



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA**

**UTILIDAD DE UNA MICROCÁMARA TERMOGRÁFICA INFRARROJA PARA LA
DETECCIÓN TEMPRANA DE OBSTRUCCIÓN VASCULAR POSOPERATORIA EN
COLGAJOS MICROVASCULARES**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA

ALEJANDRO CRUZ SEGURA

TUTORES

DRA. MARÍA DEL PILAR CRUZ DOMÍNGUEZ

DR. JAVIER JARA QUEZADA

UMAE Hospital de Especialidades CMN "La Raza" IMSS

DR. ANGEL MILIAR GARCÍA

Escuela Superior de Medicina, IPN

Ciudad Universitaria, Ciudad de México, Noviembre 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tutor principal:

Dra. María del Pilar Cruz Domínguez.

Jefatura de División de Investigación en Salud. Hospital de Especialidades CMN “La Raza” IMSS .
Tel Oficina: 57245900 ext: 23015 drapilarcd@live.com.mx, maria.cruzdo@imss.gob.mx

Responsable de la sede:

Dr. Fabio Abdel Salamanca Gómez
Coordinación de Investigación en Salud, IMSS
CMN Siglo XXI

Sitio donde se llevó a cabo la investigación:

Servicio de Cirugía Plástica y Reconstructiva. Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, CMN “ La raza”. IMSS

Domicilio y teléfonos:

Seris y Zaachila S/N Col. La Raza. CP: 02990. Del. Azcapotzalco. México D.F. Teléfono: 57 24 59 00 extensión 23190

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, la Dra. María del Pilar Cruz Domínguez, quien con su apoyo y guía pude completar y mejorar cada día la presente investigación.

A los residentes del servicio de Cirugía Plástica quienes sin su trabajo, la realización de este proyecto hubiera sido imposible.

INDICE	
Resumen	5
Glosario de abreviaturas	6
Introducción	7
Objetivo	13
Hipótesis	13
Métodos	14
Diseño del Estudio	14
Participantes	14
Métodos de prueba	15
Análisis	15 y 16
Resultados	17
Participantes	17
Diagrama de Flujo de Participantes 1	17
Diagrama de Flujo de Participantes 2	18
Tabla 1. Características Clínicas y Demográficas	19
Tabla 2. Características de la Enfermedad y Evolución Clínica	20
Resultados de la Prueba	20 y 21
Tablas 2x2	20 y 21
Discusión	23
Conclusiones	24
Bibliografía	25

RESUMEN

UTILIDAD DE UNA MICROCÁMARA TERMOGRÁFICA INFRARROJA PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DE OBSTRUCCIÓN VASCULAR POSOPERATORIA EN COLGAJOS MICROVASCULARES

Antecedentes: La microcirugía reconstructiva es considerada en la actualidad la técnica de elección para la reconstrucción de defectos extensos y/o complejos. La tasa de supervivencia de estos colgajos es de más del 95%, con una tasa general de obstrucción del 20%. El método habitual para la monitorización de los colgajos libres es la valoración clínica, sin embargo es un método subjetivo y observador dependiente. La termografía con cámaras infrarrojas es un método novedoso y útil, sin embargo existe poca disponibilidad debido al alto costo y poca accesibilidad. En el presente trabajo se propone la utilización de una microcámara termográfica de bajo costo y compatible con teléfonos inteligentes.

Objetivos: Estimar la utilidad (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y tiempo de detección) de una microcámara termográfica infrarroja para detectar tempranamente obstrucción vascular (arteria-vena) posoperatoria en colgajos microvasculares.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo sobre prueba diagnóstica. Muestreo por conveniencia de casos consecutivos. Se incluyeron a todos los pacientes programados para reconstrucción con colgajos libres que incluyeran isla cutánea programados durante un año y 3 meses en el hospital del investigador principal. Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años de edad y con patología diversa (congénita, traumática, infecciosa y neoplásica). La monitorización de los colgajos fue llevada a cabo por dos investigadores independientes usando el método clínico (exploración física y doppler) y con la cámara termográfica (inmediatamente después de la autocalibración) con un espacio inter evaluación de 5-10 minutos.

La monitorización con ambos métodos fue llevada a cabo cada hora las primeras 24 hrs del posoperatorio, cada 2 hrs las segundas 24 hrs y cada 3 hrs a partir del tercer día hasta el alta del paciente al octavo día del posoperatorio. La decisión de reoperar fue basada únicamente en el resultado de la vigilancia clínica. Durante la cirugía de reintervención urgente se corroboró o descartó la presencia de obstrucción vascular, el resultado de esta maniobra fue considerado el estándar de oro. Se analizó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se calculó curvas ROC y razón de verosimilitud.

Resultados: Se realizaron un total de 2,364 pruebas diagnósticas con la cámara térmica en 40 pacientes (31 mujeres y 9 hombres). La edad media fue de 50.12 ± 9.7 años.

Los colgajos realizados fueron 28 DIEP, 5 ALT, 3 Radiales, 2 escapulares, 1 peroneo y 1 AMT. Seis colgajos presentaron datos de obstrucción vascular (15% de presencia de la enfermedad), 5 colgajos tuvieron obstrucción venosa y un colgajo tuvo datos de obstrucción arterial. Un colgajo presentó datos de necrosis total irreversible (97.5% de supervivencia). Otro colgajo evolucionó con necrosis parcial. Cuatro colgajos evolucionaron satisfactoriamente después de la reoperación. El uso de la cámara térmica permitió un diagnóstico 2,3,11 y 12 hrs antes que el método clínico. El método a evaluar mostró una sensibilidad de 90%, especificidad de 85 %. VPP:22%, VPN:99% Considerando dos evaluaciones positivas consecutivas la sensibilidad aumentó a 93%, la especificidad aumentó a 96%, y el VPP a 57%.

Discusión: Los resultados del estudio muestran que el método a evaluar tiene una sensibilidad y especificidad considerables y aunque el valor predictivo positivo es bajo (dado el número de pruebas falsas positivas) al considerar dos mediciones positivas consecutivas observamos una mejoría en las características del método evaluar, sobre todo a nivel de especificidad y valor predictivo positivo. Además de esto el método a evaluar permitió un diagnóstico más temprano de la enfermedad (de hasta 12 hrs) en comparación con el método habitual. Todo lo anterior apoya la idea de considerar al método evaluado como parte de la vigilancia rutinaria de todos los colgajos libres microvasculares que incluyan isla de piel.

Conclusiones: El uso de una microcámara termográfica infrarroja es un método útil para el diagnóstico temprano de obstrucción vascular posoperatoria.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ROC	Característica de funcionamiento del receptor (Receiver Operating Characteristic)
DIEP	Perforante de epigástrica inferior profunda (Deep Inferior Epigastric Perforator)
VGA	Formación de gráficos de video (Video Graphics Array)
mA-h	Miliamperio hora (Milliampere hour)
UMAE	Unidad Médica de Alta Especialidad
CMN	Centro Médico Nacional
SPSS	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (Statistical Package for the Social Sciences)
AMM	Asociación Médica Mundial
CNIC	Comisión Nacional de Investigación Científica
DM	Diabetes Mellitus
SEG	Segundo
VPP	Valor predictivo positivo
VPN	Valor predictivo negativo

INTRODUCCIÓN

MICROCIRUGÍA RECONSTRUCTIVA

La *cirugía reconstructiva* ha tenido grandes avances en los últimos años, siendo la *microcirugía* una de las áreas más fértiles e innovadoras y que han permitido como nunca antes, la restauración de la forma y la función en múltiples áreas del cuerpo.

