



Universitat Autònoma de Barcelona

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

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

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



RECONSTRUCCIÓN MAMARIA MICROQUIRÚRGICA ONCOLÓGICA

Estudio de la perfusión del colgajo DIEP mediante el uso del ICG para optimización de su rendimiento y disminución de la esteatonecrosis en reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía oncológica.

Paloma Malagón López



UAB

Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

Estudio de la perfusión del colgajo DIEP mediante el uso del ICG para optimización de su rendimiento y disminución de la esteatonecrosis en reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía oncológica

Assessment of the perfusion of the DIEP flap with ICG to optimize its use and to reduce fat necrosis in microsurgical reconstruction after oncologic mastectomy

Tesis Doctoral
Paloma Malagón López



Barcelona, España.

© 2020 Paloma Malagón López.

© 2020 Universitat Autònoma de Barcelona.

Design, illustration and typesetting by Paloma Malagón López.

Original cover photo by Eduard de Bettencourt, Rafael Álvarez & Mercè Ortiz.



Departamento de Cirugía
Programa de Doctorado de Cirugía y Ciencias Morfológicas

Estudio de la perfusión del colgajo DIEP mediante el uso del ICG para optimización de su rendimiento y disminución de la esteatonecrosis en reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía oncológica

Assessment of the perfusion of the DIEP flap with ICG to optimize its use and to reduce fat necrosis in microsurgical reconstruction after oncologic mastectomy

Tesis Doctoral
Paloma Malagón López

Directores:
Dra. Carmen Higuera Suñe
Dr. Jordi Vila Poyatos
Dr. Joan Francesc Julián Ibáñez

Tutor:
Dr. Joan Francesc Julián Ibáñez

CONFLICTO DE INTERESES

La autora declara que tanto ella como los restantes investigadores implicados en la realización de la presente Tesis Doctoral no presentan conflictos de intereses.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación científica se inició tras la aprobación del proyecto científico por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Germans Trias i Pujol (PI-17-189) y se ha llevado a cabo respetando las Declaraciones Internacionales Éticas de Helsinki, las recomendaciones de la OMS y el Código Deontológico en todo momento.

AGRADECIMIENTOS

Son incontables las personas que me han apoyado de una forma u otra en este proyecto y a las que estoy profundamente agradecida. He de reconocer que me ha resultado muy difícil nombrarlos a todos y ser breve en este apartado.

En primer lugar, deseo dar las gracias a mi tutor y mis directores, los doctores Carmen Higuera, Jordi Vilà y Julián, por dedicar parte de su tiempo a este proyecto y por sus acertados consejos. Gracias a Jordi por su positividad en el día a día, su compañerismo y por su apoyo constante. Gracias a Julián por su minuciosidad, profesionalidad y percepción de los detalles que han aportado grandes mejoras en este proyecto. Y especialmente, gracias a Carmen, jefa del servicio de Cirugía Plástica, compañera y amiga, que ha sido desde el inicio de mi formación una fuente de inspiración, por su técnica, sus ganas de mejorar y avanzar formando equipo, y por haber permitido que este y otros muchos proyectos sean posibles.

Gracias al resto del servicio de Plástica del Hospital Germans Trias i Pujol, Cristian, Oihane, María, David, Víctor, Lía, Jordi, Zoe, Marc y Ana. Por su colaboración en la recogida de datos durante las cirugías, por compartir las horas en el quirófano y hacer el trabajo mucho más ameno, por su apoyo diario en situaciones que no siempre son fáciles de afrontar. Porque en conjunto formamos un gran equipo dispuesto no solo a sacar el trabajo diario adelante, sino a realizar de forma desinteresada proyectos de investigación como este, con el fin de aprender y avanzar para dar lo mejor de nosotros, poder ofrecer las últimas técnicas y optimizar al máximo la calidad de vida de los pacientes. Especialmente, le doy las gracias al Dr. Cristian Carrasco, por responder siempre todas mis preguntas, por su paciencia, por compartir su experiencia y por haber aportado sus conocimientos didácticos en la publicación de los artículos.

Agradecida también con los cirujanos de la Unidad de Patología Mamaria, los doctores Luna, Ríos, Blay y Pascual, con los que compartimos muchas de las horas de cirugía y de planificación. Gracias a su predisposición se simplifica la coordinación entre servicios para dar a los pacientes mejor atención y tratamiento día tras día, con un enfoque multidisciplinar que funciona como una única entidad.

Gracias a los servicios de Oncología, Anatomía Patológica y Radiología de nuestro centro, especialmente a la Dra. Margelí, Dra. Cirauqui, Dra. Quiroga y Dr. Mariscal, por la gran labor que desempeñan tanto para el diagnóstico y estadiaje del cáncer de mama como para su planificación quirúrgica y controles evolutivos

posteriores, por su paciencia y su colaboración constante que hacen que el complejo y arduo trabajo diario sea más llevadero, coordinado y efectivo.

Al personal de enfermería y auxiliares que trabajan con nosotros día a día, en especial a Laura, Isa, Gail, Ingrid y Montserrat, que son una parte esencial del equipo. Gracias por vuestra disposición a la colaboración, al cuidado y acompañamiento de las pacientes durante su duro proceso de curación, por vuestra cercanía y por la empatía que mostráis cada día.

A Ana, por su imprescindible labor en cuanto a la organización y gestión de los quirófanos y las consultas, porque siempre está en todo, atenta a cualquier detalle que falte con su espíritu trabajador y luchador dignos de admiración y que no son nada fáciles de encontrar hoy en día.

Muchas gracias al apoyo incondicional de mi familia. A mis padres por haberme enseñado la importancia del trabajo y la constancia, a terminar los proyectos que se empiezan, a saber sacar energía para afrontar cualquier reto, a tener empatía, a gestionar el tiempo y el valor de la generosidad. Gracias a mi hermana, Lorena, a quien quiero y admiro, por su inteligencia, su ejemplo, su tenacidad, sus ganas de ayudar a los demás y su fuerza de ir a por todo.

A Dani, que es una fuente de motivación y energía, dispuesto a afrontar todo tipo de retos con optimismo, contagiando a cualquiera con sus ganas, como siempre dice él, de ir "siempre a más".

A mis amigos, especialmente a Chloé, Mireia y Sarah, por haber compartido tan buenos momentos durante estos años, por sus palabras de ánimo, por las risas y por la alegría que les caracteriza y que hacen muy fácil que los que les rodean cojan fuerzas para seguir adelante.

A todos vosotros y a los que faltan por nombrar aquí pero que de alguna manera me han acompañado y ayudado en el camino,

Muchas gracias.

Paloma Malagón López

*"Creative thinking inspires ideas.
Ideas inspire change."*

Barbara Januszkiewicz

*Dedicado a todas las guerreras con cáncer de mama
y a los cirujanos que las acompañan en su lucha.*

Abreviaturas

DIEP: Perforante Epigástrica Inferior Profunda, por sus siglas en inglés, Deep Inferior Epigastric Perforator.

DIEV: Vena epigástrica inferior profunda, por sus siglas en inglés, Deep Inferior Epigastric Vein.

FDA: Food and Drug Administration.

ICG: Verde de indocianina, por sus siglas en inglés, Indocyanine Green.

ICGA: angiografía con ICG, por sus siglas en inglés, Indocyanine Green Angiography.

IMC: Índice de Masa Corporal.

PDE: Photodynamic Eye near infrared fluorescence imager.

SIEV: Vena epigástrica inferior superficial, por sus siglas en inglés, Superficial Inferior Epigastric Vein.

MINIRESUMEN

El verde de indocianina (ICG) es un contraste que permite la valoración de la perfusión de los tejidos de manera intraoperatoria y dinámica, aportando información de interés en el campo de la reconstrucción mamaria.

Este trabajo se focaliza en el estudio de su uso en reconstrucción microquirúrgica de mastectomía con colgajo DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator).

El objetivo principal es optimizar el rendimiento de esta prueba a la hora de diseñar el colgajo, estableciendo en qué momento durante la intervención quirúrgica es más efectivo valorar su perfusión, y demostrar que con su uso es posible reducir la tasa de esteatonecrosis postoperatoria, una de las complicaciones más frecuentes en este tipo de reconstrucciones.

Para ello se plantearon 2 estudios:

- En el primer estudio se valoró si existían diferencias en la tasa de esteatonecrosis postoperatoria en los colgajos DIEP para mastectomía oncológica en función de si se empleó (grupo de estudio) o no (grupo control) el ICG durante la intervención quirúrgica.
- En el segundo estudio se comparó la perfusión del colgajo DIEP con ICG en dos momentos de la cirugía, cuando la vascularización dependía del pedículo original (zona donante) y tras la anastomosis microquirúrgica a los vasos receptores mamarios internos (zona receptora). Además, se valoraron las ventajas e inconvenientes asociados a la realización de la prueba en cada momento.

Los resultados de ambos estudios mostraron que con la angiografía con ICG intraoperatoria es posible disminuir la esteatonecrosis postoperatoria, tanto su incidencia como su grado y la necesidad de tratamientos quirúrgicos secundarios, siendo mayor su efectividad a la hora de diseñar el colgajo DIEP cuando se realiza en la zona donante (antes de la sección del pedículo en el que se basa).

RESUMEN

Introducción y objetivos: El colgajo DIEP (por sus siglas en inglés, Deep Inferior Epigastric Perforator) es la primera opción para la reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía por cáncer de mama, presentando muy buenos resultados. Sin embargo, una de sus complicaciones más frecuentes es la esteatonecrosis (hasta un 62.5% según la literatura), siendo consecuencia de una perfusión parcial deficiente, y asociando importantes repercusiones clínicas y psicológicas en las pacientes, un aumento de la necesidad de segundas intervenciones quirúrgicas, un empeoramiento del resultado y un aumento de los costes totales de la reconstrucción. La angiografía con el contraste verde de indocianina (ICG) se utiliza desde hace años para varias aplicaciones médicas, entre ellas, la valoración de la perfusión de los tejidos. El objetivo principal de este estudio es demostrar que su uso intraoperatorio en la reconstrucción mamaria con colgajo DIEP disminuye la esteatonecrosis postoperatoria y, en segundo lugar, establecer en qué momento de la intervención es más efectivo realizarlo para lograr un diseño óptimo del colgajo.

Métodos: con el fin de lograr los objetivos planteados se han realizado dos estudios. En el primero de ellos, se incluyeron 61 pacientes a los que se les había realizado una reconstrucción

microquirúrgica con colgajo DIEP unilateral tras mastectomía por cáncer de mama. De ellos, en 24 casos se valoró la perfusión del colgajo de forma intraoperatoria mediante la angiografía con ICG (grupo de estudio), y en 37 casos no (grupo control). Se analizaron estadísticamente la asociación entre el uso del ICG y la incidencia de esteatonecrosis en el primer año del postoperatorio, las diferencias entre los grados de esteatonecrosis (I-V), las diferencias entre la necesidad de intervención quirúrgica para el tratamiento de la esteatonecrosis, y la calidad de vida y la satisfacción de las pacientes mediante el cuestionario BREAST-Q. En el segundo estudio, se valoró la perfusión del colgajo DIEP en 46 pacientes de forma intraoperatoria en dos ocasiones, antes de la autonomización del colgajo en la zona donante y tras la anastomosis a los vasos mamarios internos en la zona receptora. Las diferencias entre las áreas isquémicas de ambas zonas en cada colgajo fueron analizadas estadísticamente. Además, la localización de la perforante (medial o lateral) y los factores de riesgo fueron evaluados para establecer si existía una asociación entre ellos y los cambios de perfusión entre las dos zonas mencionadas.

Resultados: en el primer artículo, la incidencia de esteatonecrosis se vio reducida de un 59.5%, en el caso del grupo control, a un 29%, en el grupo ICG, siendo los resultados estadísticamente significativos ($p = 0.021$). El riesgo relativo de esteatonecrosis postoperatoria fue de 0.49 [IC 95%, 0.25- 0.97]. En cuanto al análisis de las diferencias entre ambos grupos en cuanto al grado de esteatonecrosis (I-V), la mayor de ellas fue objetivada en el grado II, la cual además fue estadísticamente significativa (27% vs

2.7%, $p = 0.038$). Además, el grupo ICG presentó una menor necesidad de cirugías secundarias para el tratamiento de la esteatonecrosis de forma estadísticamente significativa (45.9% vs 20.8%, $p = 0.046$) y en el cuestionario de BREAST-Q para la valoración de la satisfacción y calidad de vida de las pacientes se obtuvieron mayores puntuaciones. En el segundo estudio, se encontraron diferencias entre las áreas isquémicas en la zona donante y receptora que fueron estadísticamente significativas ($p = 0.012$). En todos los casos en los que hubo un cambio de perfusión entre ambas zonas, el área correctamente irrigada siempre fue menor en la zona donante; es decir, en la zona receptora el colgajo se mostró igual o mejor perfundido en todos los casos. El diseño final del colgajo sólo fue modificado en 2 casos (4.3%) como consecuencia de los cambios identificados con el ICG en la perfusión del colgajo tras la anastomosis en la zona receptora. Además, se identificaron múltiples ventajas en realizar la valoración de la perfusión en la zona donante: mayor facilidad para la identificación de las áreas mejor perfundidas del colgajo, mejor planificación de su adaptación a la zona receptora y posibilidad de identificar la mejor perforante en la que se basará el colgajo. En cuanto a los factores analizados, tres de ellos (el DIEP bilateral (vs el unilateral), la perforante lateral (vs medial) y el tabaco) tuvieron una asociación estadísticamente significativa con una menor probabilidad de que aumentara la perfusión en la zona receptora.

Conclusiones: la angiografía con ICG intraoperatoria es una herramienta muy útil en la cirugía reconstructiva microquirúrgica de mastectomía que disminuye la tasa de esteatonecrosis

postoperatoria hasta la mitad, así como su grado, y la necesidad de intervenciones quirúrgicas secundarias. Además, realizar la prueba en la zona donante (antes de la sección del pedículo del colgajo) permitía lograr un diseño del colgajo centrado en las zonas mejor perfundidas con mayor precisión.

ABSTRACT

Background and objectives: The Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) flap is the first option for autologous microsurgical reconstruction for oncological mastectomy, with great results. However, one of its most frequent complications is fat necrosis (up to 62.5%), as a consequence of a deficient regional perfusion of the flap, which could have important clinical and psychological repercussions, deteriorating the results and increasing reconstruction costs. The indocyanine green angiography (ICGA) has been successfully used for years in the assessment of perfusion in free flaps surgeries, and the aim of this study was to demonstrate the intraoperative use of ICGA to reduce fat necrosis in DIEP flap. Besides, it has not yet been established when the ICGA should be performed during the surgery, so the second main aim of this study is to evaluate whether it is better to perform the test on the donor or recipient sites of the DIEP flap.

Methods: Two studies have been conducted. In the first one, 61 patients who underwent unilateral DIEP flap procedures for breast reconstruction after oncological mastectomy were included (24 cases with intraoperative use of ICGA during surgery, 37 cases in the control group). The follow-up period was 1 year after surgery. The association between the use of ICGA and the incidence of fat

necrosis in the first postoperative year, differences in fat necrosis grade (I-V), differences in fat necrosis requiring reoperation, quality of life, and patient satisfaction were analyzed. In the second study, the intraoperative perfusion of 46 DIEP flaps was assessed twice, on the donor and recipient sites. Differences between both ischemic areas of each flap were statistically analyzed. In addition, perforator location and risk factors were evaluated in order to assess whether they are associated with changes in the perfusion of the flap between both sites.

Results: In the first article, the incidence of fat necrosis was reduced from 59.5% (control group) to 29% (ICG-group) ($P = 0.021$) (relative risk = 0.49 [95% CI, 0.25- 0.97]). The major difference was in grade II (27% vs 2.7%, $P = 0.038$). The number of second surgeries for fat necrosis treatment was also reduced (45.9% vs 20.8%, $P = 0.046$). The ICG group had higher scores on the BREAST-Q. In the second study, differences between ischemic areas on the donor and recipient sites were statistically significant ($p = 0.012$). In all cases in which there was a change of area between both zones, it was always less in the donor site. That means that in all cases the flap was the same or better perfused in the recipient site. The final flap design only changed in two cases (4.3%) because of the ICGA findings on the recipient site. Besides, performing the ICGA on the donor site facilitated the identification of the best perfused areas, allowed a better planning of its placement into the recipient site, and also can be useful to choose the best perforator. Bilateral DIEP flap, lateral location of the perforator and tobacco use had a

statistically significant association with lower probability to increase the perfusion area between both sites

Conclusions: Intraoperative ICGA is a useful technique for reconstructive microsurgery that might improve patient satisfaction and reduce the incidence of fat necrosis by half as well as reduce its grade and the number of secondary surgeries. In addition, several advantages have been found in performing the ICGA on the donor site to assess the perfusion of the DIEP flap. In addition, performing the ICGA in the donor site (before the flap pedicle section) allowed to achieve a flap design based on the best perfused areas with greater precision.

ÍNDICE

1. Introducción. Antecedentes, estado actual y planteamiento del problema.....	39
1.1. Cáncer de mama y reconstrucción mamaria.....	41
1.1.1.Reconstrucción inmediata o diferida.....	42
1.1.2.Reconstrucción autóloga o sintética.....	43
1.2. Reconstrucción mamaria mediante DIEP.....	47
1.2.1.Principales ventajas e indicaciones del colgajo DIEP para la reconstrucción mamaria tras mastectomía	47
1.2.2.Técnica quirúrgica.....	49
1.2.3.Riesgos y complicaciones.....	53
1.3. Esteatonecrosis.....	55
1.3.1.Epidemiología e importancia clínica.....	55
1.3.2.Factores de riesgo de esteatonecrosis en el DIEP.....	56
1.3.3.Diagnóstico.....	56
1.3.4.Clasificación y tratamiento.....	57

1.4. Verde de indocianina.....	61
1.4.1. Farmacocinética, farmacodinámica y seguridad.....	61
1.4.2. Aplicaciones clínicas en cirugía plástica y microcirugía.....	66
1.4.3. Planteamiento de la controversia actual en el uso de ICG durante la reconstrucción con colgajo DIEP....	68
1.5. BREAST-Q.....	69
2. Justificación y planteamiento del estudio.....	71
3. Hipótesis.....	75
4. Objetivos.....	79
5. Material, metodología y resultados.....	83
5.1. Estudio 1.....	87
5.1.1. Metodología.....	89
5.1.1.1. Diseño del estudio y criterios de inclusión.....	89
5.1.1.2. Criterios de exclusión.....	90
5.1.1.3. Procedimiento y técnica quirúrgica.....	91
5.1.1.4. Procesamiento de datos y análisis estadístico.....	92
5.1.2. Resultados.....	95
5.1.3. Estudio 1.....	105
5.2. Estudio 2.....	115

5.2.1. Metodología.....	117
5.2.1.1. Diseño del estudio y criterios de inclusión.....	117
5.2.1.2. Criterios de exclusión.....	118
5.2.1.3. Procedimiento y valoración de perfusión.....	118
5.2.1.4. Procesamiento de datos y análisis estadístico.....	120
5.2.2. Resultados.....	123
5.2.3. Estudio 2.....	129
6. Discusión.....	137
6.1. Diagnóstico y clasificación de la esteatonecrosis.....	140
6.2. Capacidad de valoración de la perfusión de los tejidos en profundidad con la angiografía con ICG.....	142
6.3. Controversias con respecto al momento del uso del ICG y resultados del estudio.....	144
6.3.1. Adaptación del flujo arterial.....	145
6.3.2. Diseño y área final del colgajo DIEP.....	146
6.3.3. Ventajas de realizar la angiografía con ICG en la zona donante.....	146
6.4. Localización de la perforante y factores de riesgo.....	150
7. Limitaciones y aplicabilidad clínica.....	155
7.1. Limitaciones.....	157
7.2. Aplicabilidad clínica.....	161

8. Consideraciones éticas.....	165
9. Conclusiones.....	169
10. Bibliografía.....	175
11. Anexos.....	197
11.1. Hoja de informacion al paciente y consentimiento informado.....	199
11.2. Aceptación Comité de Ética e Investigacion Clínica (CEIC).....	207
11.3. BREAST-Q.....	209
11.4. Publicación de carta de respuesta internacional.....	217



1

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN. ANTECEDENTES, ESTADO ACTUAL Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

1.1. Cáncer de mama y reconstrucción mamaria

Hoy en día, el cáncer de mama continua siendo el tumor maligno más frecuente en el sexo femenino, diagnosticándose en España más de 25000 casos nuevos de cáncer de mama al año, alcanzando una cifra de 32.825 en 2018.. Además, comprende un amplio rango de edades, siendo la mayoría de los casos diagnosticados entre los 35 y 80 años, y con máxima incidencia entre los 45 y 60 años.

