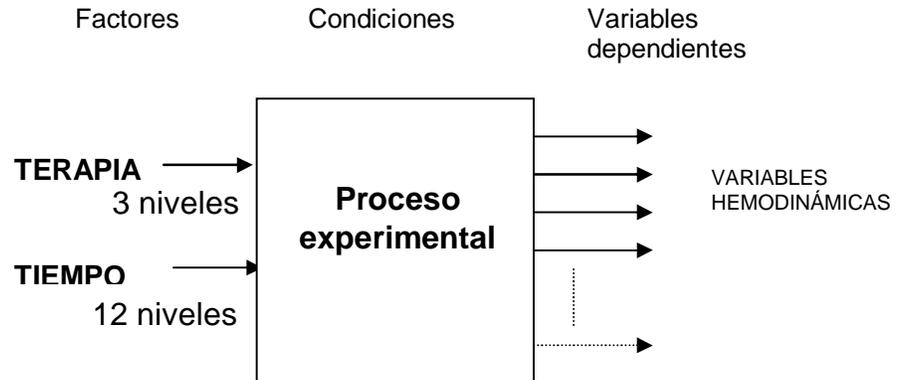


FIGURA 4.1 Proceso experimental en el que se evalúa el efecto de los factores tipo de terapia y tiempo sobre el comportamiento de las variables hemodinámicas, inclusive pronósticos de sobrevida.

La hipótesis alternativa del proceso experimental sostiene un efecto de los factores sobre las variables hemodinámicas dependientes del modelo, por lo que mediante un análisis univariado de dos vías se rechaza la hipótesis nula considerando una probabilidad igual o menor al 5 % como criterio de aceptación de la hipótesis alternativa.

2.- Sobrevida entre grupos experimentales

Para determinar si existe diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales en términos de sobrevida, se realizó un análisis de Kaplan Meier para determinar la proporción de sobrevida acumulada y a partir del método de Logaritmos de Rangos se determinó si existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos

asumiendo una distribución de los datos χ^2 , también se calculó la tasa de riesgo entre grupos experimentales [65].

3.- Pronóstico de muerte

En todos los sujetos de experimentación, a un mismo tiempo T_f (tiempo final del experimento) después de la intervención terapéutica correspondiente, se obtuvo una calificación logística del síndrome de disfunción orgánica múltiple en las escalas “Bruselas”, “MODS”, “SOFA” y “LODS” [69]. De igual forma se obtuvo una calificación pronóstico de muerte en las escalas MPM [70] y APACHE II [71] (modificadas). Asumiendo una distribución normal, los datos fueron sometidos a una prueba T de medias independientes para determinar significancia estadística entre grupos experimentales con una probabilidad igual o menor que el 5%.

El tratamiento estadístico de los datos se realizó en el software STATISTICA de Stat Soft, Inc. Versión 1998.

1/a FASE	GRUPO 0	No. IDENTIFICACIÓN	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	Número Nombre
		Pilotos	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	
2/a FASE	GRUPO I	No. IDENTIFICACIÓN	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	Número Nombre
		Control	K *	L	M *	N *	O *	P *	Q	R *	S	T	
3/a FASE	GRUPO	No. IDENTIFICACIÓN	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	Número Nombre
	II	Terapia Convencional	B1 *	B2 *			B5 *	B6 *		B8		B10	
	III	Terapia Espectroscopía			B3	B4			B7 *		B9		
	GRUPO	No. IDENTIFICACIÓN	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	Número Nombre
	II	Terapia Convencional			B13		B15		B17 *	B18 *		B20 *	
	III	Terapia Espectroscopía	B11 *	B12 *		B14 *		B16			B19 *		
GRUPO	No. IDENTIFICACIÓN	61	62	63	64	65	66	Número					
II	Terapia Convencional		B22 *			B25		Nombre					
III	Terapia Espectroscopía	B21 *		B23 *	B24 *		B26						

TABLA 4.1 Distribución de los sujetos experimentales en cada fase del proyecto; el número de identificación se inició arbitrariamente en 21 y corresponde al orden sucesivo en que fueron realizados los experimentos, el nombre es una identificación. * Sujetos incluidos en los resultados, (detalles en el apéndice).

4.3.- DESARROLLO DEL ESTUDIO EN ANIMALES.

4.3.1.- ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Se utilizaron cerdos blancos con un peso de entre 9 y 30 Kg. que se mantuvieron en ayuno de sólidos al menos 12 horas antes del experimento, se respetaron criterios éticos para la experimentación con animales *in vivo*.

4.3.2.- PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

A.- Posterior al ayuno de sólidos de 12 horas, el animal se tranquilizó con Sural en una dosis de 0.5 ml/20kg intramuscular.

B.- El animal se anestesió profundamente con pentobarbital sódico 17 mg/Kg endovenoso canulando la oreja derecha con mariposa No. 23. El nivel de anestesia se mantuvo a necesidad.

C.- Se entubó y ventiló mecánicamente para mantener (CO₂ exhalado) EtCO₂ en 40±5 mmHg.

D.- Se colocaron catéteres de polietileno PE 160 en los siguientes vasos:

- Arteria femoral derecha por la que se tomaron muestras de 1 ml. para gasometrías, mismas que fueron reemplazadas con 3 ml. de ringer lactato. Por esta misma vía se registró Presión Arterial Media (PAM).
- Vena femoral derecha para colocación de catéter SwanGanz hasta arteria pulmonar para monitoreo de gasto cardiaco por termodilución, presión venosa central y presión capilar pulmonar en cuña, también se calculó el índice cardiaco y resistencia vascular sistémica.
- Por la misma vía de infusión de anestesia se realizó la infusión de LPS.

F.- Se colocaron sondas para tonometría y espectroscopía vía esófago. La verificación de la posición de las sondas se realizó manualmente y visualmente después del experimento.

G.- A los 45 minutos de iniciado el experimento se realizó heparinización con 200 UI/Kg endovenoso.

4.3.3.- PROTOCOLO DE CHOQUE SÉPTICO INDUCIDO CON (*Lipopolisacarido, Escherichia Coli*) LPS.

Una vez completado el procedimiento quirúrgico que se detalló en la sección 4.3.2, se permitió la estabilización del sujeto de experimentación durante una hora. Los sujetos que durante esa hora no mantuvieron una presión arterial media (PAM) superior a 60 mmHg fueron descartados (en la sección 4.3.7 se listan los criterios de exclusión).

- En t=60 minutos, se inició una infusión durante 2 horas de LPS.
- La dosis de LPS fue de 125,160 ó 250 microg/kg/hora.
- El lipopolisacárido se disolvió en 20 ml de solución salina.
- Se infundió con un microgotero de 100ml a una tasa de 10ml/hr (goteo continuo).
- Cada 30 minutos se registraron variables hemodinámicas y espectros de impedancia.
- Cada 60 minutos se realizaron gasometrías.
- En t=300 minutos se aplicó un protocolo de reanimación en los sujetos correspondientes a los grupos experimentales II y III.
- Cada 60 minutos se calculó una evaluación del síndrome de disfunción orgánica múltiple y una calificación pronóstico de sobrevida.
- Si el sujeto sobrevivió hasta t=780 minutos (12 horas después de infundir LPS), se administró KCL hasta inducir paro cardíaco (Eutanasia).

4.3.4.- VARIABLES QUE SE MONITOREARON

A.- *Monitoreo (cada 30 minutos).*

- Hemodinámicas
- Temperatura
- Ventilación
- Anestesia
- Espectro de impedancia.

B.- *Monitoreo (cada 60 min.)*

- Gasometría arterial
- Gasometría venosa
- Tonometría
- Índices calculados
- Escala pronóstico de falla de órganos
- Escala pronóstico de supervivencia

En los Anexos F y G se detallan las variables hemodinámicas y de espectroscopía de impedancia que se registraron y estimaron durante cada experimento.

4.3.5.- OTRAS DETERMINACIONES

El PCO_2 registrado con el tonómetro fue corregido por un factor de 1.25 y junto con los resultados de $[\text{HCO}_3^-]$ de las gasometrías arteriales, se calculó pH-intramucoso gástrico cada 30 minutos por Henderson-Hasselbach [3]. Segundos antes de tomar la muestra sanguínea y del tonómetro, se registraron espectros de impedancia en Amplitud y Fase con el prototipo de nuestro laboratorio, se calcularon resistencias y reactancias a todas las frecuencias, se realizó una normalización de los datos y se estimaron pendientes y diferencias de fase entre décadas del espectro (ver detalles en la sección 4.5.1).

También se determinó la duración de las fases compensada y descompensada y el tiempo total de choque hasta la muerte del animal. Se registraron dos espectros más después de la muerte.

4.3.6.- EQUIPO, MATERIAL Y CONSUMIBLES

A.- EQUIPO.

- MONITOR DE SIGNOS VITALES (NIHON KOHDEN mod. BSM4111J)
- TONOCAP (TONOMETRICS Mod. 888289)
- ELECTROCAUTERIO (ERBOTOM mod. T400C)
- MÁQUINA DE ANESTESIA (PLARRE mod. 510)
- VENTILADOR MECÁNICO (LONDON SW2)
- GASÓMETRO (I-STAT)
- ESPECTRÓMETRO DE IMPEDANCIA (INNOVAMEDICA S.A DE C.V.)
- COMPUTADORA PERSONAL (NEC; VERSA 6030H)
- SWAN GANZ
- SONDA FOLLI
- TUBO ENDOTRAQUEAL

B.- MATERIAL

- Laringoscopio
- Tijeras de Mayo
- Tijeras iris curvas
- Tijeras Meltzenbaum curvas
- Pinzas de mosco curvas
- Pinzas con dientes
- Pinzas sin dientes
- Mesa de trabajo y para cirugía

C.- CONSUMIBLES

- 42 Cerdos con un peso de entre 9 y 30 Kg. de peso
- Pentobarbital Sódico 500 ml

- Azaperona (Sural) 100 ml
- Heparina 10,000 u/ml
- Dobutamina 200 ml
- Dopamina 100 ml
- Norepinefrina 50 ml
- L-ornitina (L-NIO)
- Lote Mariposas No. 23
- Lote Gasas Quirúrgicas
- Lote Seda 00
- Lote Jeringas 20ml, 5ml y 3ml
- Lote de guante quirúrgico mediano
- Lote de cartucho para gasometría *i-stat*

4.3.7.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

INCLUSIÓN (Antes del experimento):

- A. PAM>70mmHg, PAS>90mmHg, pHa>7.3, 35<EtCO₂<45, 35<Temp<38C.
- B. Tiempo de la intervención quirúrgica superior a 2 hrs. desde la primera dosis de anestesia.

EXCLUSIÓN (Durante y después del experimento):

- A. Sonda del espectrómetro y sonda del tonómetro fuera de posición (fuera del estómago).
- B. Presión arterial media durante los primeros 60 minutos del experimento (tiempo de estabilización) menor a los 70 mmHg.
- C. pH-intramucoso durante los primeros 60 minutos del experimento (tiempo de estabilización) menor a 7.25
- D. pH-arterial durante los primeros 60 minutos del experimento (tiempo de estabilización) menor a 7.3
- E. EtCO₂ fuera del rango de 40±5 mmHg durante los primeros 60 minutos del experimento (tiempo de estabilización)

- F. Temperatura corporal fuera del rango de 37 ± 2 °C durante los primeros 60 minutos del experimento (tiempo de estabilización)
- G. Tiempo de sobrevida menor a 4 horas (todos los grupos) y tiempo de sobrevida menor a 7 horas (sólo en los grupos II y III)
- H. Muerte del sujeto de experimentación por causa diferente a la de haber entrado en la etapa de choque descompensado.

4.4.- CLASIFICACIÓN DE DAÑO ISQUÉMICO.

4.4.1.- ÍNDICE DE DAÑO ISQUÉMICO

Para estimar el daño debido a isquemia en la mucosa gástrica, se diseñó un índice a partir de la integración de los cambios en la curva de pH-intramucoso con respecto al tiempo. Al estimador de daño lo llamamos Índice de Daño Isquémico (IDI), y su cálculo se realiza como sigue:

$$\text{IDI}(t) = \text{IDI}(t-1) + [7.3 - \text{pHi}(t)] \quad \text{si } \text{pHi}(t) \leq \text{pHi}(t-1) \quad (1)$$

ó

$$\text{IDI}(t) = \text{IDI}(t-1) - [\text{pHi}(t) - \text{pHi}(t-1)] \quad \text{si } \text{pHi}(t) > \text{pHi}(t-1) \quad (2)$$

4.4.2.- CLASIFICACIÓN DE DAÑO ISQUÉMICO

Para realizar la clasificación de daño debido a isquemia en la mucosa gástrica, se seleccionaron tres umbrales en la curva del IDI con la finalidad de identificar cuatro Clasificaciones de Daño Isquémico (CDI) atendiendo a la severidad de daño según los siguientes criterios propuestos:

CDI 0.- TEJIDO SANO.

CDI 1.- TEJIDO CON DAÑO MODERADO (Reversible).

CDI 2.- TEJIDO SEVERAMENTE DAÑADO (Irreversible).

Riesgo de daño adicional por reperfusión.

CDI 3.- TEJIDO INFARTADO (Muerto).

Posible traslocación bacteriana.

4.5.- RECONOCIMIENTO DE PATRONES

4.5.1.-VECTOR CARACTERÍSTICO DE IMPEDANCIA ELÉCTRICA GÁSTRICA

Los espectros de impedancia fueron obtenidos con una corriente de excitación de aproximadamente 3 mA p-p a 25 diferentes frecuencias en un Ancho de Banda (AB) de 100Hz a 1 MHz. Los espectros de impedancia fueron normalizados en Amplitud y Fase a cada frecuencia como sigue: La Amplitud en cada frecuencia se dividió entre el valor a la frecuencia de 681KHz. La fase en cada frecuencia se restó con el valor a la frecuencia de 464 Hz.

La expresión general de normalización de espectros de impedancia se representa como sigue:

$$AN(f) = [A(f)/A(681kHz)] \quad (3)$$

$$FN(f) = [\phi(f) - \phi(464Hz)] \quad (4)$$

Pendientes y diferencias de fases entre décadas del espectro de impedancia fueron también estimadas.

Los datos de espectroscopía de impedancia crudos y normalizados fueron analizados.

Un análisis de Componentes Principales en todos los datos estimados (crudos y normalizados), nos permitió disminuir dimensionalidad.

Un análisis de varianza de una vía determinó las variables más influenciadas por el factor CDI.

Un análisis de correlación nos permitió identificar la variable más linealmente dependiente al factor CDI.

Veinte variables de espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica fueron seleccionadas para producir un vector característico de las propiedades eléctricas del tejido gástrico durante el estado de choque (ver tabla 4.2).

Cada vector 20-dimensional característico extraído de toda la información arrojada por el espectrómetro de impedancia (más de 200 variables) fue asociado a su correspondiente clasificación de daño isquémico (CDI) y proporcionado a la entrada de una red neuronal artificial para su entrenamiento.

No.	ESTADÍSTICA MEDICIÓN DE IMPEDANCIA		FREC. (HZ)	SIMBOLO
			P<0.05	
1		AMPLITUD	100000	A100000
2			147	A147
3			1M	A1M
4		FASE	215	F215
5			14678	F14678
6		RESISTENCIA	68129	R68129
7		REACTANCIA	10000	X10000
8	COMPONENTES PRINCIPALES	AMPLITUD NORMALIZADA	215443	AN215443
9			681	AN681
10		FASE NORMALIZADA	14678	FN14678
11			1468	FN1468
12		RESISTENCIA NORMALIZADA	6813	RN6813
13		REACTANCIA NORMALIZADA	6813	XN6813
14		AMPLITUD DECADA III	10K-100K	A_III
15		FASE DECADA III	10K-100K	F_III
16		PENDIENTE: RESISTENCIA NORMALIZADA DECADA I – IV	100-1000 100K-1M	PRN_I_IV
17		DIFERENCIA: FASE NORMALIZADA DECADA I – IV	100-1000 100K-1M	FN_I_IV
18	ANOVA UNA	RESISTENCIA	4642	R4642
19	VÍA	REACTANCIA: DECADA I – IV	100-1000 100K-1M	X_I_IV
20	CORR	REACTANCIA	100	X100

TABLA 4.2 Variables de espectroscopía de impedancia seleccionadas para producir el vector característico del tejido gástrico. El tratamiento estadístico de los datos se realizó en el software *STATISTICA* de Stat Soft, Inc. Ver. 1998.

4.5.2 RECONOCIMIENTO Y CLASIFICACIÓN POR UNA RED NEURONAL DE EXPERIMENTACIÓN

El sistema de reconocimiento de patrones de impedancia diseñado corresponde a una Red Neuronal Artificial “*Learning Vector Quantization*” (LVQ) [64], Este algoritmo reconoce los vectores

característicos de impedancia eléctrica gástrica y los asigna a su respectiva clase de daño isquémico CDI cuyo cálculo se describió en la sección anterior.

Un vector 20-dimensional en la capa de entradas es clasificado y relacionado a un vector 4-dimensional en la capa de salida. La figura 4.2 muestra la topología del sistema.

Entrenamiento.- La distancia de un vector de entrenamiento a cada elemento de procesamiento (PE's) es calculada, el PE's más cercano es declarado el ganador.

Si el PE's ganador esta en la clase del vector de entrenamiento éste es movido al vector de entrenamiento (atracción)

Si el PE's ganador no esta en la clase del vector de entrenamiento éste es movido fuera del vector de entrenamiento (repulsión)

El PE's asignado a una clase migra a la región asociada con su clase.

Clasificación.- La distancia de un vector de entrada a cada PE's es nuevamente calculada y el PE's más cercano es declarado el ganador, así el vector de entrada es asignado a la clase del PE's ganador.

La distancia euclidiana entre el vector x y el vector peso w_i de cada PE's es :

$$d_i = || w_i - x || = \left\{ \sum_{j=1}^N X (w_{ij} - x_j)^2 \right\}^{\frac{1}{2}} \quad (5)$$

El vector peso w_i del PE's ganador es ajustado de acuerdo con:

$$W' = \begin{cases} w + \alpha (x - w) ; & \text{Si el PE's ganador SI esta} \\ & \text{en la clase correcta} \\ w - \gamma (x - w) ; & \text{Si el PE's ganador NO esta} \\ & \text{en la clase correcta} \end{cases} \quad (6)$$

El diseño, entrenamiento y prueba de la Red Neuronal se desarrolló utilizando el Software Neural Ware, Inc., Versión 1995. Para realizar el entrenamiento y prueba de la red neuronal artificial con los vectores de impedancia característicos, se realizó el siguiente procedimiento: El 75% de los vectores característicos de impedancia se emplearon para entrenar la red y el 25% restante para probarla, se identificó el porcentaje de los vectores que clasificó correctamente, posteriormente los vectores de prueba se incorporaron a los vectores de entrenamiento y de los vectores de entrenamiento anteriores se seleccionaron otros vectores de prueba en la misma proporción 75%/25%, el procedimiento se realizó cuatro veces y se obtuvo un promedio del porcentaje de clasificación correcta, a esta metodología le llamamos esquema de validación cruzada 75%/25%.

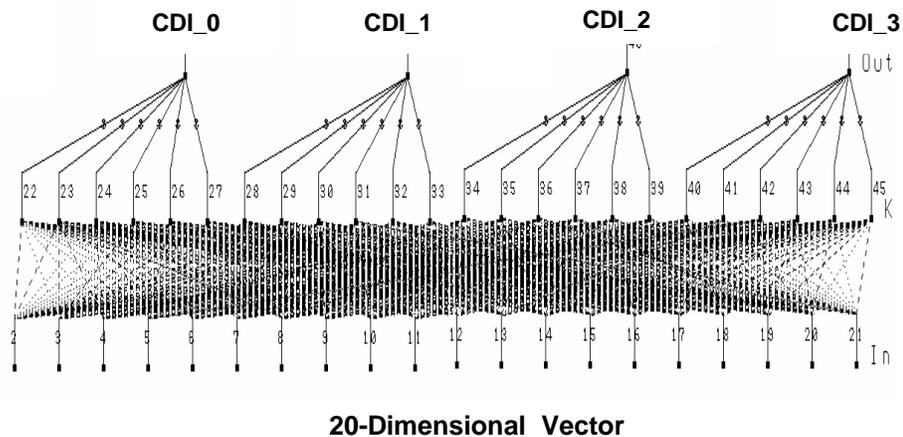


FIGURA 4.2 Topología de la Red Neuronal LVQ (Sistema de reconocimiento y clasificación), la capa inferior corresponde a la entrada del vector de impedancia 20-dimensional, El procesamiento es realizado en la capa intermedia conocida como capa de Kohonen (Elementos de Procesamiento - PE's), La capa superior representa el vector 4-dimensional de salida correspondiente a la clasificación de daño isquémico CDI. El diseño, entrenamiento y prueba de la Red Neuronal se desarrolló utilizando el Software *Neural Ware*, Inc., Versión 1995.

CAPÍTULO 5

RESULTADOS EXPERIMENTALES

La presentación de resultados en éste capítulo esta organizada en dos partes, la primera parte la denominamos SOBREVIDA Y HEMODINAMÍA, contempla los resultados de sobrevida a partir de análisis de Kaplan Meier y Logaritmos de Rangos. También se presenta el comportamiento a través del tiempo y en cada grupo experimental de las variables hemodinámicas, gasometrías, pHi, índices estimados y escalas pronóstico de sobrevida, por último se presenta un estudio de correlación LPS vs Sobrevida. La segunda parte la hemos llamado ÍNDICE DE DAÑO Y CLASIFICACIÓN, se presenta el comportamiento del índice y clasificación de daño isquémico estimado a partir de pHi, los resultados arrojados por la red neuronal artificial LVQ en cuanto a la clasificación de espectros de impedancia asociados a una clase de daño isquémico, así como los errores de clasificación durante el entrenamiento/prueba y evaluación de la red.

5.1 SOBREVIDA Y HEMODINAMÍA

Los conceptos e interpretación estadística reportada en esta sección fue tomada de *Dawson & Trapp* y *W Daniel* [65], [66]. El tratamiento estadístico de los datos se realizó en el software *STATISTICA* de Stat Soft, Inc. Versión 1998.

5.1.1 RESULTADOS DE SOBREVIDA

Se realizaron un total de 42 experimentos, 22 cerdos cumplieron con los criterios de inclusión y fueron considerados para completar el cuadro del diseño experimental descrito en el capítulo 4 (*Grupo control n=6, Grupo II n=8, Grupo III n=8*). La tabla 5.1 muestra los datos de sobrevida de los sujetos incluidos en el análisis de resultados, los datos relevantes que se incluyen son: Número de

Sujeto, Grupo, Peso, Dosis de LPS, Tiempo de Sobrevida y si se realizó Eutanasia. La tabla 5.2 muestra un resumen general del número total de sujetos que se expusieron a condiciones específicas en el desarrollo experimental. Se presentan datos de los tres grupos experimentales incluidos en el análisis de resultados. En el Apéndice único de este reporte, se presenta un resumen detallado del desarrollo experimental completo, se consideran los sujetos excluidos y no excluidos de todos los grupos e inclusive los sujetos del grupo piloto, en el mismo apéndice se describe en detalle el desarrollo de cada experimento, los problemas presentados y sus consecuencias así como los factores que permitieron clasificar a los sujetos para incluirse en diversos tipos de análisis y/o en el análisis final.

No.	No. Sujeto	Grupo	Peso (kgs)	Sexo	Dosis_LPS (microg/kg/hr)	Eutanasia	Tiempo de Sobrevida (horas)
1	31	1	25	0	160	0	8
2	33	1	26	1	250	0	13
3	34	1	26	1	250	0	8.5
4	35	1	26	1	250	0	5
5	36	1	25	1	250	0	5
6	38	1	20	1	250	0	5
7	41	2	9	1	250	1	16
8	42	2	12	1	250	0	8.75
9	45	2	12	1	250	1	15.5
10	46	2	12	1	250	0	7.5
11	57	2	12	1	125	0	9
12	58	2	9	0	125	0	9
13	60	2	10	1	125	0	8
14	62	2	12	1	160	0	8
15	47	3	10	1	250	0	8.25
16	51	3	10	1	250	0	7.5
17	52	3	12	1	250	0	8
18	54	3	10	1	250	0	8
19	59	3	10	1	125	1	15
20	61	3	12	0	125	1	12
21	63	3	12	1	160	0	8
22	64	3	12	0	160	1	12

TABLA 5.1 Resultados de sobrevida de los tres grupos experimentales incluidos en el análisis de resultados. *Sexo 1= macho, Eutanasia 1= se realizó.*

GRUPO	No.de sujetos <i>total</i>	No. de sujetos <i>hembra</i>	No. de sujetos <i>machos</i>	No.sujetos Dosis LPS (Microg/ kg/hr)			No. sujetos Tiempo de sobrevida			No. sujetos Peso kgs.	
				250	160	125	t >= 4 hrs	t >= 8 hrs	t >= 12 hrs	9-12	20-26
				<i>CONTROL</i>	6	1	5	5	1	0	6
<i>GRUPO II</i>	8	1	7	4	1	3	8	7	2	8	0
<i>GRUPO III</i>	8	2	6	4	2	2	8	7	3	8	0
Total	22	4	18	13	4	5	22	17	6	16	8

TABLA 5.2 Resumen general del número total de sujetos que se expusieron a condiciones específicas en el desarrollo experimental. Se presentan los tres grupos experimentales incluidos en el análisis de resultados.

5.1.2 PROPORCIÓN DE SOBREVIDA ACUMULADA (KAPLAN-MEIER)

El método de producto limitado de Kaplan-Meier para calcular sobrevivencia, es apropiada para estudios en el que se contempla un número limitado de sujetos, no está limitado por la condición de asumir que los sujetos suprimidos del análisis se realiza en el punto medio de cada intervalo de tiempo, y que la probabilidad de sobrevivir en un periodo es independiente de sobrevivir en otro como lo considera por ejemplo, el método actuarial. La tabla 5.3 corresponde a la tabla de vida de Kaplan-Meier para los tres grupos experimentales.