En la actualidad, se considera a la transferencia de tejido libre como una técnica indispensable en cirugía plástica.

El término “*microcirugía*” se refiere a la cirugía que tiene lugar bajo magnificación con un microscopio. Dentro del campo de la cirugía plástica, dicho término engloba la *cirugía microvascular, microneural, microlinfática, y microtubular*.¹

Específicamente, la “*cirugía microvascular*” se refiere a la coaptación quirúrgica de vasos de pequeño calibre (desde 0.3 a 2.0 mm de diámetro) realizada bajo magnificación e iluminación especial. En un ambiente clínico, este término, es comúnmente usado como sinónimo de “*microcirugía reconstructiva*”, el cual abarca a los *reimplantes y la transferencia de tejido libre (también llamados colgajos libres o colgajos microquirúrgicos)*.¹

Los métodos necesarios para la transferencia microquirúrgica de tejido fueron desarrollados en 1960, cuando Jacobsen y Suarez describieron la anastomosis de vasos sanguíneos usando un microscopio en un modelo animal,² posteriormente Malt y McKhann realizaron el primer reimplante exitoso de un brazo en humanos.³ La primera transferencia de tejido libre fue desarrollada en 1972 cuando McLean y Buncke usaron un colgajo libre de epiplón para reconstruir un defecto en piel cabelluda.⁴ A partir de estos acontecimientos, en la últimas décadas ha existido un avance considerable en esta área, siendo los colgajos microvasculares basados en arterias perforantes, y los colgajos usando las técnicas de supermicrocirugía las herramientas más sofisticadas con las que cuenta nuestra especialidad en la actualidad para realizar reconstrucciones complejas y con un mínimo de morbilidad en el sitio donador.

El perfeccionamiento de estos colgajos ha originado un aumento significativo en la tasa supervivencia, siendo de más del 95% en la mayoría de los grandes centros hospitalarios.⁵⁻⁸ Los factores que han intervenido para lograr estos resultados son entre otros, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, la adecuada selección de los pacientes y los cuidados perioperatorios a los que son sometidos dichos pacientes.

La clave para mejorar la tasa de éxito de los colgajos libres es la detección temprana de obstrucción vascular y el salvamento de los colgajos afectados mediante una

reintervención urgente (como máximo dentro de las 6 primeras horas de iniciada la trombosis) , ya que posterior a dicho lapso la probabilidad de salvar el colgajo se reduce significativamente.⁹ La tasa general de obstrucción vascular (trombosis o compresión extrínseca) es de alrededor de 20% en los colgajos microvasculares ¹⁰

TÉCNICAS DE VIGILANCIA DE COLGAJOS MICROVASCULARES

El “*estándar de oro*” para la monitorización de los colgajos libres es la observación clínica de la coloración y del llenado capilar. Se ha reportado una sensibilidad del 100% con 36% de falsos positivos.¹¹ Sin embargo este método es subjetivo y observador dependiente. Incluso el personal médico bien entrenado puede ser incapaz en algunas ocasiones de detectar una trombosis de la anastomosis lo suficientemente temprana para salvar el colgajo.¹²

Debido a lo anterior han surgido muchos métodos para la monitorización de los colgajos en el periodo posoperatorio. Los dispositivos doppler portátiles son de amplio uso en la actualidad y de hecho son considerados dentro de las técnicas de vigilancia convencionales,¹³⁻¹⁴ dicho método permite detectar obstrucciones totales , sin embargo es poco sensible y específico para detectar trombosis u obstrucciones parciales, además, una de sus grandes limitantes es su incapacidad para diferenciar la señal de los vasos receptores de los del colgajo debido a su proximidad.¹⁵

El doppler implantable puede medir el flujo a través de la anastomosis microvascular y es una herramienta efectiva para la vigilancia de la perfusión del colgajo, especialmente en colgajos sin isla cutánea.¹⁶ Sin embargo es un método invasivo y costoso.

Existen otros métodos descritos para la vigilancia de los colgajos libres como son el *Laser Doppler*, el cual requiere experiencia en la interpretación debido a los valores relativos que varían en cada paciente y en cada tejido.¹⁶

La *oximetría de pulso* es un método efectivo, sin embargo es un método más adecuado para revascularizaciones digitales o transferencias de orfejos.¹⁷

La medición del pH tisular, o la “prueba de punción” son métodos que pueden predecir compromiso vascular. Ambos son métodos invasivos que requieren la punción directa del colgajo. ¹⁸

La medición de la temperatura del colgajo es un método simple, no invasivo y económico que puede detectar estadios tempranos de trombosis vascular.

TERMOGRAFÍA INFRARROJA , TERMOANÁLISIS Y TEMPERATURA

Definiciones

En general, la termografía infrarroja requiere un entendimiento básico de electromagnetismo (espectro electromagnético) y termodinámica (que incluye la transferencia de calor).

La *termodinámica* es el estudio de los efectos de los cambios en la temperatura, presión y volumen en los sistemas físicos (en una escala macroscópica) mediante el análisis del movimiento colectivo de sus partículas.

El término "*infrarrojo*" describe un rango de longitud de onda específico. Mientras que la porción infrarroja del espectro electromagnético es de 1 a 1000 microns (1 micron = una milésima parte de un milímetro), la termografía infrarroja utiliza solo un ancho de banda entre aproximadamente 2-14 microns.¹⁹

El término "termografía" está compuesto de dos palabras; *thermos* (temperatura) y *graphos* (imagen). Aunque existen una gran variedad de instrumentos infrarrojos disponibles en la actualidad (controles remoto, radiómetros puntuales etc). La termografía infrarroja está confinada a la tecnología que produce una imagen de energía (termograma) producido por un instrumento infrarrojo.

La *termografía infrarroja* puede ser definida como la colección, producción de imágenes, almacenamiento y evaluación de la radiación electromagnética en el ancho de banda del espectro electromagnético usando un dispositivo de imagen electrónico.¹⁹

La *temperatura* se define como la medición del promedio de energía de vibración cinética de las moléculas de una sustancia.

La *segunda ley de la termodinámica*, en esencia, establece que la energía siempre viaja de áreas u objetos de mayor temperatura (mayor energía cinética molecular) hacia áreas u objetos de menor temperatura (menor energía cinética molecular). Por lo tanto, la temperatura también define a la habilidad del cuerpo para impartir energía a otros objetos. Esta transferencia de energía solo se da cuando existe una diferencia en el nivel de energía. Todos los objetos en el mundo están constantemente tratando de alcanzar el equilibrio térmico. Este principio explica como funcionan la mayoría de los dispositivos de medición de temperatura convencionales.

Existen cinco diferentes *tipos de transferencia de calor* : conducción, convección, cambio de estado, calor específico y radiación. Este último tipo de transferencia se realiza a través de ondas electromagnéticas alternantes.¹⁹

Existen diferentes formas de radiación electromagnética. La transferencia de calor toma lugar primariamente en el área del espectro electromagnético conocido como

"banda infrarroja". Tanto el espectro electromagnético como sus diferentes componentes se discuten en las siguientes secciones.