En cuanto al tratamiento, de todas las intervenciones quirúrgicas mamarias oncológicas que se realizan, aproximadamente entre un 15% y un 25% son mastectomías.

Lograr recuperar la autoimagen, la simetría, la confianza y la femineidad de las pacientes que han superado o están superando un cáncer de mama debería de estar entre los objetivos del tratamiento global de esta patología, por lo que la reconstrucción mamaria cumple un papel fundamental. Independientemente del tipo de técnica de reconstrucción que se emplee, el hecho de realizar una reconstrucción mamaria ha demostrado asociar numerosas ventajas tanto físicas como psicológicas para la paciente (1).

Dentro de la reconstrucción de la mastectomía existen varios tipos de técnicas que se especifican más adelante. Dos de las principales clasificaciones globales de la reconstrucción dependen de si se emplea material sintético o tejido de la propia paciente (reconstrucción sintética vs autóloga) y del tiempo que ha transcurrido tras la mastectomía (reconstrucción inmediata vs diferida).

1.1.1 Reconstrucción inmediata o diferida

La reconstrucción inmediata es aquella que se realiza en el mismo acto quirúrgico del tratamiento oncológico. La principal ventaja de esta técnica son los beneficios psicológicos de la paciente debido a la disminución de la sensación de amputación y la realización de la cirugía oncológica y reconstructiva en la misma intervención quirúrgica, sin necesidad de realizar segundas cirugías y pudiendo finalizar así en menor tiempo el periodo global de recuperación del cáncer de mama.

Sin embargo, en ciertas ocasiones no es posible lograr una reconstrucción completa de la mama de forma inmediata tras una mastectomía, ya sea por fallo de la reconstrucción inicial, por deseo de la paciente o por la necesidad de acortar el tiempo quirúrgico debido a sus comorbilidades asociadas. En estos casos, es posible diferir la reconstrucción mamaria a un segundo tiempo, que puede variar de meses a años, en función de las características propias de cada caso.

1.1.2. Reconstrucción autóloga o sintética

La reconstrucción de la mastectomía con material sintético consiste en la introducción de una prótesis de silicona o un expansor. Habitualmente, se realiza primero la expansión del tejido de la mastectomía con la colocación del expansor, que se va rellenando progresivamente de forma ambulatoria hasta obtener el volumen considerado como adecuado, y en un segundo tiempo quirúrgico, realizar un recambio del expansor por la prótesis definitiva. La localización de la prótesis o expansor puede situarse en diferentes planos (prepectoral o retromuscular); o se puede añadir cobertura mediante el uso de colgajos locorreregionales (reconstrucción mixta), destacando entre ellos el colgajo dorsal ancho pediculado.

Las principales ventajas de la reconstrucción sintética son la reducción del tiempo quirúrgico de la reconstrucción y la ausencia de la morbilidad de las zonas donantes de los colgajos. Sin embargo, las complicaciones e las prótesis en pacientes

mastectomizadas no son escasas a corto o largo plazo. El riesgo de extrusión de la prótesis, contractura, infección, entre otras complicaciones, es más elevado si hay factores de riesgo asociados como la radioterapia o el hábito tabáquico. Además del fallo de reconstrucción, estas complicaciones pueden suponer la necesidad de reingreso hospitalario, antibioterapia endovenosa, reintervención quirúrgica y reconstrucción diferida, con lo que la calidad de vida de las pacientes a corto, medio y largo plazo puede verse afectada.

En la reconstrucción mamaria autóloga se emplea el propio tejido de los pacientes (colgajos) para la creación de una neomama. Las principales ventajas de esta técnica es que el resultado estético suele ser superior al logrado con la reconstrucción sintética, con mayor facilidad para alcanzar una naturalidad y simetría mamaria, generalmente requiere de un único tiempo quirúrgico (mientras que en el sintético habitualmente se precisan dos intervenciones, ya que en un primer tiempo el expansor, y en un segundo tiempo la prótesis definitiva) y se evitan las complicaciones mencionadas previamente de la reconstrucción con materiales sintéticos (menor tasas de infecciones, ausencia de extrusiones o contracturas capsulares, etc.). Como principal desventaja, la reconstrucción autóloga requiere de una zona donante, por lo que se creará una cicatriz adicional.

Entre los diferentes colgajos descritos en la literatura para la reconstrucción de pacientes mastectomizadas encontramos los siguientes: DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator), TRAM (Transverse Rectus Abdominal Muscle), dorsal ancho, PAP (Profunda Artery Perforator), TUG (Transverse Upper Gracilis),

SGAP (Superior Gluteal Artery Perforator), IGAP (Inferior Gluteal Artery Perforator), lumbar, SCIP (Superficial Circumflex Iliac Perforator), ALT (Anterolateral Thigh). Todos ellos son colgajos microquirúrgicos, excepto el dorsal ancho y el TRAM, que pueden ser pediculados o microquirúrgicos. La principal diferencia entre la reconstrucción con colgajo pediculado y microquirúrgico es la realización en el segundo de ellos de al menos una anastomosis arterial y una venosa, lo cual permite emplear tejidos alejados de la región mamaria a reconstruir, con las ventajas que ello puede suponer, pero requiere instrumental y material específicos y habilidades quirúrgicas avanzadas por parte del cirujano reconstructivo.

1.2. Reconstrucción mamaria mediante colgajo Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP)

De todas las opciones de reconstrucción autóloga nombradas previamente, el colgajo DIEP ocupa un lugar principal en la reconstrucción mamaria tras mastectomía y, a pesar de que no se realiza en todos los centros de manera habitual, ha sido declarado como el *gold standard* de la reconstrucción microquirúrgica mamaria (2), siendo especialmente útil en reconstrucciones autólogas de mediano o gran volumen.

1.2.1. Principales ventajas e indicaciones del colgajo DIEP para la reconstrucción mamaria tras mastectomía

El colgajo DIEP ha demostrado su seguridad y buenos resultados (3) y con él es posible realizar una reconstrucción mamaria completa exclusivamente a través del tejido autólogo de la paciente, con las ventajas asociadas que esto conlleva. Como se ha descrito previamente, al ser tejido propio del paciente el resultado final de la reconstrucción mamaria tiende a presentar una calidad estética muy superior, facilitándose a su vez alcanzar una simetría adecuada y un resultado más natural que con la reconstrucción sintética (fotografías 1 y 2). Por otro lado, este colgajo en concreto presenta el beneficio añadido de poder

mejorar el contorno corporal de las pacientes, lográndose resultados comparables a los de la abdominoplastia funcional en la zona donante.



Fotografía 1: paciente con antecedente de cáncer de mama y portadora de mutación genética BRCA. Se realizó mastectomía bilateral y reconstrucción inmediata con colgajo DIEP bilateral. *Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.*

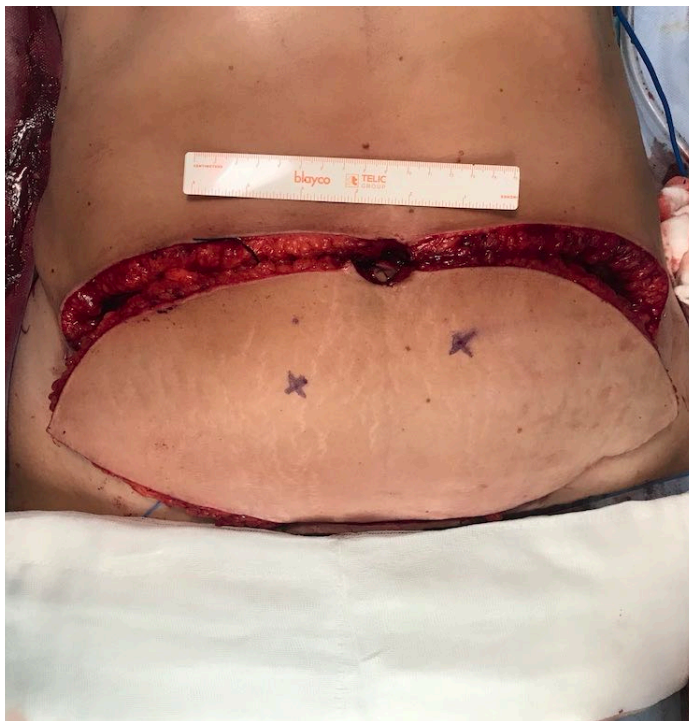


Fotografía 2: paciente con antecedente de neoplasia mamaria derecha de cuadrante inferoexterno. Se realizó mastectomía derecha y reconstrucción inmediata con colgajo DIEP ipsilateral con isla cutánea y mastopexia contralateral en T invertida para simetrización. *Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.*

1.2.2. Técnica quirúrgica

El colgajo DIEP es un colgajo compuesto por la piel y tejido subcutáneo del abdomen infraumbilical e irrigado por una o varias perforantes procedentes de la arteria epigástrica inferior profunda (fotografía 3). La disección se realiza mediante un huso de tejido dermograso de la pared abdominal inferior, sin que sea incluido en el colgajo la fascia muscular. Tras identificar una perforante adecuada, se realiza una incisión sobre la fascia del recto

abdominal, habitualmente inferior a 10 cm de longitud, y se disecciona dicha perforante hasta su origen en la arteria epigástrica inferior profunda. Posteriormente, se continúa la disección de la arteria epigástrica profunda hacia caudal con una longitud variable en función de las necesidades de la cirugía. Durante la disección, es importante ser conservador y mantener la integridad de las máximas fibras musculares del recto abdominal y sus nervios motores, con el fin de reducir las secuelas postoperatorias en la zona donante.



Fotografía 3: colgajo DIEP con identificación de 2 perforantes (cruces). Fotografía calibrada con regla estéril de 15 cm de longitud. Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.

La perforante en la que se basará el colgajo DIEP puede ser elegida en función de la información aportada por el TAC con contraste preoperatorio, el Doppler portátil y la visualización directa durante la intervención. En nuestro centro, de forma generalizada, preferimos aquellas perforantes de mayor calibre del lado ipsilateral al defecto mamario a reconstruir, con el menor trayecto intramuscular visualizado en el TAC con contraste y con la mejor señal de Doppler. En aquellos casos en los que hay dos o más perforantes similares y existen dudas sobre cual elegir, se procede a realizar la angiografía con ICG con clampaje temporal consecutivo de estas perforantes para valorar el alcance de perfusión que tiene cada una de ellas en el colgajo y seleccionar la más conveniente en cada paciente.



Fotografía 4: delimitación del perforasoma (líneas) de perforante derecha (flecha) en colgajo DIEP unilateral. Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.

Una vez autonomizado el colgajo DIEP se traslada al defecto mamario resultante de la mastectomía, y se realiza la anastomosis microquirúrgica de al menos una arteria y una vena, siendo de elección en nuestro centro los vasos mamarios internos como vasos receptores. Estos vasos constituyen una excelente opción en la reconstrucción mamaria por su localización anatómica con respecto al defecto a cubrir, por el calibre similar al pedículo del colgajo DIEP, y por la menor prevalencia de ateromatosis o calcificaciones de las paredes arteriales.

La anastomosis entre la arteria del colgajo y la arteria receptora se realiza con técnicas de magnificación mediante el uso de microscopio y con suturas de monofilamento no reabsorbible de 8/0 - 9/0. En el caso de la vena en nuestro centro es habitual emplear la sutura mecánica Coupler® (Synovis Corp, Birmingham, AL) puesto que disminuye el tiempo quirúrgico de la anastomosis. En aquellos casos en los que el colgajo de forma intraoperatoria se muestra con signos congestivos incipientes o establecidos, se realiza una segunda anastomosis venosa, de elección entre la vena epigástrica inferior superficial del colgajo DIEP y la vena cefálica como vena receptora.

Por último se procede a realizar la adaptación del colgajo a la zona receptora y su modelaje y fijación con sutura trenzada reabsorbible 2/0 y monofilamento reabsorbible 3/0 y 4/0. El defecto de la zona donante se cierra de forma directa por planos: cierre de fascia con monofilamento irreabsorbible 0, tejido subcutáneo con sutura trenzada reabsorbible 2/0 y sutura barbada reabsorbible 2/0 y sutura intradérmica con monofilamento reabsorbible 3/0; y

finalmente, se realiza una onfaloplastia. Tanto en la zona donante como en la receptora se colocan drenajes.

1.2.3. Riesgos y complicaciones

A pesar de ser una técnica de elección muy extendida y aceptada y haber demostrado su seguridad y buenos resultados finales, el colgajo DIEP presenta algunas complicaciones específicas que merecen ser mencionadas.

Entre las complicaciones mayores postoperatorias que se pueden producir, destaca el fallo de la anastomosis, que si bien no es muy frecuente (1-12%) y por regla general no implica un riesgo sistémico para la paciente, a nivel local constituye una complicación mayor, que puede suponer el fracaso completo de la reconstrucción si no se diagnostica y trata a tiempo. En las ocasiones en las que se produce esta complicación, es fundamental que se detecte a la mayor brevedad posible y que se realice una revisión quirúrgica inmediata. En la mayoría de las ocasiones, es posible restablecer la perfusión del colgajo, siendo la tasa de éxito mayor cuanto más precoz sea el diagnóstico del fallo de la anastomosis y la revisión quirúrgica. Por este motivo, es imprescindible realizar de forma sistemática y protocolizada un control clínico periódico de la perfusión del colgajo durante las primeras horas postoperatorias. En aquellos casos en los que no se consigue el restablecimiento de la circulación del colgajo y se produce un fallo total de la reconstrucción, será necesario realizar

otros procedimientos o técnicas, de forma inmediata o diferida, para lograr alcanzar una reconstrucción mamaria completa.

Otra complicación a destacar por ser de las más frecuentes que se producen en el colgajo DIEP, es la esteatonecrosis que, si bien es una complicación considerada en la mayoría de las ocasiones como menor, puede tener importantes repercusiones clínicas y psicológicas asociadas. Dada su importancia en este estudio, se dedica un apartado más adelante para detallar en profundidad sus características, diagnóstico y tratamiento.

Por último, entre las complicaciones de este colgajo, se ha de tener en cuenta las asociadas a la zona donante abdominal, que en general son las complicaciones asociadas a cualquier tipo de intervención quirúrgica de tejidos blandos (dehiscencia de herida quirúrgica, sangrado e infección). Además, al igual que en la abdominoplastia estética, existe la posibilidad de formación de seroma debido a la amplia disección que se realiza entre el plano subcutáneo y la aponeurosis de la musculatura abdominal, el cual suele ser de carácter autolimitado y de manejo conservador.

1.3. Esteatonecrosis

1.3.1. Epidemiología e importancia clínica

Entre las complicaciones postquirúrgicas más frecuente del DIEP se encuentra la aparición de esteatonecrosis, la cual puede llegar incluso a tasas del 62.5% (4-8).

A pesar de ser una patología frecuente, muchas veces es considerada como una complicación postquirúrgica menor que no siempre atrae la atención que merece. Sin embargo, esta complicación provoca dolor a las pacientes, una prolongación del tiempo postoperatorio, un aumento del número de pruebas complementarias postoperatorias y un aumento de complicaciones derivadas, entre ellas un aumento de la tasa total de infecciones. Además, aumenta el número de controles necesarios en el seguimiento, se produce un empeoramiento del resultado estético final, en ocasiones precisa nuevas intervenciones e incluso se puede producir un fallo del objetivo reconstructivo por pérdida total del colgajo y un retraso en la administración del inicio de los tratamientos adyuvantes de quimioterapia o radioterapia (9). Por otro lado, también ocasiona alteraciones psicológicas, provocando en algunas pacientes un alto grado de ansiedad ante la aparición de una lesión nodular indurada que en ocasiones es difícil de distinguir de lesiones oncológicas (10-12). Todo ello contribuye a aumentar los costes

totales de la reconstrucción y empeora el resultado final y la calidad de vida de las pacientes.

1.3.2. Factores de riesgo de esteatonecrosis en el DIEP

Son varios los factores de riesgo que han sido asociados a la presentación de esteatonecrosis postoperatoria en el colgajo DIEP. Aquellos que han sido identificados como estadísticamente significativos de forma específica para este colgajo en estudios previos son los siguientes: nuliparidad¹³, obesidad^{14,15}, tabaco^{14,15}, radioterapia postoperatoria⁷, quimioterapia postoperatoria¹⁶, reintervención quirúrgica⁷, elevado peso del colgajo ¹⁷, descendencia de afroamericanos¹⁸, DIEP unilateral¹⁹ (en comparación con el bilateral), número de perforantes²⁰ (menor esteatonecrosis cuantas más perforantes incluya el colgajo) y tiempo de isquemia²¹ (mayor esteatonecrosis cuando el tiempo de isquemia es mayor de 99.5 minutos).

1.3.3. Diagnóstico

La esteatonecrosis es una complicación postoperatoria descrita en la literatura como una masa de consistencia dura y persistente a lo largo del tiempo ²². Sin embargo, su diagnóstico no es siempre fácil y por lo general tiende a ser infradiagnosticada, ya que no todas las lesiones son palpables, especialmente cuando la

esteatonecrosis es de pequeño tamaño y se encuentra ubicada en los planos más profundos de grandes colgajos. De hecho, según un estudio publicado en 2009 en la revista *Plastic and Reconstructive Surgery*, hasta un 21% de los casos con esteatonecrosis en el colgajo DIEP no son diagnosticados si no se realiza alguna prueba de imagen complementaria como la ecografía (Peeters et al)(6). Además, Lee y Adair publicaron en 1920 un artículo acerca de la dificultad para diferenciar la esteatonecrosis de la lesión carcinomatosa (10), y ha sido descrita en varias ocasiones como "la gran imitadora" (23), puesto que puede ser fácilmente confundida con otras lesiones, tanto malignas como benignas (10, 22, 23).

Por tanto, el diagnóstico de la esteatonecrosis debería de basarse no solo en la exploración clínica de las pacientes, sino que sería altamente recomendable completar su estudio con pruebas de imagen (ecografía, mamografía o resonancia magnética) y confirmar su diagnóstico definitivo mediante el estudio histopatológico (6, 24-28)

1.3.4. Clasificación y tratamiento

Otro aspecto controvertido es la clasificación y el tratamiento de la esteatonecrosis.

Al revisar la literatura, se pueden encontrar descritas diferentes clasificaciones del grado y severidad de esteatonecrosis, teniendo en cuenta la proporción entre el volumen de la lesión y el volumen

total del colgajo(29,30), su tamaño absoluto (6, 20, 31-33), o en función de la necesidad de realizar cirugías secundarias para su tratamiento (34). Sin embargo, algunas de ellas presentan criterios subjetivos en la exploración física, o términos poco precisos (esteatonecrosis "grande", "mediana" y "pequeña"), y no existe un acuerdo universal establecido sobre qué clasificación utilizar.

Entre todas las clasificaciones publicadas acerca de la esteatonecrosis en el colgajo DIEP, destaca la descrita por Lie *et al* (35). Su consistencia científica reside en que se basa en un meta-análisis en el que se revisaron 17.096 colgajos de 693 artículos, y se tienen en cuenta criterios objetivos y cuantificables: ratio entre el volumen de la esteatonecrosis y el volumen total del colgajo y el tipo de tratamiento que precisa (no quirúrgico, exéresis y cierre directo o exéresis y reconstrucción, diferenciando también el tipo de reconstrucción secundaria que precisa).

En este aspecto, incluir en los criterios de valoración de la severidad de esteatonecrosis su porcentaje con respecto al tamaño total del colgajo aporta información más relevante clínicamente que sólo tener en cuenta su tamaño. El tamaño de los colgajos DIEP para reconstrucción de mama pueden variar de forma importante en función de la constitución de la paciente y, por tanto, la proporción tendrá una mayor repercusión en cuanto a la severidad y manejo de la esteatonecrosis y estará más relacionada con el éxito y el resultado estético final de la reconstrucción.

Así pues, según esta clasificación, la esteatonecrosis puede dividirse en 5 categorías en función de la proporción entre su

volumen y el volumen total del colgajo de la siguiente forma: grado I (mínimo, esteatonecrosis menor del 5% del total del colgajo), grado II (menor, 5-15%), grado III (mayor, 15-50%), grado IV (subtotal, >50%) y grado V (pérdida completa del colgajo, esteatonecrosis del 100%) (35).

Una situación similar nos encontramos con respecto al tratamiento de la esteatonecrosis, existiendo una amplia gama de opciones tanto quirúrgicas como conservadoras, y sin que se haya establecido claramente un protocolo universal sobre su manejo (35,36). De hecho, no en todos los casos es necesario el tratamiento de la esteatonecrosis puesto que su resolución espontánea a lo largo del tiempo es posible (37). En cambio, otros casos precisan de grandes exéresis y reconstrucciones con segundos colgajos para cubrir el defecto, lo que supone un fracaso completo de la reconstrucción inicial.