Una representación gráfica de la tabla de vida 5.3 se muestra en la curva de producto limitado de Kaplan-Meier (figura 5.1), en la gráfica se representa la muestra de 22 cerdos de tres grupos experimentales, cada curva representa la proporción de sobrevida acumulada para cada grupo y cambia en el momento preciso en el que ocurre un deceso

INTERVALO DE TIEMPO (horas)	No. DE SUJETOS QUE INGRESAN	No. DE SUJETOS EUTANASIA	No. DE SUJETOS QUE MURIERON	PROBABILIDAD DE SOBREVIDA %	PROROPORCIÓN DE SOBREVIDA ACUMULADA %
Grupo Control					
5.0000	6	0	3	50	100
6.2222	3	0	0	100	50
7.4444	3	0	2	33.3333	50
8.6666	1	0	0	100	16.6666
9.8888	1	0	0	100	16.6666
11.1111	1	0	0	100	16.6666
12.3333	1	0	1	0	16.6666
13.5555	0	0	0	0	0
14.7777	0	0	0	0	0
16.0000	0	0	0	0	0
Grupo II					
5.0000	8	0	0	100	100
6.2222	8	0	0	100	100
7.4444	8	0	3	62.5	100
8.6666	5	0	3	40	62.5
9.8888	2	0	0	100	25
11.1111	2	0	0	100	25
12.3333	2	0	0	100	25
13.5555	2	0	0	100	25
14.7777	2	2	0	100	25
16.0000	0	0	0	0	25
Grupo III					
5.0000	8	0	0	100	100
6.2222	8	0	0	100	100
7.4444	8	0	5	37.5	100
8.6666	3	0	0	100	37.5
9.8888	3	0	0	100	37.5
11.1111	3	2	0	100	37.5
12.3333	1	0	0	100	37.5
13.5555	1	0	0	100	37.5
14.7777	1	1	0	100	37.5
16.0000	0	0	0	0	37.5

TABLA 5.3 Tabla de vida de Kaplan-Meier con iguales intervalos de tiempo para los tres grupos experimentales. Muestra de 22 cerdos de tres grupos experimentales, cada grupo es analizado de forma independiente en 10 intervalos de tiempo, la proporción de sobrevivida cambia en el momento preciso en el que ocurre un deceso.

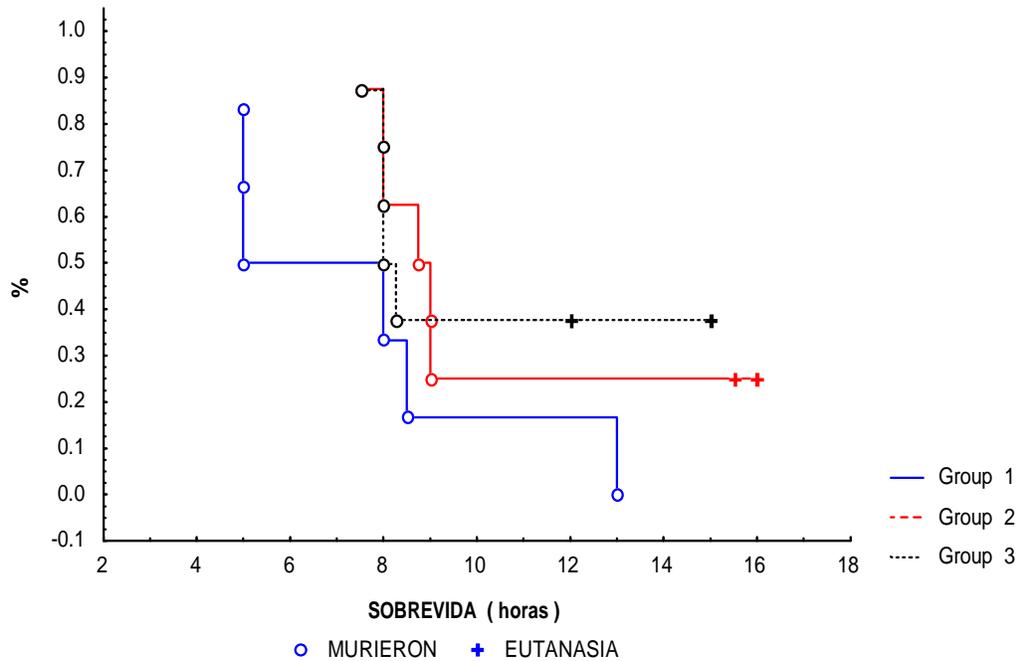


FIGURA 5.1 Curva de Kaplan-Meier para la muestra de 22 cerdos de tres grupos experimentales, cada curva representa la proporción de supervivencia de un determinado grupo experimental en un intervalo de tiempo, la escalera cambia en el momento preciso en el que ocurre un deceso. *Grupo 1 = Control.*

5.1.3 COMPARACIÓN DE CURVAS DE SOBREVIVENCIA Y TASA DE RIESGO

La prueba de Logaritmos de Rangos compara el número de muertes observadas en cada grupo con el número de muertes que podrían esperarse en los grupos combinados. Se usa una prueba χ^2 aproximada para demostrar la significancia del número de muertes observado y esperado.

La siguiente expresión es utilizada para contrastar la hipótesis de nulidad, es decir, que las distribuciones de supervivencia son iguales entre dos grupos:

$$\chi^2 = [(O_1 - E_1)^2 / E_1] + [(O_2 - E_2)^2 / E_2] \quad (1)$$

Donde:

O_1, O_2 representa el número total de muertes observadas en el grupo 1 y 2 respectivamente.

E_1, E_2 es el número total de muertes esperadas en el grupo 1 y 2 respectivamente.

El resultado de la suma χ^2 es consultado con la distribución de probabilidad χ^2 de un grado de libertad para identificar su significancia estadística.

Por último, la tasa de riesgo de morir que tienen los sujetos de un grupo con respecto a otro se calcula a partir de la siguiente expresión:

$$\text{Tasa de riesgo} = [O_1 / E_1] / [O_2 / E_2] \quad (2)$$

En la tabla 5.4 se presentan la significancia estadística entre curvas de sobrevivencia calculada a partir del método de logaritmos de rangos, se asume una distribución χ^2 . También se estima la tasa de riesgo entre grupos experimentales, por simplicidad se omite la tabla general de cálculo de muertes observadas y muertes esperadas para la muestra de 22 cerdos.

GRUPOS	ESTADISTICA DE RIESGO				TASA DE RIESGO	
	O-E	(O-E) ²	(O-E) ² / E	SUMA	O/E	TASA
CONTROL	2.5173	6.3368	1.8195	2.5635	1.7228	2.4456
GRUPO II	-2.5173	6.3368	0.7439		0.7044	
			Chi ² (inv)=	2.5635		
			Chi² =	0.1093		
CONTROL	2.1779	4.7433	1.2410	1.9018	1.5698	2.2536
GRUPO III	-2.1779	4.7433	0.6608		0.6965	
			Chi ² (inv)=	1.9018		
			Chi² =	0.1678		
GRUPO II	0.125	0.0156	0.0026	0.0057	1.0212	1.0468
GRUPO III	-0.125	0.0156	0.0030		0.9756	
			Chi ² (inv)=	0.0057		
			Chi² =	0.9397		

TABLA 5.4 Cálculo de la estadística y tasa de riesgo para los tres grupos experimentales estimados a partir del método de logaritmos de rangos. No existe diferencia estadísticamente significativa entre las curvas de sobrevivencia de los grupos con tratamiento (Grupos II y III). La tasa de riesgo para el grupo control es aproximadamente 2.4 veces mayor con respecto a los grupos con tratamiento.

5.1.4 RESULTADOS HEMODINÁMICOS

En esta sección se presenta el curso temporal promedio cada hora de las variables hemodinámicas monitoreadas en los tres grupos experimentales, los datos son presentados con errores standard.

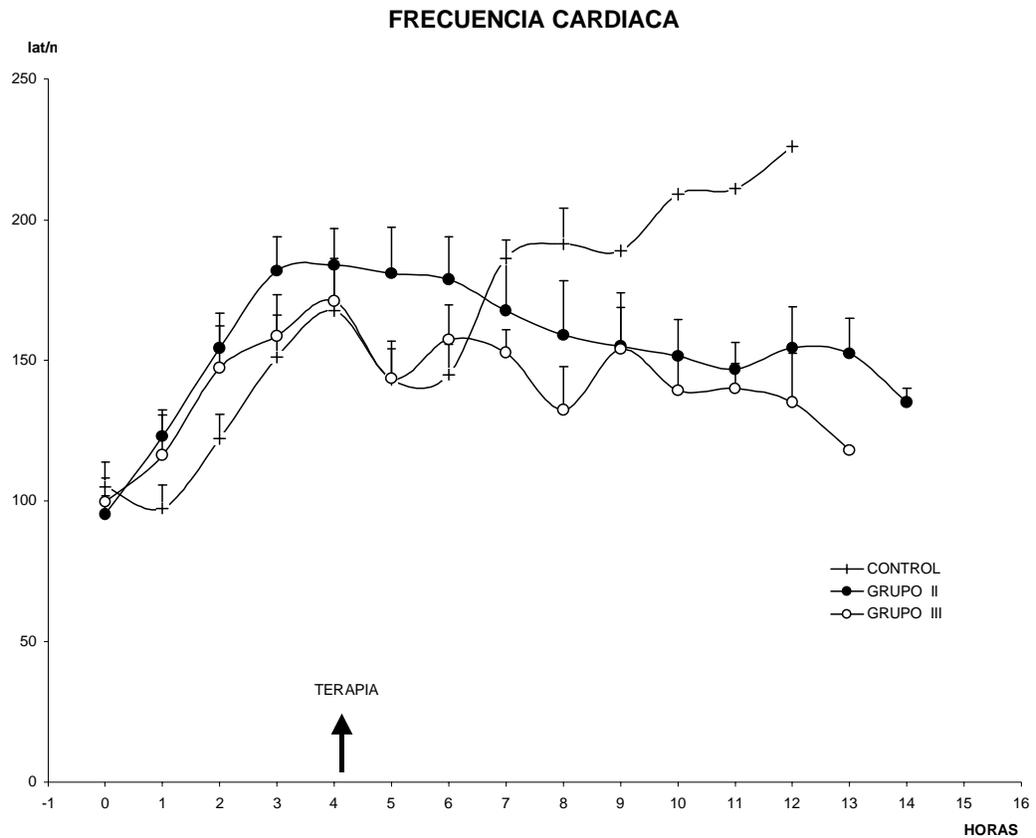


Figura 5.2 Curso temporal promedio de la frecuencia cardiaca (FC) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Existe una evidente disminución de la FC en los grupos II y III cuando se inicia la terapia de intervención. El grupo control presenta un continuo aumento durante el experimento y sólo en t=5 horas se aprecia una disminución y posterior incremento que coincide con el tiempo en el que se registra aproximadamente un 50 % de la proporción de vida acumulada para este último grupo. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

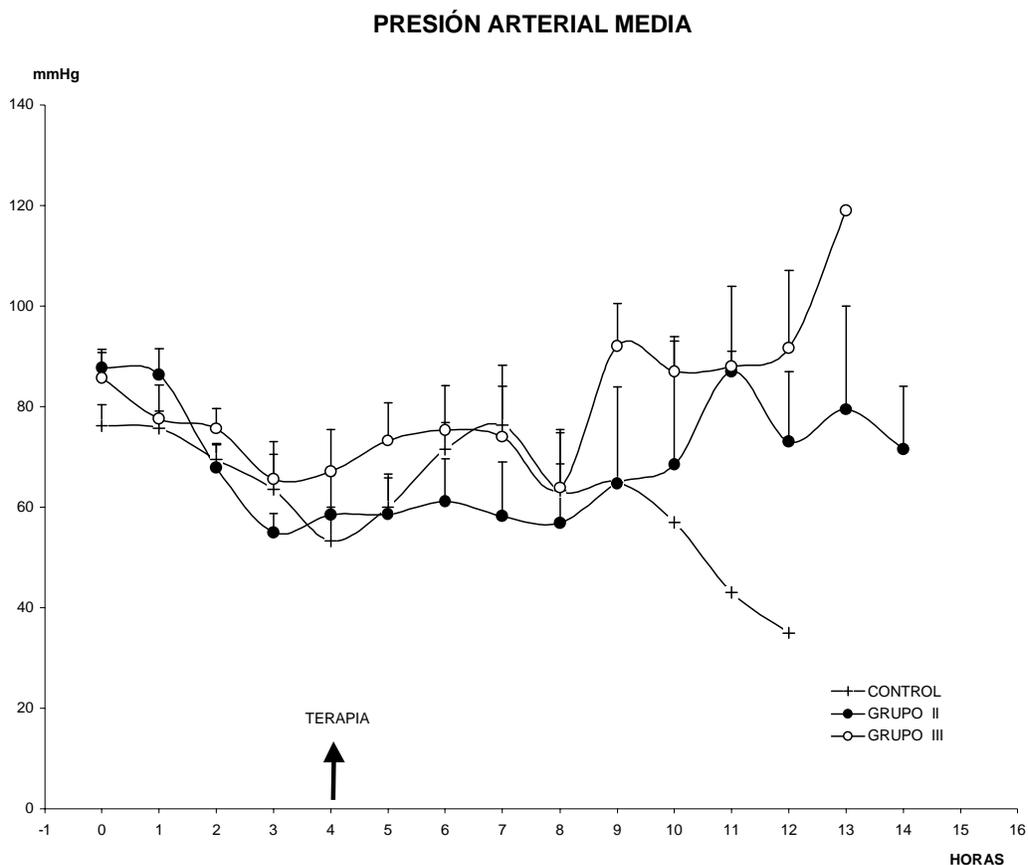


Figura 5.3 Curso temporal promedio de la presión arterial media (PAM) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Se observa una recuperación parcial de la PAM en los tres grupos experimentales después de la terapia de intervención, para el caso del grupo control en t=5 horas la proporción de supervida acumulada es de aproximadamente el 50%, por lo que la recuperación de la PAM en este grupo es sólo aparente y se debe al efecto de 3 cerdos estables que descompensan en t=7 horas y sólo uno de ellos sobrevive hasta t=12 horas. Alrededor de t=8 horas se reporta aproximadamente un 30% de la proporción de supervida acumulada para los grupos II y III, observándose en el grupo II una recuperación de la PAM ligeramente menor que en el grupo III. Después de t=8 horas los datos corresponden a los cerdos que respondieron adecuadamente a la terapia de intervención y sobrevivieron. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

PRESIÓN DE LA ARTERIA PULMONAR EN CUÑA

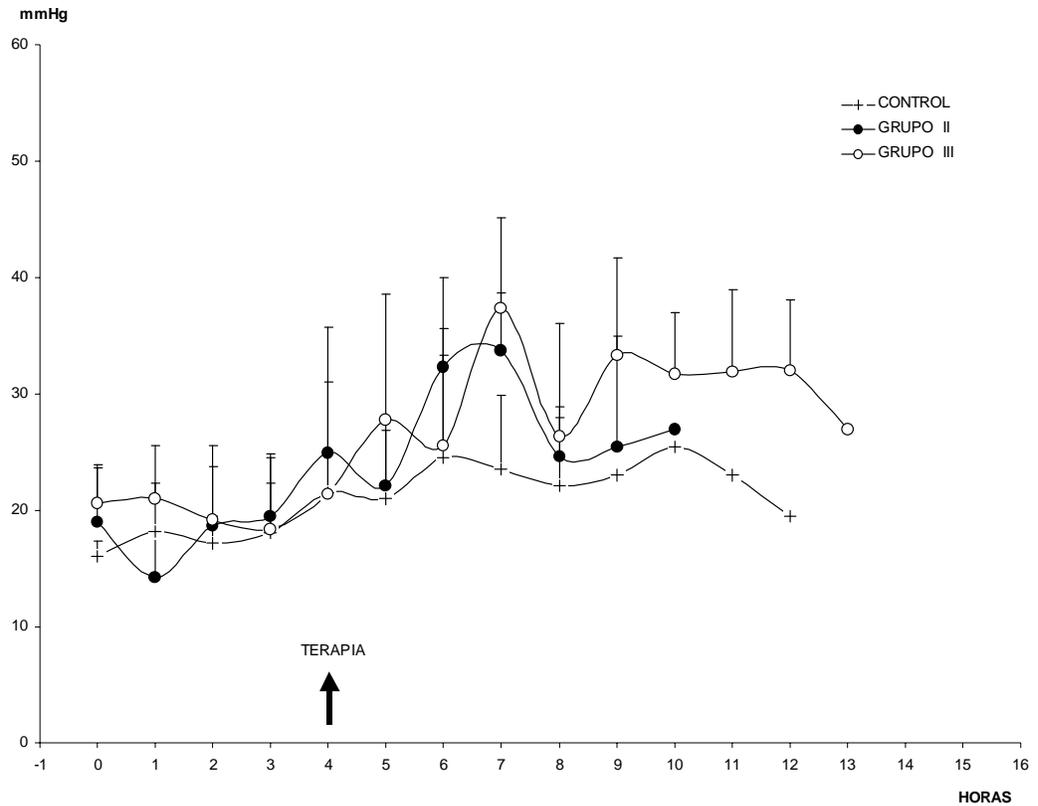


Figura 5.4 Curso temporal promedio de la presión en la arteria pulmonar en cuña (PAWP), los datos son presentados con errores standard. Existe un incremento evidente de la PAWP en los grupos tratamiento (grupos II y III) una vez iniciada la terapia (t=4 horas). En el grupo III se observa un incremento mayor de la PAWP y por lo tanto refleja una mejor respuesta a fluidos. Un incremento del retorno venoso con exceso de fluidos representa riesgo de edema pulmonar. Los últimos tres datos del grupo II presentaron problemas metodológicos durante su registro por lo que no se muestran. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

5.1.5 GASOMETRÍA

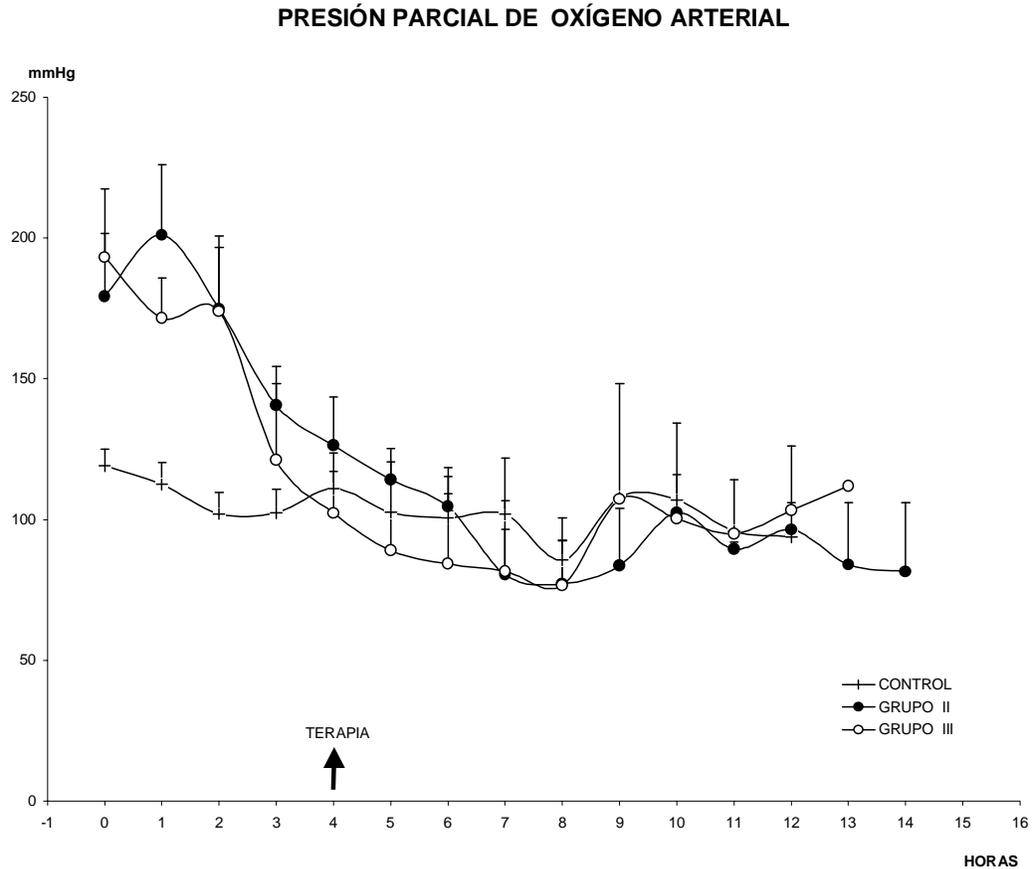


Figura 5.5 Curso temporal promedio de la presión parcial de oxígeno arterial (PO_{2a}) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Durante las primeras tres horas del experimento, el grupo control presenta un curso temporal con valores promedio muy por debajo de los que presentan los grupos II y III, es muy probable que se deba a que los cerdos del grupo control fueron ventilados con una fracción inspirada de oxígeno inferior al 100% como fue el caso de los grupos II y III, sin embargo, después de t=4 horas el comportamiento fue muy parecido para todos los grupos, se observa un incremento moderado de la PO_{2a} en los cerdos que lograron sobrevivir más de 8 horas como producto de la intervención terapéutica. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales (P<0.01).

PRESIÓN PARCIAL DE BIÓXIDO DE CARBONO ARTERIAL

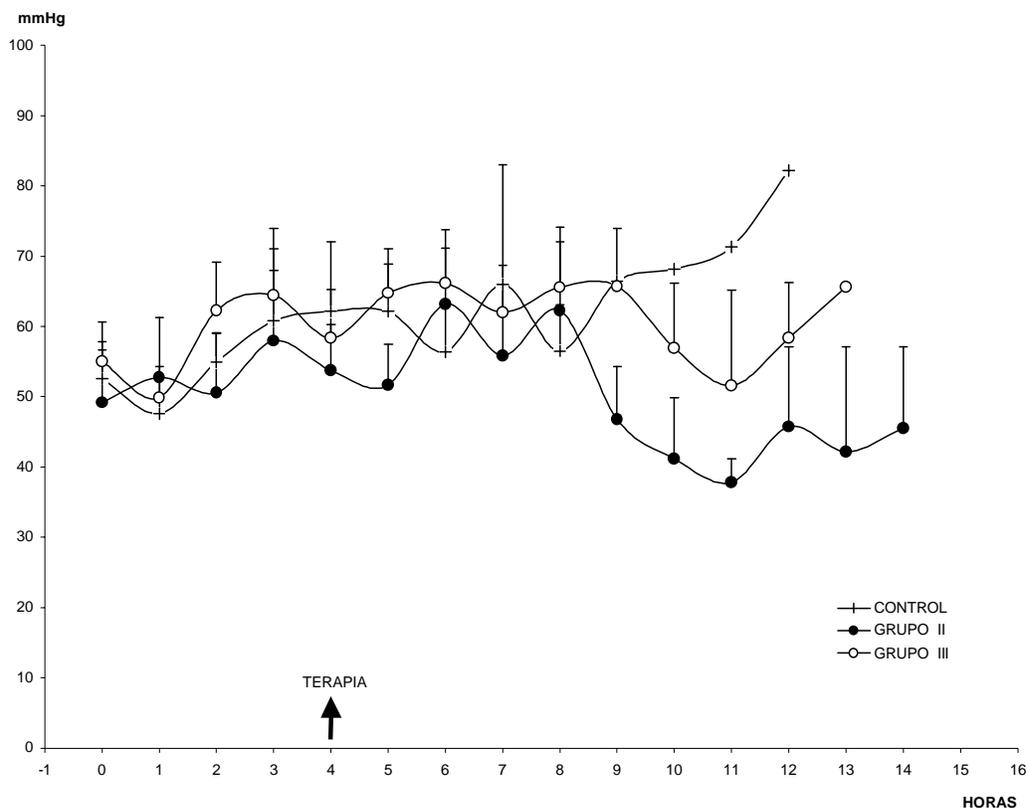


Figura 5.6 Curso temporal promedio de la presión parcial del bióxido de carbono arterial (PCO_{2a}) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Durante las primeras 8 horas se observa un incremento moderado pero continuo del PCO_{2a} en los tres grupos experimentales, sin embargo después de t=8 horas, existen diferencias muy evidentes entre grupos experimentales, siendo los cerdos del grupo II los que registraron menor CO₂ arterial. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales (P<0.01).