Principios de radiación electromagnética

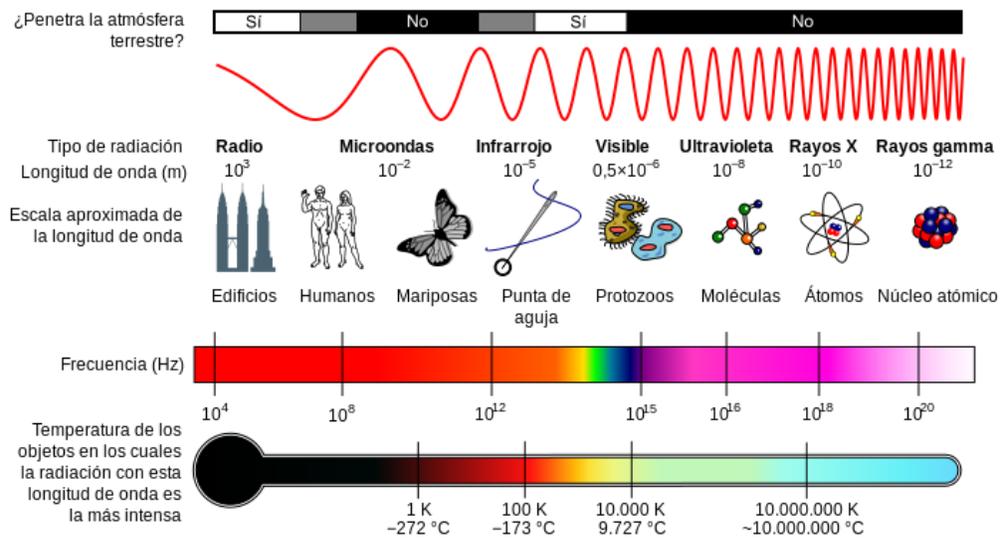
La radiación electromagnética se define como la transferencia de energía de un punto hacia otro por efecto de campos magnéticos y eléctricos alternantes. Esta forma de radiación se encuentra en la forma de ondas electromagnéticas y no siempre se asocia con transferencia de calor.

La transferencia de calor es dependiente de una diferencia de temperatura, la radiación electromagnética no. La energía electromagnética es generada por el movimiento de partículas atómicas cargadas que aceleran o desaceleran desde un punto origen.¹⁹

La energía electromagnética puede ser conceptualizada como una onda con propiedades eléctricas y magnéticas. Estas ondas tienen tres características estrechamente relacionadas: velocidad, longitud de onda y frecuencia. Debido a que estas ondas viajan a la velocidad de la luz (que es una constante) la longitud de onda puede calcularse a partir de la frecuencia y viceversa.¹⁹

El espectro electromagnético

El espectro electromagnético es un esquema de energía el cual describe el rango completo de los tipos de radiación electromagnética conocidos; ondas de radio, microondas, infrarrojas, luz visible, ultravioleta, rayos X y rayos gamma.¹⁹



Algunos tipos de radiación de este espectro pueden traslaparse en sus extremos teniendo la misma frecuencia y longitud de onda.

La porción infrarroja del espectro electromagnético se extiende de 1-1000 microns. Todos los objetos por arriba del cero absoluto (-273°C) emiten radiación

electromagnética en la forma de rayos infrarrojos. Esta energía es emitida desde la primer milésima de pulgada de la superficie de un objeto. La porción infrarroja del espectro electromagnético puede ser medida en dos áreas distintas de acuerdo al tipo de dispositivo infrarrojo; dispositivos intensificadores de luz (visión nocturna) y los dispositivos termográficos infrarrojos.¹⁹

Dispositivos de termografía infrarroja

La luz visible ocupa un área del espectro electromagnético que va de 0.38-0.72 microns. Estas longitudes de onda están asociadas con temperaturas de 525° C o mayores. Si no hay fuentes de energía capaces de emitir ese nivel de temperatura (o mayores) el ojo humano es incapaz de observar algo. La casi totalidad de los objetos que podemos ver a diario son debido al reflejo de esta energía en objetos de menor temperatura.¹⁹

El espectro de radiación infrarroja (1-1000 microns) se divide de manera general en cuatro regiones "infrarrojo cercano" (0.75-2 microns), "infrarrojo intermedio" (2-6 microns), "infrarrojo lejano" (6-14 microns) e "infrarrojo extremo" (14-1000 microns).¹⁹

La termografía infrarroja comercial solo usa una pequeña parte de ese rango clasificado como infrarrojo. Esta "área termográfica infrarroja" abarca de 2-14 microns. Sin embargo, en términos prácticos, el rango real es de 2-6 microns y de 8-14 microns. Esto se debe a que la radiación de 6-8 microns es absorbida por la atmósfera. El área en la cual operan estos dispositivos se conoce también como región infrarroja de "onda corta"¹⁹

Los instrumentos de termografía infrarroja son sistemas no invasivos que operan a distancia. La imagen que aparece en la pantalla es una representación de la energía radiada que es emitida en la superficie de los objetos en el campo de visión por arriba de los -35 grados centígrados. El campo de visión del sensor de la cámara es dividido a su vez en miles de áreas específicas, por lo que la información es obtenida de manera independiente en cada área específica. La cantidad de detectores en cada sensor viene determinado por la resolución de dicho sensor, existiendo una gran variedad de resoluciones disponibles en la actualidad:¹⁹

80x80 = 6400 detectores
160x120 = 19,200 detectores
320x240 = 76,800 detectores
384x288 = 110,592 detectores

Algunos factores que pueden influir en la transmisión de la señal infrarroja son la presión del aire, temperatura ambiente y el ángulo de visión (siendo lo ideal un ángulo de 90 grados). La resolución del sensor aumenta el área de detección a evaluar, siendo fotografías panorámicas o de estructuras las que requieren las mayores resoluciones disponibles.¹⁹

ESTUDIOS SOBRE MICROCIROGÍA Y TERMOGRAFÍA INFRARROJA

El sistema de termografía con cámaras infrarrojas [InfraEye 180 (Fujitsu, Japan),²⁰ Nikon Laird S270 (Tokyo, Japan) IR camera,^{21, 22} FLIR (FLIR ThermaCAM S65 HS, FLIR Systems, Boston, MA) IR Camera.²¹ Estas últimas con una sensibilidad de 0.1 °C. INFRA-EYE 1200a (Fujitsu, Tokyo Japan), ThermalVision LAIRD 3ME (Nikon, Japan) , Thermo Tracer™ , TH7102MV (NEC Corp. Japan) rango de temperatura de 20 a 250 °C, velocidad de disparo de 1/60 s, resolución de 0.08 °C (a 30 °C), BioScanIR System (Advanced BioPhotonics Technologies Ltd., Bohemia, NY)²³] se ha usado de manera experimental y clínica para la monitorización de este tipo de colgajos representando un método efectivo tanto para la selección de perforantes, como para la monitorización de este tipo de tejido.²⁰⁻²³

Se identificaron con esta técnica perforantes en diversas regiones anatómicas (tórax, abdomen, espalda y tórax lateral) en un estudio de 12 pacientes sanos.²⁰

En otro estudio se comprobó la utilidad de este método para la localización y selección de perforantes en 25 pacientes sometidos a reconstrucción con colgajo DIEP.²¹

En otro estudio,²² se vigiló la perfusión intraoperatoria de 10 colgajos libres demostrando su utilidad para el diseño y disección del colgajo al revelar las áreas con sufrimiento vascular.