A pesar de que es imprescindible individualizar cada caso, de forma generalizada se pueden seguir los criterios de tratamiento establecidos en el artículo mencionado que se ha usado para la clasificación de la esteatonecrosis en este trabajo (35). Los casos de esteatonecrosis grado I y II pueden no precisar tratamiento quirúrgico cuando son asintomáticos, y en caso de realizarse exéresis quirúrgica de la misma, el resultado final suele ser aceptable realizando un cierre directo del defecto. En los casos de grado III, en cambio, la exéresis de la esteatonecrosis suele dejar alteraciones del contorno notables, por lo que para obtener un resultado óptimo es necesario un segundo procedimiento para rellenar el defecto, como el injerto de grasa autóloga o lipofilling. En los grados IV y V, el defecto resultante es de mayor tamaño, por

lo que suele ser preferible realizar un segundo colgajo o incluso realizar una reconstrucción sintética colocando un expansor o una prótesis mamaria.

1.4. Verde de indocianina

El verde de indocianina (ICG, por sus siglas en inglés Indocyanine Green), es un trazador hidrosoluble estéril de tricarbocianina. Fue desarrollado por Kodak Research Laboratories en 1955, introducido en investigación clínica por Fox y Brooker en 1956 y aprobado para su uso clínico por la FDA (Food and Drug Administration) desde 1959. Desde entonces existe una amplia variedad de aplicaciones en diferentes especialidades médicas y quirúrgicas, principalmente en oftalmología, cirugía general y digestiva, cardiología, neurocirugía y cirugía plástica (38-45).

1.4.1. Farmacocinética, farmacodinámica y seguridad

La administración del ICG puede ser subcutánea o endovenosa y permite valorar los vasos linfáticos o sanguíneos, respectivamente. Se presenta como polvo para preparación de solución inyectable de un solo uso, habitualmente con un total de 25mg por vial (fotografía 5). La fórmula química del ICG es $C_{43}H_{47}N_2NaO_6S_2$, su peso molecular es de 774.97 daltons y contiene una proporción de yoduro de sodio inferior al 5%.



Fotografía 5: vial de ICG, 25 mg. Fuente: elaboración propia.



Fotografía 6: contraste ICG diluido a 2.5mg/ml con agua estéril. Fuente: elaboración propia.

Al ser administrado por vía endovenosa, el ICG se une de forma selectiva a las proteínas plasmáticas en un 98% (albúmina, α 1-lipoproteínas, β -lipoproteínas), por lo que permanece en el espacio intravascular (46-48). El 2% restante, que permanece libre en el espacio intravascular, es rápidamente eliminado, mientras que el ICG unido a las proteínas plasmáticas requiere más tiempo, siendo su vida media de 3-5 min (49-51). En ambos casos, la eliminación es por captación pasiva (en función del gradiente de concentración) por vía biliar, sin metabolizar, y sin experimentar recirculación enterohepática.

Debido a esta unión a las proteínas plasmáticas, el ICG no difunde al espacio extravascular, sino que permanece en su mayor parte

en el espacio intravascular, es posible valorar la vascularización de los tejidos (52,53). Para ello, se emplea un dispositivo, en nuestro centro el PDE (Photodynamic Eye near infrared fluorescence imager C9830, Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japón), que cuenta con una cámara de infrarrojos (fotografía 7).



Fotografía 7: sistema PDE (Photodynamic Eye near infrared fluorescence imager C9830, Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japón). Fuente: elaboración propia.

El ICG tiene la capacidad molecular de excitarse al absorber la luz del espectro infrarrojo cercano, con pico a 800 nanómetros (nm) y emitir fluorescencia con una longitud de onda algo más larga, entre 820 y 840 nm. El sistema PDE, entre otros dispositivos, capta esta fluorescencia a través de una cámara y filtros, y lo transformar en una imagen en escala de grises, con mayor o menor brillo

dependiendo de la intensidad de la señal, es decir de lo correctamente perfundido o no que esté el tejido que se explora (fotografía 8).



Fotografía 8: angiografía con ICG intraoperatoria con captación de fluorescencia en el extremo distal del colgajo DIEP que indica correcta perfusión del tejido.
Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.

El uso del contraste ICG ha sido ampliamente estudiado en humanos sin que se haya descrito toxicidad a dosis menores de 5mg/kg, por lo que se considera altamente seguro y tolerado (54-59). Sus limitaciones son escasas: en la ficha técnica se especifica que su empleo queda contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al ICG o al yodo (por cantidad de yoduro de sodio que contiene, a pesar de que es mínima), alteraciones tiroideas (hipertiroidismo manifiesto, adenomas tiroideos,

alteraciones autónomas tiroideas focales o difusas) o prematuros y recién nacidos en los que esté indicada una exanguinotransfusión por hiperbilirrubinemia (debido a que desplaza las sales biliares de sus proteínas transportadoras). Se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal y, aunque no está contraindicado ni hay datos suficientes para determinar su teratogenicidad ni se conoce su grado excreción en leche materna, se recomienda restringir su uso y extremar las precauciones durante el embarazo y la lactancia. Las tasas de reacciones adversas también son reducidas (leves 0.15%, moderadas 0.2%, severa <0.05%), la inmensa mayoría de ellas relacionadas con reacciones de hipersensibilidad (urticaria, erupción cutánea, taquicardia) o complicaciones a nivel local relacionadas con el punto de inyección. Las reacciones más graves, aunque muy infrecuentes, son las anafilácticas. No se han descrito hasta el momento casos de sobredosis.

En cuanto a la interacción del ICG con otros fármacos, se puede producir una amplificación de la extinción con ciclopropano, probenecid y rifamicina. Los siguientes fármacos ocasionar una reducción de la extinción: anticonvulsivos, principios activos que contienen bisulfitos, alcaloides opioides, fenobarbital, fenilbutazona, haloperidol, heroína, meperidina, metamizol, metadona, morfina y nitrofurantoína.

1.4.2. Aplicaciones clínicas en cirugía plástica y microcirugía

Previamente al uso del ICG o en aquellos centros en los que no se dispone del sistema PDE, el diseño del colgajo DIEP se basaba en la valoración del sangrado de sus bordes, la coloración cutánea y su relleno capilar, y las zonas teóricas de vascularización (I-IV). Sin embargo, con esta valoración clínica, en el momento inicial no se consigue determinar siempre con precisión y detalle las áreas mejor perfundidas del colgajo, su carácter es bastante subjetivo y requieren de experiencia por parte del cirujano. Además, existe cierta polémica acerca de la utilidad de las áreas de vascularización del DIEP y de hecho existen 2 clasificaciones distintas de estas 4 áreas teóricas, con diferencias entre la situación de las zonas II y III (clasificación de Schefflan, III-I-II-IV vs clasificación de Dinner, II-I-III-IV), y la teoría de que la vascularización se basa en perforasomas con amplia variabilidad anatómica interindividual.

Desde hace algunos años, gracias a la disponibilidad de la angiografía con ICG, es posible valorar de forma dinámica y en tiempo real la vascularización del colgajo de una forma más precisa. Con la información que aporta esta prueba, es posible ajustar de una forma más detallada el diseño final del colgajo DIEP, optimizando su resultado final y habiéndose demostrado en estudios previos que con su uso disminuye la incidencia de necrosis cutánea postoperatoria.

Actualmente, el uso del ICG en microcirugía está aumentando progresivamente. Aporta información no sólo de la perfusión locoregional de un colgajo (59,60), sino que también se emplea

para predecir la necrosis cutánea (61-69), facilita al cirujano la detección del vasoespasmo arterial y la valoración de la anastomosis, facilita la localización de la mejor perforante en la que se basará el colgajo, y es una pieza fundamental para la valoración, diagnóstico y planificación quirúrgica del linfedema (57,70-73). También aporta información para determinar el tamaño máximo del colgajo y su diseño final intraoperatoriamente, mostrando las áreas no perfundidas correspondientes a aquellas áreas del colgajo que no muestran fluorescencia. Además, en los últimos años se han incorporado nuevas aplicaciones, como la monitorización de los colgajos (58) o la identificación intraoperatoria de congestión venosa que facilita la decisión del cirujano de realizar una segunda anastomosis venosa suplementaria (57).

En definitiva, la angiografía con IGC intraoperatoria es según los artículos publicados hasta el momento, una herramienta efectiva para valorar la perfusión de los tejidos, para predecir complicaciones, principalmente necrosis cutánea, y para ayudar a determinar el tamaño máximo de un colgajo, es decir, aporta información útil a tener en cuenta en el diseño intraoperatorio de los colgajos.

1.4.3. Planteamiento de la controversia actual en el uso de ICG durante la reconstrucción con colgajo DIEP

A pesar de que los beneficios del empleo del ICG durante la cirugía reconstructiva de la mastectomía parecen claramente establecidos, existen discrepancias en los detalles del procedimiento intraoperatorio.

En los diversos artículos publicados con respecto a su uso en el colgajo DIEP existe cierta controversia en la descripción de la técnica que los autores emplean para valorar la perfusión del colgajo: algunos realizan la prueba en la zona donante abdominal (antes de realizar la anastomosis, cuando la irrigación del colgajo se basa en la perforante de la arteria epigástrica inferior profunda), otros en la zona receptora mamaria (una vez realizada la anastomosis, y por tanto, cuando el colgajo es irrigado por los vasos receptores, habitualmente la arteria mamaria interna), y otros no detallan en qué momento durante la intervención quirúrgica se realiza (54,65,67,74-76).

Hasta el momento, no se han publicado estudios comparativos de si existen o no diferencias significativas entre realizar la prueba en una u otra zona y, por tanto, no ha sido establecido cuál es el mejor momento para valorar la perfusión de un colgajo microquirúrgico.

1.5. BREAST-Q

En la reconstrucción quirúrgica mamaria, uno de los factores más importantes que se ha de tener en cuenta y que determina en gran medida el éxito final de la reconstrucción es la satisfacción de las pacientes y su calidad de vida. Para ello existen varias escalas que miden de forma subjetiva la percepción de la paciente del procedimiento y del resultado. De todas ellas, la escala validada más completa y ampliamente aceptada es la del cuestionario BREAST-Q, ya que cuantifica el impacto y efectividad de la reconstrucción mamaria valorando no sólo la satisfacción de las pacientes sino su calidad de vida, que son los objetivos finales del proceso reconstructivo mamario (77-81) (ver Anexo 9.3).

Esta escala está compuesta por varios módulos que permiten valorar tanto la cirugía estética como la reconstructiva. El módulo reconstructivo a su vez está compuesto de varias encuestas, entre las que destacan la Satisfacción con el pecho, Estado de bienestar psicosocial y Estado de bienestar físico (en relación con el pecho). Estos cuestionarios contienen una serie de ítems con preguntas relevantes tales como "¿Cómo de satisfecha se encuentra cuando se mira al espejo con ropa?" o "¿Cómo de satisfecha se encuentra cuando se mira al espejo sin ropa?".

Cada uno de estos cuestionarios funciona de forma independiente. Es decir, de la escala BREAST-Q no se obtiene una puntuación global, sino que de cada uno de los cuestionarios en

los diferentes módulos se obtiene un resultado final entre el 0 y el 100, siendo mayor la satisfacción y la calidad de vida de la paciente cuanto mayor sea la puntuación.



2

**JUSTIFICACIÓN Y
PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO**

Actualmente, la angiografía con ICG tiene un importante papel en múltiples campos de la medicina, y su uso en microcirugía está aumentando progresivamente. Constituye una herramienta con elevada efectividad para la valoración de la perfusión de los tejidos de forma inmediata, directa y dinámica. Con la información que aporta esta prueba, es posible ajustar de una forma más detallada el diseño final del colgajo DIEP, optimizando su resultado final y habiéndose demostrado en estudios previos que con su uso es posible disminuir la incidencia de necrosis cutánea postoperatoria.

Una de las complicaciones más frecuentes de la reconstrucción mamaria con colgajo DIEP es la esteatonecrosis, que puede llegar a ser de hasta un 62.5% (4-8). Debido a que el ICG permite valorar la perfusión de los tejidos y la esteatonecrosis es consecuencia de alteraciones locales en la perfusión, se planteó si sería posible reducir su incidencia con el uso del ICG de forma intraoperatoria. Dado que hasta el momento no existen estudios específicos en los colgajos DIEP para valorar la disminución de la esteatonecrosis y sus consecuencias, se decidió diseñar el estudio 1.

Por otro lado, a pesar de que los beneficios del empleo del ICG durante la cirugía reconstructiva de la mastectomía parecen claramente establecidos, existen discrepancias en los detalles del procedimiento de su uso intraoperatorio.

En los diversos artículos publicados con respecto a la angiografía con ICG en el colgajo DIEP existe cierta controversia en la descripción de la técnica que los autores emplean para valorar la perfusión del colgajo: algunos realizan la prueba en la zona donante abdominal, otros en la zona receptora mamaria tras la

realización de la anastomosis a los vasos receptores, y otros no detallan en qué momento durante la intervención quirúrgica se realiza (54,65,67,74-76).

Hasta el momento, no se han publicado estudios comparativos acerca de si existen o no diferencias significativas entre la realización de la prueba en una u otra zona y, por tanto, no ha sido establecido cuál es el mejor momento para valorar la perfusión de los colgajos microquirúrgicos. Partiendo de esta idea, se diseñó el estudio 2 de esta investigación.

En definitiva y con el objetivo principal final de definir si el uso intraoperatorio del ICG permite disminuir la incidencia de esteatonecrosis y en qué momento de la cirugía es más efectivo realizar la prueba en la reconstrucción mamaria con colgajo DIEP, se diseñó un proyecto dividido en dos secciones: un estudio para la valoración de forma específica de la incidencia de esteatonecrosis y sus consecuencias en función de si se realiza o no una angiografía intraoperatoria con ICG, y un segundo estudio para valorar las posibles diferencias en cuanto a la rentabilidad de la prueba según se realice antes o después de la anastomosis del colgajo DIEP a la arteria mamaria interna.



3

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

La valoración de la perfusión del colgajo DIEP durante la reconstrucción quirúrgica mamaria con el uso del ICG favorece la disminución de la incidencia de esteatonecrosis postoperatoria, una de las complicaciones más frecuentes en este tipo de intervenciones.

Esta valoración de la perfusión permite optimizar el diseño definitivo del colgajo de forma más precisa cuando la prueba se realiza en la zona donante, es decir, antes de la sección del pedículo original del colgajo y de la anastomosis microquirúrgica a los vasos receptores mamarios.



4

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Este estudio presenta dos objetivos principales.

El primero de ellos es demostrar que el empleo intraoperatorio del ICG durante la reconstrucción microquirúrgica mediante colgajo DIEP tras mastectomía oncológica permite disminuir la incidencia de esteatonecrosis, una de las complicaciones postoperatorias más frecuente de este tipo de reconstrucciones.

El segundo objetivo principal consiste en analizar en qué momento durante la intervención quirúrgica es más efectivo realizar la angiografía con ICG para valorar la perfusión del colgajo DIEP, si en la zona donante abdominal (cuando la perfusión se basa en su pedículo original) o en la zona receptora mamaria (tras la anastomosis a los vasos mamarios internos).

Además, hay una serie de objetivos secundarios, que son los siguientes:

- Valorar si además de disminuir la incidencia de esteatonecrosis también disminuye su grado.
- Valorar si disminuye la necesidad de realizar cirugías secundarias para el tratamiento de la esteatonecrosis.

- Valorar si la satisfacción y la calidad de vida de las pacientes reconstruidas con colgajo DIEP tras mastectomía por cáncer de mama es mayor al emplear el ICG de forma intraoperatoria.
- Establecer si existen factores asociados a posibles cambios en la perfusión del colgajo entre la zona donante y la receptora.

The background features a vibrant, abstract composition of overlapping brushstrokes in shades of red, orange, yellow, green, and blue. A prominent white circle is centered in the upper half, containing the number 5 in a bold, dark blue font.

5

**MATERIAL, METODOLOGÍA
Y RESULTADOS**

MATERIAL, METODOLOGÍA Y RESULTADOS

La investigación clínica se realiza en base a dos estudios por lo que esta sección ha sido dividida en dos subapartados principales en los que se detalla la metodología y los resultados de cada uno de ellos. Ambos estudios han sido publicados en revistas internacionales con factor de impacto en el campo de la cirugía plástica y de la reconstrucción mamaria.

El primero de los artículos se titula "*Intraoperative Indocyanine Green Angiography for Fat Necrosis Reduction in the Deep inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flap*" y fue aceptado para su publicación en la revista *Aesthetic Surgery Journal (Oxford University Press)* en Septiembre de 2018.

Malagón-López P, Vilà J, Carrasco-López C, García-Senosiain O, Priego D, Julian Ibañez JF, Higuera-Suñe C. Intraoperative Indocyanine Green Angiography for Fat Necrosis Reduction in the Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flap. *Aesthet Surg J.* 2019 Mar 14;39(4):NP45-NP54. doi: 10.1093/asj/sjy256.

El segundo artículo, titulado "*When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography in breast reconstruction?*", fue aceptado para su publicación en la revista *The Breast (Elsevier)* en Julio de 2019.

Malagón-López P, Carrasco-López C, García-Senosiain O, Vilà J, Del-Río M, Priego D, Julian-Ibáñez JF, Higuera-Suñe C. When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography in breast reconstruction? *Breast*. 2019 Oct;47:102-108. doi: 10.1016/j.breast.2019.07.009.

5.1. ESTUDIO 1

Intraoperative Indocyanine Green
Angiography for Fat Necrosis
Reduction in the Deep Inferior
Epigastric Perforator (DIEP) Flap.

Aesthetic Surgery Journal

doi: 10.1093/asj/sjy256.

5.1.1. Metodología

5.1.1.1. Diseño del estudio y criterios de inclusión

Este primer artículo se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, observacional y analítico, en el que se incluyeron todas aquellas pacientes que habían sido intervenidas de reconstrucción tras mastectomía por cáncer de mama con colgajo microquirúrgico DIEP unilateral entre Febrero de 2013 y Julio de 2016 en nuestro centro (Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, España).

Los datos recogidos de cada paciente se obtuvieron de la base de datos del centro y fueron los siguientes: edad, hábito tabáquico, índice de masa corporal (IMC), número de embarazos previos, complicaciones intraoperatorias, realización de angiografía intraoperatoria con ICG, peso del colgajo, tiempo de la reconstrucción (inmediata o diferida), radioterapia y quimioterapia adyuvantes, reintervenciones quirúrgicas y esteatonecrosis (incidencia, grado, tratamiento de la misma y momento del diagnóstico tras la intervención quirúrgica).

El diagnóstico de esteatonecrosis se realizó basándose en los datos recogidos en la historia digital de la exploración clínica y en la ecografía postoperatoria durante primer año de seguimiento. Los casos diagnosticados se clasificaron en 5 categorías de acuerdo con la clasificación de Lie *et al* (35). En todos aquellos

casos de esteatonecrosis en los que se realizó un tratamiento quirúrgico, el diagnóstico de esteatonecrosis fue confirmado mediante su estudio histopatológico.

Con el objetivo de evaluar la satisfacción de las pacientes y su calidad de vida, se empleó el cuestionario validado BREAST-Q (77-81).

Los pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos en función de si durante la intervención quirúrgica reconstructiva se realizó o no una angiografía con ICG de forma intraoperatoria para la valoración de la perfusión del colgajo. Aquellos pacientes que fueron sometidos a dicha prueba constituyen el grupo de estudio, y aquellos en los que la perfusión sólo se valoró clínicamente, forman parte del grupo control. Las variables clínicas y los resultados recogidos fueron comparados entre ambos grupos y analizados estadísticamente, como más adelante se detalla en el apartado de análisis estadístico.

5.1.1.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión para este estudio incluyen fueron fallo completo de la reconstrucción microquirúrgica de forma inmediata por trombosis de alguna de las anastomosis vasculares (arterial o venosa), inclusión en el colgajo de dos o más perforantes, reconstrucción mamaria con DIEP bilateral, tiempo de isquemia del colgajo superior a 100 min y datos incompletos en la historia clínica digital, tanto por falta de recogida como por pérdida del seguimiento de la paciente por cualquier motivo.

5.1.1.3. Procedimiento y técnica quirúrgica

La técnica de disección del colgajo DIEP y de anastomosis fue la misma en los dos grupos, descrita previamente en la introducción. Todos los colgajos incluidos se basaron en una única perforante. Los vasos receptores fueron en todos los casos los mamarios internos.

En aquellos casos en los que se empleó el contraste ICG, una vez completada la disección del colgajo y su perfusión dependiera de una única perforante, se inyectó a través de una vía endovenosa periférica 1ml de una solución de ICG de 2.5mg/ml realizada con agua estéril. La perfusión del colgajo fue evaluada con la cámara de infrarrojos PDE (PDE Near infrared fluorescence imager C9830, Hamamatsu) durante el segundo y tercer minuto tras su administración. Las zonas hipoperfundidas del colgajo fueron descartadas del diseño final del colgajo.