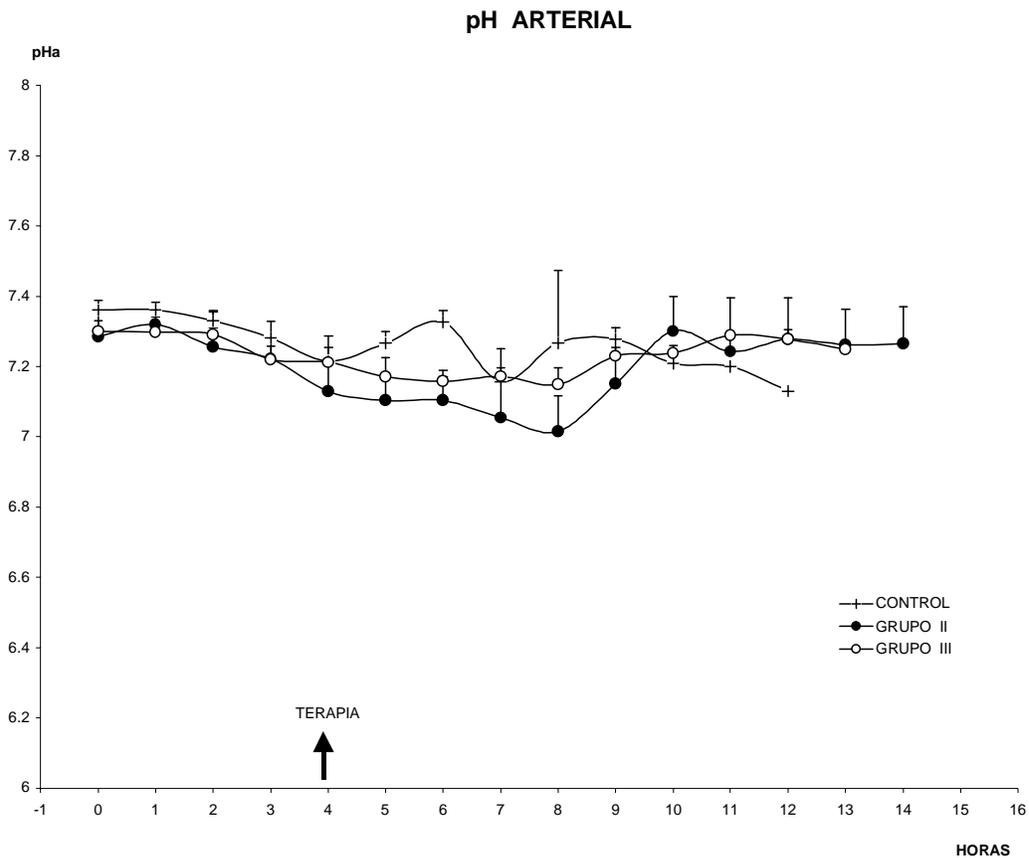


Figura 5.7 Curso temporal promedio del pH arterial (pHa) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. En t=4 horas se observa una evidente separación de las curvas de pHa entre los grupos II y III, al parecer la terapia de intervención del grupo III previno mejor acidosis sistémica, el incremento significativo en t=6 horas para el grupo control sucede en el registro inmediato al deceso del 50% de los cerdos de ese grupo, por lo que la recuperación aparente se debe a tres cerdos estables en ese tiempo. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

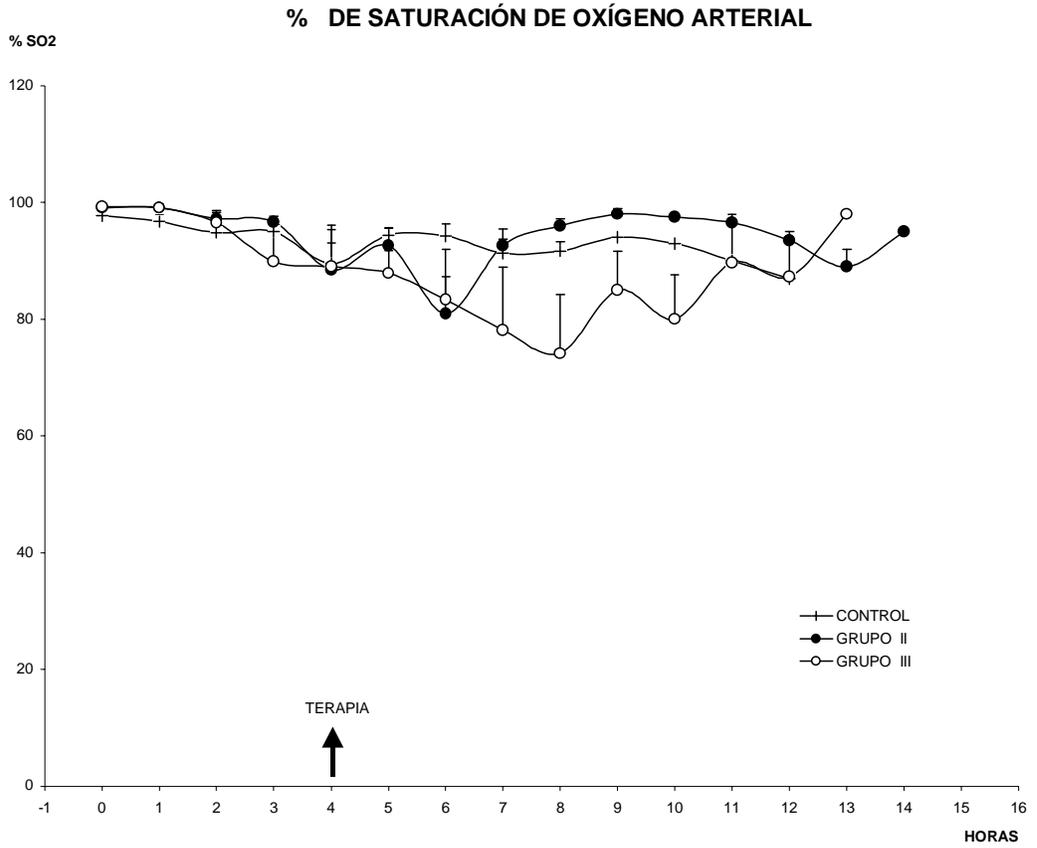


Figura 5.8 Curso temporal promedio de la saturación de oxígeno arterial (%SO₂a) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. En t=4 horas se inicia una clara diferencia entre las curvas de %SO₂a de los grupos experimentales, el grupo III presenta una evidente disminución continua hasta t=8 horas, tiempo en el que coincide con la presencia de una proporción de sobrevida acumulada del 30%, es muy probable que la mortalidad se haya debido a una falla respiratoria y consecuente hipoxemia, los cerdos que sobrevivieron más de 8 horas presentan una recuperación de al menos el 95% de SO₂a. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales (P<0.01).

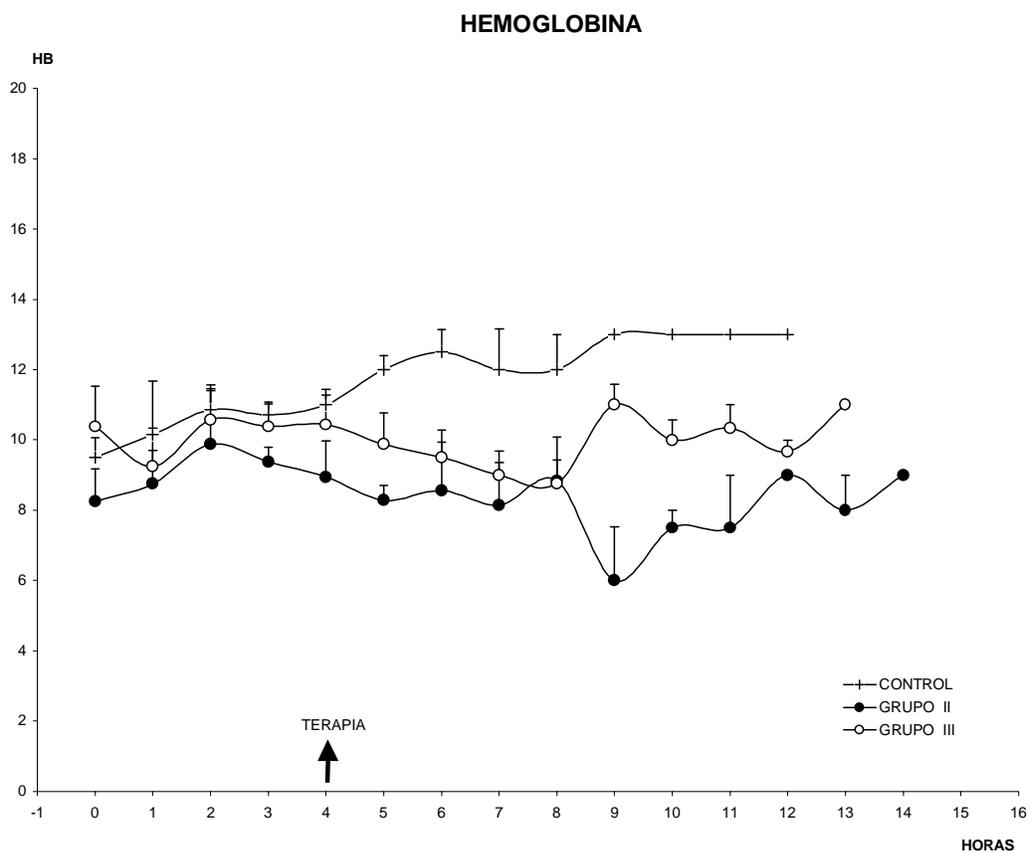


Figura 5.9 Curso temporal promedio de la saturación de oxihemoglobina arterial (Hb) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Al parecer para los grupos II y III la infusión de fluidos diluyó el plasma provocando una saturación de Hb por debajo de los valores registrados en el grupo control, obsérvese en los grupos tratamiento que los cerdos que sobrevivieron reportaron valores diferentes estadísticamente significativos. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

5.1.6 ÍNDICES ESTIMADOS

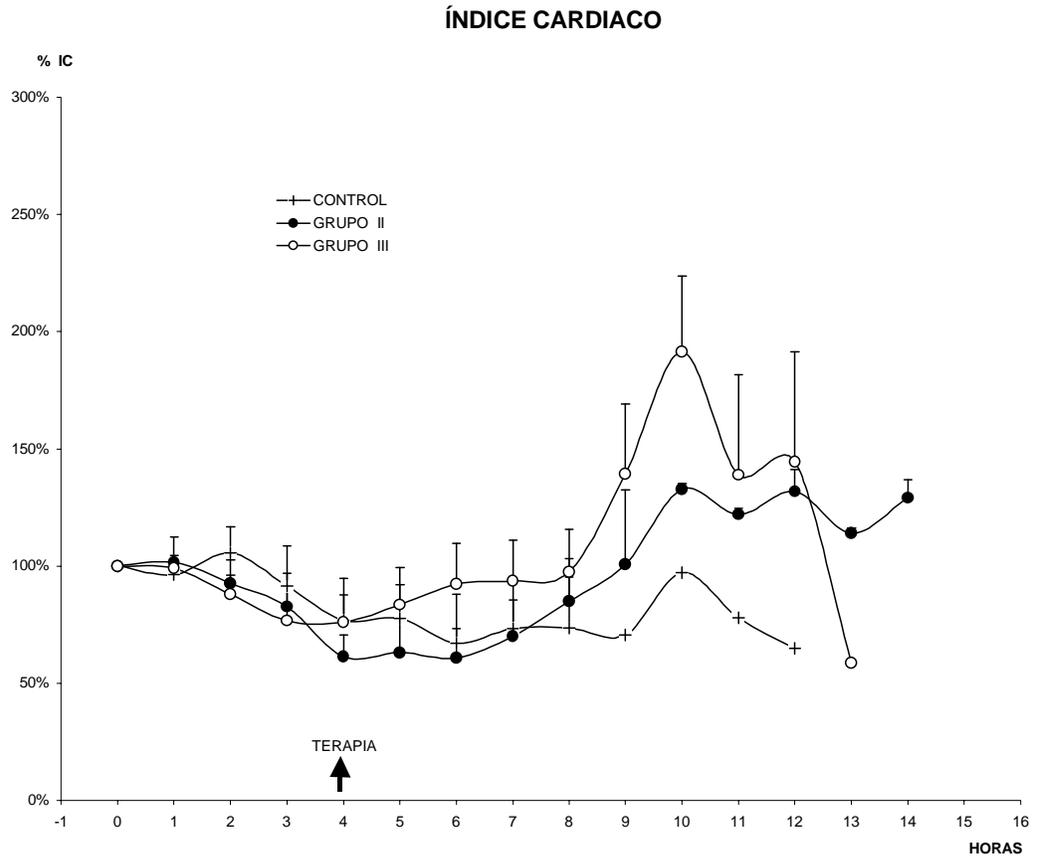


Figura 5.10 Proporción de variación promedio del índice cardiaco (IC) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. IC estimado con el cociente del gasto cardiaco [lts/min] y el peso del cerdo [kg]. En t=4 horas se observa una recuperación moderada y continua para los grupos con tratamiento II y III, siendo más evidente la recuperación en los cerdos que sobrevivieron después de t=8 horas. El grupo control presenta una disminución constante sin recuperación. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA

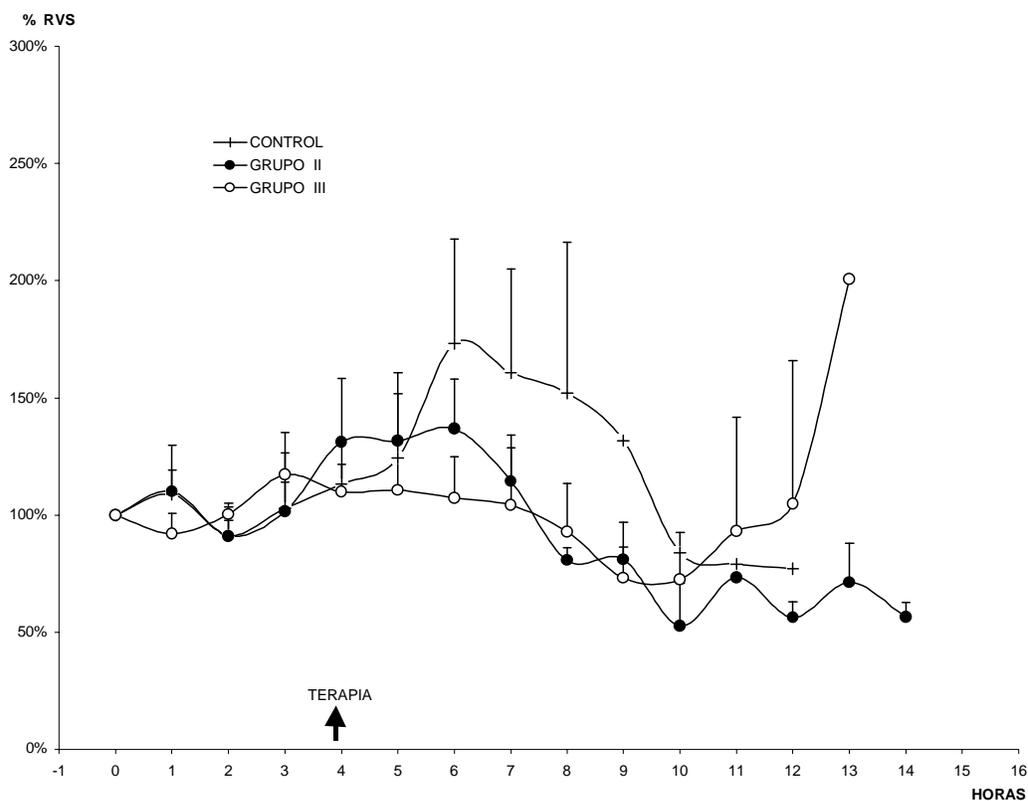


Figura 5.11 Proporción de variación promedio de la resistencia vascular sistémica (RVS) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. RVS estimado por el cociente de la presión arterial media [mmHg] y el índice cardiaco [lts/min*kg]. En t=4 horas se observa que en los grupos tratamiento, la terapia apoya el esfuerzo compensatorio de los cerdos, sin embargo para t=7 horas los cerdos se encuentran en una fase de descompensación plena. Es interesante notar que los cerdos que sobrevivieron manifestaron una evidente compensación hasta t=11 horas, es decir después de 7 horas de tratamiento. El incremento significativo en t=6 horas para el grupo control sucede en el registro inmediato al deceso del 50% de los cerdos de ese grupo, por lo que la recuperación aparente se debe a tres cerdos estables en ese tiempo, la descompensación es clara para el resto de los cerdos de ese grupo. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.12$).

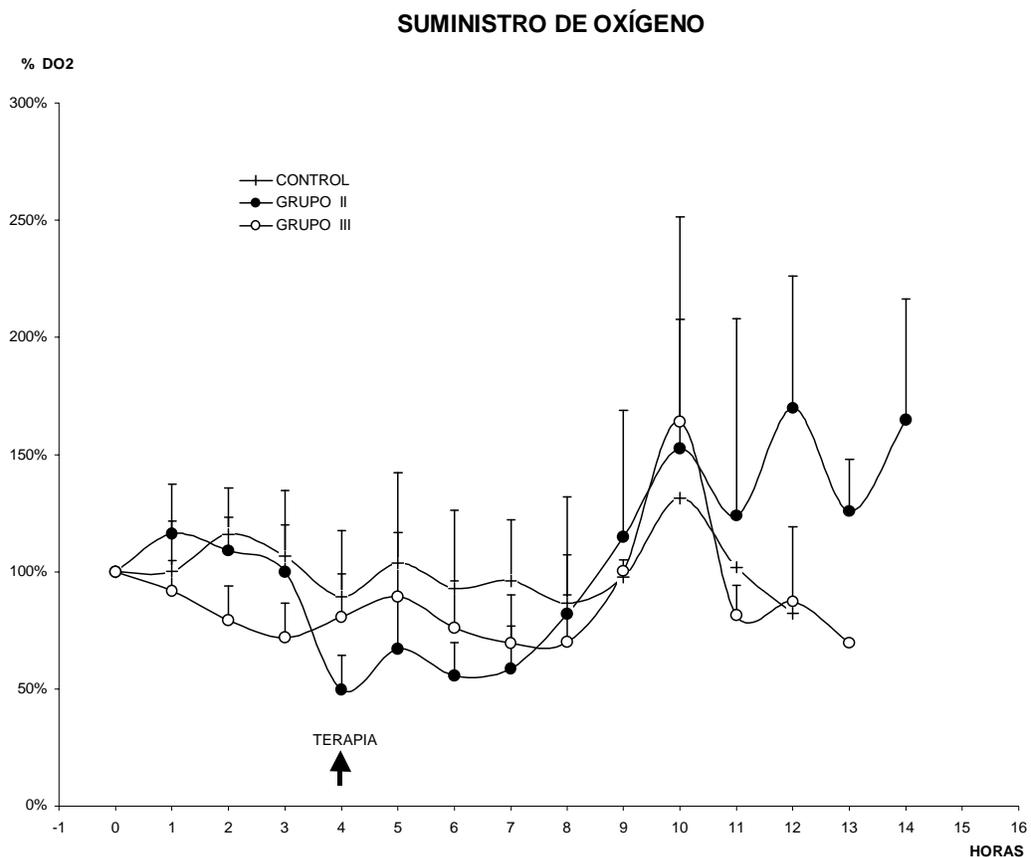


Figura 5.12 Proporción de variación promedio del suministro de oxígeno (DO₂) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. DO₂ estimado a partir del producto del gasto cardiaco promedio y la cantidad total de oxígeno arterial. Obsérvese un continuo decremento en el DO₂ desde el inicio del choque, en el tiempo de intervención sólo se estabiliza pero no mejora. Existe una evidente recuperación a partir de t=8 horas que corresponde al tiempo en el que la proporción de supervivencia acumulada disminuyó aproximadamente al 30%, por lo que el incremento se debe a los cerdos que sobrevivieron y en el caso del grupo control a un cerdo que murió hasta t=13 horas. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales (P<0.01).

RELACIÓN DE EXTRACCIÓN DE OXÍGENO

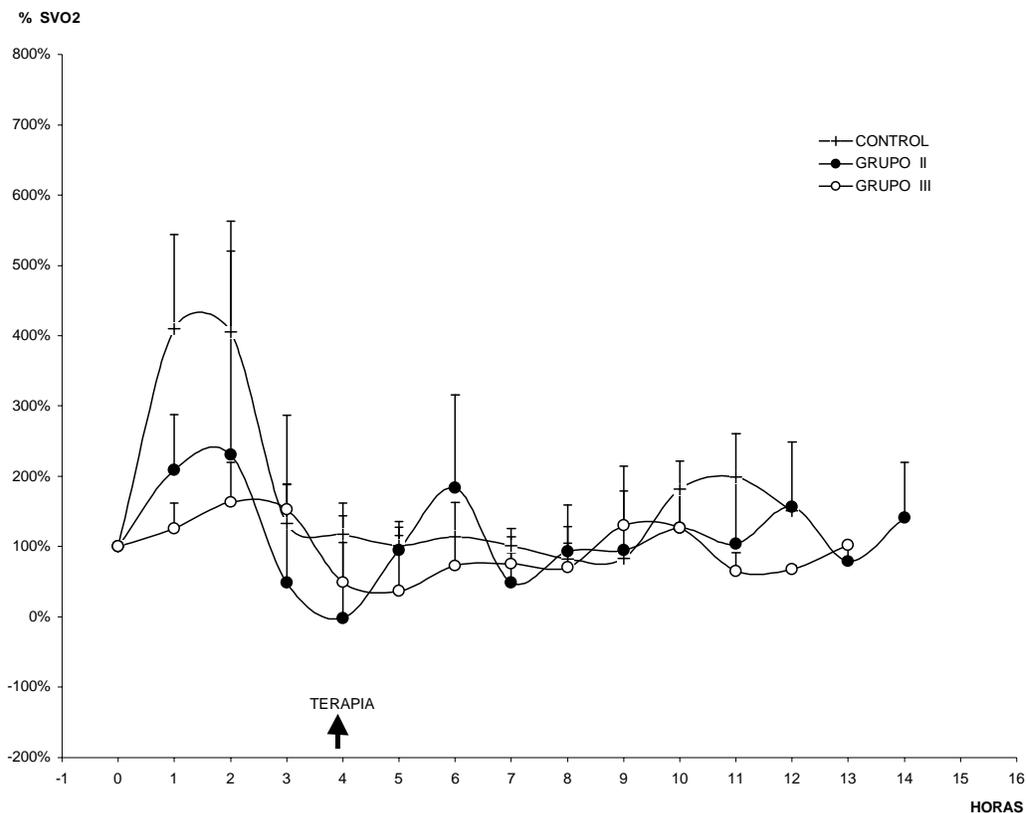


Figura 5.13 Proporción de variación promedio de la relación de extracción de oxígeno (SVO2) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. SVO2 estimado a partir del producto de la diferencia de cantidad total de oxígeno arterial-venoso y el gasto cardiaco promedio. Obsérvese un continuo decremento en el SVO2 desde el inicio del choque, en el tiempo de intervención se estabiliza y mejora sólo en el grupo III, al parecer el grupo III manifestó un consumo de oxígeno mayor que el grupo II, probablemente debido a un mejor suministro de oxígeno. El incremento significativo en t=6 horas para el grupo control sucede en el registro inmediato al deceso del 50% de los cerdos de ese grupo, por lo que la recuperación aparente se debe a tres cerdos estables en ese tiempo. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales (P<0.01)

5.1.4 pH INTRAMUCOSO

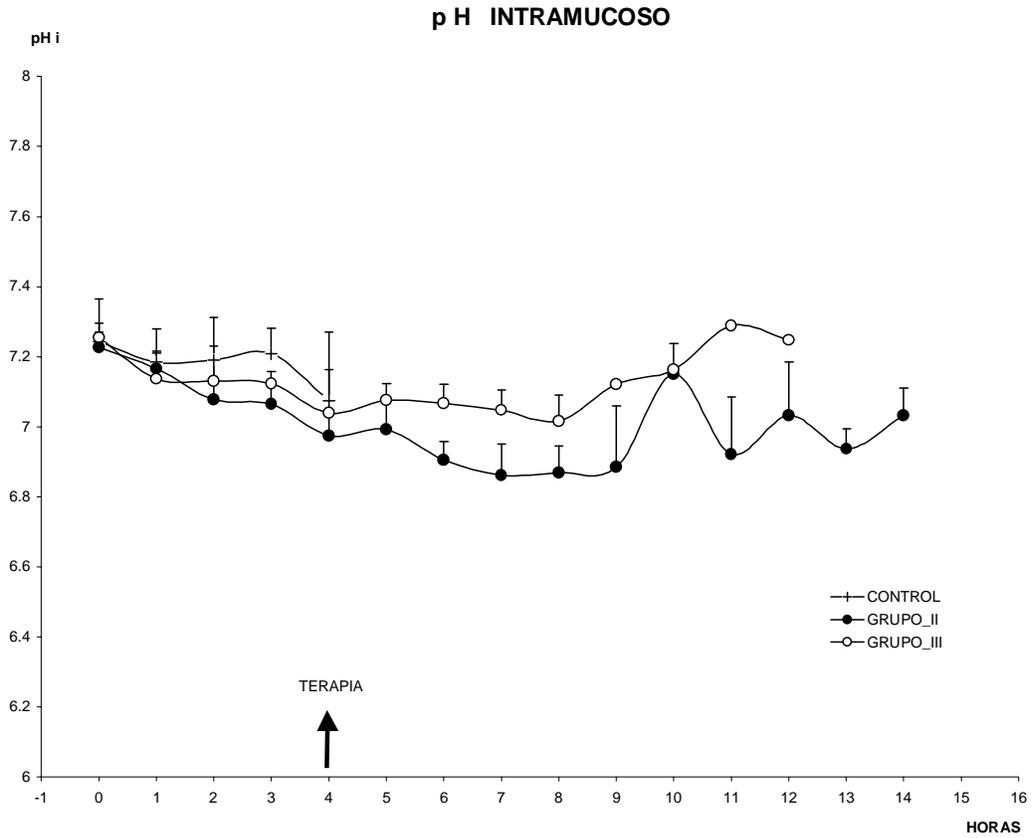


Figura 5.14 Curso temporal promedio del pH intramucoso (pHi) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. En t=4 horas se observa una evidente separación de las curvas de pHi entre los grupos II y III, al parecer la terapia de intervención del grupo III previno mejor acidosis esplácnica, los grupos control y III presentaron problemas metodológicos en los registros de las últimas horas por lo que fueron omitidos. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

5.1.5 PRONÓSTICO DE SOBREVIVENCIA MPM Y APACHE II

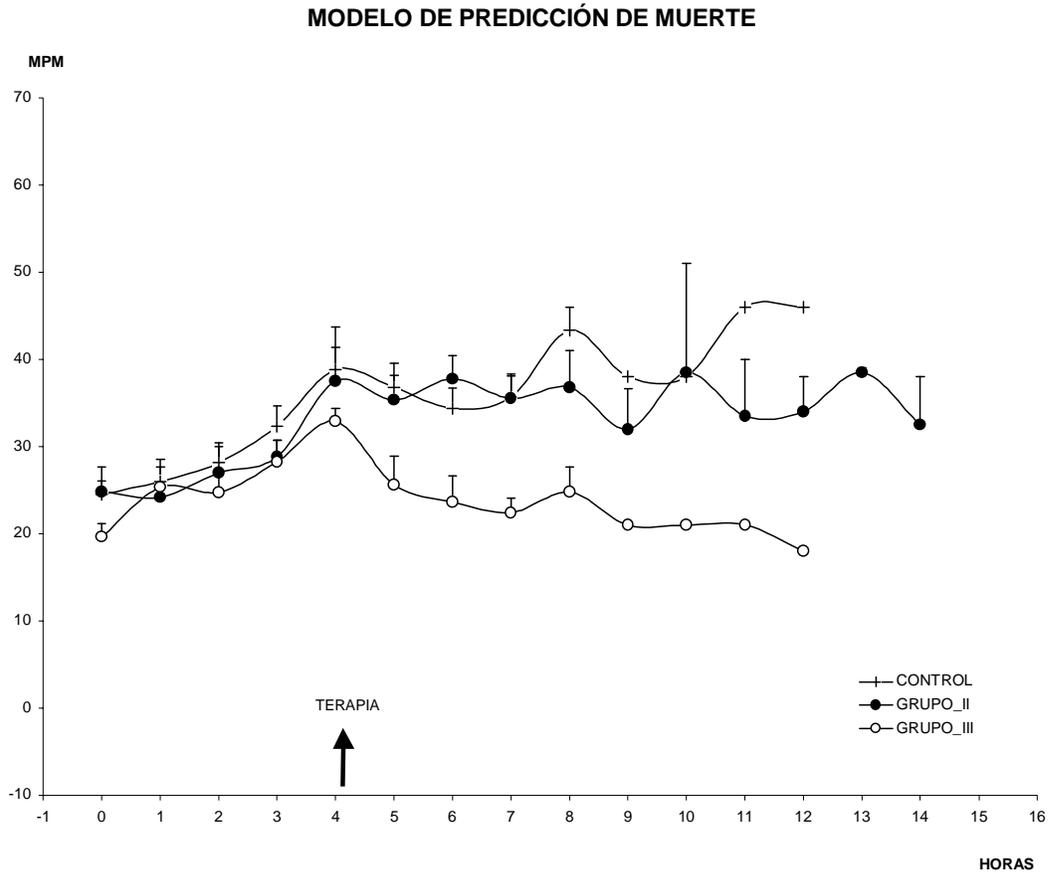


Figura 5.15 Curso temporal promedio de la escala modelo de predicción de muerte (MPM) para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. En $t=4$ horas se observa una evidente separación de las curvas entre los grupos II y III. Obsérvese como el grupo control y el grupo II siguen casi el mismo curso temporal mientras que el grupo III pronostica mejor tasa de supervivencia. Nótese en el grupo III en $t=8$ horas un incremento en el pronóstico de muerte que coincide con el momento en el que se registra aproximadamente un 30% de la proporción de supervivencia acumulada, al parecer la terapia de intervención para el grupo III en general resultó efectiva durante las tres primeras horas de tratamiento. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P<0.01$).