El estudio de Chubb y cols²⁴ demostró que la utilización de estos dispositivos tienen una exactitud similar al de la angiotomografía en la detección y selección de perforantes musculocutáneas.

En un estudio experimental de 20 ratones,²³ se pudo demostrar que con este método se podían detectar oclusiones vasculares antes de la aparición de cambios clínicos.

En un estudio que utilizó termómetro de contacto sobre los colgajos, se ha observado que una diferencia de temperatura de más de 2 grados centígrados con respecto a la piel adyacente se relaciona de manera significativa con compromiso circulatorio (evidencia encontrada en un estudio de 600 colgajos donde se encontró una sensibilidad del 98% y un valor predictivo positivo del 75%,²⁵ otro estudio de 47 colgajos libres encontró una correlación de trombosis vascular con la caída de 2 grados centígrados en el centro del colgajo).²⁶ Así mismo una caída de temperatura de más de 3 grados o más en el centro del colgajo se relaciona con trombosis arterial (En un estudio de 54 colgajos libres se compararon diversos métodos de vigilancia posoperatoria, encontrando que la caída de la temperatura de 3 grados centígrados en el centro del colgajo es indicativo de trombosis arterial).²⁷

En un estudio publicado en el 2016²⁸, se utilizó una cámara térmica industrial para la vigilancia de colgajos radiales intraorales usados para reconstrucción orofaríngea. Este estudio incluyó únicamente 16 pacientes y la vigilancia

posoperatoria se realizó en 2 ocasiones , al primer y décimo día del periodo postquirúrgico, concluyendo que existió diferencia significativa de temperatura en el único colgajo que mostró la complicación.

A pesar de lo anterior, existe poca disponibilidad de este tipo de cámaras, las cuales son muy costosas y poco accesibles para la mayoría de los centros hospitalarios.

En el presente estudio se propone la utilización de una microcámara infrarroja de bajo costo y utilizable con la mayoría de los teléfonos inteligentes disponibles en la actualidad.

El único estudio donde se ha utilizado la cámara FlirOne fue un estudio piloto recientemente publicado en 2016 ²⁹ con 10 pacientes voluntarios sanos donde se sugirió la utilización de este dispositivo para detectar preoperatoriamente vasos perforantes del abdomen y del muslo, sin embargo debido a la naturaleza del estudio y de los sujetos de investigación, no se obtuvo ningún dato estadístico ni se obtuvo ninguna conclusión válida para utilizarla en la detección de vasos perforantes durante el periodo preoperatorio, además de que no se valoró en el periodo posoperatorio.

En una revisión sistemática publicada recientemente ³⁰, se concluyó que la termografía infrarroja es una herramienta no invasiva, útil y confiable con diversas aplicaciones en cirugía plástica, incluyendo la detección de perforantes y vigilancia de colgajos microvasculares.

Hasta el momento no existe ningún estudio donde se compare la utilidad de esta cámara contra los métodos tradicionales de vigilancia clínica en el periodo posoperatorio.

La cámara que se pretende usar es la "flir One" de segunda generación , disponible en el mercado desde el 2015, la cual cuenta con una resolución del sensor 160x120, resolución visible VGA, rango de temperatura: -20 a 120 grados centígrados, sensibilidad: 0.1 grados centígrados, peso: 78 gramos, compatible con iphone 5, 5s, 6, y 7, capacidad de batería de 350 mA-h, conector tipo lightning.

Objetivo

El objetivo del estudio fue estimar la utilidad (sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y tiempo de detección) de una microcámara termográfica infrarroja para detectar tempranamente obstrucción vascular (arteria-vena) posoperatoria en colgajos microvasculares.

Hipótesis

Nuestra hipótesis fue que el dispositivo térmico permitiría una sensibilidad > 95%, especificidad > 80%, valor predictivo positivo y negativo >75% y tiempo de detección de por lo menos 2 hrs antes que lo detectado por clínica.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio de prueba diagnóstica incluyendo a todos los pacientes programados durante el periodo de Marzo del 2016 a Junio del 2017 para reconstrucción microquirúrgica con colgajos que incluyeran isla de piel, de ambos sexos, mayores de 18 años y con patología diversa (congénita, traumática, infecciosa y oncológica). Muestreo por conveniencia de casos consecutivos.

Los criterios de no inclusión fueron aquellas condiciones que pudieran alterar la temperatura de los tejidos como inflamación aguda, osteomielitis, enfermedad vascular periférica o vasculitis, enfermedad renal o hepática crónica, disfunción cardíaca o que estuvieran tomando medicación vasoactiva (B bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio, nitroglicerina).

Se eliminaron a aquellos pacientes en los cuales se decidió retirar la isla cutánea durante el transoperatorio o si no se completaron las mediciones con los métodos a evaluar en calidad y frecuencia.

Posterior a realizado el procedimiento quirúrgico, se marcó sobre la isla cutánea con una sutura la posición de la perforante dominante. Se colocó una segunda sutura a 5 cms de la herida del colgajo en la piel adyacente.

Se realizó la vigilancia posoperatoria del colgajo de acuerdo a lo establecido en las guías de practica clínica internacionales ^{5,6}, cada hora durante las primeras 24 hrs del posoperatorio, cada 2 hrs las segundas 24 hrs y cada 3 hrs a partir del tercer día de posoperatorio, hasta el alta del paciente.

Se llevó a cabo vigilancia de las características clínicas (coloración, llenado capilar y presencia de señal doppler).

Un segundo observador, sin relación directa al manejo y toma de decisiones en el paciente y quien desconoció los resultados de la valoración clínica y del estándar de oro, midió la temperatura del colgajo y de la piel adyacente con la microcámara termográfica y lo registró en una segunda hoja de registro.

Se usó una cámara infrarroja "Flir One" de segunda generación compatible con iphone 6 y 7 (resolución 160x 120, rango de temperatura: -20 a 120 grados centígrados, sensibilidad: 0.1 grados centígrados, peso: 78 gramos, compatible con iphone 5, 5s, 6 y 7).

Antes de la medición con la cámara se mantuvieron descubiertas (de sábanas y/o ropas) las áreas a valorar durante 5 minutos. Posteriormente se colocó la cámara a 30 cms del colgajo dirigiendo el punto de medición a 90 grados sobre los puntos de sutura marcados previamente. Se consideró una prueba positiva con la cámara termográfica a una disminución de 2 o más grados centígrados en el sitio marcado

con la sutura del colgajo con respecto a la piel adyacente y/o una caída súbita de 3 o más grados centígrados en el centro del colgajo.

La decisión de reintervenir al paciente debido a obstrucción vascular se basó únicamente en la valoración clínica. El investigador encargado de la vigilancia clínica fue quien llevó a cabo las cirugías de reintervención y quién desconoció en todo momento el resultado del método a evaluar (cámara termográfica). Durante dicha reintervención se corroboró la presencia flujo a través de la anastomosis mediante una maniobra de ordeñamiento y la existencia de compresión extrínseca o trombosis intravascular.

La presencia o ausencia de obstrucción vascular corroborada durante la cirugía de reintervención urgente definió la variable "*Obstrucción vascular*" y se consideró como el Estándar de Oro del estudio sobre el que se compararon las diferentes pruebas dado que es el método que nos ofrece con mayor certeza la presencia de la enfermedad.

En el caso de los pacientes que no fueron reintervenidos y si las pruebas con el método clínico fueron negativas se decidió el alta del paciente al octavo día del posoperatorio y se consideró como "ausencia de obstrucción vascular".