En los casos en los que no se empleó el ICG, el diseño final del colgajo fue realizado en función del sangrado de los bordes, la coloración y el relleno capilar de la isla cutánea, excluyéndose en todos los casos la zona IV.

El uso o no del ICG durante la cirugía no fue randomizado, sino que dependió exclusivamente de la disponibilidad del contraste y del sistema PDE el día de la intervención, sin que se tuvieran en cuenta factores clínicos o intraoperatorios para ello. Al no haber aleatorización, previo al análisis estadístico, se comprobaron que los dos grupos fueran estadísticamente comparables, como se detalla en el siguiente apartado.

5.1.1.4. Procesamiento de datos y análisis estadístico

El análisis de datos del estudio fue realizado con el programa IBM SPSS Statistics software, versión 22.0 (SPSS, Chicago, IL). En todos los análisis diferencias de *p value* menores de 0.05 fueron consideradas estadísticamente significativas.

En cuanto a los análisis estadísticos que se realizaron, en primer lugar, se analizaron las características clínicas de los pacientes del grupo de estudio y del grupo control para comprobar que ambos fueran grupos estadísticamente comparables. Al compararse dos grupos (datos independientes), se realizó una prueba t de Student para las variables cuantitativas y una prueba de Chi cuadrado de Pearson para las variables cualitativas, aplicando la prueba exacta de Fisher para aquellas variables cualitativas que tuvieran menos de 5 casos en más del 25% de las casillas de la tabla de contingencia.

La diferencia entre la incidencia de esteatonecrosis del grupo de estudio y del grupo control fue analizada mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson. La fuerza de asociación entre la esteatonecrosis y el uso de ICG fue calculada mediante el riesgo relativo (RR) con un intervalo de confianza (IC) del 95%.

Los resultados de la puntuación del cuestionario BREAST-Q fueron analizados mediante la prueba U de Mann-Whitney.

Las diferencias en el grado de esteatonecrosis entre ambos grupos fueron analizadas mediante la prueba exacta de Fisher. Las diferencias en el tratamiento requerido de la esteatonecrosis

(conservador o quirúrgico) fueron analizadas mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

5.1.2. Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 61 pacientes mujeres a las que se les había realizado una reconstrucción microquirúrgica mamaria con colgajo DIEP unilateral tras mastectomía oncológica: 24 pacientes en el grupo de estudio (ICG) y 37 pacientes en el grupo control. La edad media fue de 50.6 años (rango, 28-71 años) y el IMC medio fue de 28.4 (rango, 21.8-40.4). Otras características demográficas se recogen en la tabla 1.

Todos los colgajos incluidos estaban basados en una única perforante y el tiempo de isquemia fue inferior a 100 minutos (tiempo de isquemia medio de 56 minutos en el grupo ICG y de 53 minutos en el grupo control; tiempo máximo en ambos grupos de 79 minutos). En cada colgajo se realizó una anastomosis arterial a la mamaria interna y dos venosas, estas dos últimas con el dispositivo Coupler: la DIEV (deep inferior epigastric vein) a la vena concomitante de la arteria mamaria interna y la SIEV (superficial inferior epigastric vein) a la vena cefálica ipsilateral. Todas las anastomosis fueron termino-terminales.

Siete pacientes fueron excluidos del estudio: 5 colgajos DIEP con fallo inmediato por trombosis de la anastomosis (2 en el grupo ICG y 3 en el grupo control) y 2 con seguimiento incompleto.

	Grupo ICG	Grupo control	p value
Número de pacientes	24 (39.3%)	37 (60.6%)	
Edad	52.08	49.68	0.32 ^t
Obesidad (IMC>30)	11 (45.8%)	14 (37.8%)	0.60 ^c
Nuliparidad	4 (16.6%)	5 (13.5%)	0.73 ^c
Fumadores	6 (25%)	9 (24.3%)	0.95 ^c
Exfumadores	6 (25%)	7 (18.9%)	0.57 ^c
No fumadores	12 (50%)	21 (56.7%)	0.60 ^c
Revisión microquirúrgica*	2 (8.3%)	4 (10.8%)	0.55 ^f
Radioterapia postoperatoria	8 (33%)	14 (37.8%)	0.72 ^c
Quimioterapia postoperatoria	11 (45.8%)	9 (24.3%)	0.08 ^c
Reconstrucción inmediata	16 (66%)	19 (51.3%)	0.23 ^c
Reconstrucción diferida	8 (33%)	18 (48.6%)	
Tiempo quirúrgico total	371.2±56	380.5±75	0.61 ^t

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes incluidos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos del estudio. Nota: t: prueba de t de Student; c: prueba de Chi cuadrado de Pearson; f: prueba exacta de Fisher; *: revisiones quirúrgicas en el grupo ICG: 2 trombosis venosas; en el grupo control: 3 trombosis venosas y 1 arterial.

Se objetivó una reducción de la incidencia de esteatonecrosis en el colgajo DIEP de 59.5% (grupo control) a 29.1% (grupo ICG), que resultó estadísticamente significativa ($p = 0.021$) (tabla 2, gráfico 1). El RR fue de 0.49 (IC 95%, 0.25-0.97).

	Grupo ICG (n=24)	Grupo control (n=37)	p value	RR
Esteatonecrosis n (%)	7 (29%)	22 (59.5%)	0.021	0.49
No esteatonecrosis n (%)	17 (71%)	15 (40.5%)		

Tabla 2. Análisis de la incidencia de la esteatonecrosis. Se muestran los datos de esteatonecrosis durante el primer año postoperatorio de cada grupo y su correspondiente análisis estadístico mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson y del riesgo relativo (RR).

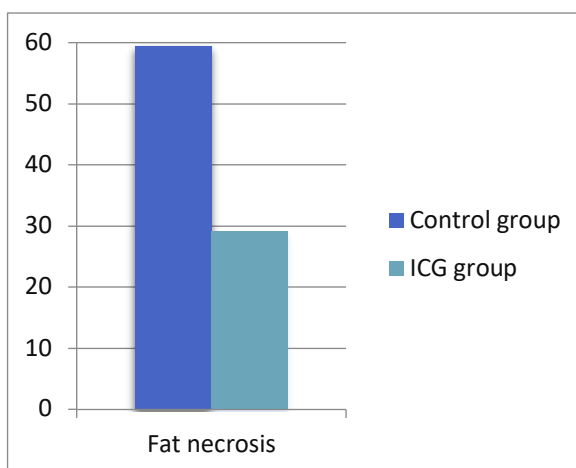


Gráfico 1. Incidencia de esteatonecrosis durante el primer año postoperatorio.

En total, incluyendo ambos grupos, 29 pacientes fueron diagnosticados de esteatonecrosis (7 en el grupo ICG y 22 en el grupo control). Más de la mitad de ellos (17 pacientes, 58.6%) fueron diagnosticados durante los 2 primeros meses del postoperatorio: 4 en el grupo ICG (57%) y 13 en el grupo control (59%).

Además, se analizaron las diferencias entre ambos grupos en cuanto al grado de esteatonecrosis (gráfico 2). La mayor de estas diferencias se objetivó en el grado II, que además fue estadísticamente significativa (ICG 2.7% vs no-ICG 27%, $p = 0.038$) (tabla 3).

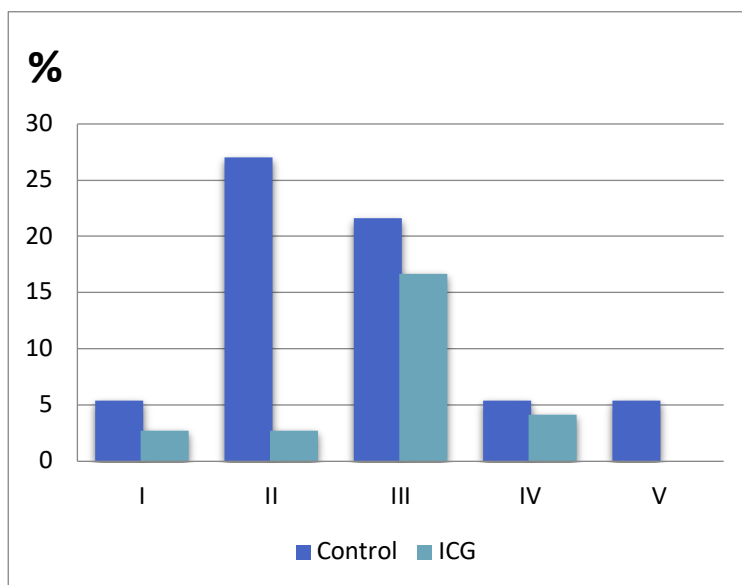


Gráfico 2. Comparación de los grados de esteatonecrosis entre el grupo ICG y el grupo control (en porcentaje de pacientes).

	Grupo ICG (n=24) n (%)	Grupo control (n=37) n (%)	p value
I	1 (2.7%)	2 (5.4%)	1
II	1 (2.7%)	10 (27%)	0.038
III	4 (16.6%)	6 (21.6%)	1
IV	1 (4.1%)	2 (5.4%)	1
V	0	2 (5.4%)	0.51
Esteatonecrosis total	29.15%	59.45%	0.021

Tabla 3. Análisis del grado de esteatonecrosis. Grado I: mínima, esteatonecrosis <5% del tamaño total del colgajo; II: menor, 5-15%; III: mayor, 15-50%; IV: subtotal, >50%; V: total, 100% (35). Análisis estadístico realizado mediante la prueba exacta de Fisher.

La mayoría de los pacientes en ambos grupos (87%) presentaban al menos un factor de riesgo de esteatonecrosis postoperatoria en el colgajo: 8% en el grupo control y 21% en el grupo ICG. En total, 36% de los pacientes recibieron radioterapia postoperatoria (8 [33.3%] en el grupo ICG y 14 [37.8%] en el grupo control), y los resultados de este subgrupo se muestran en la tabla 4.

El tiempo quirúrgico total fue incrementado de 3 a 8 minutos como consecuencia de la realización de la angiografía con ICG, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa (grupo ICG 371.2 ± 56 minutos vs grupo control 380.49 ± 75.49 minutos, $p = 0.61$). En ninguno de los casos se objetivaron reacciones adversas al contraste.

	Grupo ICG		Grupo control		Reducción de EN	p value
	Total	EN	Total	EN		
RT	8	3 (37.5%)	14	9 (64%)	41.4%	0.22
No RT	16	4 (25%)	23	13 (56.6%)	55.8%	0.051
Total	24	7 (29%)	37	22 (59.5%)	51.2%	0.021

Tabla 4. Análisis de la incidencia de esteatonecrosis en el subgrupo que recibió radioterapia. Análisis estadísticos realizados mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson. RT: radioterapia postoperatoria; EN: esteatonecrosis.

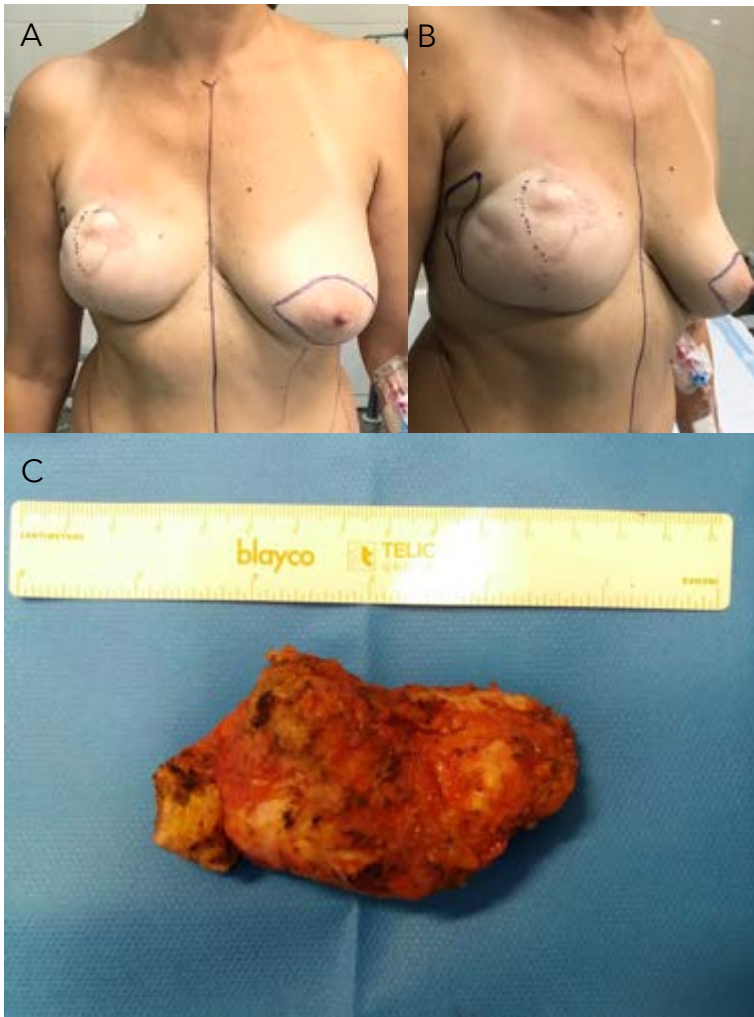
En cuanto a las diferencias en el tratamiento y manejo de la esteatonecrosis, el número de cirugías secundarias requeridas disminuyó de forma estadísticamente significativa de un 45.9% en el caso del grupo control a un 20.8% en el grupo ICG ($p = 0.046$) (tabla 5). En ambos grupos, todos los casos de esteatonecrosis de grados III, IV y V (en total 15 pacientes) y el 63.2% del grado II (7 pacientes, todos ellos del grupo control) recibieron tratamiento quirúrgico. Como consecuencia de la resección de la esteatonecrosis del colgajo, el 100% de los pacientes con grados IV y V requirieron además una reconstrucción con un segundo colgajo. Los pacientes con grado III precisaron una reconstrucción bien con injerto de grasa o *lipofilling* (8 pacientes, 80% del grado III) o bien mediante cierre directo y reducción mamaria contralateral para simetrización (2 pacientes, 20% del grado III) (fotografía 9). En todos los pacientes del grado II que fueron intervenidos quirúrgicamente se realizó un cierre directo tras la

exéresis de la esteatonecrosis, con un correcto resultado estético final (fotografía 10). Ningún paciente con esteatonecrosis grado I requirió cirugía secundaria. De hecho, uno de los casos se resolvió de forma espontánea tras 3 meses, confirmado con exploración clínica y ecografía de control, perteneciendo este paciente al grupo ICG (100% de los casos de grado I en el grupo ICG).

	Grupo ICG (n=24)		Grupo control (n=37)		p value
	EN	IQ	EN	IQ	
I	1	0	2	0	
II	1	0	10	7	
III	4	4	6	6	
IV	1	1	2	2	
V	0	0	2	2	
Total (n,%)		5 (20.8%)		17 (45.9%)	0.046

Tabla 5. Comparación del requerimiento de intervención quirúrgica para el tratamiento de la esteatonecrosis entre ambos grupos. Análisis estadístico realizado mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

El diagnóstico de esteatonecrosis en todos los casos tratados quirúrgicamente fue confirmado mediante estudio histopatológico (fotografía 9).



Fotografía 9. A) y B) Fotografía de la paciente preoperatoria donde se identifica masa en cuadrante superoderecho de mama derecha previamente reconstruída con colgajo DIEP unilateral tras mastectomía oncológicam, correspondiente con esteatonecrosis. Se realizó exéresis y *lipofilling*. C) Pieza quirúrgica de esteatonecrosis que se envía a Anatomía Patológica para su estudio y confirmación histológica. Fuente: *elaboración propia con consentimiento de la paciente.*



Fotografía 10: paciente en el postoperatorio inmediato de esteatonecrosis grado II de cuadrante superoexterno de colgajo DIEP unilateral microquirúrgico para reconstrucción de mastectomía derecha oncológica. Fuente: *elaboración propia con consentimiento de la paciente.*

Por ultimo, 43 pacientes (70%) respondieron de forma completa al cuestionario BREAST-Q (19 en el grupo ICG y 24 en el grupo control). Los resultados fueron estadísticamente significativos para la encuesta de satisfacción con el pecho reconstruido (puntuación grupo ICG 80 [\pm 5.3], grupo estudio 73 [\pm 9.1]). Este y otros resultados del cuestionario BREAST-Q se recogen en la tabla 6.

	Grupo ICG	Grupo control	Diferencia	p value
Satisfacción con el pecho	80 (\pm 5.3)	73 (\pm 9.1)	7	0.027
Bienestar psicosocial	67 (\pm 8.3)	61 (\pm 11.2)	6	0.09
Bienestar físico torácico	79 (\pm 12.1)	74 (\pm 12.8)	8	0.11

Tabla 6. Resultados del cuestionario BREAST-Q. Los datos de ambos grupos se expresan como media \pm desviación estándar. Rango de puntuación 0-100. Análisis estadístico realizado mediante la prueba U de Mann-Whitney.

5.1.3. Estudio 1



Breast Surgery

Intraoperative Indocyanine Green Angiography for Fat Necrosis Reduction in the Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) Flap

Aesthetic Surgery Journal
2018, 1–10
© 2018 The American Society for
Aesthetic Plastic Surgery, Inc.
Reprints and permission:
journals.permissions@oup.com
DOI: 10.1093/asj/sjy256
www.aestheticsurgeryjournal.com

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Paloma Malagón-López, MD; Jordi Vilà, MD, PhD;
Cristian Carrasco-López, MD, PhD; Oihane García-Senosiain, MD;
David Priego, MD; Juan F. Julian Ibañez, MD, PhD; and
Carmen Higuera-Suñe, MD, PhD

Abstract

Background: Fat necrosis is a frequent complication (up to 62.5%) of microsurgical breast reconstruction using the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap. This could have important clinical and psychological repercussions, deteriorating the results and increasing reconstruction costs.

Objectives: The aim of this study was to demonstrate the intraoperative use of indocyanine green angiography (ICGA) to reduce fat necrosis in DIEP flap.

Methods: Sixty-one patients who underwent unilateral DIEP flap procedures for breast reconstruction after oncological mastectomy were included (24 cases with intraoperative use of ICGA during surgery, 37 cases in the control group). The follow-up period was 1 year after surgery. The association between the use of ICGA and the incidence of fat necrosis in the first postoperative year, differences in fat necrosis grade (I–IV), differences in fat necrosis requiring reoperation, quality of life, and patient satisfaction were analyzed.

Results: The incidence of fat necrosis was reduced from 59.5% (control group) to 29% (ICG-group) ($P = 0.021$) (relative risk = 0.49 [95% CI 0.25–0.97]). The major difference was in grade II (27% vs 2.7%, $P = 0.038$). The number of second surgeries for fat necrosis treatment was also reduced (45.9% vs 20.8%, $P = 0.046$). The ICG group had higher scores on the BREAST-Q.

Conclusions: Intraoperative ICGA is a useful technique for reconstructive microsurgery that might improve patient satisfaction and reduce the incidence of fat necrosis by half as well as reduce its grade, especially in small fat necrosis cases; consequently, ICGA could reduce the number of secondary surgeries for treatment of fat necrosis.

Level of Evidence: 4



Editorial Decision date: September 18, 2018; online publish-ahead-of-print October 25, 2018

The deep inferior epigastric artery perforator (DIEP) flap is the first choice for autologous breast reconstruction;¹ one of its most frequent complications is fat necrosis. The incidence of fat necrosis following the procedure varies widely in the literature by up to 62.5%.^{2–4}

Despite being a frequent pathology, fat necrosis is sometimes considered a minor postoperative complication, not always attracting the attention it deserves. Nevertheless, it causes pain, prolongs postoperative

recovery time, increases additional imaging tests and reoperation, worsens the final aesthetic result, and even causes total failure of the reconstructive objective with delays of

From the Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

Corresponding Author:

Dr Paloma Malagón López, Hospital Germans Trias i Pujol Campus, s/n, 08916, Badalona, Barcelona, Spain.
E-mail: pal.malagon@gmail.com; Twitter: @pal_ml

postmastectomy chemotherapy or radiotherapy.⁷ In addition, fat necrosis causes psychological stress in patients after oncologic breast surgery due to the presence of an indurated nodular lesion that can often be difficult to distinguish from malignancy.^{9,10} All these consequences contribute to increased reconstruction costs and deterioration of final results and quality of life.