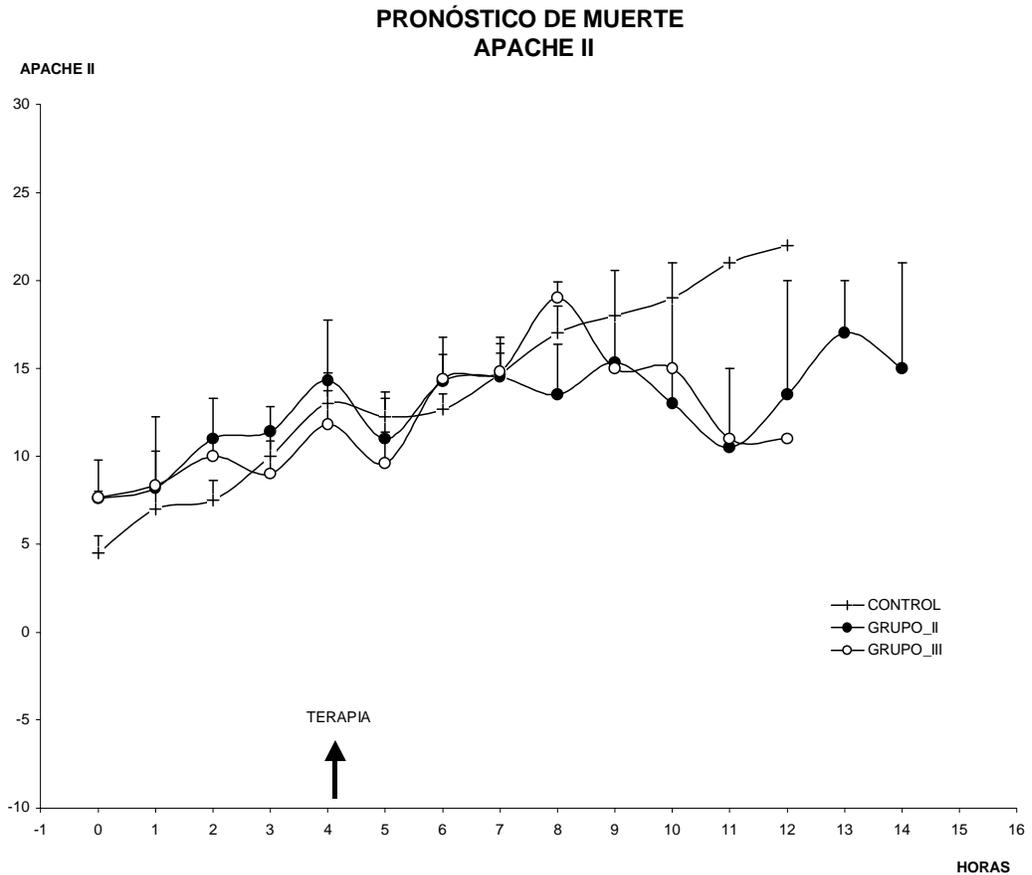


Figura 5.16 Curso temporal promedio de la escala pronóstico de muerte APACHE II modificada, los datos son presentados con errores standard. En t=5 horas se observa una evidente disminución de la probabilidad de muerte en los grupos tratamiento II y III, sin embargo, se continúa incrementando y sólo mejora en el caso de los cerdos que sobrevivieron después de t=8 horas. El grupo control no presenta mejoría y sigue casi el mismo curso temporal que los grupos II y III, por lo que esta escala no pareció ser adecuada para evaluar el pronóstico de supervivencia, probablemente por que la escala fue modificada acorde al diseño experimental. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$).

5.1.6 COMPARACIÓN DE LA ESCALA PRONÓSTICO MPM EN LOS GRUPOS TRATAMIENTO.

En la figura 5.15 resultó evidente que el grupo III cuya terapia de intervención fue guiada por espectroscopía de impedancia pronostica una mejor tasa de supervivencia con respecto al grupo II, cuya terapia de intervención fue guiada por parámetros hemodinámicos convencionales, resulta interesante observar que tan diferentes son en momentos claves del tratamiento. En este caso seleccionamos t=7 horas (momento previo al que se presentan los primeros decesos) y t=12 horas (momento previo a realizar eutanasia a los cerdos que habían sobrevivido).

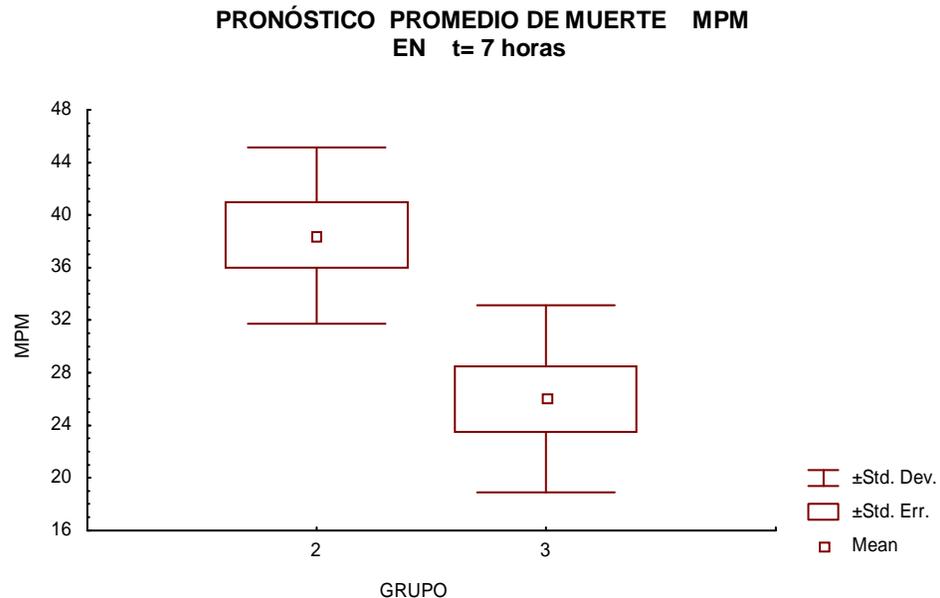


Figura 5.17 Valor promedio de la escala de calificación MPM después de 3 horas de tratamiento en los grupos II y III, los datos se presentan con error y desviación standard. Una prueba T de medias independientes arrojó diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimentales ($P < 0.01$), $n=8$ para cada grupo. Obsérvese como el grupo III pronostica una mejor tasa de supervivencia, sin embargo, una hora posterior a este registro la proporción de supervivencia acumulada para ambos grupos fue aproximadamente del 30%.

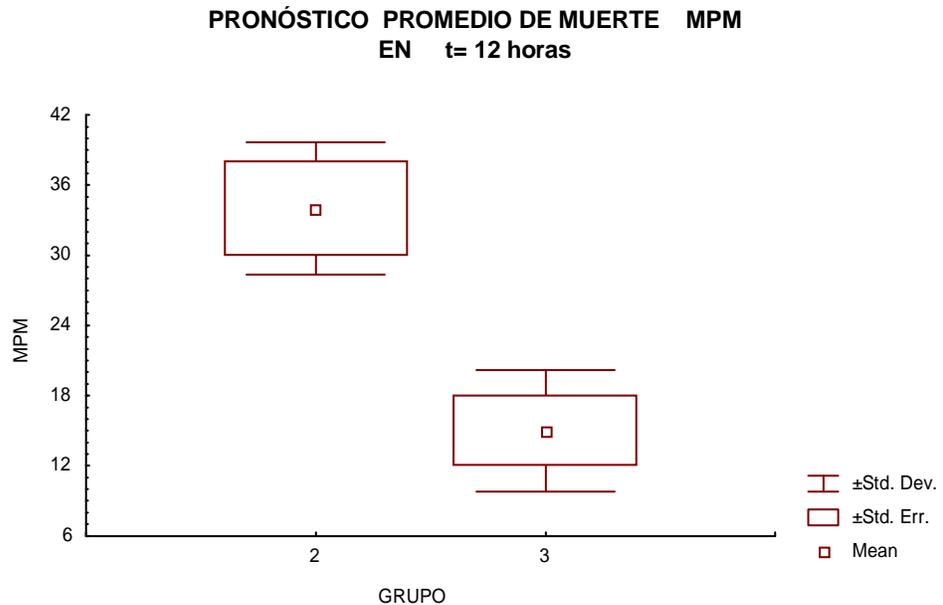


Figura 5.18 Valor promedio de la escala de calificación MPM después de 8 horas de tratamiento en los grupos II y III, los datos se presentan con error y desviación standard. Una prueba T de medias independientes arrojó diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimentales ($P < 0.01$) GII; $n=2$ y GIII; $n=3$. Aunque los cerdos de ambos grupos en $t=12$ horas ya habían sobrevivido, probablemente la terapia guiada por espectroscopía de impedancia resultó más efectiva, obsérvese como el grupo III pronostica una mejor tasa de supervivencia.

5.1.7 CORRELACIÓN: *DOSIS DE LPS vs. SOBREVIDA* Y *PESO vs. SOBREVIDA*

Es importante descartar evidencia de que el tiempo de supervivencia observado en todos y cada uno de los cerdos sometidos a los grupos experimentales no guardan una relación o dependencia lineal con la dosis de LPS administrada ni con el peso del propio cerdo. A continuación se muestran los resultados encontrados con un análisis de correlación entre: *DOSIS DE LPS vs. SOBREVIDA* y *PESO vs. SOBREVIDA*.

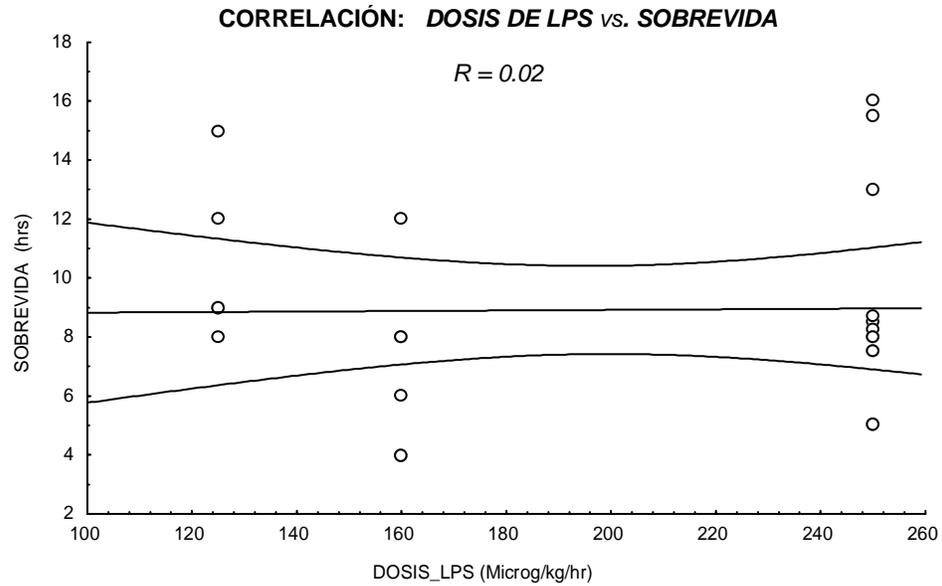


Figura 5.19 Gráfica de dispersión para el análisis de correlación *Dosis LPS vs. Sobrevida* de todos los grupos experimentales. El coeficiente de correlación resultante es $R=0.02$. Es evidente que el tiempo de sobrevida de los cerdos sujetos a diferentes grupos experimentales no tiene una dependencia lineal con la dosis de LPS administrada. En otras palabras, se puede inferir que el tiempo de sobrevida no guarda relación con las dosis de 125, 160 ó 250 Microg/kg/hr de LPS.

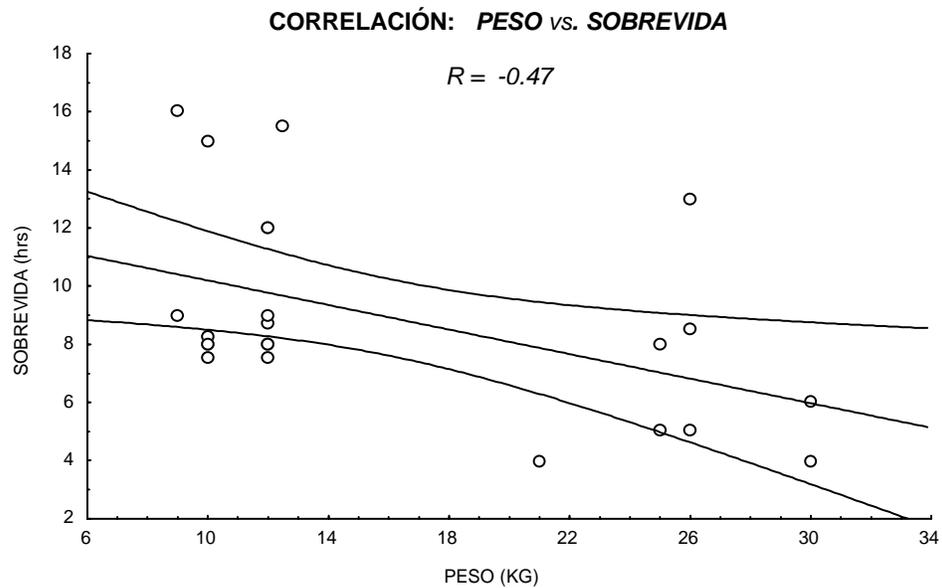


Figura 5.20 Gráfica de dispersión para el análisis de correlación *Peso vs Sobrevida* de todos los grupos experimentales. El coeficiente de correlación es $R=-0.47$. Aparentemente existe una relación “Sobrevida inversamente proporcional al Peso”, sin embargo, ésta se debe a que todos los cerdos registrados con un peso entre 20 y 30 kg corresponden al grupo control que no recibió tratamiento para incrementar su tiempo de sobrevida.

5.2 ÍNDICE DE DAÑO Y CLASIFICACIÓN

En esta segunda parte se presentan los resultados correspondientes al diseño, entrenamiento y evaluación de la Red Neuronal Artificial *Learning Vector Quantization* (LVQ). Se ha dividido en tres secciones, la primera sección corresponde al comportamiento a través del tiempo que mostró la estimación del Índice de Daño Isquémico (IDI) descrito en el capítulo 4 (Material y Métodos), se muestran los umbrales o límites seleccionados para asociar una Clasificación de Daño Isquémico (CDI) a vectores de impedancia característicos. En la segunda sección se presentan los resultados del entrenamiento y prueba de la red neuronal antes de su aplicación para guiar la terapia de intervención del grupo III. En la última sección se evalúa el desempeño de la red neuronal en cuanto al reconocimiento y clasificación de espectros de impedancia de los tres grupos experimentales.

5.2.1 ÍNDICE DE DAÑO ISQUÉMICO (IDI) ESTIMADO A PARTIR DE pH INTRAMUCOSO Y SU CLASIFICACIÓN (CDI)

Como se describió en la sección 4.4.1, el IDI es la curva que resulta de la integración de los cambios observados en pH_i , representa una acumulación de daño debido a isquemia en la mucosa gástrica y esta clasificado por umbrales en 4 clases (CDI_0, CDI_1, CDI_2 y CDI_3).

En la figura 5.21 se muestra el curso a través del tiempo del IDI estimado para los tres grupos experimentales, se muestran también los umbrales seleccionados para identificar las clases CDI.

En la figura 5.22 se muestra el curso a través del tiempo de las clases CDI estimadas del IDI, representan las curvas que teóricamente esperamos identifique la red LVQ durante la evaluación de su desempeño en cuanto al reconocimiento y clasificación de espectros de impedancia de los tres grupos experimentales.

ÍNDICE DE DAÑO ISQUÉMICO ESTIMADO CON pHi Y UMBRALES PARA LA CLASIFICACIÓN CDI

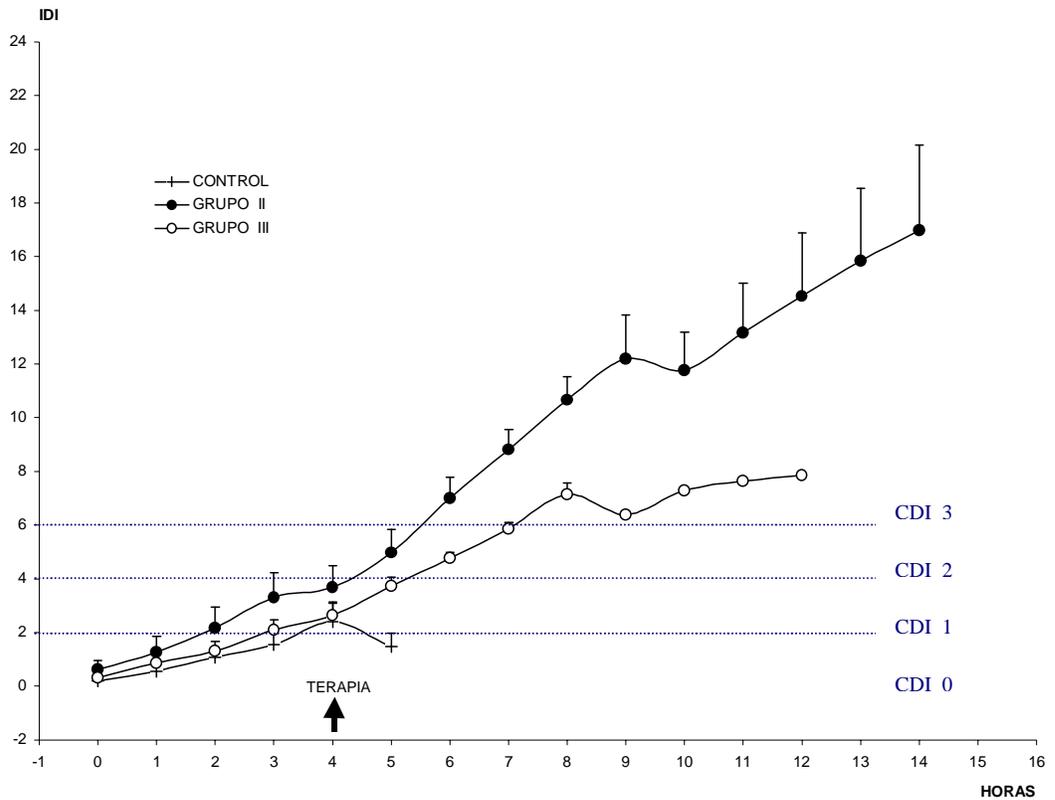


Figura 5.21 Curso temporal promedio del índice de daño isquémico (IDI) estimado directamente de pHi para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese que a partir del inicio de la terapia, las curvas de los grupos tratamiento II y III se separan significativamente, el grupo III acumula un IDI menor que el grupo II. El grupo control y grupo III presentaron problemas metodológicos en los registros de pHi de las últimas horas por lo que el cálculo del IDI fue omitido en estos casos. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$). La gráfica muestra también los umbrales seleccionados para clasificar el IDI en cuatro clases de daño isquémico (CDI_0, CDI_1, CDI_2 y CDI_3).

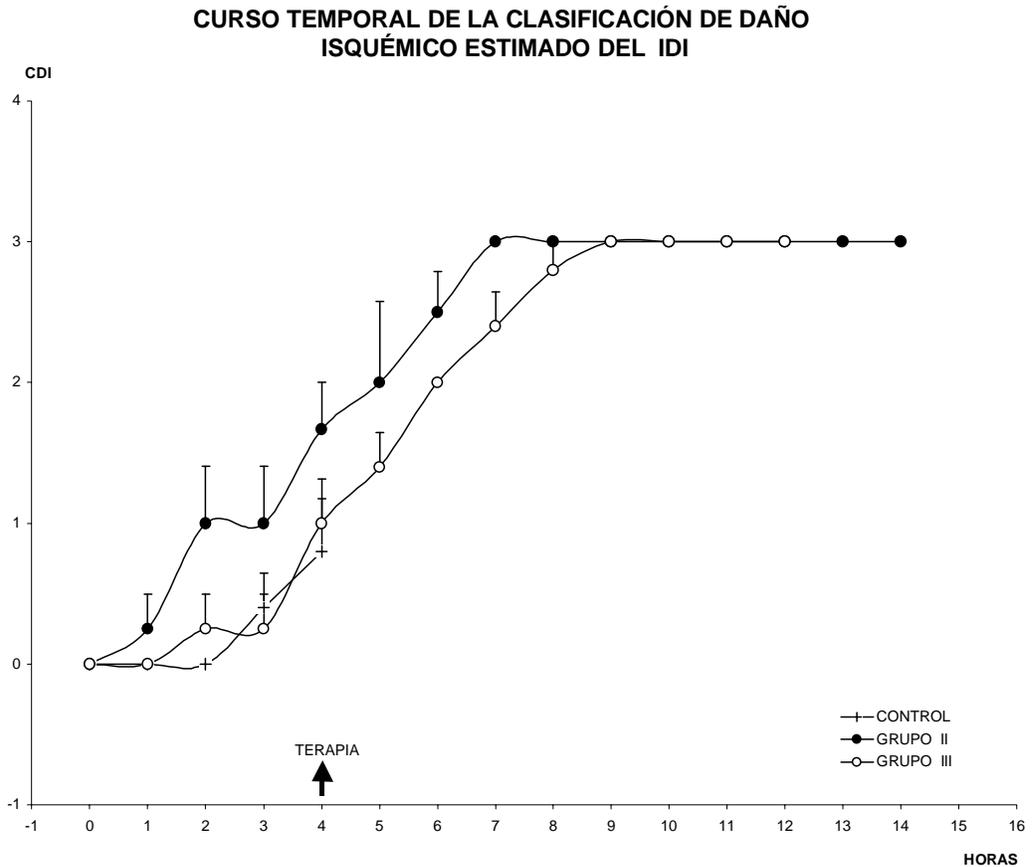


Figura 5.22 Curso temporal promedio de la clasificación de daño isquémico (CDI) estimado directamente del IDI para cada grupo experimental, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese que el CDI resulta ser más sensible que IDI y pHi, pequeñas diferencias entre las curvas de IDI y pHi (figuras 5.14 y 5.21) se reflejan en diferencias significativas en las curvas de CDI. Las curvas CDI estimadas representan teóricamente una acumulación de daño debido a isquemia en la mucosa gástrica del cerdo durante el modelo experimental. Los grupos control y III presentaron problemas metodológicos en los registros de pHi de las últimas horas por lo que el cálculo del IDI y por ende del CDI fue omitido en éstos casos. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos experimentales ($P < 0.01$) hasta $t=9$ horas.

5.2.2 RESULTADOS DEL ENTRENAMIENTO Y PRUEBA DE LA RED NEURONAL ARTIFICIAL DISEÑADA PARA LA CLASIFICACIÓN DE DAÑO ISQUÉMICO (CDI_clas).

La clasificación realizada por el sistema de reconocimiento y clasificación artificial LVQ fue diferenciada de la clasificación CDI mediante el nombre CDI-clas, así, la red LVQ fue entrenada para reconocer cuatro clasificaciones de daño isquémico (CDI-clas_0, CDI-clas_1, CDI-clas_2 y CDI-clas_3). Las clases identificadas por el sistema LVQ reflejan el daño isquémico que asumimos sucede en la mucosa gástrica del cerdo durante el modelo experimental de choque séptico inducido.

El diseño experimental contempla el entrenamiento y prueba de la red neuronal artificial LVQ con los datos del grupo control, sin embargo, éste grupo no proporcionó suficientes espectros de impedancia (vectores) asociados a una clasificación de daño isquémico superior a CDI_1, por lo que para el entrenamiento de la red se anexaron datos de los cuatro primeros cerdos del grupo II, los cuales sobrevivieron entre 8 y 16 horas arrojando suficientes datos de pHi para estimar daño isquémico en las clases superiores CDI_2 y CDI_3 (figura 5.21). El entrenamiento de la red LVQ se realizó antes de iniciar alguna terapia de intervención en el grupo III, se emplearon vectores de impedancia característicos en un esquema de validación cruzada 75%/25% (Descrita en el capítulo 4).

Se identificaron los errores de clasificación cometidos por la red LVQ, se clasificaron en errores graves y no graves, siendo errores graves aquellos que tuvieron más de una clase de diferencia con respecto a su clase correcta. En las siguientes figuras se muestran los espectros de impedancia en Amplitud, Fase y Nyquist clasificados por la red LVQ durante la fase de entrenamiento y prueba, una gráfica de dispersión del error de clasificación también es mostrada.