Cada prueba con la cámara térmica fue pareada de forma retrospectiva con la variable obstrucción vascular (no con la vigilancia clínica). Esto último fue realizado al confirmarse y tener la mayor certeza del diagnóstico es decir, al confirmar o descartarse durante la reoperación de urgencia la presencia de la enfermedad o al descartar la enfermedad al dar de alta a los pacientes que no fueron reintervenidos.

Las variables evaluadas fueron la edad, sexo, tabaquismo, diabetes mellitus, diagnóstico, tipo de colgajo, temperatura con cámara termográfica, valoración clínica, presencia de obstrucción vascular y el tiempo en minutos que tomó desde el posoperatorio inmediato al diagnóstico clínico y con la cámara térmica.

Las principales variables (temperatura con cámara, valoración clínica y obstrucción vascular) se categorizaron como categóricas dicotómicas (positiva o negativa).

Una vez recabada toda la información se confrontaron los datos de cada prueba y se analizaron mediante las pruebas estadísticas. Los datos de las variables predictoras y de resultado se vaciaron en una tabla de contingencia 2x2 para variables categóricas. Se analizó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo. Se graficaron los resultados mediante curvas ROC y razón de verosimilitud.

Se tomó la diferencia de tiempo entre la detección de la obstrucción con la cámara termográfica y la detección clínica y se analizó mediante T de Student.

Se realizó estadística descriptiva sobre el grupo de pacientes y se utilizó Ji cuadrada para comparar las características del paciente y del colgajo entre el grupo con y sin obstrucción.

Todos los casos que no completaron la vigilancia con el método a evaluar tanto en frecuencia como en forma fueron eliminados del estudio.

Se calculó un tamaño de muestra de 59 pruebas diagnósticas mediante una fórmula de diferencia de proporciones para estudios descriptivos con variables dicotómicas.

Se realizó un estudio de concordancia inter e intraobservador para variables cuantitativas (temperatura) mediante el coeficiente de variación, para valorar la reproducibilidad de la cámara.

Se utilizó SPSS versión 22 para MAC.

RESULTADOS

De 51 pacientes elegidos en el periodo de reclutamiento se eliminaron inicialmente a un total de 8. Cinco pacientes se eliminaron debido a que se decidió durante el transoperatorio no incluir una isla de piel. En dos casos se decidió eliminar la isla cutánea y en un caso se eliminó debido a un cambio el procedimiento quirúrgico.

De los 43 pacientes restantes que comenzaron las evaluaciones con los métodos diagnósticos, 2 se eliminaron debido a que no completaron el número de evaluaciones indicados y un paciente se eliminó porque las mediciones se realizaron en sitios incorrectos.

Figura 1. Flujo de participantes A. Prueba positiva considerando mediciones individuales

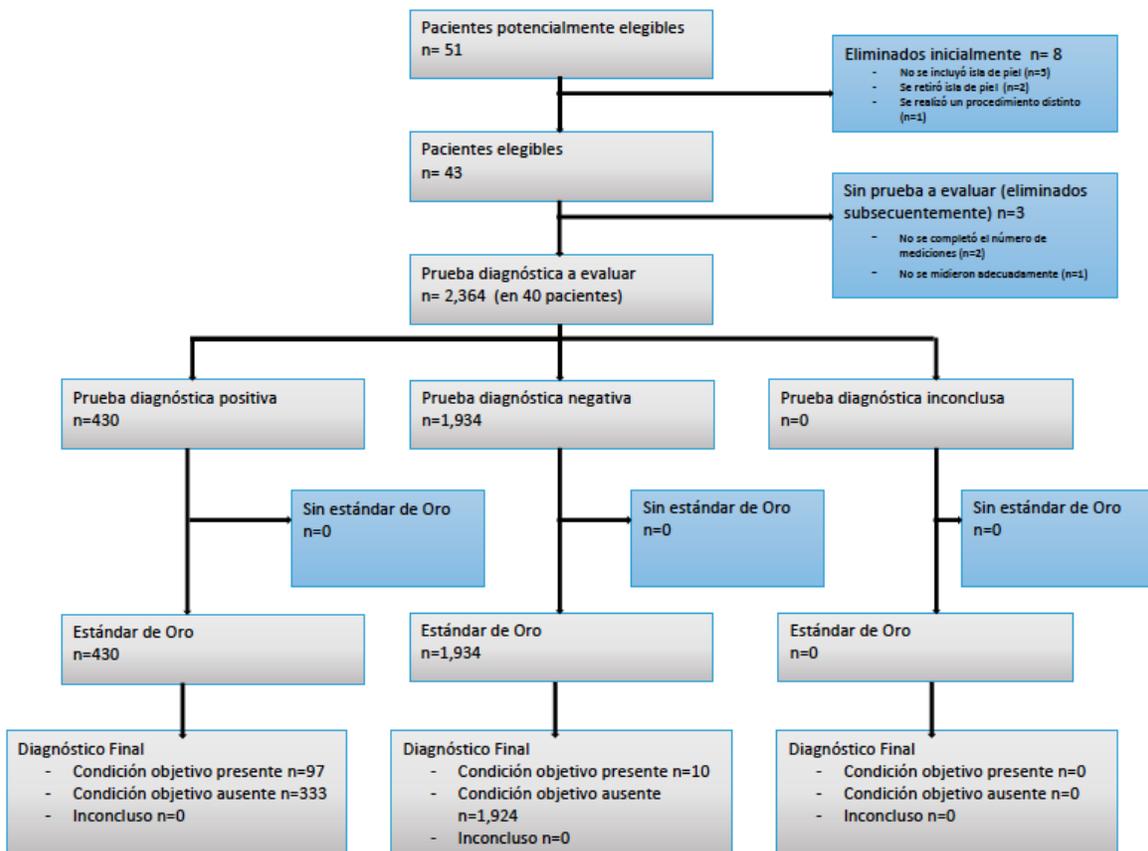
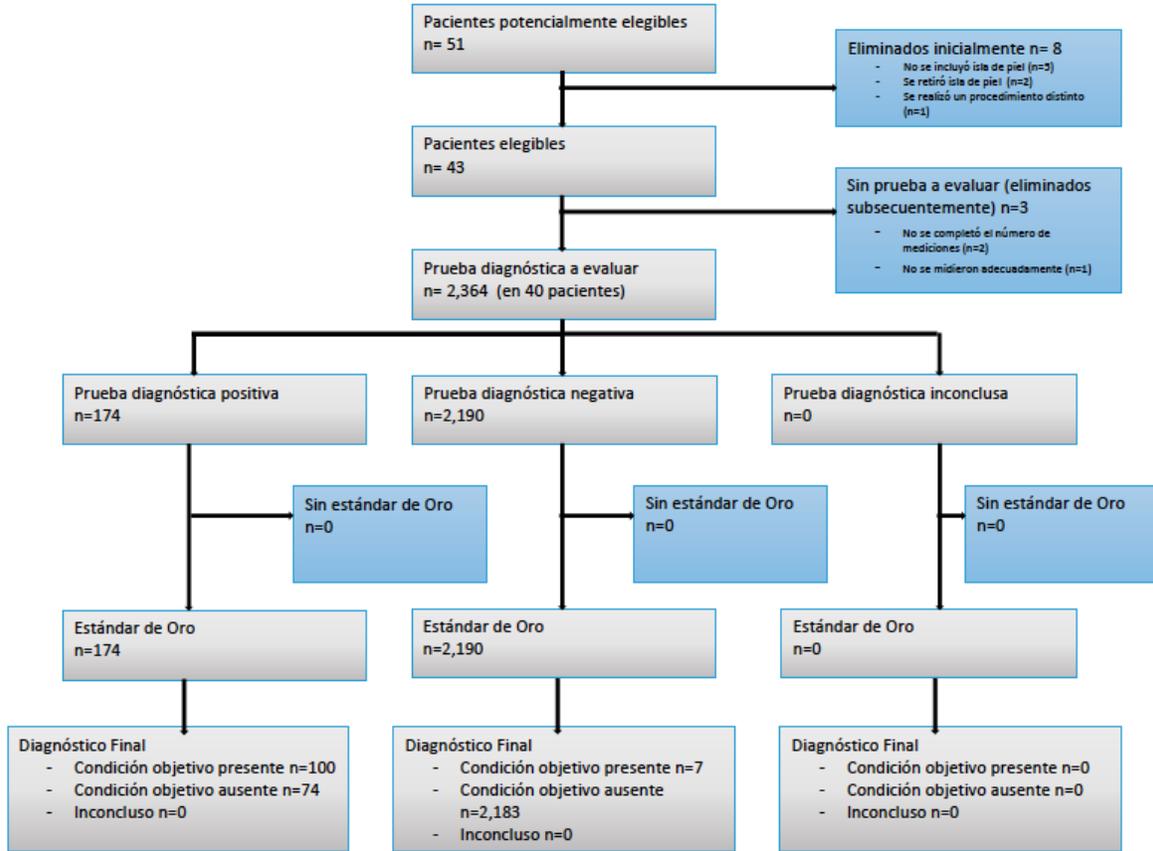