Fat necrosis is a postoperative complication described as a hard and persistent mass.¹¹ Statistically significant risk factors for fat necrosis in DIEP flap include nulliparity,¹² obesity,^{13,14} tobacco use,^{13,14} postoperative radiotherapy,⁵ postoperative chemotherapy,¹⁵ surgical reoperation,⁵ increased flap weight,¹⁶ being of African-American descent,¹⁷ unilateral DIEP,¹⁸ perforator number,¹⁹ and ischemic time (longer than 99.5 minutes).²⁰ Fat necrosis diagnosis is not always easy and tends to be underdiagnosed, because not all lesions are palpable, especially small and deep fat necrosis in large flaps. Fat necrosis has been described as "the great mimicker,"²¹ because it can be confused with other injuries, both malignant and benign.^{8,10,21} Therefore, the diagnosis is based on physical examination and imaging tests and is confirmed by histological examination.^{8,22-26}

Indocyanine green (ICG) is a tricarbocyanine dye widely used in various medical and surgical specialties²⁷⁻³⁴ with demonstrated safety.³⁵⁻⁴⁰ It binds strongly to plasma proteins remaining in the intravascular space with very low extravascular fluorescence, allowing vessel assessment.^{41,42}

The aim of this study was to determine whether it would be possible to reduce fat necrosis in DIEP flap with intraoperative use of ICG angiography (ICGA).

METHODS

All patients who underwent breast reconstruction surgery with unilateral free DIEP flap following oncological mastectomy at our institution (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain) between February 2013 and July 2016 were included. The study was approved by the Ethics Committee of Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Barcelona, Spain), no. PI-17-189, and was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The exclusion criteria for the analysis were complete flap failure because of an immediate thrombosis of the anastomosis, 2 or more perforators included in the flap, ischemic time longer than 100 minutes, incomplete clinical data, or incomplete follow-up.

Variables collected included age, tobacco use, body mass index (BMI), number of previous pregnancies, intraoperative complications, use of ICG, flap weight, postoperative radiotherapy and chemotherapy, surgical reoperations, and fat necrosis (incidence, degree, and treatment).

All cases were performed by the same team of 2 plastic surgeons (C.H. and C.C.) and 2 residents. Each surgeon

always performed the same part of the surgery. The decision whether to use ICG imaging was made based on the availability of the device without considering other criteria. Once flap dissection was completed and perfusion was based on only one perforator, 1 mL of an ICG solution (2.5 mg/mL in sterile water) was introduced through a peripheral venous catheter, immediately followed by a bolus of 10 mL of normal saline. Superficial flap perfusion was evaluated with a near-infrared camera system (Photodynamic Eye near infrared fluorescence imager C9830, Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) during the second and third minutes after ICG administration. The size of the final flap was determined according to previous breast size and the evaluation of the grayscale image given by the Photodynamic Eye device and ICG, with no additional comparative color scales or software systems. ICG fluorescence intensity defines 3 areas: light or well-perfused areas, gray or worse-perfused areas, and dark or nonperfused areas. Dark areas were never included in the final flap. The entire gray area was also debrided in thin patients with small breasts; however, in moderate to large breasts, part of that area was preserved to achieve a breast reconstruction according to the patient's proportions. When ICG was not used, zone IV was always discarded, and definitive flap design was determined according to the surgeon's clinical assessment.

Fat necrosis was diagnosed by clinical examination and ultrasound imaging during the first postoperative year. Clinical examination was performed periodically at 1 week, 1 month, 2 months, 3 months, 6 months, and 1 year. Ultrasound imaging was performed by a specialized radiologist 1 year after surgery as a control, or earlier when a mass was palpated after the first postoperative month to confirm the diagnoses of fat necrosis. Ultrasound studies were repeated 4 months later for grades I and II, where treatment is potentially conservative. In all cases surgically treated for fat necrosis, the diagnosis was confirmed by histopathological examination.

Fat necrosis incidence in both groups was compared using a Pearson's chi-square analysis. The strength of the association between fat necrosis and the use of ICGA was calculated as relative risk (RR). Another Pearson's chi-square test was performed in the postoperative radiotherapy subgroup to analyze the effects of radiotherapy on fat necrosis outcomes.

The degree of fat necrosis of a flap has been assessed by several classifications; universal criteria have not yet been established.⁴³⁻⁴⁷ We used a classification based on a meta-analysis that proposes a scale of 5 degrees depending on the ratio between the volume of fat necrosis and the total volume of the flap: grade I (minimal, fat necrosis <5% of the total flap), II (minor, 5%-15%), III (major, 15%-50%), IV (subtotal, >50%), V (unavailable, 100%).⁴⁷ Differences in the degree of fat necrosis

Table 1. Demographic and Clinical Data

	ICG group n (%)	Control group n (%)	P value
No. of patients	24 (39.3%)	37 (60.6%)	
Age (years)	52.08	49.68	0.32 ^a
Obesity (BMI > 30)	11 (45.8%)	14 (37.8%)	0.60 ^a
Multiparity	4 (16.6%)	5 (13.5%)	0.73 ^a
Smokers	6 (25%)	9 (24.3%)	0.95 ^a
Ex-smokers	6 (25%)	7 (18.9%)	0.57 ^a
Nonsmokers	12 (50%)	21 (56.7%)	0.60 ^a
Microsurgical revision ^b	2 (8.3%)	4 (10.8%)	0.55 ^a
Flap weight (g)	694 (±212)	625 (±172)	0.23 ^a
Postoperative radiotherapy	8 (33.3%)	14 (37.8%)	0.72 ^a
Postoperative chemotherapy	11 (45.8%)	9 (24.3%)	0.08 ^a
Timing			0.23 ^a
Immediate	16 (66.6%)	19 (51.3%)	
Deferred	8 (33.3%)	18 (48.6%)	
Total surgical time (min)	371.2 ± 56	380.5 ± 75	0.61 ^a

No statistically significant differences were found. ^a t test. ^b Chi square test. ^c Fisher's Exact test. ^d ICG group: 2 immediate revisions because of venous thrombosis; control group: 3 venous thrombosis and 1 arterial thrombosis.

between both groups were analyzed using Fisher's exact test. Differences in the treatment of fat necrosis (conservative or surgical) were evaluated by means of Pearson's chi-square analysis.

We utilized the BREAST-Q questionnaire to evaluate both satisfaction and quality of life.⁴⁸⁻⁵² The postoperative reconstruction module included 3 domains: satisfaction with breasts, psychosocial well-being, and physical well-being (chest). Questionnaires with < 50% of the questions answered were excluded from the study. BREAST-Q scores were analyzed using the Mann-Whitney U test.

Data analysis was performed by means of IBM SPSS Statistics software, version 22.0 (SPSS, Chicago, IL). Statistical significance was defined as $P < 0.05$ in all analyses.

RESULTS

A total of 61 women with unilateral DIEP flap breast reconstruction following oncological mastectomy participated in the study, 24 patients in the ICG group, and 37 in the control group. Follow-up was 1 year after surgery. The mean age was 50.62 years (range, 38-68 years) in the ICG group and 49.68 years in the control group. In the ICG group, the mean age was 52.08 years (range, 38-68 years) and in

the control group the mean age was 49.68 years (range, 28-71 years). The mean BMI was 28.4 (range, 21.8-40.4). In the ICG group, the mean BMI was 28.5 (range, 22.8-37.5) and in the control group the mean BMI was 28.2 (range, 21.8-40.4). Other demographic parameters are displayed in Table 1. Seven patients were excluded from the analysis: 5 immediate DIEP flap failures because of immediate thrombosis of the anastomosis (2 in the ICG group and 3 in the control group) and 2 uncompleted follow-ups. All DIEP flaps were based on one perforator and had < 100 minutes of ischemic time. One end-to-end anastomosis to the mammary artery and 2 end-to-end anastomoses (the deep inferior epigastric vein to the mammary vein and the superficial inferior epigastric vein to the cephalic vein) were performed in all flaps. Flaps included in the study had an ischemic time mean of 56 minutes in the ICG group and 53 minutes in the control group; maximum was 79 minutes.

We observed a reduction in the incidence of fat necrosis from 59.54% (control group) to 29.16% (ICG group), which was statistically significant ($P = 0.021$) (Figure 1; Table 2). The RR was 0.49 (95% CI, 0.25-0.97). Other breast complication rates in both groups are displayed in Table 3.

Overall, including both groups, 29 patients were diagnosed with fat necrosis by both clinical examination and

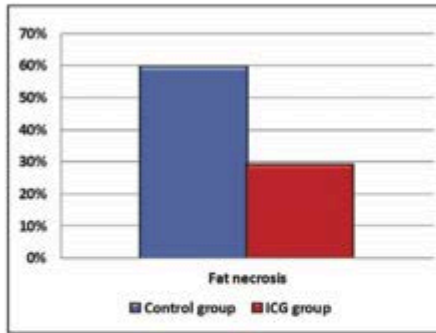


Figure 1. Fat necrosis incidence during the first postoperative year.

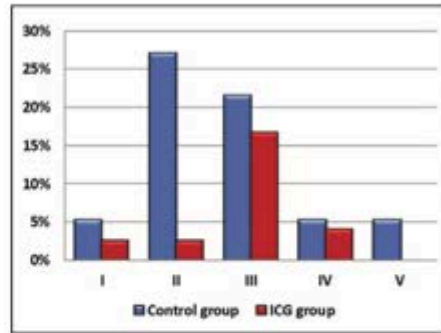


Figure 2. Comparison of the grades of fat necrosis between the indocyanine green group and the control group (percentage of patients).

Table 2. Analysis of the Incidence of Fat Necrosis During the First Postoperative Year and Statistical Analysis of Pearson's χ^2

	ICG group (n = 24) n (%)	Control group (n = 37) n (%)	P value	RR
Fat necrosis	7 (29%)	22 (59.5%)	0.021	0.49
No fat necrosis	17 (71%)	15 (40.5%)		

Statistically significant result ($P < 0.05$).

Table 3. Other Breast Complication Rates

	Total (all flaps) n (%)	ICG group (n = 24)		Control group (n = 37)	
		n (%)	Fat necrosis	n (%)	Fat necrosis
Abscess	0 (0%)	0 (0%)	0	0 (0%)	0
Infection	7 (11.4%)	2 (8.3%)	2	5 (13.5%)	4
Hematoma	3 (4.9%)	2 (8.3%)	1	1 (2.7%)	1
Seroma	5 (8.2%)	3 (12.5%)	1	2 (5.4%)	1
Skin necrosis of mastectomy flap	7 (11.4%)	4 (16.6%)	4	3 (8.1%)	3
Dehiscence	5 (8.2%)	1 (4.1%)	1	4 (10.8%)	3

ultrasound imaging during the first year of follow-up (7 in the ICG group, 22 in the control group). More than half (17 patients, 58.6%) were diagnosed during the first 2 postoperative months: 4 in the ICG group (57%), 13 in the control group (59%). Three patients were diagnosed at 3 months (2 ICG, 1 control), 3 at 6 months (1 ICG, 2 control), and 6 at 1 year after surgery (1 ICG, 5 control). One case of fat necrosis was completely resolved without treatment after 3 months as determined by the control ultrasound (100% of grade I in the ICG group). Most patients in both groups (87%) had at least one risk factor for fat necrosis,

and almost half of them (39%) had 3 or more risk factors: 8% in the control group and 21% in the ICG group. In total, 36% of patients received postoperative radiotherapy (8 [33.3%] in the ICG group and 14 [37.8%] in the control group), and the results are displayed in Table 4. The surgical time was increased by 3 to 8 minutes because of the use of ICGA, with no significant differences in total time between both groups (ICG group 371.2 ± 56 minutes vs control group 380.49 ± 75.49 minutes, $P = 0.61$). We observed no adverse reactions due to the use of ICG. Fat necrosis grade was also analyzed (Table 5; Figure 2). There

Table 4. Analysis of the Incidence of Fat Necrosis in the Postoperative Radiotherapy Subgroup

	ICG group		Control group		Fat necrosis reduction	P value
	Total	Fat necrosis	Total	Fat necrosis		
Postoperative radiotherapy	8	3 (37.5%)	14	9 (64%)	41.4%	0.22*
Nonpostoperative radiotherapy	16	4 (25%)	23	13 (56.6%)	55.8%	0.051*
Total	24	7 (29%)	37	22 (59.5%)	51.2%	0.021*

* Chi square test.

Table 5. Analysis of the Degree of Fat Necrosis

	ICG group (n = 24) n (%)	Control group (n = 37) n (%)	P value
I	1 (2.7%)	2 (5.4%)	1
II	1 (2.7%)	10 (27%)	0.038
III	4 (16.6%)	6 (21.6%)	1
IV	1 (4.1%)	2 (5.4%)	1
V	0	2 (5.4%)	0.51
Total fat necrosis	29.16%	59.45%	0.021

Grade I (minimal, fat necrosis <5% of the total flap); II (minor, 5%-15%); III (major, 15%-50%); IV (subtotal, >50%); V (unviable, 100%).⁶⁷ Fisher's exact test was applied.

was a significant major difference in grade II (ICG 2.7% vs no-ICG 27%, $P = 0.038$).

The number of secondary surgeries for the treatment of fat necrosis was reduced from 45.9% in the control group to 20.8% in the ICG group ($P = 0.046$) (Table 6). All cases of grades III, IV, and V (15 patients) and 63.6% of grade II (7 patients, all from the control group) were surgically treated. After fat necrosis removal, grades IV and V patients required a secondary flap, and grade III patients required fat graft reconstruction (8 patients, 80% of grade III) or direct closure with contralateral breast reduction for symmetrization (2 patients, 20% of grade III). Patients with grade II closed directly with no repercussion in terms of aesthetic results. No patients with grade I required a second surgery. One case of fat necrosis was completely resolved without treatment after 3 months in the control ultrasound (100% of grade I in ICG group). All surgical cases were confirmed as fat necrosis by histopathological examination. Finally, 43 patients (70%) answered the BREAST-Q questionnaire completely (19 in the ICG group, 24 in the control group). The data are summarized in Table 7.

DISCUSSION

The use of ICGA in microsurgery is increasing; it provides information about the perfusion of the cutaneous island of the flap,^{40,53} predicts skin necrosis,^{54,62} and is useful for the evaluation of lymphedema.^{55,63-66} In addition, new

applications are being investigated⁴⁰ (eg, in free flap monitoring).⁵⁰ To our knowledge, this is the first study to demonstrate that the intraoperative use of ICGA reduces fat necrosis in DIEP flap.

The incidence of postoperative fat necrosis in DIEP flap is very high, reaching 62.5%.² The results of our study showed a statistically significant ($P = 0.021$) reduction in fat necrosis from 59.5% (control group) to 29% (ICG group) despite the high prevalence of risk factors in both groups (87% of the patients had at least one risk factor for fat necrosis; 39% of these had 3 or more risk factors: 8% in the control group and 21% in the ICG group). All grades of fat necrosis were reduced, and the major difference was in the minor fat necrosis group (grade II, decreased from 27% to 2.7%, $P = 0.038$). Incidences of fat necrosis in the postoperative radiotherapy subgroup were higher (12.5% more in the ICG group and 7.4% more in the control group) and the use of ICG imaging also reduces them, although proportionally less (reduction of 41.4% in the radiotherapy subgroup and 55.8% in the nonradiotherapy subgroup); however, these results were not statistically significant. Therefore, conclusions regarding the radiotherapy subgroup cannot be drawn (Table 4).

A challenging aspect in the design of this study was the diagnosis of fat necrosis. There is a wide range of definitions and classifications, including proportion of the volume of the flap,^{67,68} absolute size,^{4,19,69-71} and number of secondary operations to remove fat necrosis.⁷² None

Table 6. Fat Necrosis Requiring Reoperation

	ICG group (n = 24)		Control group (n = 37)		P value
	Fat necrosis	Surgical treatment	Fat necrosis	Surgical treatment	
I	1	0	2	0	
II	1	0	10	7	
III	4	4	6	6	
IV	1	1	2	2	
V	0	0	2	2	
Total (n, %)		5 (20.8%)		17 (45.9%)	0.046*

* Chi-squared test.

Table 7. Outcome of BREAST-Q Questionnaire

	ICG	Control	Difference	P value
Satisfaction with breasts	80 (\pm 5.3)	73 (\pm 8.1)	7	0.027
Psychosocial well-being	67 (\pm 8.3)	61 (\pm 11.2)	6	0.09
Physical well-being: chest	79 (\pm 12.1)	74 (\pm 12.8)	8	0.11

Expressed as the average \pm standard deviation (score range, 0-100).

of these is universally accepted. Furthermore, clinical examination has a certain degree of subjectivity, and it is not always easy to identify small fat necrosis in large DIEP flaps. For these reasons, we consider it important to complement the physical examination with imaging tests such as ultrasounds.^{4,5} The scale used to classify fat necrosis in this study was scientifically consistent because it was based on a meta-analysis and used objective criteria (the ratio between the volume of fat necrosis and the total volume of the flap). The percentage area could be a better criterion than absolute size to classify fat necrosis because the flap size is highly variable, and, consequently, the proportion is more related to the final cosmetic outcome of the reconstruction.

According to the classification system used in this study,⁴⁷ grades IV and V could be considered flap failure (partial or total) and may require other reconstruction techniques to achieve an acceptable result (second flap and/or prosthesis). Cases of grade III also require surgical treatment and a secondary procedure for a satisfactory outcome; nevertheless, reconstruction does not always have to include fat graft as proposed in that classification: in selected cases, after fat necrosis removal, a direct close and contralateral breast reduction for symmetrization could be performed with excellent results. Grade I (< 5%) treatment is conservative;⁴⁷ however, the authors argue that fat necrosis < 15% of the total flaps (grade II) could also be conservative whether

there is no associated symptomatology or suboptimal aesthetic result.

We reported 2 cases of grade V in the control group. According to the scale proposed for fat necrosis, grade V is commonly referred as a total flap failure. One exclusion criterion in our study was total flap failure due to an immediate thrombosis of the anastomosis; however, because these 2 instances happened during the third postoperative week, we included them in the analysis.

Another variable factor is the time when fat necrosis was diagnosed (1 postoperative month,⁷³ 2 months,⁷⁴ 3 months,⁶⁹ etc.). In this study, fat necrosis was reported during the first postoperative year. Although most cases (17 patients, 58.6%) were diagnosed during the first 2 postoperative months, others (8 patients, 27.5%) were diagnosed after 6 months, 2 of them at 1 year (6.8%).

ICGA provides information regarding perfusion of the superficial layers of a flap with greater detail than is available with clinical examination.⁷⁵ Considering the perfector distribution and perfusion in DIEP flaps,^{76,77} it may be inferred that areas identified on ICGA as nonperfused are probably not perfused in the deeper adipofascial layer either. Therefore, ICGA could be used to design the final flap with greater precision and identify small areas in the DIEP flap with nonoptimal perfusion that could have been clinically overlooked intraoperatively. ICGA is fast (< 5 minutes in most cases) and inexpensive (once the imaging device is

available). It reduces fat necrosis and the associated consequences (infections, antibiotic use, painkiller prescriptions, surgical reoperations, hospitalizations, and others) that could lead to a reduction in direct and indirect postoperative costs. In fact, many studies have demonstrated that the use of ICGA is cost-effective in breast reconstruction.^{78,79}

Another factor to consider is venous insufficiency. This too could contribute to the incidence of fat necrosis. All flaps included in the study had 2 venous anastomoses to avoid venous congestion as much as possible. It may be thought that venous congestion after these anastomoses is rare to find intraoperatively; therefore, analysis of venous congestion with ICG imaging was not included in this study.

BREAST-Q questionnaire results showed an improvement in the quality of life and satisfaction in the 3 domains asked, and results were statistically significant in one of them (breast satisfaction, $P = 0.038$). This suggests that by utilizing ICGA it is possible to improve the result of the breast reconstruction and satisfaction. Nevertheless, 30% of patients did not answer the questionnaire or did so incompletely and were therefore excluded from the results. Although both groups were similar, because 19 patients in the ICG group (79%) and 24 in the control group (65%) answered the BREAST-Q questionnaire, it is necessary to consider the limitation of this analysis due to potential selection bias produced by patients who were not included.

Finally, another limitation of the study is that the selection of ICG in each patient was performed based on the availability of the device. As this selection was not randomized, there could be selection bias. Nevertheless, it is important to note that clinical criteria were not considered in selection, and both groups were homogeneous in terms of patient characteristics and risk factors, without significant differences (included in Table 1).

CONCLUSIONS

Intraoperative ICGA is a useful technique in reconstructive surgery to assess the perfusion of the flap in more detail. ICGA may improve the result of DIEP flap and breast satisfaction by reducing the incidence of fat necrosis by half (RR = 0.49) as well as its grade, especially in small cases (grade II). Consequently, ICGA may reduce the number of secondary surgeries for fat necrosis treatment.

Acknowledgments

This article was realized in the Ph.D. Medicine Program of Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

Disclosures

The authors declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and publication of this article.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and publication of this article.