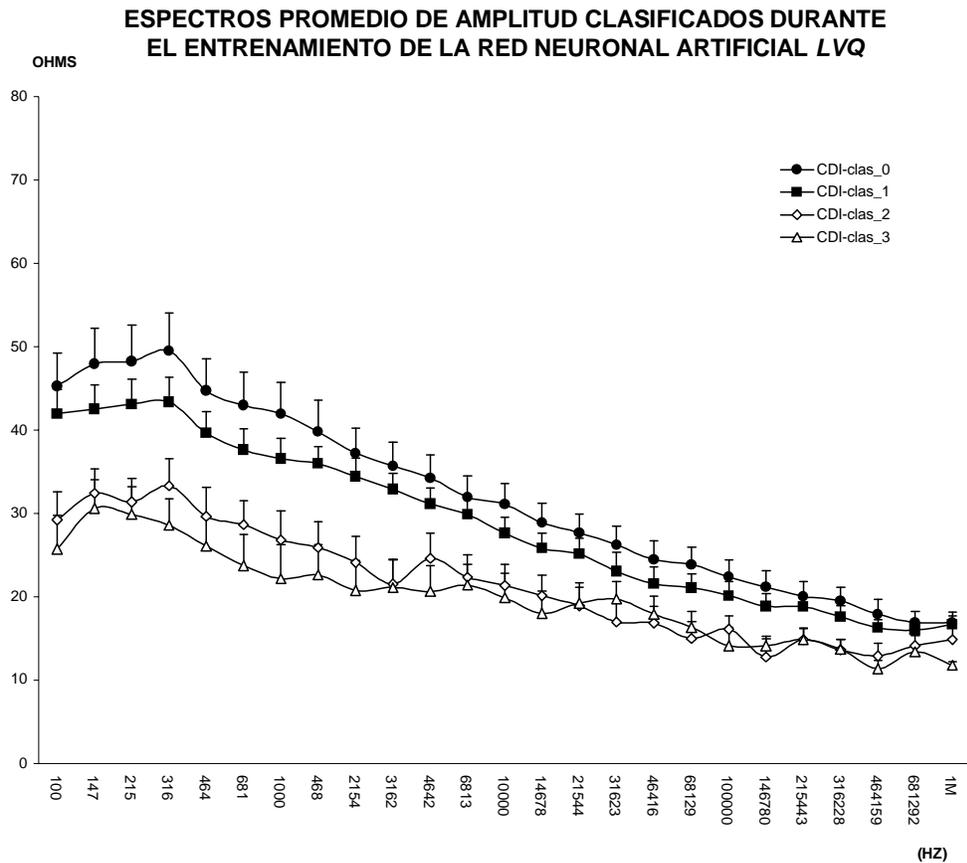


Figura 5.23 Espectros promedios de amplitud clasificados durante el entrenamiento de la red neuronal LVQ, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese en bajas e intermedias frecuencias una disminución de la amplitud inversamente proporcional al nivel de la clase de daño isquémico (CDI_clas) que corresponde, la confusión del sistema de reconocimiento es ligeramente evidente en altas frecuencias para las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

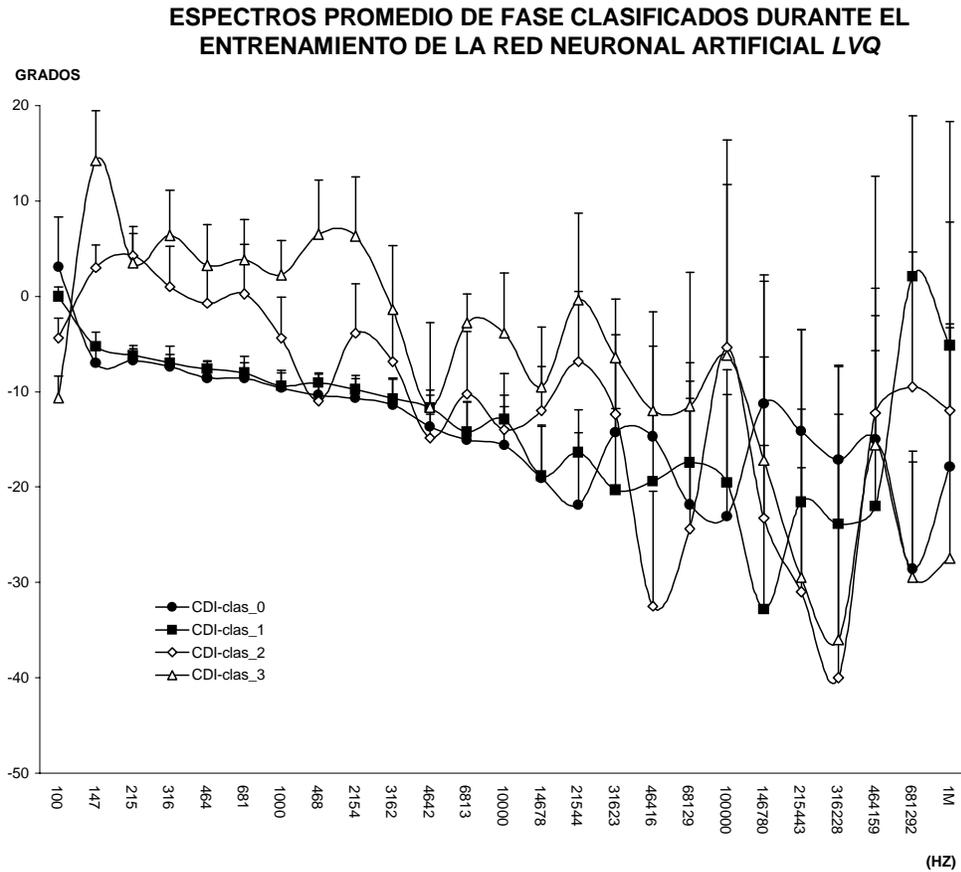


Figura 5.24 Espectros promedios de fase clasificados durante el entrenamiento de la red neuronal LVQ, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese que en bajas frecuencias se presenta mayor confusión entre las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1, la menor confusión se observa en frecuencias intermedias y altas, particularmente a 21544 Hz. Al parecer son identificables sólo tres clases. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

ESPECTROS PROMEDIO DE NYQUIST CLASIFICADOS DURANTE EL ENTRENAMIENTO DE LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ

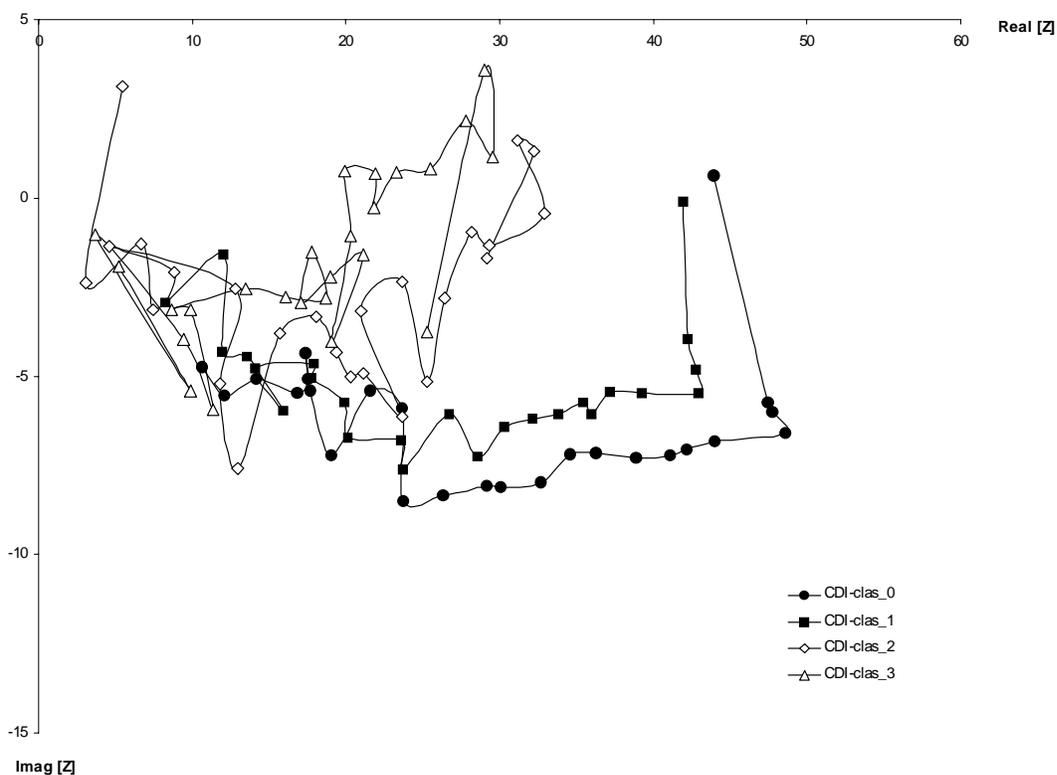


Figura 5.25 Espectros promedios de Nyquist (Resistencia vs. Reactancia) clasificados durante el entrenamiento de la red neuronal LVQ. Obsérvese que en frecuencias bajas e intermedias existe una evidente diferenciación entre clases, se nota mayor confusión en altas frecuencias, por simplicidad en la gráfica no se muestran errores standard.

5.2.3 RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DEL DESEMPEÑO DE LA RED NEURONAL *LEARNING VECTOR QUANTIZATION*.

Es importante recordar que en el modelo experimental, la red LVQ se utilizó para guiar la terapia de tratamiento únicamente en el grupo III, sin embargo, con el objetivo de tener una visión general del desempeño de la red en cuanto a su efectividad para clasificar daño isquémico, su evaluación se realizó en los tres grupos experimentales. Cabe destacar, que la efectividad de la red LVQ para clasificar daño isquémico es un concepto relativo que está en función de qué tanto se aproxime a identificar aquellos espectros de impedancia semejantes a los de entrenamiento, por lo que no hay que perder de vista que la naturaleza del modelo experimental exige que en el grupo III, el sistema de reconocimiento y clasificación LVQ se aplique con espectros de impedancia obtenidos durante condiciones hemodinámicas en ocasiones muy diferentes a las condiciones específicas de los espectros de impedancia con los que fue entrenada, sin embargo, dados los objetivos de este estudio y el diseño experimental, una manera estricta y objetiva de evaluar el desempeño de la red LVQ, es tomar como referencia los resultados de clasificación arrojados durante su entrenamiento/prueba y compararlos con los que arroje al aplicarle todos los datos de los tres grupos experimentales como una evaluación general. Un análisis y discusión más detallada de esta característica del modelo se realiza en el siguiente capítulo.

En las siguientes gráficas se muestran: El curso a través del tiempo de las clases CDI_clas identificadas por la red LVQ en los tres grupos experimentales. Los espectros promedios de amplitud, fase y Nyquist (crudos y normalizados) como producto de la evaluación del desempeño de la red LVQ como clasificador de daño isquémico (se aplicaron todos los datos de los tres grupos experimentales). Una última gráfica de la dispersión del error de clasificación es mostrada.

CURSO TEMPORAL DE LA CLASIFICACIÓN DE DAÑO ISQUÉMICO ESTIMADO POR LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ

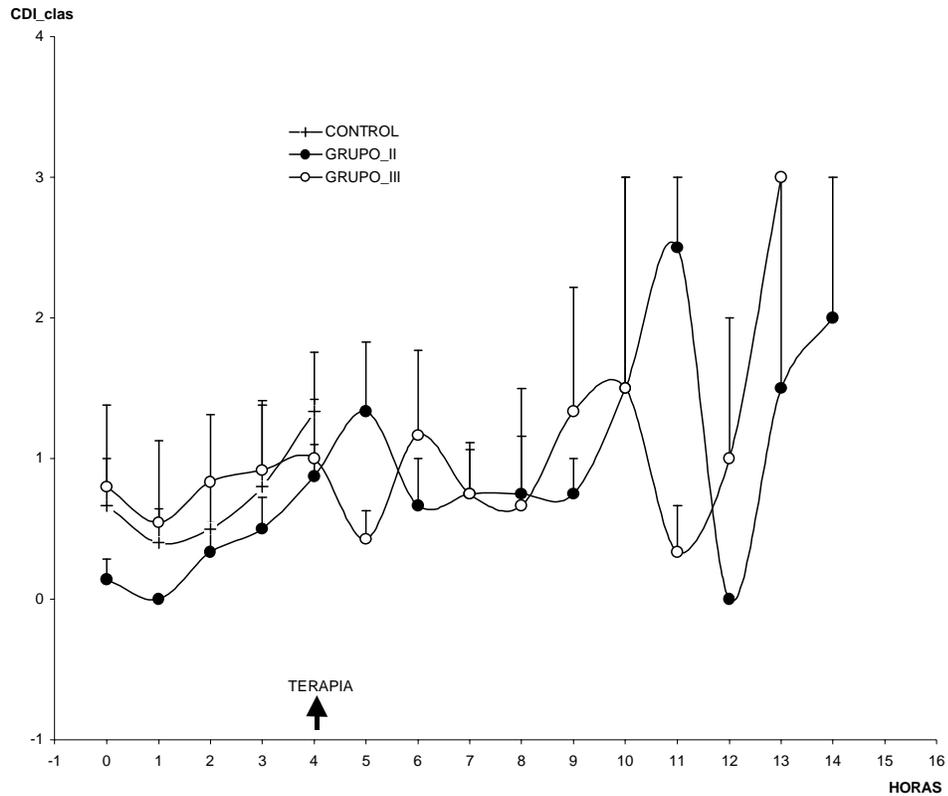


Figura 5.27 Curso temporal promedio de la clasificación de daño isquémico (CDI_clas) estimada por la red neuronal artificial LVQ para los tres grupos experimentales, los datos son presentados con errores standard. Durante las primeras cuatro horas del choque, la clasificación del daño aumenta linealmente en los tres grupos experimentales, obsérvese que una vez iniciada la terapia, los grupos tratamiento II y III son mayoritariamente clasificados entre las clases CDI-clas₀ y CDI-clas₁, los cerdos que sobrevivieron después de 8 horas presentan una clasificación confusa entre las clases CDI-clas₁, CDI-clas₂ y CDI-clas₃. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

**ESPECTROS PROMEDIO DE AMPLITUD CLASIFICADOS POR LA
RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ**

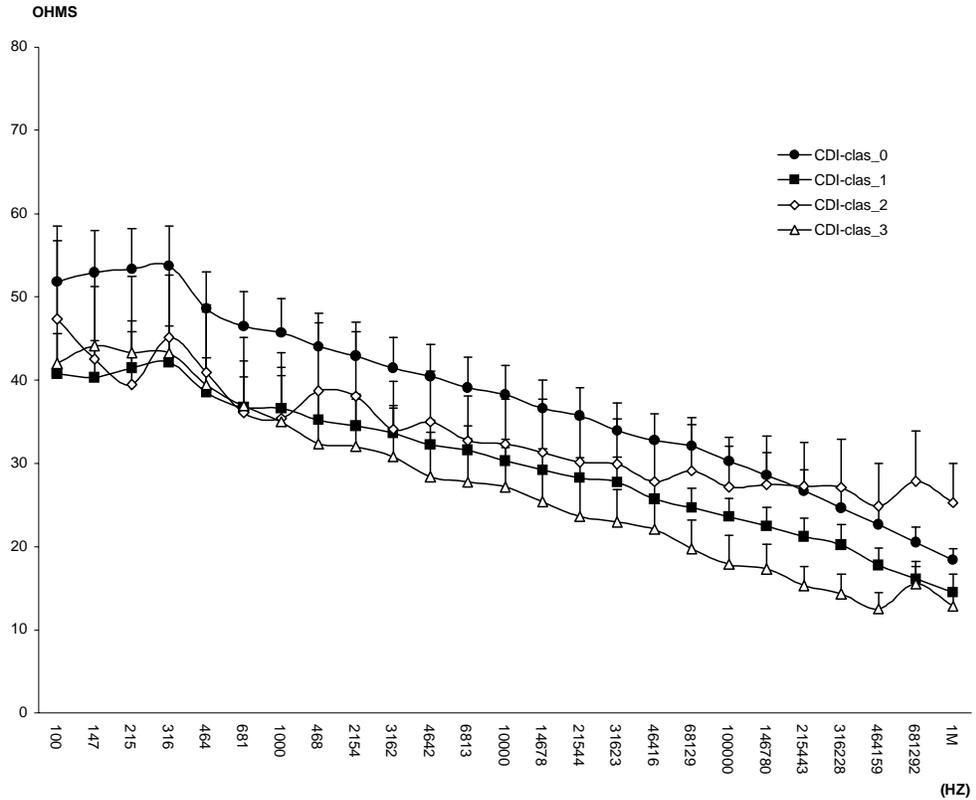


Figura 5.28 Espectros promedios de amplitud clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese que la confusión del sistema de reconocimiento fue evidente en bajas frecuencias para las clases CDI-clas_1, CDI-clas_2 y CDI-clas_3. Con excepción de la clase CDI-clas_2, en frecuencias intermedias y altas, la amplitud disminuye de manera inversamente proporcional al nivel de la clase. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

**ESPECTROS PROMEDIO DE AMPLITUD NORMALIZADA
CLASIFICADOS POR LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ**

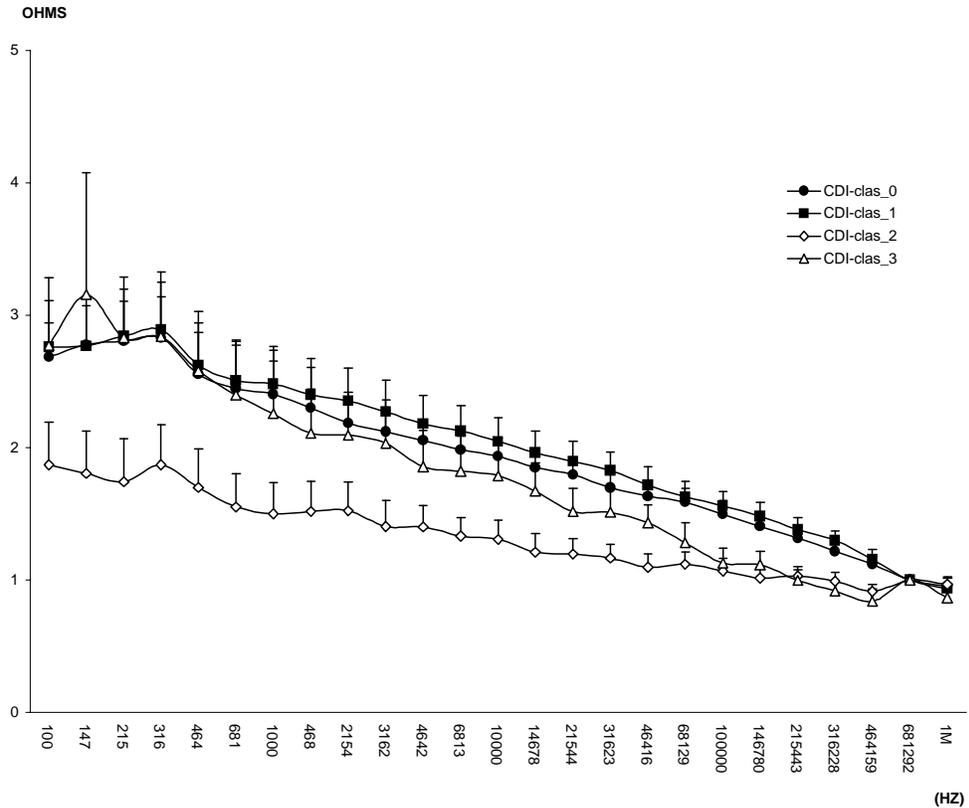


Figura 5.29 Espectros promedios de amplitud normalizada clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese en bajas frecuencias la confusión de la red neuronal para las clases CDI-clas_0, CDI-clas_1 y CDI-clas_3. Al parecer el sistema identifica sólo tres clases en frecuencias intermedias. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

ESPECTROS PROMEDIO DE FASE CLASIFICADOS POR LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ

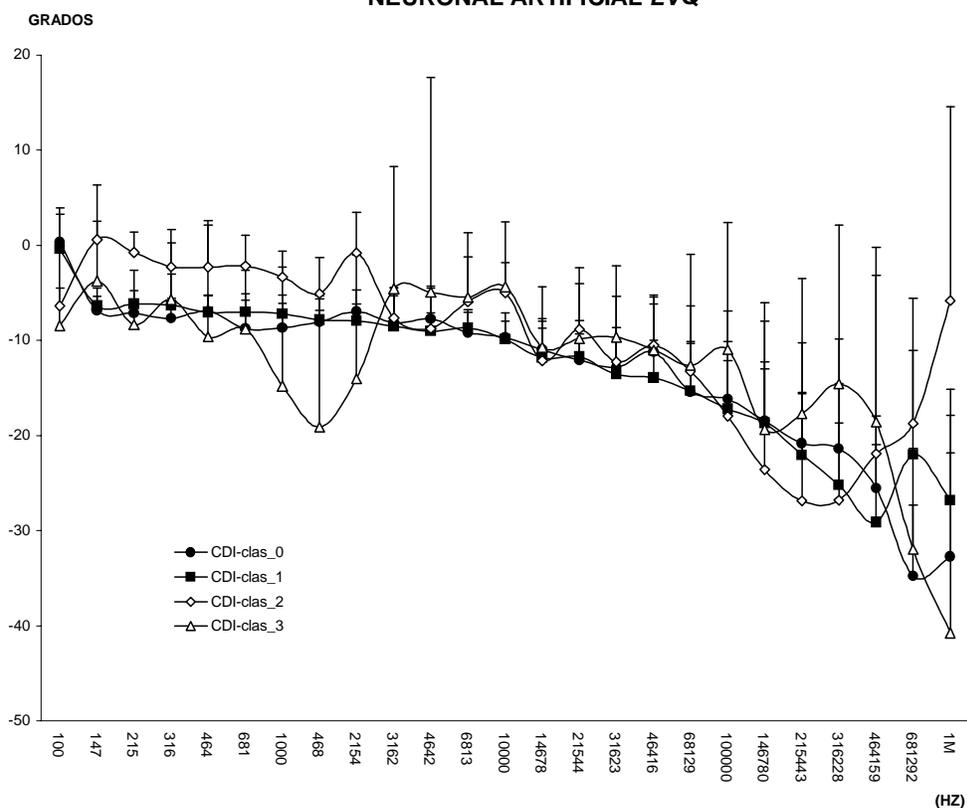


Figura 5.30 Espectros promedios de fase clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese que en bajas frecuencias existe una aparente diferenciación entre 1 – 2.15 KHz. El sistema presenta mayor confusión para las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

**ESPECTROS PROMEDIO DE FASE NORMALIZADA CLASIFICADOS
POR LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ**

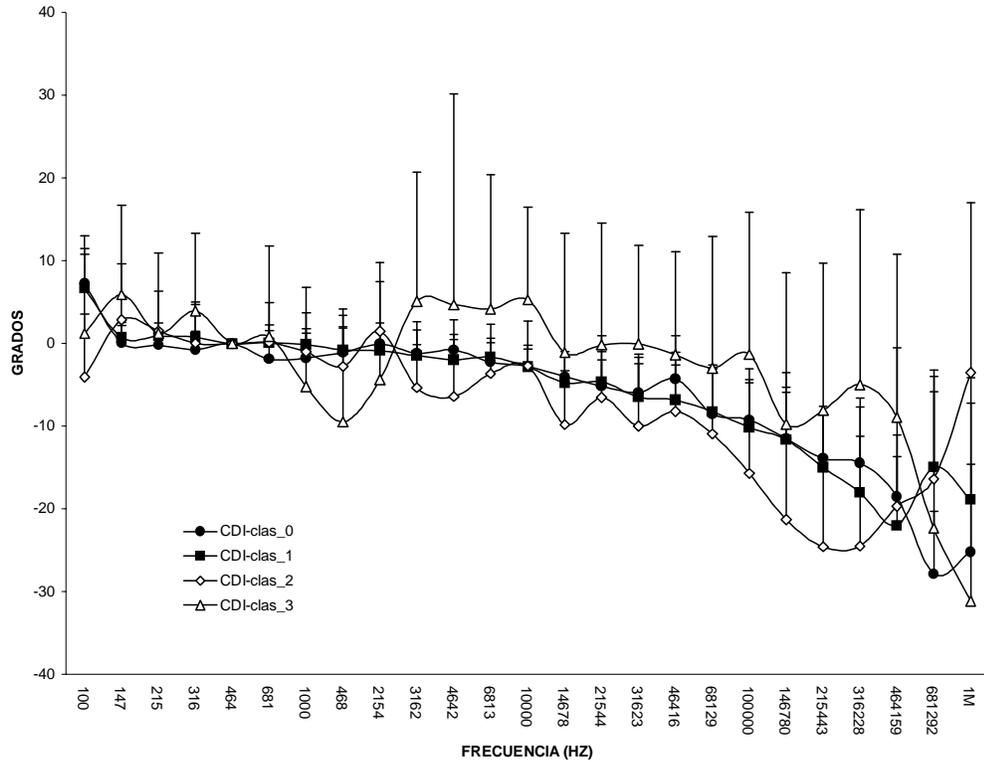


Figura 5.31 Espectros promedios de fase normalizada clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales, los datos son presentados con errores standard. Obsérvese que en intermedias y altas frecuencias existe una aparente diferenciación entre las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3. El sistema presenta mayor confusión para las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1. Al parecer el sistema identifica sólo dos clases en altas frecuencias. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$).