Figura 2. Flujo de participantes B. Prueba positiva considerando dos mediciones positivas consecutivas.



Se realizaron un total de 2,364 pruebas diagnósticas con la cámara térmica en 40 pacientes (31 mujeres y 9 hombres). La edad media fue de 50.12 ± 9.7 años. Los colgajos realizados fueron 28 DIEP, 5 ALT, 3 Radial, 2 espaculares, 1 fibular y 1 AMT. Las principales características clínicas y demográficas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes incluidos en el estudio

Folio	Edad	Sexo	Diagnóstico	Tipo de Procedimiento	Tabaquismo	Diabetes Mellitus	Obstrucción Vascular
1	60	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
2	41	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
3	53	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	Si
4	53	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
5	51	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
6	35	Hombre	Área trunta en SCALP	AMT**	Si	No	No
7	63	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	Si	Si	Si
8	60	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	Si	No	No
9	71	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	Si	No	No
10	32	Hombre	Secuela de trauma facial	ALT***	No	No	Si
11	32	Hombre	Secuela de trauma facial	Radial	No	No	No
12	62	Mujer	Hemangioma en cara	Radial	No	Si	No
13	51	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	Si	No	No
14	46	Hombre	Neurofibroma en cara	Escapular	Si	No	No
15	55	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	Si	Si
16	36	Hombre	Área trunta en miembro pélvico	ALT***	Si	No	No
17	32	Mujer	Tumor mandibular	Peroné	No	No	No
18	45	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
19	59	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	Si	Si	No
20	54	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	Si
21	54	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
22	31	Hombre	Área trunta en cuello	Escapular	Si	No	No
23	46	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
24	53	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	Si	No
25	54	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
26	46	Hombre	Área trunta en SCALP	ALT***	No	Si	No
27	54	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	Si	No
28	47	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
29	56	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	Si	No	No
30	66	Mujer	Hemangioma en cara	Radial	No	No	No
31	43	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
32	50	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	No	No
33	56	Mujer	Secuelas de mastectomía	DIEP*	No	Si	No
34	51	Mujer	Secuelas de mastectomía derecha	DIEP*	Si	No	No
35	51	Mujer	Secuelas de mastectomía izquierda	DIEP*	Si	No	No
36	39	Hombre	Área trunta en miembro pélvico	ALT***	Si	Si	No
37	59	Hombre	Secuelas de quemadura en cuello	ALT***	No	No	No
38	52	Mujer	Secuela de mastectomía derecha	DIEP*	No	No	Si
39	52	Mujer	Secuela de mastectomía derecha	DIEP*	No	No	No
40	54	Mujer	Secuelas de mastectomía derecha	DIEP*	No	No	No

*DIEP: Deep inferior epigastric perforator

**AMT: Anteromedial thigh

***ALT: Anterolateral thigh

Seis colgajos presentaron datos de obstrucción vascular (15% de presencia de la enfermedad), cinco colgajos tuvieron obstrucción venosa y un colgajo tuvo datos de obstrucción arterial. Un colgajo presentó datos de necrosis total irreversible (97.5% de supervivencia). Otro colgajo evolucionó con necrosis parcial (necrosis del 40% de la superficie de la isla cutánea caracterizada por congestión y epidermolisis). Tasa general de necrosis del 5%. Cuatro colgajos evolucionaron satisfactoriamente después de la reoperación (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Características de la enfermedad y evolución clínica posterior al diagnóstico

Folio	Primera prueba positiva con cámara termográfica*	Primera prueba positiva con método clínico**	Diferencia de tiempo (min)***	Diferencia de tiempo (hrs)****	Tipo de obstrucción	Maniobra realizada	Evolución
3	1500	1680	180	3 hrs	Obstrucción venosa	Reintervención urgente	Colgajo salvado
7	0	0	0	0	Obstrucción venosa	Reintervención inmediata	Colgajo salvado
10	0	660	660	11 hrs	Obstrucción venosa	Reintervención diferida 20 días colgajo libre	Necrosis total
15	0	720	720	12 hrs	Obstrucción arterial	No se reintervino*****	Necrosis parcial
20	0	120	120	2 hrs	Obstrucción venosa	Reintervención urgente	Colgajo salvado
38	10	10	0	0	Obstrucción venosa	Reintervención urgente	Colgajo salvado

*Tiempo en minutos desde el minuto cero del posoperatorio inmediato hasta obtener la primera prueba positiva con el método diagnóstico a evaluar (microcámara termográfica infrarroja)

**Tiempo en minutos desde el minuto cero del posoperatorio inmediato hasta obtener la primera prueba positiva con el método diagnóstico (exploración física Doppler)

***Diferencia de tiempo en minutos entre el diagnóstico de la enfermedad con ambos métodos

****Diferencia de tiempo en horas entre el diagnóstico de la enfermedad con ambos métodos

*****No a meritó cirugía de urgencia diferida

El uso de la cámara térmica permitió un diagnóstico 2,3,11 y 12 hrs antes que el método clínico.

La temperatura media (medido mediante la cámara termográfica) en los colgajos que cursaron con obstrucción vascular fue de 31.95 ± 2.75 comparada con 34.80 ± 2.04 en el grupo que no cursó con la enfermedad.

La diferencia de temperatura entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0.05$) al realizar la prueba de la T para muestras independientes dada la distribución paramétrica de la variable.

Se completaron las mediciones con el método termográfico y fueron pareadas con la variable obstrucción vascular una vez corroborada la presencia de la enfermedad (vease antes).