REFERENCES

1. Visser NJ, Damen TH, Timman R, Hofer SO, Mureau MA. Surgical results, aesthetic outcome, and patient satisfaction after microsurgical autologous breast reconstruction following failed implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(1):26-36.
2. Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106:576-583.
3. Andree C, Munder BI, Behrendt P, et al. Improved safety of autologous breast reconstruction surgery by stabilisation of microsurgical vessel anastomoses using fibrin sealant in 349 free DIEP or fascia-muscle-sparing (fms)-TRAM flaps: a two-centre study. *Breast*. 2008;17(5):492-498.
4. Peeters WJ, Nanhekhani L, Van Ongeval C, Fabré G, Vandevort M. Fat necrosis in deep inferior epigastric perforator flaps: an ultrasound-based review of 202 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(6):1754-1758.
5. Bozikov K, Arnez T, Hertl K, Arnez ZM. Fat necrosis in free DIEAP flaps: incidence, risk, and predictor factors. *Ann Plast Surg*. 2009;63(2):138-142.
6. Scheer AS, Novak CB, Neligan PC, Lipa JE. Complications associated with breast reconstruction using a perforator flap compared with a free TRAM flap. *Ann Plast Surg*. 2006;56(4):355-358.
7. Terao Y, Taniguchi K, Fujii M, Moriyama S. Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction with autologous tissue. *Breast Cancer*. 2017;24(4):505-510.
8. Lee BJ, Adair F. Traumatic fat necrosis of the female breast and its differentiation from carcinoma. *Ann Surg*. 1920;72(2):188-195.
9. Dershaw DD. Breast imaging and the conservative treatment of breast cancer. *Radiol Clin North Am*. 2002;40(3):501-516.
10. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Post-treatment sequelae after breast cancer conservative surgery. *Ann Chir Plast Esthet*. 2008;53(2):135-152.
11. Rao A, Saadeh PB. Defining fat necrosis in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2014;134(6):1202-1212.
12. Santanelli F, Longo B, Cagli B, Pugliese P, Sorotos M, Paolini G. Predictive and protective factors for partial necrosis in DIEP flap breast reconstruction: does nulliparity bias flap viability? *Ann Plast Surg*. 2015;74(1):47-51.
13. Chang EI, Chang EI, Soto-Miranda MA, et al. Evolution of bilateral free flap breast reconstruction over 10 years: optimizing outcomes and comparison to unilateral reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2015;135(6):946e-953e.
14. Thorarinnsson A, Fröjd V, Köllby L, Lidén M, Elander A, Mark H. Patient determinants as independent risk factors for postoperative complications of breast reconstruction. *Gland Surg*. 2017;6(4):355-367.
15. Li L, Chen Y, Chen J, et al. Adjuvant chemotherapy increases the prevalence of fat necrosis in immediate free

- abdominal flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(4):461-467.
16. Mulvey C, Cooney CM, Daily FF, et al. Increased flap weight and decreased perforator number predicts fat necrosis in DIEP breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:83.
 17. Wu C, Clayton JL, Halvorson EG. Racial differences in ischemic complications of pedicled versus free abdominal flaps for breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014;72(6):S172-S175.
 18. Rao S, Stolle EC, Sher S, Lin CW, Momen B, Nahabedian MY. A multiple logistic regression analysis of complications following microsurgical breast reconstruction. *Gland Surg.* 2014;3(4):226-231.
 19. Baumann DP, Lin HY, Chevrin PM. Perforator number predicts fat necrosis in a prospective analysis of breast reconstruction with free TRAM, DIEP, and SIEA flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(5):1335-1341.
 20. Lee KT, Lee JE, Nam SJ, Mun GH. Ischaemic time and fat necrosis in breast reconstruction with a free deep inferior epigastric perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66(2):174-181.
 21. Ganau S, Tortajada L, Escibano F, Andreu X, Sentis M. The great mimicker: fat necrosis of the breast-magnetic resonance mammography approach. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2009;38(4):189-197.
 22. Faguy K. Infectious and inflammatory breast disease. *Radiol Technol.* 2018;89(3):279M-295M.
 23. Tan PH, Lai LM, Carrington EV, et al. Fat necrosis of the breast—a review. *Breast.* 2006;15(3):313-318.
 24. Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, Shah BA. Fat necrosis of the breast: a pictorial review of the mammographic, ultrasound, CT, and MRI findings with histopathologic correlation. *Radiol Res Pract.* 2015;2015:613139.
 25. Chala LF, de Barros N, de Camargo Moraes P, et al. Fat necrosis of the breast: mammographic, sonographic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Curr Probl Diagn Radiol.* 2004;33(3):106-126.
 26. Soo MS, Kornuth PJ, Hertzberg BS. Fat necrosis in the breast: sonographic features. *Radiology.* 1998;206(1):261-269.
 27. Lieto E, Galizia G, Cardella F, et al. Indocyanine green fluorescence imaging-guided surgery in primary and metastatic liver tumors. *Surg Innov.* 2018;25(1):62-68.
 28. Sakka SG. Assessment of liver perfusion and function by indocyanine green in the perioperative setting and in critically ill patients. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(5):787-796.
 29. Danin PE, Anty R, Patouraux S, et al. Non-invasive evaluation of NAFLD with indocyanine green clearance test: a preliminary study in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2018;28(3):735-742.
 30. Kovac N, Peric M. Liver function assessment by indocyanine green plasma disappearance rate in patients with intra-abdominal hypertension after "Non-hepatic" abdominal surgery. *Curr Med Res Opin.* 2018;28:1-6.
 31. Priente C, Niesel P. Quantification of choroidal blood-flow parameters using indocyanine green video-fluorescence angiography and statistical picture analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226(1):55-58.
 32. Kumar V, Jagetia A, Singh D, Srivastava AK, Tandon MS. Comparison of efficacy of intraoperative indocyanine green videoangiography in clipping of anterior circulation aneurysms with postoperative digital subtraction angiography. *J Neurosci Rural Pract.* 2017;8(3):342-345.
 33. Toi H, Matsushita N, Ogawa Y, et al. Utility of indocyanine green video angiography for Sylvian fissure dissection in subarachnoid hemorrhage patients - Sylvian ICG technique. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018;58(2):85-90.
 34. Rustemi O, Scienza R, Della Puppa A. Utility of indocyanine green videoangiography in subcortical arteriovenous malformation resection. *Neurosurg Focus.* 2017;43(VideoSuppl1):V10.
 35. Komorowska-Timek E, Gurtner GC. Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(4):1065-1073.
 36. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology.* 1994;101(3):529-533.
 37. Woodard CR, Most SP. Intraoperative angiography using laser-assisted indocyanine green imaging to map perfusion of forehead flaps. *Arch Facial Plast Surg.* 2012;14(4):263-269.
 38. Burnier P, Niddam J, Bosc R, Hersant B, Meningaud JP. Indocyanine green applications in plastic surgery: a review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2017;70(6):814-827.
 39. Hitier M, Cracowski JL, Hamou C, Righini C, Bettega G. Indocyanine green fluorescence angiography for free flap monitoring: a pilot study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(11):1833-1841.
 40. Griffiths M, Chae MP, Rozen WM. Indocyanine green-based fluorescent angiography in breast reconstruction. *Gland Surg.* 2016;5(2):133-149.
 41. Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM. Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *JAMA.* 1967;200(3):236-240.
 42. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, et al. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1998;18(4):445-456.
 43. Xu H, Dong J, Wang T. Bipedicle deep inferior epigastric perforator flap for unilateral breast reconstruction: seven years' experience. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(6):1797-1807.
 44. Caterson SA, Tobias AM, Slavin SA, Lee BT. Ultrasound-assisted liposuction as a treatment of fat necrosis after deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction: a case report. *Ann Plast Surg.* 2008;60(6):614-617.
 45. Venkat R, Lee JC, Rad AN, Manahan MA, Rosson GD. Bilateral autologous breast reconstruction with deep inferior epigastric artery perforator flaps: review of

- a single surgeon's early experience. *Microsurgery*. 2012;32(4):275-280.
46. Flores JI, Magarakis M, Venkat R, Shridharani SM, Rosson GD. Bilateral simultaneous breast reconstruction with SGAP flaps. *Microsurgery*. 2012;32(5):344-350.
 47. Lie KH, Barker AS, Ashton MW. A classification system for partial and complete DIEP flap necrosis based on a review of 17,096 DIEP flaps in 693 articles including analysis of 152 total flap failures. *Plast Reconstr Surg*. 2013;132(6):1401-1408.
 48. Cohen WA, Mundy LR, Ballard TN, et al. The BREAST-Q in surgical research: a review of the literature 2009-2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(2):149-162.
 49. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):345-353.
 50. Pusic AL, Chen CM, Cano S, et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a systematic review of patient-reported outcomes instruments. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(4):823-837; discussion 838.
 51. Dean NR, Crittenden T. A five year experience of measuring clinical effectiveness in a breast reconstruction service using the BREAST-Q patient reported outcomes measure: a cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(11):1469-1477.
 52. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol*. 2016;34(13):1518-1527.
 53. Still J, Law E, Dawson J, Bracci S, Island T, Holtz J. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg*. 1999;42(3):266-274.
 54. Diep GK, Hui JY, Marmor S, et al. Postmastectomy reconstruction outcomes after intraoperative evaluation with indocyanine green angiography versus clinical assessment. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):4080-4085.
 55. Munabi NC, Olorunnipa OB, Goltsman D, Rohde CH, Ascherman JA. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2014;67(4):449-455.
 56. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133(4):448e-454e.
 57. Holm C, Mayr M, Höfer E, Ninkovic M. Perfusion zones of the DIEP flap revisited: a clinical study. *Plast Reconstr Surg*. 2006;117(1):37-43.
 58. Losken A, Zenn MR, Hammel JA, Walsh MW, Carlson GW. Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2012;129(4):618e-624e.
 59. Goral K, Inoue K, Saegusa N, et al. Prediction of skin necrosis after mastectomy for breast cancer using indocyanine green angiography imaging. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2017;5(4):e1321.
 60. Francisco BS, Kerr-Valentic MA, Agarwal JP. Laser-assisted indocyanine green angiography and DIEP breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(3):116e-118e.
 61. Yamaguchi S, De Lorenzi F, Petit JY, et al. The "perfusion map" of the unipedicled TRAM flap to reduce post-operative partial necrosis. *Ann Plast Surg*. 2004;53(3):205-209.
 62. Newman MI, Samson MC. The application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in microsurgical breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg*. 2009;25(1):21-26.
 63. Hara H, Mihara M. Indocyanine green lymphographic and lymphoscintigraphic findings in genital lymphedema-genital pathway score. *Lymphat Res Biol*. 2017;15(4):356-359.
 64. Tashiro K, Yamashita S, Koshima I, Miyamoto S. Visualization of accessory lymphatic pathways in secondary upper extremity lymphedema using indocyanine green lymphography. *Ann Plast Surg*. 2017;79(4):393-396.
 65. Mihara M, Hayashi Y, Hara H, et al. High-accuracy diagnosis and regional classification of lymphedema using indocyanine green fluorescent lymphography after gynecologic cancer treatment. *Ann Plast Surg*. 2014;72(2):204-208.
 66. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal back-flow patterns. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(5):1979-1986.
 67. Beahm EK, Walton RL. The efficacy of bilateral lower abdominal free flaps for unilateral breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(1):41-54.
 68. Bailey SH, Saint-Cyr M, Wong C, et al. The single dominant medial row perforator DIEP flap in breast reconstruction: three-dimensional perforasome and clinical results. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):739-751.
 69. Chen C, Nguyen MD, Bar-Meir E, et al. Effects of vasopressor administration on the outcomes of microsurgical breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2010;65(1):28-31.
 70. Momoh AO, Colakoglu S, Westvik TS, et al. Analysis of complications and patient satisfaction in pedicled transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2012;69(1):19-23.
 71. Crisera CA, Chang EI, Da Lio AL, Festekjian JH, Mehrara BJ. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: is it safe? *Plast Reconstr Surg*. 2011;128(1):32-41.
 72. Damen TH, Mureau MA, Timman R, Rakhorst HA, Hofer SO. The pleasing end result after DIEP flap breast reconstruction: a review of additional operations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2009;62(1):71-76.
 73. Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS, et al. Bilateral breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap: an experience with 280 flaps. *Ann Plast Surg*. 2004;52(3):246-252.

74. Jandali S, Nelson JA, Sonnad SS, et al. Breast reconstruction with free tissue transfer from the abdomen in the morbidly obese. *Plast Reconstr Surg*. 2011;127(6):2206-2213.
75. Ludolph I, Arkudas A, Schmitz M, et al. Cracking the perfusion code!: laser-assisted indocyanine green angiography and combined laser Doppler spectrophotometry for intraoperative evaluation of tissue perfusion in autologous breast reconstruction with DIEP or ms-TRAM flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(10):1382-1388.
76. Nakajima H, Minabe T, Imanishi N. Three-dimensional analysis and classification of arteries in the skin and subcutaneous adipofascial tissue by computer graphics imaging. *Plast Reconstr Surg*. 1998;102(3):748-760.
77. Kimura N, Saitoh M, Okamura T, Hirata Y, Itoh Y, Sumiya N. Concept and anatomical basis of microdissected tailoring method for free flap transfer. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):152-162.
78. Chatterjee A, Krishnan NM, Van Vliet MM, Powell SG, Rosen JM, Ridgway EB. A comparison of free autologous breast reconstruction with and without the use of laser-assisted indocyanine green angiography: a cost-effectiveness analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2013;131(5):693e-701e.
79. Duggal CS, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthet Surg J*. 2014;34(1):61-65.

5.2. ESTUDIO 2

When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography in breast reconstruction?

The Breast

doi: 10.1016/j.breast.2019.07.009.

5.2.1. Metodología

5.2.1.1. Diseño del estudio y criterios de inclusión

Se trata de un estudio descriptivo y observacional en el que se incluyeron de forma prospectiva todos los pacientes intervenidos de reconstrucción mamaria mediante colgajo DIEP microquirúrgico anastomosado a la arteria mamaria interna (AMI) entre Noviembre de 2017 y Enero de 2019 en nuestro centro. Previo a la inclusión de cada paciente en el estudio, se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

Los datos demográficos recogidos de cada paciente fueron los siguientes: edad, índice de masa corporal (IMC), hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, radioterapia previa, hábito tabáquico y número de embarazos previos. Las complicaciones postoperatorias (esteatonecrosis, necrosis cutánea del colgajo, hematoma e infección) fueron registradas durante el seguimiento clínico de las pacientes.

A cada uno de los pacientes incluidos en el estudio se realizaron dos mediciones en dos momentos diferentes de la misma intervención quirúrgica y se compararon entre ellos (datos apareados). Las mediciones y recogida de datos se detallan más adelante en el apartado de procedimiento y valoración de la perfusión.

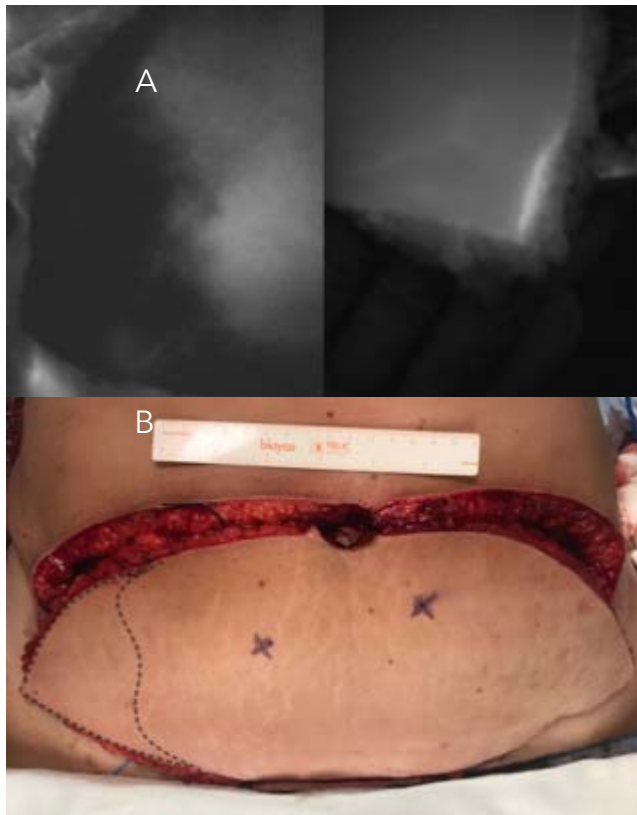
5.2.1.2. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes a los que se realizó reconstrucción mediante colgajo DIEP que estuvieran basados en dos o más perforantes, aquellos en los que por cualquier motivo no se pudiera completar la reconstrucción de forma intraoperatoria con colgajo DIEP o pérdida de seguimiento antes de los 5 meses postoperatorios.

5.2.1.3. Procedimiento y valoración de la perfusión

La perfusión intraoperatoria del colgajo fue evaluada mediante la angiografía con ICG y la cámara PDE. Esta prueba fue valorada por la misma cirujana y se realizó en dos ocasiones en cada uno de los pacientes: una vez que el colgajo quedaba irrigado únicamente por una perforante en la zona donante, se inyectaba de forma endovenosa 1 ml de una solución de ICG de 2.5 mg/ml con agua estéril (ICG-Pulsion, Pulsion Medical System AG, Munich, Germany) y se valoraba la fluorescencia con la cámara de infrarrojos. Aquellas zonas del colgajo que permanecían hipoperfundidas según esta prueba eran marcadas con rotulador estéril. Tras realizar la anastomosis arterial y venosa a los vasos mamilarios internos, y tras un periodo de tiempo de 10 minutos que permita la adaptación hemodinámica del colgajo (64,82,83), se comprobaba que no quedarán restos de fluorescencia de la prueba previa, y se valoraba nuevamente la perfusión del colgajo

siguiendo el mismo procedimiento. Una vez rotuladas las áreas, se realizaron fotografías calibradas con una regla estéril de estas áreas isquémicas en los dos momentos en los que se realizó la angiografía con ICG, es decir, en la zona donante (irrigación a través del pedículo original) y en la zona receptora (irrigación a través de los vasos mamarios internos una vez realizadas las anastomosis) (fotografía 11).



Fotografía 11: A) valoración de la perfusión mediante angiografía con ICG. B) marcaje intraoperatorio de diferenciación área correctamente perfundida vs área sin captación de contraste ICG. Fuente: *elaboración propia con consentimiento de la paciente.*

El tiempo de isquemia, el diámetro y el grosor del colgajo, la localización de la perforante y el impacto de la valoración de la perfusión con el ICG en el diseño final del colgajo fueron registrados durante la cirugía.

5.2.1.4. Procesamiento de datos y análisis estadístico

Una vez finalizada la cirugía, se realizó un cálculo postoperatorio en centímetros cuadrados (cm^2) de las áreas isquémicas de cada uno de los colgajos mediante las fotografías calibradas tomadas durante el acto quirúrgico y un programa informático de análisis de imagen basado en el software de NIH Image (ImageJ 1.52e, Wayne Rasband National Institutes of Health, USA), el cual ha sido ampliamente utilizado en investigación clínica (84-99).

La prueba t de Student para muestras pareadas fue utilizado para comparar las diferencias entre las dos medidas del área isquémica de cada colgajo (variable cuantitativa), según el ICG realizado en la zona donante y en la zona receptora. El análisis se realizó teniendo en cuenta todos los colgajos DIEP, así como teniendo en cuenta los colgajos unilaterales y los bilaterales de forma separada.

Además, se analizó si la localización de la perforante del colgajo, valorada tanto en el eje horizontal (perforante lateral vs medial) como en el vertical, influía en las diferencias del área isquémica entre ambas zonas. Para ello, los datos fueron analizados mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

Los datos demográficos preoperatorios registrados que habían sido considerados en la literatura como factores de riesgo potenciales para complicaciones en la reconstrucción mamaria autóloga (nuliparidad (13,90), obesidad (14,15,91-94), hábito tabáquico (3,14,15,92,93,95), radioterapia previa (15,96-100), diabetes mellitus (94,100), hipertensión (94,100) e hiperlipidemia (94) fueron analizados mediante la prueba U de Mann-Whitney y una regresión lineal múltiple para valorar si existía una asociación entre ellos, de forma individual y combinada, respectivamente, y el que existiera un cambio en el área isquémica entre ambas zonas, la donante y la receptora.

Todos los análisis de datos de este primer estudio fueron realizados a través del programa estadístico IBM SPSS Statistics software, versión 22.0 (SPSS, IBM Corp., Chicago, IL, EE. UU.) y, en todos ellos, las diferencias de *p value* menores de 0.05 fueron consideradas estadísticamente significativas.