ESPECTROS PROMEDIO DE NYQUIST CLASIFICADOS POR LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ

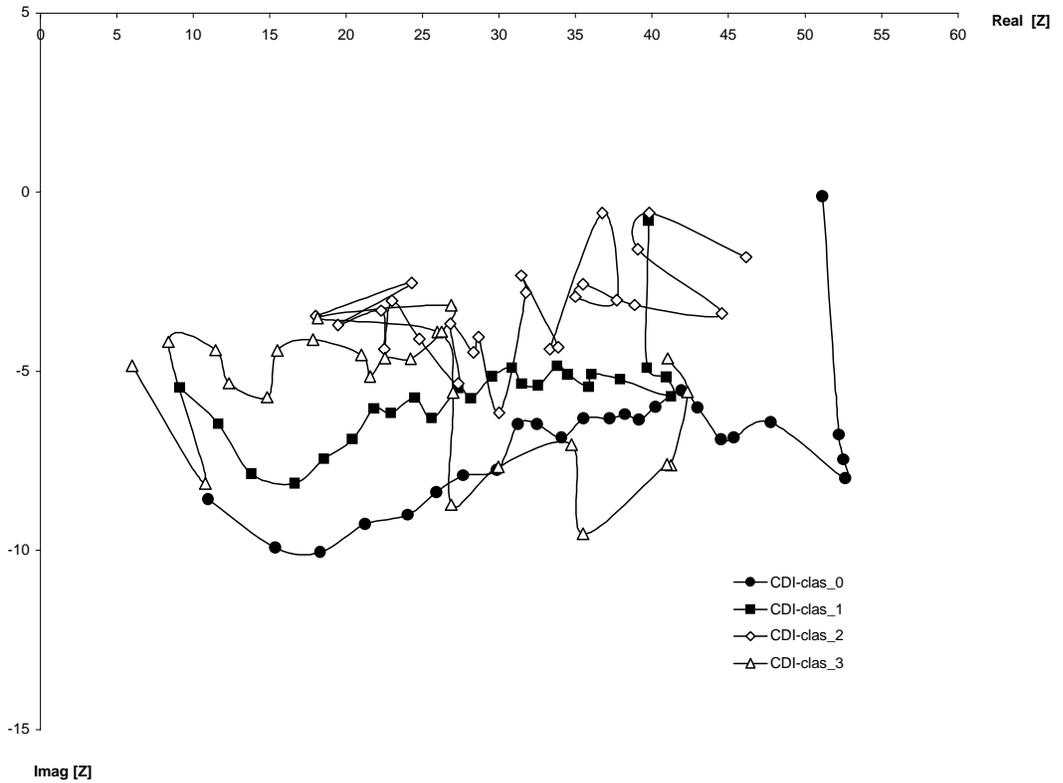


Figura 5.32 Diagramas de Nyquist (Resistencia vs. Reactancia) promedios clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales. Obsérvese una evidente clasificación para las clases CDI-clas_0, CDI-clas_1, al parecer el sistema confunde las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3, por simplicidad en la gráfica no se muestran errores standard.

ESPECTROS PROMEDIO DE NYQUIST NORMALIZADOS
CLASIFICADOS POR LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ

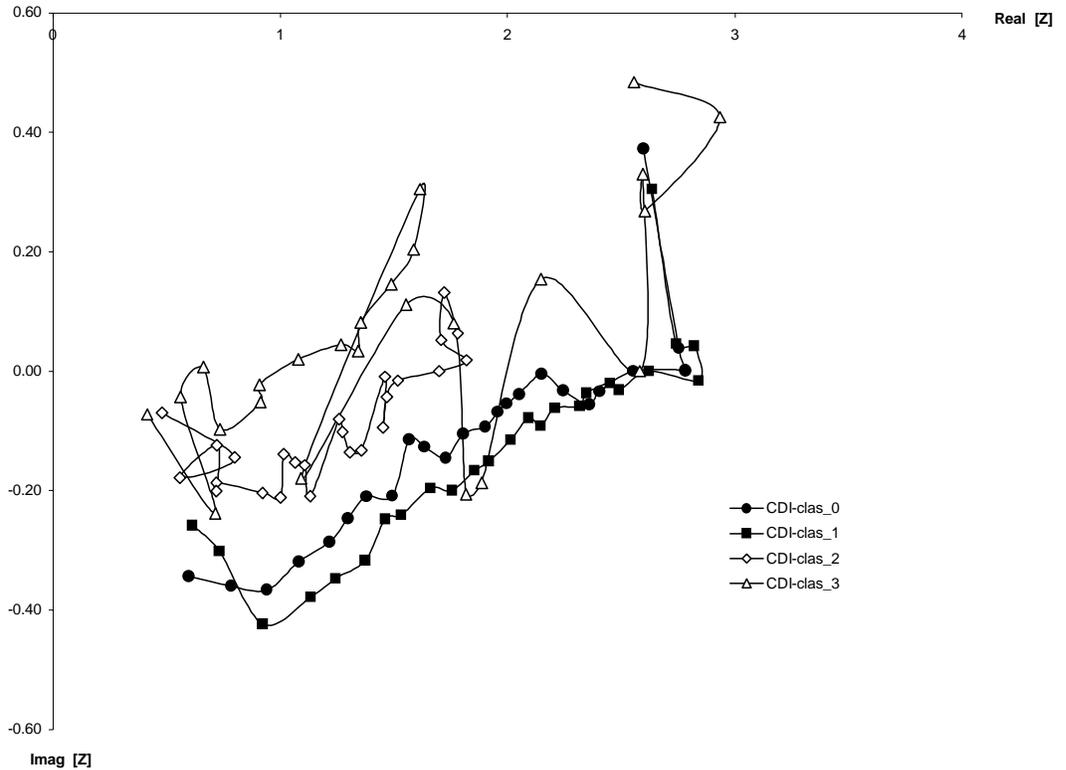


Figura 5.33 Diagramas de Nyquist promedio normalizado (Resistencia vs. Reactancia) clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales. Obsérvese una evidente clasificación para las cuatro clases, sin embargo, al parecer a las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1, el sistema las interpreta como una sola clase específicamente en bajas frecuencias, por simplicidad en la gráfica no se muestran errores standard.

DISTRIBUCIÓN DEL ERROR DE CLASIFICACIÓN DE LA RED NEURONAL ARTIFICIAL LVQ

Figura 5.34 Diagrama de dispersión del error de clasificación arrojado por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales, [CDI - CDI_clas vs IDI]. Durante las primeras etapas del choque, los errores de clasificación se debieron a que la red neuronal identificó mayor daño que el estimado con IDI (para valores de IDI < 3). Después de la intervención terapéutica, los errores de clasificación se debieron a que la red neuronal identificó un daño menor que el estimado con IDI (para valores de IDI \geq 3). El porcentaje promedio de clasificación general correcta fue aproximadamente del 41%, el porcentaje promedio de clasificación general errada grave y no grave fue aproximadamente del 21% y 38% respectivamente.

CAPÍTULO 6

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

6.1.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.

Antes de iniciar el análisis formal de los resultados, es importante retomar que un objetivo específico del proyecto fue el de identificar las características y momentos clave del modelo de choque séptico inducido en cerdo, en este sentido, los datos del grupo control fueron analizados y se identificaron las etapas tempranas y tardías de las fases del choque compensado y descompensado, se determinó un posible diagnóstico en cada momento y se propuso la estrategia óptima de intervención para ese momento, ésta caracterización nos permitió tener un fundamento experimental para el diseño de las terapias de intervención en los grupo II y III. En el Anexo H se presenta un cuadro que resume la caracterización del modelo de choque séptico desde la infusión de LPS y sus diferentes etapas.

6.1.1.- SOBREVIDA Y HEMODINAMIA

Las curvas de Kaplan Meier (figura 5.1) tienen un comportamiento similar para los grupos tratamiento II y III, un análisis de logaritmos de rangos no arroja diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimentales, sin embargo, la estadística de riesgo pone de manifiesto que el grupo control tiene un riesgo de muerte aproximadamente 2.4 veces mayor con respecto a los grupos tratamiento, por lo que es claro que en los grupos tratamiento la terapia de intervención mejoró la proporción de supervivencia acumulada, ahora bien, si observamos las curvas en la escala modelo de predicción de muerte (MPM), podemos notar que el

grupo III pronostica una mejor tasa de sobrevida con respecto al grupo control y grupo II (figura 5.15), sin embargo, en $t=8$ horas en el grupo III se presenta un ligero incremento en el pronóstico de muerte que coincide con el momento en el que ocurre el mayor número de decesos para los grupos II y III, llegando a disminuir la proporción de sobrevida acumulada hasta un 30% aproximadamente, éste hecho nos obliga a analizar con detenimiento lo sucedido en este tiempo específico.

Empezaremos por analizar el desarrollo del choque séptico y su tratamiento desde el punto de vista hemodinámico, primero observemos hasta antes del tiempo de intervención ($t=4$ horas). En los tres grupos experimentales, existe una evidente hipotonía sistémica y depresión miocárdica característicos del estado de choque, la Presión Arterial Media (PAM) es menor o igual a 60mmHg (figura 5.3) y el índice cardiaco (IC) es aproximadamente 40% menor a su valor normal (figura 5.10), también se presenta una evidente acidosis sistémica con pH arterial (pHa) menor o igual a 7.25 (figura 5.7), probablemente como respuesta a una Saturación de oxígeno arterial (%SO_{2a}) baja de aproximadamente el 90% (figura 5.8), sin embargo, la Presión parcial de O₂ arterial (PO_{2a}) se encuentra en los límites inferiores normales, aproximadamente 110mmHg (figura 5.5), por lo que seguramente existe un desequilibrio en la relación aporte/consumo como un reflejo de alteración celular por choque séptico. Ahora bien, la mayoría de los cerdos se encuentran en el umbral de compensación antes de iniciar la fase de choque descompensado, con una Frecuencia Cardiaca (FC) mayor o igual a 150 lat/min (figura 5.2) y una Resistencia Vasculat Sistémica (RVS) aproximadamente 20% mayor que su valor normal (figura 5.11), es

importante notar también que el pH-intramucoso (pHi) es evidentemente acidótico con un valor aproximado de 7.05 (figura 5.14).

Posterior a t=4 horas, inicia la ventana temporal de tratamiento para los grupos II y III, durante las tres primeras horas la PAM, FC, IC y RVS se estabilizan siendo el grupo III el que presenta una mejor respuesta al tratamiento, estas variables tienen impacto directo en la escala MPM, de interés particular es el pHi que mejora considerablemente en el grupo III, lo que significa que la terapia diseñada y orientada a mantener la viabilidad de la mucosa gástrica resulta efectiva, sin embargo, para ambos grupos tratamiento el pHa, PaO₂ y %SO₂ continúan disminuyendo, siendo el grupo III quien manifiesta una hipoxia grave llegando a tener una saturación de oxígeno arterial de aproximadamente el 65%, bajo estas circunstancias es importante identificar si existe un consumo de oxígeno limitado por suministro, en este sentido se observa que la curva de la relación de extracción de oxígeno (SVO₂) que refleja el consumo metabólico de oxígeno se incrementa notablemente sólo en el grupo II (figura 5.13), el suministro de oxígeno (DO₂) también disminuye notablemente en este mismo grupo (figura 5.12), no obstante en el grupo III, el SVO₂ y DO₂ se mantienen estables con variaciones poco significativas, por lo que se infiere que el suministro insuficiente de oxígeno debido al estado de choque fue una razón de hipoxia principalmente en el grupo II.

Por otro lado, en ambos grupos tratamiento II y III, la progresión de hipoxia coincide con un incremento de la presión de la arteria pulmonar en cuña (PAWP), la cual alcanza valores superiores a los 35 mmHg (figura 5.4), esta característica de hipoxia con PAWP

elevada, nos permite inferir una acumulación del retorno venoso con probable edema pulmonar, lo cual implica una insuficiencia respiratoria caracterizada por un intercambio inadecuado de gases y consecuente hipoxemia como principal causa de muerte en ambos grupos (aproximadamente en $t=8$ horas), además, el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es una complicación grave de la sépsis que puede estar asociada también a falla cardíaca. Es importante no perder de vista que la PAWP elevada fue consecuencia del tratamiento con fluidos, ya que los protocolos terapéuticos diseñados no consideran un criterio tope para la infusión de fluidos.

El valor promedio de la escala de calificación MPM después de 3 horas de tratamiento ($t=7$ horas) en los grupos II y III (figura 5.17), fue sometido a una prueba T de medias independientes, presentando diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($P<0.01$), sin embargo, una hora posterior a este registro la proporción de supervivencia acumulada para ambos grupos fue de aproximadamente el 30%, por lo que al parecer la terapia de intervención en general resultó efectiva sólo durante las tres primeras horas de tratamiento, con una evidente mejor respuesta en el grupo III a este tiempo ($t=7$ horas). En este mismo sentido, una prueba T de medias independientes del valor promedio de la escala de calificación MPM, después de 8 horas de tratamiento ($t=12$ horas) en los grupos II y III (figura 5.18), arroja diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimentales ($P<0.01$). Aunque los cerdos de ambos grupos en $t=12$ horas prácticamente habían sobrevivido, para este tiempo la terapia guiada por espectroscopía de impedancia resultó más efectiva en mejorar las condiciones hemodinámicas que la terapia guiada

hemodinámicamente. No obstante, el tamaño de la muestra (en $t=12$ horas) resulta limitada.

El análisis de correlación DOSIS DE LPS vs. SOBREVIDA y PESO vs. SOBREVIDA descarta evidencia de dependencia lineal, es decir, el tiempo de sobrevida observado en todos y cada uno de los cerdos sometidos a los grupos experimentales no depende de la dosis de LPS administrada o bien del propio peso del cerdo, por lo que los resultados de sobrevida y hemodinamia dependen exclusivamente del factor tipo de terapia, un análisis multivariado de una vía así lo demuestra ($P<0.01$).

Por último, debemos aclarar que la escala APACHE II no presentó diferencias importantes entre grupos experimentales, es muy probable que se deba a que para la aplicación de esta escala, en nuestro modelo en cerdo, tuvo que ser modificada, y no se contempló un ajuste de los criterios de ponderación, independientemente de que sólo es una escala pronóstico inicial y no está validada para seguimiento. Por otro lado, las escalas de calificación del síndrome de disfunción orgánica múltiple no presentaron diferencias importantes, es lógico pensar que estas escalas tuvieron poca oportunidad de calificar una disfunción orgánica múltiple si ésta no era claramente manifiesta, pues a pesar de que se observaron cuadros de disfunción orgánica, la principal causa de muerte parece haber sido hipoxemia por insuficiencia respiratoria.

6.1.2.- ÍNDICE DE DAÑO Y CLASIFICACIÓN

En esta sección se discuten los resultados del estimador de daño isquémico (IDI), diseñado a partir de mediciones de pHi y su clasificación (CDI), también se analiza el desempeño del sistema

de reconocimiento de patrones de impedancia característicos de daño isquémico (Red LVQ).

En primera instancia, es importante realizar un análisis detallado de los criterios que se consideraron para clasificar niveles de daño isquémico a partir de mediciones de pHi:

1/o.- El pHi es una medida del grado de acidez debido a una insuficiencia de oxígeno en el tejido gástrico, esta asociado a una condición de isquemia mas no aporta información objetiva acerca del daño en el tejido debido a isquemia.

2/o.- El IDI es una estimación de daño isquémico relativo a cambios en la curva de pHi a través del tiempo, se basa en el supuesto de que el nivel de daño esta directamente relacionado al tiempo y severidad de la acidosis.

3/o.- La clasificación CDI considera tres umbrales en la curva del IDI, suponiendo una diferenciación de condiciones de daño específicas, sin embargo, ésta clasificación continúa basada en un índice relativo por lo que el CDI termina siendo una clasificación también relativa de daño isquémico.

Lo anterior pone de manifiesto que la clasificación de daño isquémico CDI es una medida relativa doblemente condicionada a supuestos teóricos, los cuales se asumen válidos para la caracterización de espectros de impedancia asociados a un nivel de daño isquémico específico, resulta claro, entonces, que la clasificación propuesta es por sí mismo, un planteamiento empírico sustentado en conocimientos teóricos susceptibles de ser comprobados dentro del mismo modelo experimental.

Analizaremos ahora los resultados del estimador de daño isquémico (IDI), diseñado a partir de mediciones de pHi y su clasificación (CDI). El curso temporal promedio del IDI en cada grupo experimental se comporta de manera consistente al

planteamiento teórico del que se parte, es decir, el IDI se incrementa en función del tiempo y severidad de la acidosis medida por pHi (figura 5.21), ahora bien, a partir del inicio de la terapia, las curvas de los grupos tratamiento II y III se separan significativamente, el grupo III acumula un IDI menor que el grupo II, lo que coincide con la sección anterior en cuanto a que la terapia guiada por espectroscopía de impedancia resultó más efectiva que la terapia guiada hemodinámicamente al menos para preservar la viabilidad de la mucosa gástrica. Un análisis univariado de dos vías arroja diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimentales ($P < 0.01$), por lo que la terapia de intervención tuvo un efecto significativo en la curva IDI.

Por otro lado, al analizar el curso temporal promedio de la clasificación de daño isquémico (figura 5.22), se observa que el grupo II presenta una clase CDI_1 en la segunda hora de iniciado el experimento, los grupos restantes presentan la misma clase hasta la cuarta hora, esto se debe a que el umbral de la clase CDI_1 corta a la curva IDI del grupo II aproximadamente 1.5 horas antes que a las curvas IDI de los grupos restantes (figura 5.21), sin embargo, las curvas IDI de los tres grupos no presentan incrementos importantes en ese lapso de tiempo, lo que sucede es que el umbral pasa casi paralelo a las curvas IDI permitiendo que el cambio de clase se manifiesten con horas de diferencia, esta particularidad de la clasificación CDI parece provocar que el CDI sea más sensible que IDI y pHi, dado que pequeños cambios en las curvas de IDI y pHi (figuras 5.14 y 5.21) se reflejan en cambios significativos en las curvas de CDI, este comportamiento resulta ser consistente con los criterios de diseño bajo los cuales se creó (responder a la severidad y tiempo de isquemia). Ahora bien, el

CDI del grupo III en general manifiesta una clase de daño menor que el grupo II, un análisis univariado de dos vías arroja diferencias estadísticamente significativas entre grupos experimentales ($P < 0.01$) durante las primeras 9 horas del experimento, por lo que en primera instancia se infiere que la terapia de intervención tuvo un efecto significativo en la curva CDI, sin embargo, podría ser sólo un efecto aparente debido a la sensibilidad inducida por los umbrales de clasificación o a que la terapia inició antes en el grupo III.

El siguiente análisis se enfoca a los resultados obtenidos durante el entrenamiento y prueba de la red neuronal LVQ, como sistema de reconocimiento de patrones de impedancia característicos de daño isquémico. La clasificación realizada por el sistema LVQ fue identificada mediante el nombre CDI-clas para diferenciarla de la clasificación CDI realizada con pHi , la prueba del sistema se realizó en un esquema de validación cruzada 75%/25%, es importante no perder de vista que la red LVQ reconoce cuatro clasificaciones de daño isquémico CDI-clas, análogas a las clases CDI, y que fue entrenada con datos de espectroscopía de impedancia correspondientes al grupo control y cuatro cerdos del grupo II.

Los espectros promedios de amplitud clasificados durante el entrenamiento de la red neuronal presentan en bajas e intermedias frecuencias una amplitud inversamente proporcional al nivel de la clase de daño isquémico (CDI_clas) (figura 5.23), la confusión del sistema de reconocimiento es ligeramente evidente en altas frecuencias para las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3. En estudios realizados por nuestro grupo en modelos experimentales de choque hipovolémico y oclusión de la arteria mesentérica superior

(AMS) [20,67], la amplitud de los espectros de impedancia en bajas frecuencias se incrementa de forma directamente proporcional a la severidad de daño, por lo que los resultados encontrados en este estudio aparentemente son controversiales con los previamente reportados [20, 21], sin embargo, los modelos experimentales implican condiciones hemodinámicas y criterios de monitoreo diferentes, por lo que el análisis debe ser diferente, así, en el sentido estricto de observar el desempeño en la clasificación realizada por la red durante su entrenamiento y prueba, es evidente la identificación de cuatro espectros de amplitud asociados a cuatro clases de daño.

En lo que respecta a la clasificación de los espectros promedio de fase, en bajas frecuencias se presenta mayor confusión entre las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1, la menor confusión se observa en frecuencias intermedias y altas, particularmente a 21.5 KHz (figura 5.24), sin embargo, en bajas frecuencias al parecer son identificables sólo tres clases, mientras que en frecuencias intermedias y altas los datos oscilan y muestran mayor variabilidad en las clases mayores de daño, ésta situación nos orilla a pensar que probablemente sea adecuado un ajuste en el entrenamiento de la red con variables de impedancia diferentes para cada clase de daño, según el segmento del espectro en el que mejor se caracterice cada clase.

Por otro lado, un análisis de varianza de una vía arrojó diferencias estadísticamente significativas entre clases de daño tanto en amplitud como en fase ($P < 0.01$), por lo que el entrenamiento del sistema fue adecuado. Ahora bien, si observamos los espectros promedios de Nyquist (Resistencia vs. Reactancia) clasificados durante el entrenamiento y prueba de la red LVQ, se puede identificar en frecuencias bajas e intermedias una evidente

diferenciación entre los patrones de las diferentes clases (figura 5.25), en frecuencias altas el sistema presentó mayor confusión para clasificar los patrones, lo cual refleja la confusión en altas frecuencias que presentó en amplitud y fase. Los patrones de Nyquist clasificados por el sistema presentan un componente resistivo mayor que el componente reactivo en una relación aproximada de 4:1, el componente reactivo inclusive presenta valores positivos que corresponden a los datos de bajas frecuencias en fase, sin embargo, la morfología del patrón es consistente con el reportado por Cole y Cole [54] y por nuestro grupo [20].

En cuanto al error de clasificación arrojado por la red LVQ, la mayoría de los errores de clasificación se presentaron en las primeras horas mientras el IDI era menor o igual que 4 (figura 5.26), posiblemente se deba a la incertidumbre de una curva CDI muy sensible en esas primeras etapas, pues se asume un nivel de daño mayor al que probablemente existe, lo anterior causa confusión en el sistema LVQ. Sin embargo, son mínimos los errores graves de clasificación, los errores de clasificación no graves se distribuyen uniformemente entre -1 y 1. El porcentaje promedio de clasificación correcta fue aproximadamente del 72%, el porcentaje promedio de clasificación errada grave y no grave fue aproximadamente del 5% y 23% respectivamente, por lo que se considera que el sistema de reconocimiento y clasificación de espectros de impedancia asociados a daño isquémico fue entrenado y probado con resultados satisfactorios.

Por último, analizaremos la efectividad de la red neuronal LVQ para clasificar espectros de impedancia probándola con todos los datos de los tres grupos experimentales, no hay que perder de

vista que la efectividad de la red LVQ, para clasificar daño isquémico, es un concepto relativo que está en función de qué tanto se aproxime a identificar aquellos espectros de impedancia semejantes a los de entrenamiento.

El curso temporal promedio de la clasificación de daño isquémico (CDI_clas) estimada por la red neuronal artificial LVQ para los tres grupos experimentales (figura 5.27), presenta durante las primeras cuatro horas del choque una clasificación que aumenta linealmente en los tres grupos experimentales, este comportamiento es análogo al que describen las curvas de clasificación por pHi, al menos en las primeras horas (figura 5.22), sin embargo, una vez iniciada la terapia en los grupos tratamiento II y III, la curva de clasificación disminuye y se distribuye entre las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1 como un reflejo de la efectividad de la terapia para limitar el daño en la mucosa, es importante hacer notar que en la primer hora de intervención, la clase de daño disminuye en el grupo III, mientras que en el grupo II continúa aumentando, esto se debe a que la terapia de intervención en general inició por lo menos una hora antes en el grupo III, lo cual parece indicar que el protocolo de intervención guiado por espectroscopía de impedancia (Anexo E) promueve una intervención temprana con respecto al protocolo de intervención guiado hemodinámicamente (Anexo D). Sin embargo, dos horas después de iniciada la terapia de intervención, la clase de daño es prácticamente igual en ambos grupos tratamiento, lo cual, de acuerdo con los datos hemodinámicos, parece deberse a un efecto acumulativo de edema por exceso de fluidos y daño adicional por causa diferente a isquemia, lo que probablemente confunde a la red LVQ, pues monitorea información con la que no fue entrenada. Ahora bien, los cerdos que sobrevivieron más de 8 horas presentan una

clasificación que oscila entre las clases CDI-clas_1, CDI-clas_2 y CDI-clas_3, lo cual parece responder también a una confusión del sistema de reconocimiento LVQ, pues estos cerdos sobrevivieron y teóricamente esperaríamos un tejido recuperado con una clase de daño uniformemente menor o igual que CDI-clas_1. Un análisis univariado de dos vías reflejó diferencia estadísticamente significativa entre grupos ($P < 0.01$), por lo que la terapia de intervención tuvo un efecto en el comportamiento de las curvas de clasificación del sistema LVQ.

Los espectros promedios de amplitud clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales (figura 5.28), presentan una clara diferenciación de las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1, sin embargo, existe una confusión evidente en bajas frecuencias entre las clases CDI-clas_1, CDI-clas_2 y CDI-clas_3, por lo que si consideramos que de acuerdo con la figura 5.27, las 2 primeras clases aparecen durante las cuatro primeras horas del choque (antes del tiempo de intervención), la clasificación durante este periodo de tiempo es consistente con la clasificación de entrenamiento, ahora bien, las 2 últimas clases aparecen después de iniciada la intervención e inclusive mayoritariamente en los cerdos que sobrevivieron más de 8 horas, lo cual parece indicar que la terapia de intervención promueve cambios en las características eléctricas del tejido gástrico que no fueron considerados para el entrenamiento de la red LVQ, reflejándose en un desempeño confuso de clasificación.

Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$), sin embargo, no es claro a qué condiciones de daño corresponden las clases clasificadas. Una situación de confusión también ocurre con los espectros promedios de amplitud normalizada clasificados por la

red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales (figura 5.29), en bajas frecuencias la confusión de la red es evidente para las clases CDI-clas_0, CDI-clas_1 y CDI-clas_3, bajo la perspectiva de amplitud normalizada al parecer el sistema identifica sólo tres clases en frecuencias intermedias. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencia estadísticamente significativa entre clases ($P < 0.01$), pero nuevamente no es claro a qué condiciones de daño corresponden las clases clasificadas.

Al analizar la clasificación del sistema LVQ en cuanto a espectros promedio de fase en los tres grupos experimentales (figura 5.30), los datos presentan confusión para las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1, sin embargo, en el ancho de banda 0.1–2.15Khz existe una aparente diferenciación entre las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3, por lo que al parecer en bajas frecuencias son identificables al menos tres clases de daño, mientras que en frecuencias intermedias y altas los datos oscilan y muestran mayor variabilidad a mayor clase de daño, lo cual es consistente con los resultados de entrenamiento, desde la perspectiva de espectros promedios de fase normalizada clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales (figura 5.31), los datos presentan en intermedias y altas frecuencias una aparente diferenciación entre las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3, el sistema presenta mayor confusión para las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1, por lo que al parecer el sistema identifica sólo dos clases en altas frecuencias. Un análisis de varianza de una vía reflejó diferencias estadísticamente significativas entre clases ($P < 0.01$) tanto en datos de fase cruda como normalizada, sin embargo, resulta confuso particularmente para las clases de daño superiores, identificar a qué condiciones de daño corresponde la clasificación realizada por el sistema LVQ.