El método a evaluar mostró una Sensibilidad de 90%, Especificidad de 85 %, un Valor Predictivo Positivo (VPP) de 22%, Valor Predictivo Negativo (VPN) de 99%, Razón de Verosimilitud positiva de 6 y Razón de verosimilitud negativa de 0.11.

Tabla 3. Tabla 2x2 Considerando pruebas positivas individuales

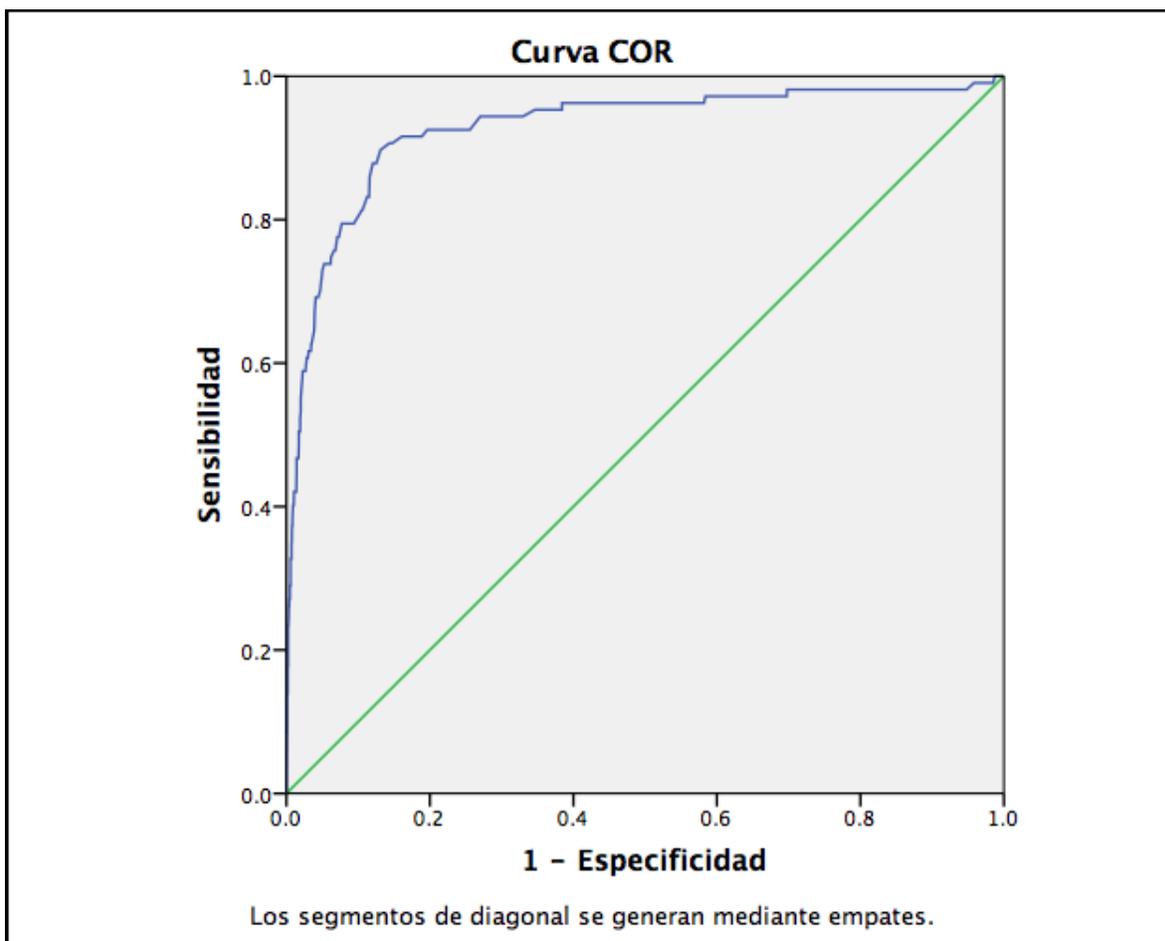
Cámara infrarroja	Estándar de Oro		
	Positiva	Negativa	
Positiva	97	333	430
Negativa	10	1924	1934
	107	2257	2364

Considerando dos evaluaciones positivas consecutivas para el método a evaluar, la Sensibilidad aumentó a 93%, la Especificidad aumentó a 96%, y el VPP a 57%.

Tabla 4. Tabla 2x2 Considerando los pruebas positivas consecutivas

Cámara Infrarroja	Estándar de Oro		
	Positiva	Negativa	
Positiva	100	74	174
Negativa	7	2183	2190
	107	2257	2364

Figura 3. Curva ROC para la prueba diagnóstica considerando los deltas (diferencias de temperatura entre el colgajo y la piel adyacente)



El análisis de concordancia inter e intraobservador para variables cuantitativas (temperatura) se realizó utilizando el coeficiente de variación, obteniendo una diferencia intraobservador de 0.11% y una variación media interobservador de 0.61%.

DISCUSIÓN

A pesar de los grandes avances que se han obtenido en los últimos años en microcirugía reconstructiva, la tasa de obstrucción vascular sigue siendo considerable, aunado a esto, el método habitual de monitorización de estos colgajos (el método clínico) es subjetivo y operador dependiente. Lo anterior hace necesario que contemos con un método que nos permita diagnosticar con una suficiente sensibilidad y especificidad la presencia de esta entidad antes que se presenten datos clínicos sugestivos de compromiso vascular.

El presente trabajo ha evaluado un método diagnóstico moderno para descartar la principal complicación que presentan los colgajos microvasculares. Las ventajas que suponen el método sobre el que versa el presente trabajo lo hace atractivo para su implementación como método de vigilancia rutinario, ya que es económico, fácil de usar y disponible para la mayoría de teléfonos inteligentes usados en la actualidad. A pesar de que existen estudios donde han evaluado la termografía infrarroja en este tipo de cirugía, este es el primer estudio en evaluar un gran número de mediciones posoperatorias desde el posoperatorio inmediato y hasta el octavo día de la cirugía. Además, es el primero en su tipo en evaluar el tiempo que toma para diagnosticar la enfermedad comparado con el método clínico. Este último parámetro lo consideramos fundamental dado que un diagnóstico temprano aumenta las posibilidades de lograr el salvamento del colgajo.

Los resultados del estudio muestran que el método evaluado tiene una sensibilidad y especificidad aceptables (90% y 85% respectivamente) y aunque el valor predictivo positivo fue de 22% (debido al número de pruebas falsas positivas), al considerar dos mediciones positivas consecutivas observamos una mejoría en las características del método, sobre todo a nivel de especificidad y valor predictivo positivo, con un incremento de la sensibilidad al 93%, de la especificidad al 96% y del Valor Predictivo Positivo al 57%.

Además de esto, el método evaluado permitió un diagnóstico más temprano de la enfermedad (de hasta 12 hrs) en comparación con el método habitual. Esto último aumentaría la probabilidad de salvar un colgajo al contar con mayor tiempo para reintervenir urgentemente un colgajo.

Entre los sesgos potenciales y las maniobras realizadas para controlar dichos fenómenos podemos mencionar lo siguiente. El hecho de que las mediciones con la prueba evaluada y con el método habitual hayan sido realizadas por dos investigadores independientes, quienes desconocieron los resultados de la otra prueba trató de controlar el *sesgo de verificación tipo 1*.