5.2.2. Resultados

En total, 46 colgajos DIEP realizados en 41 pacientes consecutivos fueron incluidos en el estudio. De ellos, 26 colgajos fueron inmediatos y 20 diferidos; y 36 colgajos fueron unilaterales y 10 bilaterales. La edad media global fue de 52.9 años (rango 36-68 años) y el IMC de 26.5 (rango 21.1-40.7).

La media del diámetro de la isla cutánea del colgajo en la zona donante abdominal fue de 25.9cm (rango 22-38.2cm) y el grosor en la línea media fue de 3.6cm (rango 2.2-4.9 cm). El tiempo de isquemia medio de los colgajos fue de 56.4 min (rango 48-72 min). El defecto resultante en la zona donante abdominal fue suturado con cierre directo primario en todos los casos.

La media del área isquémica fue de 40.3 cm²según la angiografía con ICG en zona donante y 38 cm² en la zona receptora, siendo la diferencia entre ellas estadísticamente significativa en el la prueba t para muestras pareadas ($p = 0.012$). Otras diferencias entre las áreas isquémicas según el ICG en ambas zonas se recogen en la tabla 7.

En un 82.6% de los casos totales el área isquémica fue la misma en ambas zonas (77.7% de los DIEP unilaterales y 100% de los DIEP bilaterales), tal y como se muestra en la tabla 8. En el resto de los casos en los que sí hubo diferencia entre el área en ambas zonas (8 pacientes, 17.4%, todos ellos DIEP unilaterales), el área correctamente perfundida fue siempre mayor en la zona receptora

e incluía toda el área correctamente perfundida que se había objetivado con el ICG en la zona donante. El área correctamente vascularizada adicional en la zona receptora se localizaba en los bordes del área correctamente perfundida de la zona donante.

	Área isquémica según la angiografía con ICG			
	ZD	ZR	Diferencia	p value
Todos los DIEP (n=46)				
Media cm ² [rango]	40.3 [0-129.8]	38 [0-129.8]	2.3	<u>0.012</u>
Media % [rango]	13.9 [0-42.4]	13.1 [0-42.4]	0.8	<u>0.012</u>
DIEP unilateral (n=36)				
Media cm ² [rango]	50.3 [10-129.8]	47.4 [9-129.8]	2.9	<u>0.011</u>
Media % [rango]	17.2 [3.7-42.4]	16.1 [3.7-42.4]	1.1	<u>0.011</u>
DIEP bilateral (n=10)				
Media cm ² [rango]	4.2 [0-15]	4.2 [0-15]	0	*
Media % [rango]	2.1 [0-6.9]	2.1 [0-6.9]	0	*

Tabla 7. Comparación del área isquémica de los colgajos DIEP según la angiografía intraoperatoria con ICG en la zona donante (ZD) y en la zona receptora (ZR). Las diferencias fueron analizadas mediante la prueba t de Student para muestras pareadas. Los valores relativos de las áreas isquémicas se expresan como porcentajes con respecto al área total de cada colgajo.

Nota: *: el análisis estadístico no fue llevado a cabo puesto que los resultados en ambas zonas fueron idénticos.

Área isquémica según la angiografía ICG						
	ZD		ZR		Diferencia	
	Abs (cm ²)	Relat (%)	Abs (cm ²)	Relat (%)	Abs (cm ²)	Relat (%)
1	105	41.6	97	38.4	8	3.2
2	25.8	9.4	16.6	5.8	9.2	3.6
3	85.8	31.5	75	27.5	10.8	4
4	65.2	27.3	44.1	18.4	21.1	8.9
5	15	6.3	9	3.8	6	2.5
6	115	36.5	98.5	31.2	16.5	5.3
7	45	16.1	18	6.4	27	9.7
8	70	24.1	64	22.1	6	2
TOTAL						
media	65.8	24.1	52.7	19.2	13.1	4.9
[rango]	[15-115]	[6.3-41.6]	[9-98.5]	[3.8-38.4]	[6-27]	[2-9.7]

Tabla 8. Casos con diferencias en el área isquémica entre la zona donante (ZD) y receptora (ZR). Los valores absolutos (abs) se expresan en centímetros cuadrados (cm²) y los valores relativos (relat) se expresan en porcentajes con respecto al área total de cada colgajo.

El área isquémica fue completamente excluida del diseño del colgajo definitivo en todos los casos. Además, en 30 colgajos DIEP unilaterales (83.3%) parte del área correctamente perfundida según el ICG de la zona donante también fue descartada. El área bien perfundida fue conservada por completo en el 100% de los DIEP unilaterales y en el 16.6% de los DIEP unilaterales (6 casos). Las áreas isquémicas de estos 6 casos fueron de más del 30% del área total del colgajo inicial. Sin embargo, el diseño final del colgajo sólo cambió en 2 casos (4.3%) y la diferencia que supuso

este cambio de diseño fue un 4% y 5% del área total del colgajo, respectivamente.

Los resultados del análisis de la localización de la perforante y la valoración de la perfusión en cada una de las zonas se recogen en la tabla 9. La prevalencia y el análisis estadístico de los factores de riesgo de complicaciones en la reconstrucción mamaria autóloga se muestran en la tabla 10.

	Área isquémica		p value
	Sin diferencias	Con diferencias	
Horizontal			<u>0.044</u>
Lateral, n (%)	13 (100%)	0	
Medial, n (%)	15 (65%)	8 (35%)	
Vertical			0.571
1/3 superior, n (%)	18 (75%)	6 (25%)	
1/3 medio, n (%)	10 (83%)	2 (17%)	
1/3 inferior, n	0	0	

Tabla 9. Comparación del área isquémica de los colgajos DIEP unilaterales entre la zona donante y la zona receptora en función de la localización de la perforante en la que se basan. Las diferencias halladas fueron analizadas estadísticamente mediante la prueba de Chi cuadrado de Pearson.

En cuanto a las complicaciones postoperatorias, se registraron 7 casos (15.2%) de esteatonecrosis, 1 caso (2.1%) de necrosis cutánea, 2 casos (4.3%) de infección de herida quirúrgica que fue resuelta con antibioterapia oral y 1 hematoma (2.1%) que requirió drenaje quirúrgico. La media de seguimiento fue de 9 meses (rango de 5 meses a 1 año).

	Total cases (n = 46)		Casos con diferencias (n=8)		U Mann- Whitney	Regresión linear múltiple
	n	%	n	%	p value	p value
Obesidad	12	26.1	2	25	0.970	0.995
Hipertensión	10	21.7	1	12.5	0.627	0.184
Hiperlipidemia	8	17.4	1	12.5	0.765	0.627
Diabetes mellitus	2	4.3	0	0	0.698	0.708
Fumadoras	15	32.6	0	0	<u>0.033</u>	<u>0.039</u>
Nulíparas	6	13	<u>0</u>	<u>0</u>	0.453	0.348
RT previa	21	45.6	4	50	0.894	0.410

Tabla 10. Comparación de las áreas isquémicas según la angiografía con ICG en la zona donante y la zona receptora, en función de los factores de riesgo de complicaciones postoperatorias en la reconstrucción autóloga mamaria. Nota: RT: radioterapia.

Por último, una segunda valoración de la perfusión del colgajo tras la realización de la anastomosis podría ser útil según los resultados del estudio en algunos casos. En primer lugar, en aquellos colgajos unilaterales en los que no hay suficiente tejido correctamente perfundido según el ICG en la zona donante para el volumen objetivo. En algunos casos, esta área correctamente perfundida puede ser mayor tras la realización de la anastomosis, por lo que podría aumentarse el tamaño final del colgajo (en el estudio, 4.3% de los casos). En segundo lugar, también podría ser útil en aquellos casos con tiempos de isquemia significativos de más de 99.5 min o en los casos en los que haya dudas acerca de la calidad de la anastomosis o alguna condición intracolgajo especial. En el

estudio no se encontró beneficio alguno en realizar el ICG de nuevo en la zona receptora para valorar la perfusión del colgajo en todos los DIEP bilaterales o en aquellos casos en los que el volumen correctamente perfundido en la zona donante era suficiente.

5.2.3. Estudio 2

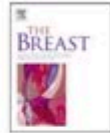
The Breast 47 (2019) 102–108



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst



Original article

When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography in breast reconstruction?

Paloma Malagón-López ^{a,*}, Cristian Carrasco-López ^b, Oihane García-Senosaiain ^b,
Jordi Vilà ^b, María Del-Río ^b, David Priego ^b, Juan F. Julian-Ibáñez ^c,
Carmen Higuera-Suñe ^d

^a Department of Plastic Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^b Department of Plastic Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

^c Chief and Professor of General Surgery Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

^d Chief of Plastic Surgery Department, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 May 2019
Received in revised form
28 July 2019
Accepted 31 July 2019
Available online 5 August 2019

Keywords:
DIEP
Breast reconstruction
Indocyanine green
Free flap
Perfusion
Microsurgery

ABSTRACT

Background: Although the indocyanine green angiography (ICGA) has been used for years in the assessment of Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) perfusion, it has not yet been established when it should be performed during the surgery. The aim of this study is to evaluate whether it is better to perform the test on the donor or recipient sites.

Methods: Intraoperative perfusion of 46 DIEP flaps was assessed twice, on the donor and recipient sites. Differences between both ischemic areas of each flap were statistically analyzed. In addition, perforator location and risk factors were evaluated in order to assess whether they are associated with changes in the perfusion of the flap between both sites.

Results: Differences between ischemic areas on the donor and recipient sites were statistically significant ($p = 0.012$). However, in most cases (82.6%) the ischemic area was the same on both sites, and the final flap design only changed in two cases (4.3%) because of the ICGA findings on the recipient site. Besides, performing the ICGA on the donor site facilitated the identification of the best perfused areas, allowed a better planning of its placement into the recipient site, and also can be useful to choose the best perforator. Bilateral DIEP flap, lateral location of the perforator and tobacco use had a statistically significant association with lower probability to increase the perfusion area between both sites.

Conclusions: several advantages have been found in performing the ICGA on the donor site to assess the perfusion of the DIEP flap.

© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The indocyanine green (ICG) is a tricarboyanine dye that binds strongly to plasma proteins remaining in the intravascular space and emits fluorescent light following excitation with near infrared light [1]. It has been used for years in the evaluation of the vascularization with worthy results in several medical and surgical specialties [2–7]. It is useful in the assessment of the perfusion of the flaps, and it could reduce the skin and fat necrosis [8–11]. However, it has not yet been established when is the best moment

to assess the perfusion of the Deep Inferior Epigastric Perforator (DIEP) flap during the surgery.

The main aim of this study is to compare the perfusion of the flap by ICG angiography (ICGA) on the donor site (before pedicle section) and on the recipient site (after performing the anastomosis) during DIEP flap breast reconstruction surgery, in order to determine the best timing to assess the perfusion of the flap. The secondary objective is to evaluate whether the location of the perforator in the flap and the risk factors for complications in free flaps for breast reconstruction are associated with changes between the perfusion of the flap on the donor and recipient sites.

* Corresponding author. Hospital Germans Trias i Pujol, Canyet, s/n, 08916, Badalona, Barcelona, Spain.
E-mail address: pai.malagon@gmail.com (P. Malagón-López).

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.009>
0960-9776/© 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1.1. Patients and methods

All patients who underwent breast reconstruction by single-perforator DIEP flap anastomosed to the internal mammary artery (IMA) between November 2017 and January 2019 in our institution (Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain) were prospectively included. A written informed consent was obtained from each patient prior surgery. This study was approved by the Ethics Committee of Hospital Germans Trias i Pujol, and it was performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Patient variables collected included age, body mass index (BMI), hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, tobacco use, previous radiotherapy and number of previous pregnancies. Post-operative complications (fat necrosis, skin flap necrosis, hematoma and infection) were registered during the follow-up.

1.2. Surgical procedure and measurement protocol

All surgeries were performed by two teams, one of them harvesting the flap and the other one preparing the internal mammary artery and vein as recipient vessels. The perforator was chosen according to the preoperative computed tomography angiography (CT angiography), hand-held Doppler and intraoperative direct visualization [12–17]. We prefer the larger caliber perforator in the ipsilateral side of the breast for reconstruction, with less intramuscular course according to the CT angiography and the best Doppler signal [18,19]. When there are two or more perforators with similar characteristics, we clamp them alternatively and perform an ICGA for each one in order to assess their capability to perfuse the flap [19].

Intraoperative perfusion of the flap was assessed by laser-assisted indocyanine green angiography (ICGA). The ICGA was performed once the perfusion of the flap was based on only one perforator vessel. A bolus of 1 ml of an ICG solution of 2.5 mg/ml with sterile water was introduced through to peripheral venous line (ICG-Pulsion, Pulsion Medical System AG, Munich, Germany). The perfusion of the flap was assessed by the same surgeon with a near-infrared camera system (PDE Near infrared fluorescence imager C9830, Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan) (Fig. 1). The borders of the areas with no fluorescence or very low fluorescence signal detected (ischemic areas) were marked on the skin

by the surgeon. After the anastomosis to the internal mammary artery and vein, it is verified that there is no residual fluorescence in the flap from the previous ICGA, and then the test was repeated with the same technique. Both times, the ischemic areas were assessed with similar blood pressure and after a stabilization period of 10 min [20–22]. Each ischemic area was intraoperatively photographed with a sterile ruler at the side of the flap to calibrate the photographs, taking care that the flap was flat, and the photograph was taken parallel in order to avoid future measurement mistakes (Fig. 2).

The ischemia time, the diameter of the flap, the location of the perforator, the thickness of the flap and the impact of the perfusion assessment by ICGA on the final flap design were also registered during the surgery. The location of the perforator was measured in both planes, horizontal (medial or lateral) and vertical (upper, middle or lower thirds).

1.3. Data analysis and statistics

The ischemic areas were postoperatively calculated measuring the calibrated photographs by an image analysis program based on the NIH Image software (ImageJ 1.52e, Wayne Rasband National Institutes of Health, USA), which has been widely used in research [23–28]. The paired sample *t*-test was used to compare the differences between both measurements of the ischemic areas of each flap, at the donor and at the recipient sites. The analysis included all the DIEP flaps, the unilateral flaps and the bilateral flaps separately.

In addition, the differences between the ischemic area on the donor and recipient sites depending on the horizontal and vertical location of the perforator in unilateral DIEP flaps, were also analyzed using the Chi-squared test.

The following preoperative demographics were considered as potential risk factors for complications in autologous breast reconstruction: nulliparity [29,30], obesity [31–36], tobacco use [32–35,37,38], previous radiotherapy [35,39–42], diabetes mellitus [36,43], hypertension [36,43] and hyperlipidemia [36]. The Mann-Whitney *U* test and the multiple linear regression were used to determine whether there was an association between the ischemic area variation between both sites and these variables separately and combined, respectively.

Data analysis was performed using IBM SPSS Statistics software.

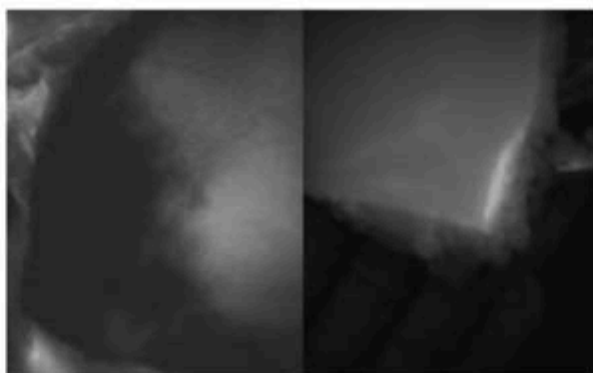


Fig. 1. Assessment of the perfusion of the DIEP flap by near-infrared camera system.

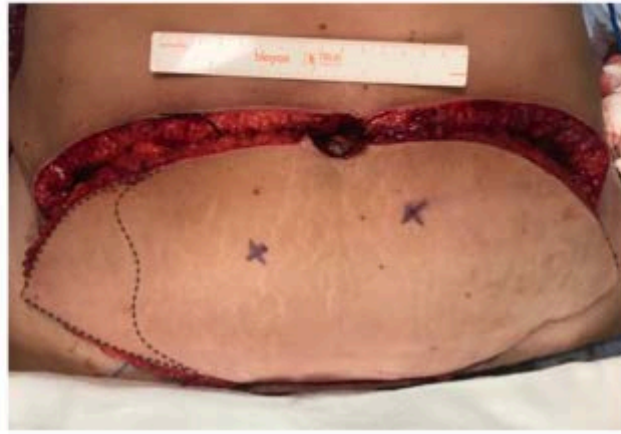


Fig. 2. Intraoperative calibrated photograph of the DIEP flap on the donor site. The crosses mark the two perforators that were assessed by the ICGA. The final flap was based on the left side perforator, and its ischemic area is marked with a discontinued line.

TABLES

version 22.0 (SPSS, Chicago, IL). Differences with *p* value less than 0.05 were considered statistically significant.

2. Results

A total of 46 DIEP flaps in 41 consecutive patients were included (26 immediate and 20 delayed reconstruction; 36 unilateral and 10 bilateral flaps). The overall mean age was 52.9 years (range, 36–68) and the BMI was 26.5 (range, 21.1–40.7).

The mean diameter and midline thickness of the flap were 25.9 cm (range, 22–38.2 cm) and 3.6 cm (range 2.2–4.9 cm), respectively. The mean ischemia time of the flap was 56.4 min (range 48–72 min). All incisions of donor site were closed by primary suture.

The average of ischemic areas on the donor and recipient sites were 40.3 cm² and 38 cm², respectively, and the difference was statistically significant in the paired sample *t*-test (*p* = 0.012). Other differences between the ischemic areas according to the ICGA on both sites are shown in Table 1.

No differences were found between the measures of ischemic areas at both sites in 82.6% of the total cases (77.7% of the unilateral flaps and 100% of the bilateral flaps) (Table 2). In the rest of the cases (8 patients, 17.4%), the areas with fluorescence were larger at the recipient site and included all the well perfused areas according to the ICGA at the donor site. The extra fluorescent area at the recipient site was located at the edges of the well perfused area on the donor site.

The non-perfused areas were completely removed from the final flap in all cases. Besides, part of the well perfused area

according to the ICGA on the donor site was removed in 30 unilateral DIEP flaps (83.3%). Well perfused area was completely included in all bilateral DIEP flaps and in 6 unilateral DIEP flaps (16.6%). The ischemic areas in these 6 cases were over 30% of the total flap. However, the design of the final flap only changed in two cases (4.3%), and the differences in the area were 4% and 5% of the total area of the flap, respectively.

The results of the analysis of the location of the perforator and the perfusion assessment between both sites were shown in Table 3.

The prevalence and the statistical analysis of the risk factors for complications in autologous breast reconstruction were shown in Table 4.

Postoperative complications included 7 cases (15.2%) of fat necrosis, 1 case (2.1%) of skin flap necrosis, 2 cases (4.3%) of infection that were treated with oral antibiotics and 1 hematoma (2.1%) that required surgical revision. The mean follow-up was 9 months (range, 5 months–1 year).

3. Discussion

The ICGA is a useful intraoperative test that have been used for many years in reconstructive surgery. It provides information about the perfusion of the flap; its safety has been demonstrated and there is no significant increase in the surgical time [44–53].

However, there is controversy in the best timing for assessing the perfusion of the flap. In previous published studies, some authors performed the ICGA on the donor site, others after the anastomosis, and other times it is not mentioned when it has been

Table 1

Comparison of the ischemic area of the flaps according to the ICGA on the donor and recipient sites. The differences were analyzed using the paired sample t-test. Relative values of the ischemic areas were expressed as percentage of the total area of each flap. Note: *: the statistical analysis was not carried out because there were no differences between the two samples.

	Ischemic area according to the ICGA			p value
	Donor site	Recipient site	Difference	
All DIEP flaps (n = 46)				
Mean cm ² [range]	40.3 [0–129.8]	38 [0–129.8]	2.3	0.012
Mean % [range]	13.9 [0–42.4]	13.1 [0–42.4]	0.8	0.012
Unilateral DIEP flaps (n = 36)				
Mean cm ² [range]	50.3 [10–129.8]	47.4 [9–129.8]	2.9	0.011
Mean % [range]	17.2% [3.7–42.4]	16.1% [3.7–42.4]	1.1	0.011
Bilateral DIEP flaps (n = 10)				
Mean cm ² [range]	4.2 [0–15]	4.2 [0–15]	0	*
Mean % [range]	2.1% [0–6.9]	2.1% [0–6.9]	0	*

Table 2

Cases with differences in the ischemic areas according to the ICGA on the donor and recipient sites. Relative values of the ischemic areas were expressed as percentage of the total area of each flap.