Los diagramas de Nyquist (Resistencia vs. Reactancia) promedio clasificados por la red neuronal LVQ en los tres grupos experimentales (figura 5.32), presentan una evidente clasificación para las clases CDI-clas_0, CDI-clas_1, al parecer el sistema confunde las clases CDI-clas_2 y CDI-clas_3, nuevamente retomamos la consideración de que las 2 primeras clases aparecen antes del tiempo de intervención y que las 2 últimas clases aparecen después de iniciada la intervención, lo cual parece indicar que la terapia de intervención promueve un desempeño confuso de clasificación en la red LVQ, los diagramas de Nyquist promedio normalizado (figura 5.33) parecen mostrar a las clases CDI-clas_0 y CDI-clas_1 como una sola clase, específicamente en bajas frecuencias, sin embargo, es posible identificar patrones característicos de cuatro clases. Por otro lado, es importante notar que los patrones de Nyquist nuevamente presentan una morfología consistente al reportado por Cole y Cole [54] y por nuestro grupo [20], por lo que independientemente de la condición de daño asociada, el patrón es característico de tejido biológico.

Los errores de clasificación que realizó el sistema LVQ son analizados mediante un diagrama de dispersión [CDI-CDI_clas vs. IDI], (figura 5.34), en este diagrama se observa que durante las primeras etapas del choque, los errores de clasificación se debieron a que la red neuronal identificó mayor daño que el estimado con IDI. Después de la intervención terapéutica, los errores de clasificación se debieron a que la red neuronal identificó un daño menor que el estimado con IDI, esto parece atender dentro de varias circunstancias, a que la terapia de intervención promueve cambios específicos en las características eléctricas del tejido gástrico que podrían reflejar una disminución del daño antes

que un cambio en pHi , es decir, el nivel de daño estimado con pHi puede estar pobremente relacionado con el proceso fisiológico que se trata de medir con espectroscopía de impedancia. Ahora bien, el porcentaje promedio de clasificación general correcta durante la evaluación de la red fue aproximadamente del 41%, el porcentaje promedio de clasificación general errada grave y no grave fue aproximadamente del 21% y 38% respectivamente, por lo que el desempeño general de la red en la clasificación de espectros de impedancia de todos los grupos experimentales presenta una tasa de confusión alta.

En términos generales el tratamiento del choque puede cambiar las condiciones del tejido gástrico, incrementando el volumen de las células debido a edema cuando la reanimación con fluidos es excesiva, o bien incrementando el daño en la mucosa gástrica por vasoconstricción y disminución del flujo esplácnico como consecuencia del efecto de las catecolaminas. Estas condiciones afectan desde luego las propiedades eléctricas del tejido y como consecuencia la impedancia. En este sentido, no podemos estar seguros si las diferencias observadas entre la clasificación CDI y CDI-clas se deben a que la tonometría y la espectroscopía de impedancia son afectadas de manera diferente por las condiciones del tejido (por ejemplo: edema, isquemia, necrosis, etc.) o por que la red neuronal necesita ser ajustada cuando las condiciones del tejido cambian.

Un ajuste en el diseño de la red neuronal LVQ fue realizado al volver a entrenar el sistema con vectores de impedancia que consideraran la presencia de fluidos, catecolaminas e inhibidores de la síntesis de óxido nítrico [68], se encontró una gran variabilidad en la clasificación de los espectros de impedancia, sin

embargo, los resultados sugieren que la espectroscopía de impedancia contiene una variedad de información relacionada a la estructura y estado del tejido, y que una óptima extracción de esta información requiere enfocarse en las variables que maximicen el estado específico de interés del tejido tales como edema, isquemia o necrosis.

Estudios histológicos y de resonancia magnética nuclear realizados por nuestro grupo en un intento de caracterizar morfológica y metabólicamente tejido intestinal dañado con diversos niveles de isquemia, han arrojado una gran variabilidad en los resultados, lo cual ha sido asociado a la complejidad de los modelos experimentales empleados y a la ausencia de patrones que permitan caracterizar el fenómeno que pretendemos medir, por lo que se requieren futuros trabajos enfocados a caracterizar morfológica y metabólicamente daño debido a isquemia en tejido intestinal sujeto a condiciones específicas y plenamente controladas.

6.2.- CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

6.2.1.- CONCLUSIONES

- La terapia guiada por espectroscopía de impedancia permite intervenir en la reanimación del choque antes que los parámetros hemodinámicos lo indiquen.
- La terapia guiada por espectroscopía de impedancia mejora la viabilidad de la mucosa gástrica y las condiciones hemodinámicas.
- La terapia guiada por espectroscopía de impedancia mejora el pronóstico de sobrevida MPM con respecto a la terapia guiada con parámetros hemodinámicos convencionales, sin embargo, los resultados de sobrevida son iguales en ambos grupos tratamiento por lo que la hipótesis de trabajo se rechaza.
- Dado que los resultados de sobrevida son los mismos en ambos grupos tratamiento, la terapia guiada por espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica fue validada bajo las condiciones experimentales de este estudio.
- Las dos terapias evaluadas en este estudio es necesario ajustarlas para vigilar exceso de fluidos, edema pulmonar e inadecuado intercambio de gases.
- El modelo de choque séptico inducido con LPS fue reproducible y característico en sus etapas tempranas y tardías de las fases compensada y descompensada.
- El diseño y entrenamiento de la red neuronal LVQ para la identificación de espectros de impedancia de tejido gastrointestinal asociados a condiciones hemodinámicas con diferentes niveles de daño resulta efectivo mientras las condiciones del tejido gástrico no se vean influenciadas por la presencia de fluidos y/o fármacos como consecuencia del tratamiento del choque.

- La información de espectroscopía de impedancia es posible caracterizarse y asociarse a diversas etapas del choque.
- Los protocolos terapéuticos resultaron efectivos durante las tres primeras horas de intervención y mejoraron la tasa de riesgo en los grupos tratamiento con respecto al grupo control, sin embargo, requieren un ajuste que permita estimar la cantidad de fluidos máxima que debe ser infundida al cerdo.
- La principal causa de muerte en los grupos tratamiento fue hipoxemia como producto de un inadecuado intercambio de gases debido a edema pulmonar.
- El tratamiento del choque produce un efecto acumulativo de líquidos y consecuente edema, cambiando las condiciones del tejido gástrico y afectando sus propiedades eléctricas, lo cual produce un desempeño inespecífico de la red neuronal LVQ para identificar niveles de daño isquémico bajo la presencia de fluidos y/o fármacos.
- El pHi parece estar pobremente relacionado al fenómeno fisiológico que pretendemos medir con espectroscopía de impedancia, por lo que pHi es un estimador poco confiable para asociar espectros de impedancia a diversas clases de daño debido a isquemia.
- La espectroscopía de impedancia contienen una gran variedad de información relacionada a la estructura y al estado del tejido, lo cual abre una ventana muy amplia de posibilidades para la aplicación de la tecnología evaluada, tal es el caso de la valoración de edema por causas diferentes a isquemia (por ejemplo, en diálisis peritoneal o hemodiálisis).

6.2.2.- TRABAJOS FUTUROS

- Es necesario optimizar la extracción de la información de espectroscopía de impedancia relacionada a la estructura y estado específico del tejido, enfocándose a las variables que maximizan el estado de interés (por ejemplo: edema, isquemia o necrosis).
- Se recomienda emplear un estimador de daño isquémico más objetivo que pHi para asociar espectros de impedancia a un nivel de daño (por ejemplo: histología, bacterias marcadas y su detección sistémica por PCR ó bien Resonancia Magnética Nuclear).
- Sería importante evaluar la posibilidad de disminuir las clases de daño isquémico (probablemente tres), tratando de incrementar la diferenciación de las condiciones del tejido y el desempeño del clasificador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fiddian-Green RG, Amelin PM, Hermann JB, et al. "Prediction of the development of sigmoid ischemia on the day of aortic operations". Arch Surg 1986; 121:654-60.
2. Schiedler MG, Cutler BS, Fiddian-Green RG. "Sigmoid intramural pH for prediction of ischemic colitis during aortic surgery". Arch Surg 1986;122:881-6.
3. Fiddian-Green RG, "Tonometry: Theory and Applications", Intensive Care World, 1992 9(2):60.65.
4. Fiddian-Green RG. "Splanchnic Ischemia and multiple organ failure in the critically ill". Ann Coll Surg. Engl 1988;70:128-134.
5. Haglund U, Bulkley GB, Granger DN, "On the pathophysiology of intestinal ischemic injury", Acta Chir. Scand. 1987 153:321-324.
6. Doglio et al-"Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients", Critical Care Medicine, 1991, vol. 19 No. 8: 1037-1040.
7. Parks DA, Bulkley GB, Granger DN, et al. "Ischemic injury in the cat intestine: role of superoxide radicals". Gastroentrolgy 1982;82:9-15.
8. ACCM practice parameters, Part 2: "Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients", Critical Care Medicine,1998.
9. Fink MP, Fiddian-Green RG, "Care of the gut in the critically ill "Splanchnic Ischemia and Multiple Organ Failure", Marston, Bulkley, Fiddian-Green, Haglund editors, The C.V. Mosby Co., St. Louis, 1989.
10. Gumbrell G P, "Development of a pH Tissue Ischemia Monitor", M.S. Thesis, Worcester Polytechnic Institute Library, Worcester, MA, 1997.
11. Shoemaker WC, Apple PL, Kran HB, et al. "Prospective trials of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patient". Chest (in press).
12. TRIP™ Catheters, Tonometrics Div. Datex-Instrumentarium Corp.
13. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992; 339: 196-99.

14. Petros A, Lamb G, Leone A, et al: Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovascular Res* 1995; 28:34-39.
15. Grover R, Lopez A, Lorente J, et al: Multicenter, randomized, placebo- controlled, doubleblind study of the nitric synthase inhibitor 546C88: Effect on survival in patients with septic shock. *Abstr. Crit Care Med* 1999; 27:A33
16. Geddes L.A. and Baker L.E., "The Specific Resistance of Biological Material - A Compendium of Data for the Biomedical Engineering and Physiologist", *Med. & Biol. Engineering*, 1966 vol. 5, pp. 271-293.
17. Gielen F.L.H., Wallinga-de Jonge W. and Boon K.L., "Electrical Conductivity of Skeletal Muscle Tissue., Experimental Results from Different Muscles In Vivo", *Medl & Biological Engineering & Computing*, 1984 vol. 22, pp. 569-577.
18. Macdonald J.R., "Impedance Spectroscopy", *Analisis of Biomedical Engineering*, Vol. 20, pp. 289-305, 1992.
19. Macdonald J.R., *Impedance Spectroscopy - Emphasizing Solid Materiaís and Systems*, Wiley-Interscience, New York, 1987.
20. González CA, Villanueva C, Othman S, et al. "Impedance spectroscopy for monitoring ischemic injury in the intestinal mucosa". *Physiological Measurements* 2003; 24(2) : 277-289
21. Othman Salah, "Espectrometro de Impedancia para monitoreo de daño isquemico tisular", tesis de maestría, UAM-Iztapalapa 1999.
22. Shaw Wilgis E.F., "Observation on the Effects of Tourniquet Ischemia", *The Journal of Bone and Joint Surgery*, Vol. 53-A, pp. 1343-1345, 1971.
23. Solonen K.A., Tarkkanen L., Narvanen S. et al., "Metabolic Changes on the Upper Limb During Toumiquet Ischemia", *Acta Orthopedica Seandinavica*, Vol. 39, pp. 20-32,1968.
24. Aoyaga F., Fujino T. and Ohshiro T., "Detection of Small Vessels for Microsurgery by a Doppler Flowmeter", *Plastic & Reconstructive Surgery*, Vol. 55, No. 3, pp. 372-373.
25. Caldweil P.C., "Intracelular pH", *Int. Review Cytology*, Vol. 5, pp. 229-277.

26. Filler R.M., Das J.B., Haase O.M., et al., "Muscle Surface pH as a Monitor of Tissue Perfusion and Acid-Base Status", *Journal of Pediatric Surgery*, Vol. 6, pp. 535-42, 1971.
27. Wolpert P.W., Noller K., Shaughnessy D., et al., "Tissue Pfla A New Clinical Tool", *Arch. Surg.*, Vol. 101, pp. 308-313, 1970.
28. Al Bergofsky EH. "Determination of tissue O₂ tensions by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched O₂ mixtures". *J Clin. invest* 1964;43:193-200.
29. Kivisarry J and Ninnikoski J. "Use of a silastic tube and capillary sampling technique in the measurement of tissue pO₂ and pCO₂". *Am J. Surg.* 1973, 125:623-7.
30. Po-Yin Cheung and Keith J. Barrington. The effects of dopamine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Critica Care*, 2001, 5:158-166.
31. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, et al. Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective randomized controlled trial. *Crit. Care Med.* 2000; 28: 607-14.
32. Silverman H, M.D., F.C. and Tuma P. Gastric Tonometry in Patients with Sepsis; Effects of Dobutamina Infusions and Packed Red Blood Cell Transfusion, *Chest* 1992; 102:184-88.
33. Dunn R.M., "Plastic Surgery Education Foundations: Essay", Plastic Surgery Education Foundation, Chicago, U, 1990.
34. Jones B.M., "Monitors for the Cutaneous Microcirculation", *Plastic & Reconstructive Surgery*, 1984, Vol. 73, No. 5, pp. 843-850.
35. Aoyaga F., Fujino T. and Ohshiro T., "Detection of Small Vessels for Microsurgery by a Doppler Flowmeter", *Plastic & Reconstructive Surgery*, Vol. 55, No. 3, pp. 372-373.
36. Vogelzang R.L., "Arteriography of the Hand and Wrist". *Hand Clinics*, 1991 Vol. 7, pp. 63-85.
37. Dickson M.O. and Sharpe D.T., "Continuous Subcutaneous Tissue pH Measurement as a Monitor of Blood Flow in Skin Flaps: an Experimental Study", *British Journal of Plastic Surgery*, 1985 Vol. 38, pp. 39-42.

38. Dooley T.W., Weish C.F., and Puckett C.L., "Noninvasive Assessment of Microvessels With the Duplex Scarmeï", *The Journal of Hand Surgery*, 1989 Vol. 14A, No. 4, pp. 670-673.
39. Matesen HI F.A., Bach A.W., Wyss C.R. et al., "Transcutaneous PO₂: A Potential Monitor of the Status of Replanted Limb Parts", *Plastic & Reconstructive Surgery*, 1980 Vol. 65, No. 6, pp. 732-737.
40. Gumbrell O.P., Kun S. and Peura R.A., "Development of a pH Based Tissue Ischemia Monitor: Preliminmy Clinical Studies", *Proceedings, IEEE/EMBS 18th Annual International Bioengineering Conference, Amsterdam, The Netherlands, 1996.*
41. Concannon MJ, Stewart DH, Welsh CF, et al., "Impedance Plethysmography: a new method for continuous muscle perfusion monitoring", *Plastic and Reconstructive surgery*, 1991 Vol.88 No. 2 pp. 292-298.
42. Harrison D.H. and Mott G., "Impedance Monitoring for Subcutaneous Free Flap Transfer", *British Journal of Plastic Surgery*, 1989 Vol. 42, pp. 318-323.
43. Press W.H, Teukoisky S.A, Vetterling W.T., et al., *Numerical Recipes ín, 2d Ed., Cambridge University Press, 1994.*
44. Kyle AH, Chan CT, Minchinton AI, Characterization of three-dimensional tissue cultures using electrical impedance spectroscopy, *Biophys J* 1999, 76:2640-8.
45. McRae D.A. and Esrick M.A., "Changes in Electrical Impedance of Skeletal Muscle Measured During hyperthermia, *Int. J. Hyperthermia*, 1993 Vol. 9, pp. 247-261,.
46. McRae D.A. and Esrick M.A., "Deconvolved Electrical Impedance Spectra Track Distinct . 1993 Vol. 10, pp. 247-261.
47. Bao J.-Z., Davis C.C. and Sehmukler R.E., "Impedance Spectroscopy of Human Erythrocytes: System Calibration and Nonlinear Modeling", *IEEE Transaction. on Biomedical Engineering*, 1993 Vol. 40, pp. 364-378.
48. Gerth W.A. and Watke C.M., "Electrical Impedance Spectroscopie Monitoring of Body Compartmental Volume Changes", *Journal of Clinical Engineering*, 1993 Vol. 18, pp. 253-260.
49. Van Loan M.D., Withers P. Matthie J. et al, "Use of Bioimpedance Spectroscopy to Determine Extracellular Fluid, Intracellular Fluid, Total Body Water, and Fat-Free

- Mass", in: "Human Body Composition", K.J. Ellis and J.D. Eastman ed., Plenum Press, New York, 1993.
50. Kun S, Peura RA. Tissue ischemia detection using impedance spectroscopy. Proceedings, IEEE/EMBS 16th Annual International Conference, 1994; 868-9.
 51. Schwan H.P., "Electrical Properties of Tissue and Cell Suspensions", Advances in.
 52. Ackman JJ, Seitz MA. Methods of complex impedance measurements in biologic Tissue. Crit. Rev. Biomed. Eng. 1984; 11: 281-311
 53. Casas O, Bragos R, Riu PJ, et al. In vivo and in situ ischemic tissue characterization using electrical impedance spectroscopy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 1999; 873: 51-8.
 54. Cole K.S. and Cole R.H., "Dispersion and Absorption in Dielectrics", Journal of Chemical Physics, 1941 Vol. 9, pp. 341-351.
 55. Cole K.S., Membranes, Ions and Impulses, University of California Press, Berkeley, CA, 1968.
 56. Gebhard M.M., Gersing E., Brockhoff C.J., et al., "Impedance Spectroscopy: a Method for Surveillance of Ischemie Tolerance of the Heart", Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1987 Vol. 35, pp. 26-32.
 57. Kleber A.G., Riegger C.B. and Janse M.J., "Electrical Uncoupling and Increase of Extracellular Resistance After Induction of Ischemia in Isolated, Arterially Perfused Rabbit Papillary Muscle", Circulation Research, 1987 Vol. 61, pp. 271-279.
 58. Wojtczak J., "Contractures and Increase in Internal Longitudinal Resistance of Cow Ventricular Muscle Induced by Hypoxia", Circulation Research, 1979 Vol. 44, pp. 88-95.
 59. Swatland H.J., "Anisotropy and Postmortem Changes in the Electrical Resistivity
 60. Suga S., Mitani S., Shimamoto Y., et al., "In vivo Measurements of Intra- and Extracellular Space of Brain Tissue by Electrical Impedance", Acta Neurochirurgica, Suppl., 1990 Vol. 51, pp. 22-24.
 61. Sacristán E. Impedance spectroscopy system and catheter for ischemic mucosal damage monitoring in hollow viscous organs, US patent application No. 09/907, 781, 2001.

62. Breslow MJ, Miller CF, Parker SD, et al: Effect of vasopressors on organ blood flow during endotoxin shock in pigs. *Am J Physiol.* 1987; 252:H291.
63. Mitchel P. Fink. "Effect of lipopolysaccharide on intestinal intramucosal hydrogen ion concentration in pigs: evidence of gut ischemia in a normodynamic model of septic shock", *Critical Care Medicine*, Vol 17 No. 7, 1989.
64. Kohonen T. et al. Statistical pattern recognition with neural networks: Benchmark studies. *Proceedings of the second Annual IEEE international conference on neural networks.* 1988. vol 1.
65. Dawson y Trapp. "Bioestadística Médica", Ed. Moderna, 3/a. Edición, 1998.
66. Wayne W Daniel "Bioestadística" Base para el análisis de las ciencias de la salud, Ed. Limusa 3/a. Edición, 1997.
67. Othman S, Sacrsitan E, Gonzalez CA, et al. In situ impedance spectroscopy of the intestinal mucosa in an ischemia-reperfusion model, *proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Cancún 2003.
68. Gonzalez CA, Villanueva C, Othman S, et al. Classification of Impedance Spectra for Monitoring Injury in the Gastric Mucosa in a Septic Shock Model in Pigs, *proceedings of the 25th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, Cancún 2003.
69. Sánchez LD, Reyes ME, D'ector DM, et al. Discriminación y calibración de cuatro escalas de calificación del síndrome de disfunción orgánica múltiple. Estudio multicéntrico, *Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva*, Vol. XV, Num. 3, 2001, 80-6.
70. Knaus W, M.D. *Current Therapy in Critical Care Medicine*, "Use of Severity of Illness Scoring System, 397-405.
71. Adaptado de *Critical Care Med.* 1985, 13:819-25.

ANEXOS

ANEXO A

	DOSIS (microg /kg /min)	FC	IC	RVS	OTROS EFECTOS EN RESUMEN	EFEECTO PREDOMINANTE
DOPAMINA	2 a 55	1 a 23	4 a 44	-6 a 18	Incrementa la PAM, incrementa el IC, efectivo en hipotensión después de expandir con volumen, recomendable para estados hiperdinámicos del choque sin respuesta a fluidos.	<5 mcg/kg/min Estimula receptores dopaminérgicos DA1 y DA2 en el lecho coronario, mesentérico y renal. 5 a 10 mcg/kg/min β_1 (beta 1) adrenérgico, produce incremento de la contractilidad cardíaca y FC. > 10 mcg/kg/min α_1 (alfa 1) adrenérgico, produce vasocostricción arterial e incremento de la PAM.
DOBUTAMINA	2 a 28	9 a 23	12 a 61	15	Produce incremento del IC pero con un incremento significativo de la FC, tiene un efecto variable de la PAM.	β_1 (beta 1) y β_2 (beta 2) adrenérgico, L-isomero con β_1 (beta 1) y α_1 (alfa 1)-adrenérgico. Efecto inotrópico vía estimulación de receptores β_1 (beta 1). 2 a 28 mcg/kg/min produce incremento significativo del IC y un efecto variable de la PAM.
ISOPROTE-RENOL	1.5 a 18 microg/min	11 a 20	47 a 119	-24 a -44	Incrementa significativamente el IC a expensas de incrementar la FC, a IC normales puede decrecer la PAM y su efecto inotrópico puede causar isquemia miocárdica.	Receptor agonista β_1 (beta1) y β_2 (beta2)-adrenérgico. 2 a 8 mcg/min incrementa significativamente el IC y la FC.
EPINEPHRINA	0.06 a 0.47	-6 a 27	24 a 54	-7 a 34	Incrementa la PAM en pacientes que no responden a agentes tradicionales. Incrementa la concentración de lactato, controversial efecto en el flujo esplácnico, se recomienda cuando no responden terapias tradicionales para mantener la PAM.	Estimula los receptores β (beta) y α (alfa), a bajas dosis el efecto dominante es β (beta)-adrenérgico.
NOREPINEPHRINA	0.03 a 3.3	-6 a 8	-3 a 21	13 a 111	Incrementa satisfactoriamente la PAM, mejora las variables hemodinámicas en la mayoría de los casos, así como la concentración de lactato y el gasto urinario, se sugiere emplearse tempranamente.	Estimula los receptores β (beta) y α (alfa). El efecto dominante es α (alfa)-adrenérgico.
	Porcentaje de incremento					

Resumen de los efectos de las catecolaminas en el tratamiento del paciente críticamente enfermo, recopilado y traducido de ACCM Crit Care Med 1999 [8].