Al considerar el resultado de la variable "Obstrucción vascular" como el estándar de oro tanto para aquellos con pruebas tanto positivas como negativas con el método evaluado se ha tratado de controlar *el sesgo de doble estándar de Oro* (también llamado *sesgo de verificación tipo 2*). Además, el estándar de Oro utilizado para

este estudio ha sido de acuerdo a nuestra opinión el método que nos ofrece la mayor certeza de la presencia de la enfermedad con lo cual hemos disminuido los inconvenientes que supone utilizar un estándar de oro poco confiable.

Al realizar todas las pruebas diagnósticas en pacientes sometidos a estos procedimientos quirúrgicos en un ambiente clínico real se ha controlado el *sesgo del voluntario*.

Considerando la naturaleza de la enfermedad, en la cual únicamente existen dos posibilidades (con y sin obstrucción), consideramos que no existe *sesgo de espectro*. Además, el *sesgo por prueba indeterminada* no existe debido a que todas las pruebas tanto con el método evaluado como con el método estándar arrojaron una de dos posibilidades posibles.

Entre las principales limitantes del estudio está el hecho de que estos resultados pueden ser generalizables únicamente a colgajos que incluyan isla cutánea, excluyendo de su aplicabilidad a colgajos musculares, óseos o dermograsos que no incluyan dicho segmento tisular.

Sin embargo, a pesar de lo anterior, consideramos que los resultados obtenidos apoyan el hecho que el método termográfico infrarrojo es un método útil para la vigilancia rutinaria de todos los colgajos libres microvasculares que incluyan isla de piel.

CONCLUSIONES

El uso de una microcámara termográfica infrarroja es un método útil para el diagnóstico temprano de obstrucción vascular posoperatoria en colgajos microvasculares. Es un método económico, fácil de usar y disponible para la mayoría de los teléfonos inteligentes con una adecuada sensibilidad y especificidad como para formar parte de la vigilancia rutinaria posoperatoria de todos los colgajos microquirúrgicos que incluyan una isla de piel.

Bibliografía

1. Neligan P, Gurtner G. Plastic Surgery Principles. 2013. Volume 1. Third Ed. Elsevier. Pp 587
2. Jacobson JH, Suarez EL. Microsurgery in anastomosis of small vessels. Surg Forum 1960;11:243–245
3. Malt RA, McKhann CF. Replantation of severed arms. JAMA. 1964;189:716–722. McLean DH,
4. Buncke HJ Jr. Autotransplant of omentum to large scalp defect with microsurgical revascularization. Plast Reconstr Surg. 1972;49:268–274.
5. Brands MT, van den Bosch SC, Dieleman FJ, Bergé SJ, Merckx MA. Prevention of thrombosis after microvascular tissue transfer in the head and neck: A review of the literature and the state of affairs in Dutch Head and Neck Cancer Centers. Int J Oral Maxillofac Surg. 2010;39:101–106.
6. Kroll SS, Miller MJ, Reece GP, et al. Anticoagulants and hematomas in free flap surgery. Plast Reconstr Surg. 1995;96:643–647.
7. Khouri RK, Cooley BC, Kunselman AR, et al. A prospective study of microvascular free-flap surgery and outcome. Plast Reconstr Surg. 1998;102:711–721.
8. Salemark L. International survey of current microvascular practices in free tissue transfer and replantation surgery. Microsurgery 1991;12:308–311.
9. Martin-Granizo R, Gomez F, Perez MC , Falahat F , Martinez L , Berguer A . Secondary ischemic tolerance of the fasciocutaneous radial forearm free flap . Plast Reconstr Surg 1999;103 :1797 – 1798 .
10. Bui D, Cordeiro P, Disa J. Free flap reexploration: Indications, Treatment, and Outcomes in 1193 Free flaps. Plast. Reconstr. Surg. 2007;119: 2092
11. Cho BC, Shin DP, Byun JS, Park JW, Baik BS. Monitoring flap for buried free tissue transfer: its importance and reliability. Plast Reconstr Surg 2002;110(5):1249–1258.
12. Cherng K. Recent advances in postoperative free microvascular flap monitoring. Formosan journal of Surgery. 2013;46,145-148
13. Jones BM. Monitors for the cutaneous microcirculation. Plast Reconstr Surg. 1984;73:843–850.
14. Solomon GA, Yaremchuk MJ, Manson PN. Doppler ultrasound surface monitoring of both arterial and venous flow in clinical free tissue transfer. J Reconstr Microsurg. 1986;3:39–41.
15. Salgado, C. Moran, S. Flap Monitoring and Patient Management. Plast. Reconstr. Surg. 2009;124: 295.
16. de la Torre J, Hedden W, Grant JH III, Gardner PM, Fix RJ, Va'sconez LO. Retrospective review of the internal Doppler probe for intra- and postoperative microvascular surveillance. J Reconstr Microsurg. 2003;19:287–290.
17. Graham B, Paulus DA, Caffee HH. Pulse oximetry for vascular monitoring in upper extremity replantation surgery. J Hand Surg (Am.) 1986;11:687–692.

18. Warner KG, Durham-Smith G, Butler MD, Attinger CE, Upton J, Khuri SF. Comparative response of muscle and subcutaneous tissue pH during arterial and venous occlusion in musculocutaneous flaps. *Ann Plast Surg*. 1989;22:108–116.
19. Ruddock R. *Basic Infrared Thermography Principles*. Ed Reliability. 2013, pp-117-1047. ISBN 978-1-939740-01-4
20. Yoshiyasu I, Katsuyuki A. Use of Recovery-enhanced Thermography to Localize Cutaneous Perforators. *Ann Plast Surg*. 1995;34:507-511.
21. De Weerd L, Weum S, Mercer J. The Value of Dynamic Infrared Thermography (DIRT) in Perforator Selection and Planning of Free DIEP Flaps. *Ann Plast Surg* 2009;63: 274–279
22. De Weerd L, Mercer J, Setsa L. Intraoperative Dynamic Infrared Thermography and Free-Flap Surgery. *Ann Plast Surg* 2006;57: 279–284
23. Tenorio X, Mahajan A, Wettstein R, et al. Early Detection of Flap Failure Using a New Thermographic Device . *Journal of Surgical Research* 2009;151, 15–21
24. Chubb D, Rozen W, Whitaker I, et al. Digital Thermographic Photography (“Thermal Imaging”) for Preoperative Perforator Mapping. *Ann Plast Surg* 2011;66: 324–325
25. Khouri RK, Shaw WW. Monitoring of free flaps with surfacetemperature recordings: is it reliable? *Plast Reconstr Surg*. 1992;89:495-499. discussion, 500-502.
26. Papillion P, Wong L, Waldrop J, et al. Infrared surface temperatura monitoring in the postoperative management of free tissue transfers. *Can J Plast Surg*. 2009;17:97-101.
27. Kraemer R. Lorenzen J, Knobloch K. Free flap microcirculatory monitoring correlates to free flap temperature assessment. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2011;64, 1353-1358
28. Just M, Chalopin C, Unger M, et al. Monitoring of microvascular free flaps following oropharyngeal reconstruction using infrared thermography: first clinical experiences. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015;10.1007/s00405-015-3780-9
29. Hardwicke J, Osmani O, Skillman J. Detection of Perforators Using Smartphone Thermal Imaging. *Plast. Reconstr. Surg*. 2016;137: 39
30. Jhon HE, Niumsawatt V, Rozen WM, Whitaker IS. Clinical applications of dynamic infrared thermography in plastic surgery: a systematic review. *Gland Surg* 2016; 5(2):122-132