ANEXO B

EFFECTO DE LAS CATECOLAMINAS SIN COMBINAR EN EL LECHO ESPLÁCNICO Y pHi					
	<i>Rouknen et al. 1993</i>	<i>Meier-Hellman et al. 1997</i>	<i>Marik y Mohedin 1994</i>	<i>Neviere et al. 1996</i>	<i>Po-Yin Cheung y Keith J. B. 2001</i>
DOPAMINA	Incremento significativo del flujo esplácnico sin incremento en el VO2 esplácnico	Incremento en el DO2 esplácnico sin efecto en el VO2 esplácnico ni efecto en el pHi	Reducción del pHi, reducción del flujo sanguíneo en la mucosa	Reducción del flujo sanguíneo en la mucosa	Incrementa el DO2 esplácnico, el flujo venoso hepático y portal. Decremento en las RVS mesentéricas
	<i>Meier-Hellman et al. 1997</i>	<i>Levy B et al. 1997</i>	<i>Levy B et al. 1997</i>		<i>Po-Yin Cheung y Keith J. B. 2001</i>
EPINEFRINA	Decrece el flujo sanguíneo esplácnico	Lactato y pHi regresan a valores normales dentro de 24 hrs. Pero inducen isquemia esplácnica y daño	Dobutamina adicional al tratamiento con epinefrina mejora la perfusión de la mucosa gástrica y el pHi		Incrementa el flujo arterial hepático y portal, fue más efectiva que dopamina para incrementar el IC.
	<i>Rouknen et al. 1993</i>	<i>Reinelt et al. 1997</i>	<i>Marik y Mohedin 1994</i>	<i>Levy B et al. 1997</i>	
NOREPINEFRINA	Flujo esplácnico impredecible sin cambio en su valor medio ni en el DO2 y VO2 esplácnico	Dobutamina adicional a la norepinefrina incrementa el flujo sanguíneo esplácnico sin efecto en el VO2 esplácnico	Incremento significativo del pHi durante 3 horas de tratamiento	Dobutamina y norepinefrina normalizaron pHi y PCO2 gap dentro de 6 hrs. Resulta más predecible que epinefrina sola	
	<i>Gomersall et al. 2000</i>	<i>Silverman H et al. 1992</i>	<i>Gutierrez et al. 1992</i>		
DOBUTAMINA	No encontró incremento significativo en el pHi de pacientes críticamente enfermos tratados con fluidos y dobutamina	Encontró un incremento significativo del pHi en un subconjunto de pacientes con sepsis, con bajo pHi, tratados con dobutamina y algunos con transfusión de Prbe	Incrementa la sobrevivencia de pacientes con niveles normales de pHi tratados con fluidos y dobutamina		
EFFECTO DE LAS CATECOLAMINAS COMBINADAS EN EL LECHO ESPLÁCNICO Y pHi					
	<i>Levy B et al. 1997</i>				
EPINEFRINA / DOBUTAMINA	Dobutamina adicional al tratamiento con epinefrina mejora la perfusión de la mucosa gástrica y el pHi				
	<i>Martin C et al. 1990</i>	<i>Reinelt et al. 1997</i>	<i>Levy B et al. 1997</i>		
NOREPINEFRINA / DOBUTAMINA	Resulta mejor utilizar norepinefrina sola	Dobutamina adicional a la norepinefrina incrementa el flujo sanguíneo esplácnico sin efecto en el VO2 esplácnico	Dobutamina y norepinefrina normalizaron pHi y PCO2 gap dentro de 6 hrs. Resulta más predecible que epinefrina sola.		
	<i>Hoffman MJ et al. 1983</i>	<i>Day NP et al. 1996</i>			
NOREPINEFRINA / DOPAMINA	Resulta mejor utilizar dopamina sola	Resulta mejor la epinefrina sola			
	<i>Levy B et al. 1997</i>				
DOPAMINA	Resulta mejor la epinefrina				

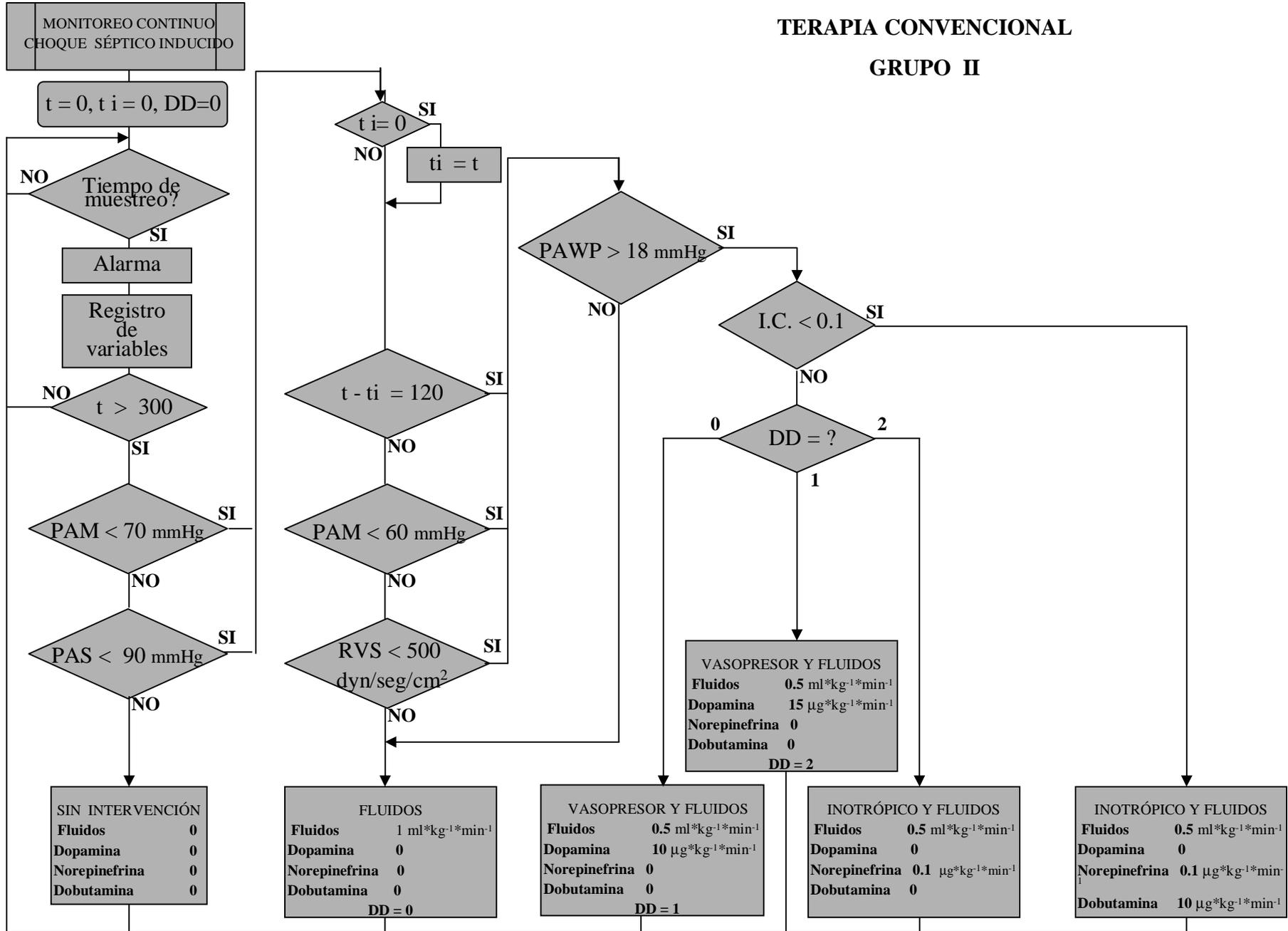
Resumen de los efectos de las catecolaminas sin combinar y combinadas en el lecho esplácnico y pHi, recopilado y traducido de *ACCM Crit Care Med 1999* [8] y [13], [30], [31], [32].

ANEXO C

AUTOR	Gomersall et al. Crit Care Med 2000	Gutiérrez et al. Lancet 1992	Silverman H et al. CHEST 1992
OBJETIVOS	PAM>70mmHg, PAS>90mmHg, GU>0.5mL/Kg/min HB>8G/dl, Glucosa<12mmol/L, SO ₂ >91%,	PAM>70 mmHg, PAS>90mmHg, PaO ₂ >9.3KPa (70mmHg), Hb>10G/Dl, pHa>7.2 o HCO ₃ >12mmol/L, PaCO ₂ <6.7 Kpa (50 mmHg) , 34.5C < Temp < 37.5	Descartar evidencia clínica de infección, y Si FC < 90 lat/min, FR < 20 resp/min, 35.5 C. < Temp < 38.3 C
CRITERIOS Y ACCIONES	1.- Incrementar la CVP/PAWP a 15 mmHg con fluidos 2.- Bolsa de coloide hasta que CVP/PAWP incremente al menos 5mmHg 3.- Infusión de Epinefrina o norepinefrina; incremenar la tasa de catecolaminas a una dosis de 100 mcg/min SI pHi<7.35 1 hr. Después. 4.- Inicia infusión de Dobutamina a 5 mcg/kg/min; repetir medición de pHi 1 hr. mas tarde 5.- Incrementar la tasa de infusión 5 mcg/kg/min	Si PAM<70 mmHg, PAS<90mmHg: 1.- Fluidos iv (coloide o cristaloiide); Dopamina Si PaO ₂ <9.3KPa (70mmHg): 2.- Incrementar FIO ₂ ; presión expiratoria final positiva; diurético para edema pulmonar. Si Hb<10G/dL : 3.- Dos unidades de células rojas Si pHa<7.2 o HCO ₃ <12mmol/L: 4.- Bicarbonato de sodio iv Si PaCO ₂ >6.7 kPa (50 mmHg): 5.- Ventilación mecánica SI pHi<7.35 6.- 250ml sol.sal. iv y medir pHi 1 hr. mas tarde; SI pHi<7.35 después de 3 bolsas de sol.sal: 7.- inicia Dobutamina 5 microg/kg/min y medir pHi 1 hr. Mas tarde SI continua el pHi<7.35 : 8.- Incrementar Dobutamina a 10 microg/kg/min.	Con evidencia clínica de infección, y/o FC > 90 lat/min, FR > 20 resp/min con suspiros espontáneos, Temp > 38.3 C ó Temp < 35.5 C. 1.- Se realizó transfusión de 2 unidades de Prbe. Si pHi < 7.32 2.- Infusión iv de Dobutamina 5 microg/kg/min
PRINCIPALES RESULTADOS	No encontró incremento significativo en el pHi de pacientes críticamente enfermos tratados con fluidos y dobutamina	Incrementó en la sobrevida de pacientes con niveles normales de pHi tratados con fluidos y dobutamina	Encontró un incremento significativo del pHi en un subconjunto de pacientes con sepsis con bajo pHi tratados con dobutamina y algunos con transfusión de Prbe

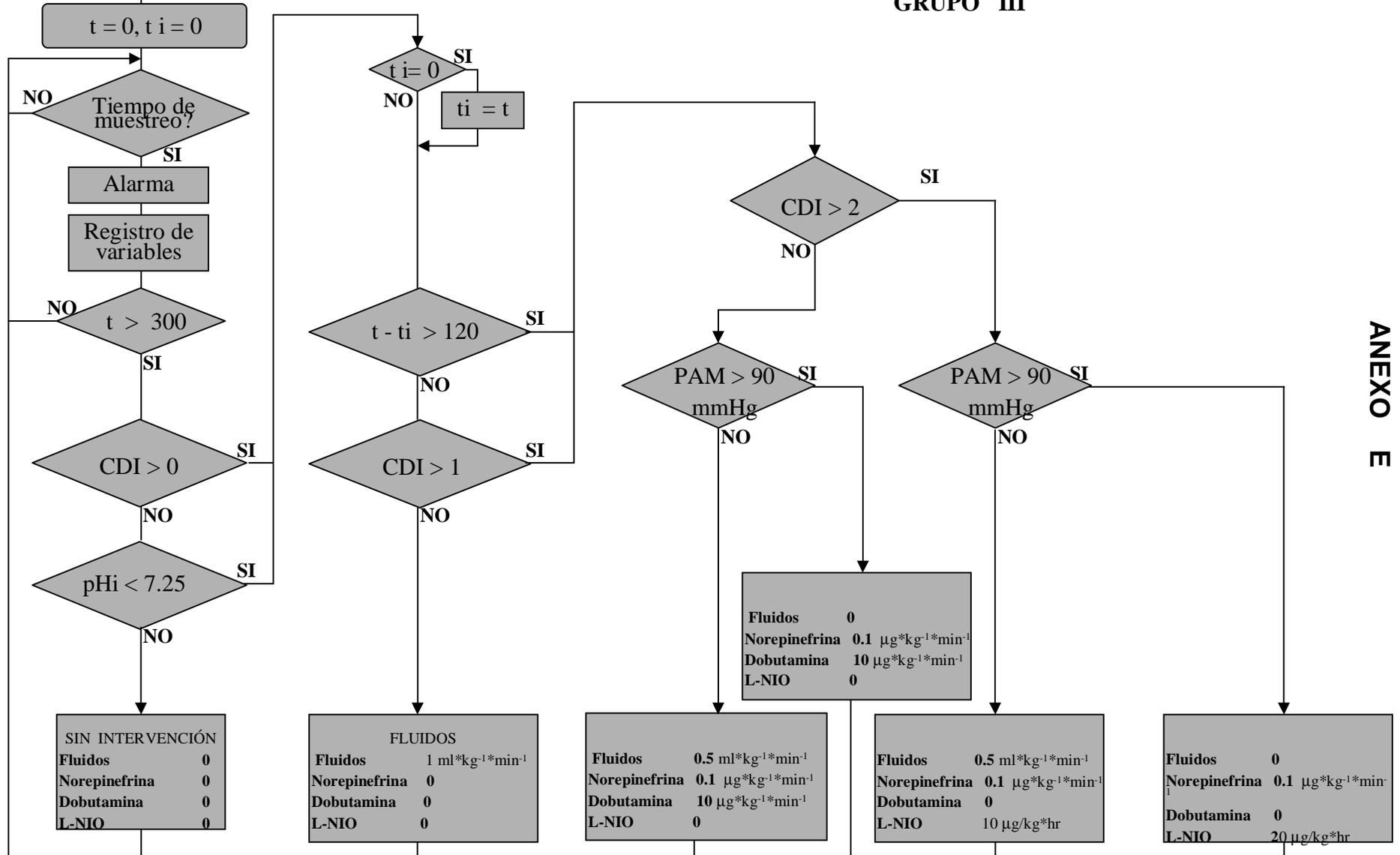
Protocolos de intervención orientados a la viabilidad de la mucosa intestinal, recopilado y traducido de [13], [31] y [32].

TERAPIA CONVENCIONAL
GRUPO II



ANEXO D

MONITOREO CONTINUO
CHOQUE SÉPTICO INDUCIDO



ANEXO F

VARIABLES HEMODINÁMICAS, GASOMETRÍAS E ÍNDICES CALCULADOS EN CADA EXPERIMENTO

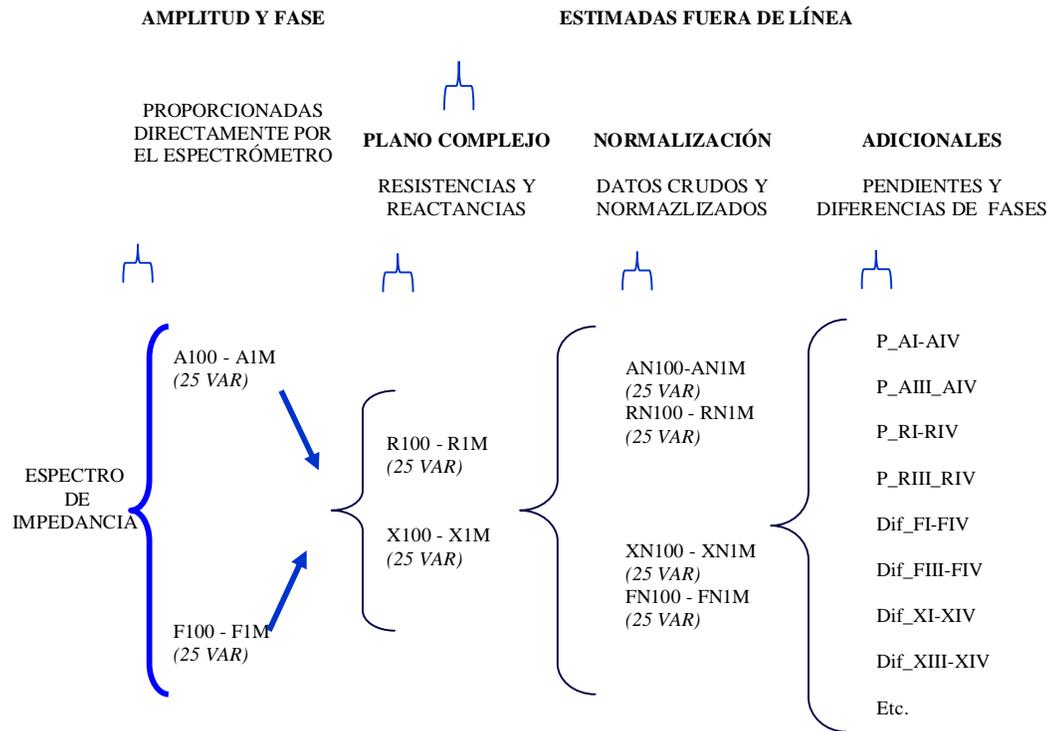
No.	SÍMBOLO	NOMBRE	UNIDADES	TIPO	No.	SÍMBOLO	NOMBRE	UNIDADES	TIPO
1	PENTOB	PENTOBARBITAL	mg/kg/h	0,1	34	pHv	pH VENOSO	pH	GASOMETRÍA VENOSA
2	LPS	LPS	Mg/kg	0,1	35	PvCO2	PRESIÓN PARCIAL CO2 VENOSO	mmHg	
3	DOBUT	DOBUTAMINA	mg/min	0,1	36	PvO2	PRESIÓN PARCIAL O2 VENOSO	mmHg	
4	DOPAMIN	DOPAMINA	mg/min	0,1	37	BE ecf	EXCESO DE BASE VENOSO	mEq/L	
5	EPINEFRINA	EPINEFRINA	mg/min	0,1	38	[HCO3]v	ÁCIDO CARBONICO VENOSO	mEq/L	
6	EXCLUSION	EXCLUSIÓN		0,1	39	TCO2	TENSIÓN DE CO2 VENOSO	mEq/L	
7	T. Amb	TEMPERATURA AMBIENTE	oC	TEMPERATURA	40	%SO2	% SATURACIÓN DE O2 VENOSO	%	
8	T. Corp	TEMPERATURA CORPORAL	oC		41	Na +	SODIO VENOSO	mmol/L	
9	Volúmen	Volúmen	CC ó ML	VENTILACIÓN	42	K +	POTASIO VENOSO	mmol/L	
10	F.R.	FRECUENCIA RESPIRATORIA	Resp/Min		43	Ca +	CALCIO VENOSO	mmol/L	
11	N2	OXIGENO	L/Min		44	Hct	HEMATOCRITO VENOSO	%PCU	
12	O2	AIRE	L/Min	ANESTESIA	45	Hb	HEMOGLOBINA VENOSO	g/dL	
13	Halota	HALOTANO			46	EtCO2	CO2 EXHALADO	mmHg	
14	PENTO	PENTOARBITAL	mg/kg/h	HEMODINÁMIA (monitor de signos vitales)	47	PtCO2	CO2 TONOCAP	mmHg	
15	F.C.	FRECUENCIA CARDIACA	Lat/Min		48	ORINA TOTAL	ORINA TOTAL	ml	
16	P.A.sist	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA	mmHg		49	G.U.	GASTO URINARIO	ml/h	
17	P.A.dis	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA	mmHg		50	G.C.prom	GASTO CARDIACO PROMEDIO	L/Min	
18	PAM	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA	mmHg		51	pHi	pH-INTRAMUCOSO ESTIMADO	pH	
19	PVC	PRESIÓN VENOSA CENTRAL	mmHg		52	pHi T	pH-INTRAMUCOSO TONOCAP		
20	PAWP	PRESIÓN ART. PULM. EN CUÑA	mmHg		53	F.I. O2	FRACCIÓN INSPIRADA DE O2		
21	% SO2	% SATURACIÓN O2 oximetría	%		54	IC	ÍNDICE CARDIACO	L/(Min*Kg)	
22	pHa	pH ARTERIAL	pH		55	RVS	RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA	mmHg*Min*kg/l	
23	PaCO2	PRESIÓN PARCIAL CO2 ARTERIAL	mmHg		56	PtcorrCO2	CO2 TONOCAP CORREGIDO	mmHg	
24	PaO2	PRESIÓN PARCIAL O2 ARTERIAL	mmHg	57	CaO2	CANTIDAD TOTAL DE O2 ARTERIAL			
25	BE ecf	EXCESO DE BASE ARTERIAL	mEq/L	58	CvO2	CANTIDAD TOTAL DE O2 VENOSO			
26	[HCO3]a	ÁCIDO CARBONICO ARTERIAL	mEq/L	59	DO2	SUMINISTRO DE O2	ml/min		
27	TCO2	TENSIÓN DE CO2 ARTERIAL	mEq/L	60	SVO2	RELACIÓN DE EXTRACCIÓN DE O2	ml/min		
28	%SO2	% SATURACIÓN DE O2 ARTERIAL	%	61	BRUSELAS	BRUSELAS	0-8		
29	Na +	SODIO ARTERIAL	mmol/L	62	MODS	MODS	0-8		
30	K +	POTASIO ARTERIAL	mmol/L	63	SOFA	SOFA	0-8		
31	Ca +	CALCIO ARTERIAL	mmol/L	64	LODS	LODS	1 13		
32	Hct	HEMATOCRITO ARTERIAL	%PCU	65	APACHE II	APACHE II	0-44		
33	Hb	HEMOGLOBINA ARTERIAL	g/dL	66	MPM	MPM	0-260		
								ESCALAS DE FALLA MULTISITÉMICA PRONÓSTICO DE	

OTRAS VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN

SÍMBOLO	NOMBRE	UNIDADES	TIPO
SUJETO	NOMBRE SUJETO		IDENTIFICACIÓN
No. SUJETO	No. SUJETO		
SONDA	SONDA		
GRUPO	GRUPO		
PESO	PESO		

ANEXO G

VARIABLES DE ESPECTROSCOPIA DE IMPEDANCIA



Aproximadamente 240 variables de espectroscopía de impedancia eléctrica gástrica son registradas, 50 variables de Amplitud y fase (crudas) son proporcionadas directamente por el espectrómetro proprotipo; aproximadamente 190 variables son estimadas fuera de línea (Resistencias y Reactancias crudas, Amplitud_normalizada, Fase_normalizada, Resistencia_normalizada, Reactancia_normalizada, Pendientes entre décadas del espectro considerando Amplitudes y Resistencias, Diferencias entre fases del espectro considerando Fase y Reactancias). Para el caso de pendientes y diferencias de fase se consideran datos crudos y normalizados.

CARACTERIZACIÓN DEL MODELO DE CHOQUE SÉPTICO

LPS iv (125, 160 , 250 µg*Kg⁻¹*hr⁻¹) * 2hrs.

DEPRESIÓN SISTÉMICA	ESTADO DE CHOQUE			
	COMPENSACIÓN		DESCOMPENSACIÓN	
	TEMPRANA	TARDÍA	TEMPRANA	TARDÍA
PAM >70mmHg ↓ PAWP≈20mmHg ↑ pHa>7.3 ↓ RVS ≈ 500dyn/seg/cm ² FC<120 Lat/min ↑ PO ₂ Sat > 96% HB<10 g/dl IC > 0.1	PAM<60mmHg PAWP≈20mmHg pH≈7.3 RVS<500dyn/seg/cm ² FC<140 Lat/min PO ₂ Sat ≈ 91% HB<10 g/dl IC > 0.1	PAM>60mmHg PAWP<20mmHg pH<7.3 RVS>500dyn/seg/cm ² FC>140 Lat/min PO ₂ Sat > 91% HB>10 g/dl IC > 0.1	PAM≈60mmHg PAWP>25mmHg pH<7.3 RVS>500dyn/seg/cm ² FC>180 Lat/min PO ₂ Sat ≈ 90% HB>10 g/dl IC ≈ 0.1	PAM<60mmHg PAWP<20mmHg pH<<7.3 RVS<500dyn/seg/cm ² FC << Subitamente PO ₂ Sat < 90% HB > ≈ 10 g/dl IC < 0.1
POSIBLE DIAGNÓSTICO				
Vasodilatación sistémica moderada Disminución moderada del flujo esplácnico	Vasodilatación sistémica moderada Vasoconstricción pulmonar Acidosis moderada Taquicardia moderada Vasoconstricción selectiva esplácnica	Vasoconstricción sistémica Disminución del retorno venoso Acidosis sistémica Taquicardia Perdida de volúmen Vasoconstricción selectiva esplácnica	Vasodilatación sistémica moderada Edema pulmonar Acidosis sist. severa Taquicardia severa Perdida de volúmen Vasoconstricción selectiva esplácnica	Vasodilatación sistémica generalizada Acidosis sistémica muy severa Edema generalizado Inestabilidad de la FC con caídas y subidas abruptas GC disminuido
SIN INTERVENCIÓN	RESUCITACIÓN CON FLUIDOS	RESUCITACIÓN CON FLUIDOS	TERAPIA VASOPRESORA	TERAPIA INOTRÓPICA

GLOSARIO

GLOSARIO

ABREVIATURA

DEFINICIÓN

%SO ₂	% SATURACIÓN DE O ₂ ARTERIAL
%SO _{2v}	% SATURACIÓN DE O ₂ VENOSO
[HCO ₃]	ÁCIDO CARBÓNICO ARTERIAL
[HCO ₃] _v	ÁCIDO CARBÓNICO VENOSO
APACHE II	ACUTE PHYSIOLOGY, AGE, CHRONIC HEALTH EVALUATION II
BE ecf	EXCESO DE BASE ARTERIAL
BE ecf_v	EXCESO DE BASE VENOSO
BRUSELAS	ESCALA DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE "BRUSELAS"
Ca +	CALCIO ARTERIAL
Ca +_v	CALCIO VENOSO
CaO ₂	CANTIDAD TOTAL DE O ₂ ARTERIAL
CDI	CLASIFICACION DE DANO ISQUEMICO
CDI_clas	CLASIFICACION DE DANO ISQUEMICO_POR RED NEURONAL
CvO ₂	CANTIDAD TOTAL DE O ₂ VENOSO
DO ₂	SUMINISTRO DE O ₂
EtCO ₂	CO ₂ EXHALADO
F.C.	FRECUENCIA CARDIACA
F.I. O ₂	FRACCIÓN INSPIRADA DE O ₂
F.R.	FRECUENCIA RESPIRATORIA
G.C.prom	GASTO CARDIACO PROMEDIO
G.U.	GASTO URINARIO
Hb	HEMOGLOBINA ARTERIAL
Hb_v	HEMOGLOBINA VENOSO
Hct	HEMATOCRITO ARTERIAL
Hct_v	HEMATOCRITO VENOSO
IC	ÍNDICE CARDIACO
K +	POTASIO ARTERIAL
K +_v	POTASIO VENOSO
L-NIO	DIHYDROCHLORIDE (INHIBIDOR DE LA SINTESIS DE OXIDO NITRICO)
LODS	ESCALA DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE "LODS"
LPS	LIPOPOLISACARIDE (ESCHERICHIA COLI)
MODS	ESCALA DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE "MODS"
MPM	MORTALITY PREDICTION MODEL
N ₂ O	AIRE
Na +	SODIO ARTERIAL
Na +_v	SODIO VENOSO
O ₂	OXÍGENO
P.A.dis	PRESIÓN ARTERIAL DIASTÓLICA
P.A.sist	PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA
PaCO ₂	PRESIÓN PARCIAL CO ₂ ARTERIAL
PAM	PRESIÓN ARTERIAL MEDIA
PaO ₂	PRESIÓN PARCIAL O ₂ ARTERIAL
PAWP	PRESIÓN ART. PULM. EN CUÑA
pHa	pH ARTERIAL
pHi	pH-INTRAMUCOSO ESTIMADO
pHi_T	pH-INTRAMUCOSO TONOMETRO
pHv	pH VENOSO
PtCO ₂	CO ₂ TONOMETRO
PtcorrCO ₂	CO ₂ TONOCAP CORREGIDO
PVC	PRESIÓN VENOSA CENTRAL
PvCO ₂	PRESIÓN PARCIAL CO ₂ VENOSO
PvO ₂	PRESIÓN PARCIAL O ₂ VENOSO
RVS	RESISTENCIA VASCULAR SISTÉMICA
SOFA	ESCALA DE DISFUNCION ORGANICA MULTIPLE "SOFA"
SVO ₂	RELACIÓN DE EXTRACCIÓN DE O ₂
T. Amb	TEMPERATURA AMBIENTE
T. Corp	TEMPERATURA CORPORAL
TCO ₂	TENSIÓN DE CO ₂ ARTERIAL
TCO ₂ _v	TENSIÓN DE CO ₂ VENOSO