	Ischemic area according to the ICGA					
	Donor site		Recipient site		Change	
	Absolute (cm ²)	Relative (%)	Absolute (cm ²)	Relative (%)	Absolute (cm ²)	Relative (%)
1	105	41.6	97	38.4	8	3.2
2	25.8	9.4	16.6	5.8	9.2	3.6
3	85.8	31.5	75	27.5	10.8	4
4	65.2	27.3	44.1	18.4	21.1	8.9
5	15	6.3	9	3.8	6	2.5
6	115	36.5	98.5	31.2	16.5	5.3
7	45	16.1	18	6.4	27	9.7
8	70	24.1	64	22.1	6	2
Total						
Mean	65.8	24.1	52.7	19.2	13.1	4.9
[range]	[15–115]	[6.3–41.6]	[9–98.5]	[3.8–38.4]	[6–27]	[2–9.7]

Table 3

Comparison of the ischemic area of unilateral DIEP flaps on the donor and recipient sites depending on the location of the perforator. The differences were analyzed using the Chi-squared test.

	No differences in the ischemic area	Differences in the ischemic area	p value
Horizontal			0.044
Lateral, n (%)	13 (100%)	0	
Medial, n (%)	15 (65%)	8 (35%)	
Vertical			0.571
Upper third, n (%)	18 (75%)	6 (25%)	
Middle third, n (%)	10 (83%)	2 (17%)	
Lower third, n	0	0	

Table 4

Comparison of the ischemic area according to the ICGA on the donor and recipient sites, depending on the risk factors for complications in autologous breast reconstruction.

	Total cases (n = 46)		Cases with differences in the ischemic area between the donor and recipient sites (n = 8)		U Mann-Whitney	Multiple linear regression
	n	%	n	%	p value	p value
Obesity (BMI > 30)	12	26.1	2	25	0.970	0.995
Hypertension	10	21.7	1	12.5	0.627	0.184
Hyperlipidemia	8	17.4	1	12.5	0.765	0.627
Diabetes mellitus	2	4.3	0	0	0.698	0.708
Smokers	15	32.6	0	0	0.033	0.029
Nulliparity	6	13	0	0	0.453	0.348
Previous radiotherapy	21	45.6	4	50	0.894	0.410

performed [8,45,48,54–56]. The main aim of this study is to determine when it is the best intraoperative moment to assess the perfusion of the DIEP flap by the ICGA. For this purpose, the ischemic area according to the ICGA on the donor site (before pedicle section) and on the recipient site (after performing the anastomosis) were compared.

Due to the half-life of the ICG in the plasma is 3–5 min [57,58], it is possible to repeat the ICGA in a short time. In our study, there is a period of 10 min after performing the anastomosis for perfusion stabilization and for complete elimination of the dye of the previous ICGA [20–22].

The results of the study showed that there were statistically significant differences in the ischemic area between performing the ICGA on the donor and recipient sites ($p = 0.012$). However, the mean difference was small (2.3 cm², 0.8% of the flap) and there was no difference between the areas in both sites in most cases (82.6%).

The IMA has higher blood flow than the deep inferior epigastric artery, so it could be expected that the perfusion of the flap on the recipient site must always improve. However, Lorenzetti et al. [59] shown that the flow rate in the IMA decreased after anastomosis in free TRAM flaps, falling to the same level as the donor artery. That means that the flow adapts to the flap not to the recipient artery, as previous studies had also indicated [59,60]. This corresponds with our results: there were no relevant clinical changes in the ischemic areas in most cases.

Besides, it was not necessary to include all the well perfused area in the final design of most unilateral DIEP flaps (83.3%); part of this area was removed in order to improve shape and symmetry. In fact, the final flap design only changed in two cases because of the ICGA findings on the recipient site. The maximum perfused areas were preserved in those two cases because of the body proportions of the patients.

In summary, the differences in the ischemic area between both sites had not enough clinical repercussion in the final flap in most cases, and in addition, several advantages in performing the ICGA on the donor site were found.

First of all, it was easier to identify the best perfused areas at the donor site. When there were differences in the perfused areas between the donor and recipient sites (17.4%), the ischemic area was always smaller at the second site. Therefore, an area that was poorly perfused at the donor site may be considered as well perfused at the recipient site. Although the difference was not excessively large, the new fluorescent area at the recipient site was probably not as properly perfused as the rest of the flap with fluorescence. This increase in the well perfused area according to the ICGA is due mainly to the opening of the choke-vessels, which are mostly located in the subdermal layer [61,62]. The fluorescence can be detected at a maximum of depth of 1–2 cm [63–66], so it is possible to assess the subdermal layer and the superficial choke vessels. However, because of the thickness of the DIEP flap (in our study up to 4.9 cm), deeper layers which are probably more poorly perfused cannot be evaluated by the ICGA. In addition, in most cases there was no need to include all the fluorescent area in the final flap, and therefore the design can be more adjusted to the best perfused area in each flap. For all these reasons, performing the ICGA on the donor site is more reliable to identify the best perfused areas and it is easier to optimize the design of the final flap.

Another advantage of performing the ICGA on the donor site is that it is also useful to choose the best perforator vessel [8,66,67]. It is not unusual to find two or more adequate perforators in the preoperative CT angiography or during the surgery. In those cases in which there are doubts about which perforator to choose because of their similar characteristics, performing the ICGA on the donor site allows assessing which one provides better perfusion for the flap.

Furthermore, we found that it is more effective to perform the ICGA on the donor site, due to the possibility to design the flap in advance and to take into account its size and shape before the anastomosis. It allows a better planning of the placement and adaptation to the recipient site.

For all these reasons, the authors consider that in order to assess the perfusion of the DIEP flap, it is better to perform the ICGA on the donor site. A second assessment on the recipient site may be useful when a unilateral DIEP flap has not enough well perfused area according to the ICGA on the donor site; if there is a decrease in the ischemic area, it will be possible to include more volume to the final flap (4.3% of the cases in our study). We did not find benefit in performing the test again on the recipient site in unilateral DIEP flaps that have enough perfused area at the donor site or in bilateral DIEP flaps.

The second objective of the study was to assess the potential causes of the occasional change of the ischemic area according to the ICGA on the donor and recipient sites. For this purpose, the location of the perforator and the risk factors were analyzed.

The location of the perforator vessel in the flap was assessed horizontally and vertically. According to our results, perforators located in the central zone of the flap (medial perforators in the middle vertical third) have more tendency to have less ischemic area after the anastomosis to the IMA. The results were statistically significant for the medial perforator-based flap ($p = 0.044$). That is in accordance to an anatomical cadaver study that showed that the vascularity of lateral row-based perforator flaps rarely cross midline, probably due to a higher number of choke vessels needed to cross the midline, compared with a medial perforator-based flap [61].

The risk factors of perfusion-related complications were also analyzed. The relative prevalence of most of them (obesity, hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus, nulliparity and tobacco use) was lower in the 8 patients with differences between the ischemic areas according to the ICGA on the donor and recipient sites (Table 4). The largest differences were found in relation to tobacco use and nulliparity.

Many studies have suggested a correlation between cigarette smoking and vascular complications [32,68–72]. Tobacco induces oxidative stress and development and progression of atherosclerosis, which causes endothelial dysfunction [73–78]. In addition, nicotine inhibits capillary blood flow through its direct cutaneous vasoconstrictive effect [68] and the sympathetic nervous system activation [79,80]. It also induces vasoconstriction by stimulating the activity of the thromboxane A₂ [81, 82], and interfering with production of prostaglandin I₂, a potent vasodilator [79]. Moreover, it is also thought that may play a role in fibrosis and calcification in the media of the vessel wall [83].

In our study there was a statistically significant association between non-smoking and higher probability to improve the perfused area of the flap after the anastomosis to the IMA, in both the Mann-Whitney *U* test and multiple linear regression (Table 4). The previously commented negative effects of smoking in the microvascular circulation and the dysfunction in the choke vessels of the flap could explain these results.

Nulliparity had also been described as a risk factor for complications in DIEP flaps for breast reconstruction [30], as partial fat necrosis [29]. During pregnancy the growth of the intraabdominal volume causes progressive stretching and expansion of the abdominal wall. It is thought that it causes reorganization in arterial and venous hemodynamics, the perfusion via perforators increases and new connections between adjacent perforasomes are created by activation of the linking vessels. The final consequence is a change in the pattern of perforators and angiosomes becoming both larger in women with previous pregnancies than nulliparous

ones [30,84]. That means that previous pregnancies may be associated to an improvement in the perfused area of the flap. In our study, although there was a tendency for nulliparous to have less probability of improving the perfusion of the flap after the anastomosis (13% vs 0%), the results were not statistically significant (Table 4). Further studies with larger sample sizes are required to confirm this possible association.

A limitation of our study was the ischemia time. It was demonstrated that ischemia time longer than 99.5 min increases postoperative perfusion-related complications risk as fat necrosis [85]. Our results were limited to a shorter ischemia time (mean 56.4 min, range 48–72 min) and then, further studies assessing if there are differences between the flap perfusion on both sites with longer ischemia time are needed.

4. Conclusions

Differences between ischemic areas according to the ICGA on the donor and recipient sites were statistically significant ($p = 0.012$). However, in most cases (82.6%) these areas did not change between both sites. Moreover, it was not necessary to include all the well perfused area in the final flap of most unilateral DIEP flaps (83.3%), and the flap design changed only in two of the total cases (4.3%) because of the ICGA findings on the recipient site.

Performing the ICGA on the donor site facilitates the identification of the best perfused areas of the flap and it also can be useful to choose the best perforator. Besides, knowing the flap design in advance allows a better planning and management of its placement and adaptation into the recipient site before the anastomosis. The authors conclude that it is better to assess the perfusion of the DIEP flap by performing the ICGA on the donor site.

A second assessment on the recipient site may be useful when a unilateral DIEP flap has not enough well perfused area at the donor site; if there is a decrease in the ischemic area, it will be useful to include more volume to the final flap (4.3% of the cases in our study). We did not find benefit in performing the test again on the recipient site in bilateral DIEP flaps or when there is enough perfused area in unilateral DIEP flaps according to the ICGA on the donor site.

Finally, the results of the study also showed that bilateral DIEP flaps, location of the perforator (lateral vs medial) and tobacco use had a statistically significant association with lower probability to increase the perfusion area between both sites.

Conflict of interest statement

The authors have no declarations of interest. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Ethics committee

This study was approved by the Ethics Committee of Hospital Germans Trias i Pujol, and it was performed in accordance with the Declaration of Helsinki. A written informed consent was obtained from each patient prior surgery.

Declarations of interest

None.

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Acknowledgments

This article was realized in the Ph.D. Medicine Program of Universitat Autònoma de Barcelona (UAB).

References

- [1] Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine green: historical context, current applications, and future considerations. *Surg Innov* 2016;23:166–75.
- [2] Kovac N, Peric M. Liver function assessment by indocyanine green plasma disappearance rate in patients with intraabdominal hypertension after “non-laparatic” abdominal surgery. *Curr Med Res Opin* 2018;28:1–6.
- [3] Palme C, Romano V, Brunner M, Vasciguerra R, Kaye SB, Steger B. Functional staging of corneal neovascularization using fluorescein and indocyanine green angiography. *Transl Vis Sci Technol* 2018;7:135.
- [4] Shah KJ, Cohen-Gadol AA. The Application of FLOW 800 ICG videoangiography color maps for neurovascular surgery and intraoperative decision making. *World Neurosurg* 2019;122:e185–97.
- [5] Yohyama J, Ishibashi K, Shiramizu H, Ohba S. Impact of endoscopic indocyanine green fluorescence imaging on superselective intra-arterial chemotherapy for recurrent cancer of the skull base. *Anticancer Res* 2016;36:3419–24.
- [6] Mücke T, Wolff C, Fichter AM, von Düring M, Kanatas A, Ritschl LM. Detection of thrombosis in microvessels with indocyanine green videoangiography. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2018;56:678–83.
- [7] Muhammad S, Niemela M, Lehecka M. Utility of video indocyanine angiography to detect the cortical entry point of a draining vein with a superficial vein during arteriovenous malformation surgery. *World Neurosurg* 2019;122:428.
- [8] Francisco BS, Kerr-Valeant MA, Agarwal JP. Laser-assisted indocyanine green angiography and DIEP breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2010;125:116–8e.
- [9] Still J, Law E, Dawson J, et al. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg* 1999;42:266–74.
- [10] Diep GK, Hui JY, Marmor S, et al. Postmastectomy reconstruction outcomes after intraoperative evaluation with indocyanine green angiography versus clinical assessment. *Ann Surg Oncol* 2016;23:4080–5.
- [11] Malagín-López P, Villá J, Carrasco-López C, et al. Intraoperative indocyanine green angiography for fat necrosis reduction in the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap. *Aesthet Surg J* 2019;39:45–54.
- [12] Teunis T, Heerma van Voss MB, Kon M, van Maalik JF. CT-angiography prior to DIEP flap breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Microsurg* 2013;33:496–502.
- [13] Rozen W, Ashbin M, Stella D, et al. The accuracy of computed tomographic angiography for mapping the perforators of the DIEA: a cadaveric study. *Plast Reconstr Surg* 2008;122:363–9.
- [14] Casey 3rd WJ, Chew RT, Rebecca AM, et al. Advantages of preoperative computed tomography in deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1148–55.
- [15] Massa J, Kosutic D, Clavero JA, Larranaga J, Vives I, Pons G. Preoperative computed tomographic angiogram for deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2013;26:21–8.
- [16] Klasson S, Swensson H, Malm K, Wasellius J, Welander P. Preoperative CT angiography versus Doppler ultrasound mapping of abdominal perforator in DIEP breast reconstructions: a randomized prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68:782–6.
- [17] Keys KA, Louie O, Said HR, Neligan PC, Mathes DW. Clinical utility of CT angiography in DIEP breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:e61–5.
- [18] Heimb A, Teotia SS, Zhu H, Haddock NT. Optimizing perforator selection: a multivariable analysis of predictors for fat necrosis and abdominal morbidity in DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2018;142:583–92.
- [19] Lundberg J, Mark H. Avoidance of complications after the use of deep inferior epigastric perforator flaps for reconstruction of the breast. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2006;40:79–81.
- [20] Ulusal BG, Cheng MB, Wei FC, Ho-Ajose M, Song D. Breast reconstruction using the entire transverse abdominal adipocutaneous flap based on unilateral superficial or deep inferior epigastric vessels. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:1395–403.
- [21] Holm C, Mayr M, Hoffer E, Ninkovic M. Perfusion zones of the DIEP flap revisited: a clinical study. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:37–43.
- [22] Tollan CJ, McLaren WM, Mackay IR. Determining reactive hyperaemia time in DIEP after temporary occlusion to allow the intraoperative comparison of vascular territories. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2012;65:161–2.
- [23] Rajwa B, McNally HA, Vaidharajan P, Sturgis J, Robinson JP. AFM/CLSM data visualization and comparison using an open-source toolkit. *Microsc Res Tech* 2004;64:176–84.
- [24] Roeden CT, Elceiri KW. Visualization approaches for multidimensional biological image data. *Biotechniques* 2007;43:31–6.
- [25] Burger W, Burge M. Digital image processing: an algorithmic approach using java. first ed. New York: Springer; 2008. p. 27–35.

- [26] Girsh V, Vijayarajakumari A. Affordable image analysis using NDI Image/Image-Indian J Cancer 2004;41:47.
- [27] Eklert K, Roeden C. Tools for visualizing multidimensional images from living specimens. Photochem Photobiol 2005;81:1116–22.
- [28] Barbrales D, Padua A, York G, MacFall J. Creation of DICOM-aware applications using ImageJ. J Digit Imaging 2005;18:91–9.
- [29] Santanello F, Longo B, Cagli R, Pugliese P, Sorotos M, Paulini G. Predictive and protective factors for partial necrosis in DIEP flap breast reconstruction: does multiparity bias flap viability? Ann Plast Surg 2015;74:47–51.
- [30] Umalovych D, Gallego CH, Aleskog H, Rodriguez-Lorenzo A, Mani M. Predictors of reoperation in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg Glob Open 2016;4:1016.
- [31] Harwright JB, Davila AA, Hirsch KM, et al. The differential effect of BMI on prosthetic versus autogenous breast reconstruction: a multivariate analysis of 12,986 patients. Breast 2013;22:938–45.
- [32] Chang EI, Chang EI, Soto-Miranda MA, et al. Evolution of bilateral free flap breast reconstruction over 10 years: optimizing outcomes and comparison to unilateral reconstruction. Plast Reconstr Surg 2015;135:946e–53e.
- [33] Sodenstuecker K, Mueller B, Mahajan AL, Rehrath P, Behrendt P, Andree C. Morbidity of microsurgical breast reconstruction in patients with comorbid conditions. Plast Reconstr Surg 2011;127:1086–92.
- [34] Selber JC, Iwachi JE, Vega SJ, et al. Risk factors and complications in free TRAM flap breast reconstruction. Ann Plast Surg 2006;56:492–7.
- [35] Thorarinnsson A, Frøyd V, Köby L, Laldén M, Elander A, Mark H. Patient determinants at a preoperative risk factors for postoperative complications of breast reconstruction. Gland Surg 2017;6:355–67.
- [36] Fischer JP, Sieber B, Nelson JA, et al. Comprehensive outcome and cost analysis of free tissue transfer for breast reconstruction: an experience with 1303 flaps. Plast Reconstr Surg 2013;131:195–203.
- [37] Boss DJ, DeBats III, Boeckx WD, et al. Risk factors and blood flow in the free transverse rectus abdominis (TRAM) flap: smoking and high flap weight impair the free TRAM flap microcirculation. Ann Plast Surg 2007;59:364–71.
- [38] Gál PS, Hunt JP, Goetra AK, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2004;113:1153–60.
- [39] Las DE, de Jong T, Zuidam JM, Verweij NM, Hovius SE, Mureau MA. Identification of independent risk factors for flap failure: a retrospective analysis of 1530 free flaps for breast, head and neck and extremity reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2016;69:894–906.
- [40] Knoll SS, Schusterman MA, Keene GP, et al. Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previously irradiated patients. Plast Reconstr Surg 1994;93:460–9.
- [41] Williams JK, Botwick 3rd J, Bried JT, et al. TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. Ann Surg 1995;221:756–64.
- [42] Rozee WM, Ashton MW. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. Gland Surg 2012;1:119–27.
- [43] Holder SO, Darnen TH, Mureau MA, Rahbort HA, Roche NA. A critical review of 23 perioperative complications in 175 free deep inferior epigastric perforator flap breast 24 reconstructions. Ann Plast Surg 2007;59:137–42.
- [44] Bigdeli AK, Gazvakan E, Schmidt VJ, et al. Indocyanine green fluorescence for free-flap perfusion imaging revisited: advanced decision making by virtual perfusion reality in visionless fusion imaging angiography. Surg Innov 2016;23:249–60.
- [45] Mothes H, Döncke T, Friedel R, Simon M, Markgraf E, Bach O. Indocyanine-green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. J Trauma 2004;57:1018–24.
- [46] Masui A, Lee BT, Winer BJ, Laurence RG, Frangioni JV. Quantitative assessment of perfusion and vascular compromise in perforator flaps using a near-infrared fluorescence-guided imaging system. Plast Reconstr Surg 2009;124:451–60.
- [47] Boelhrer G, Taeger CD, Ludolph I, Horch RE, Beier JP. Intraoperative flap design using ICG monitoring of a conjoined fabricated anterolateral thigh/tensor fasciae latae perforator flap in a case of extensive soft tissue reconstruction at the lower extremity. Microsurgery 2016;36:684–8.
- [48] Komorowska-Timek E, Gurtner GC. Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2010;125:1065–73.
- [49] Gohlke-Ross M, Yamuzi LA, Cragostas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. Ophthalmology 1994;101:529–33.
- [50] Woodard CR, Most SP. Intraoperative angiography using laser-assisted indocyanine green imaging to map perfusion of forehead flaps. Arch Facial Plast Surg 2012;14:263–9.
- [51] Burnier P, Niddam J, Bose R, et al. Indocyanine green applications in plastic surgery: a review of the literature. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2017;70:814–27.
- [52] Hittler M, Czacowski B, Hamou C, Righini C, Bettega G. Indocyanine green fluorescence angiography for free flap monitoring: a pilot study. J Cranio-Maxillo-Fac Surg 2016;44:1833–41.
- [53] Griffiths M, Char MP, Koren WM. Indocyanine green-based fluorescent angiography in breast reconstruction. Gland Surg 2016;5:133–49.
- [54] Prestana J-A, Coan B, Erdmann D, et al. Early experience with fluorescent angiography in free-tissue transfer reconstruction. Plast Reconstr Surg 2009;123:1239–44.
- [55] Holm C, Mayr M, Hoffer E, et al. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microprobe-integrated near-infrared angiography: a preliminary study. Microsurgery 2009;29:509–14.
- [56] Locken A, Zenn MR, Hammel JA, et al. Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2012;129:618e–624e.
- [57] Shiffman MA. Breast reconstruction: art, science, and new clinical techniques. first ed. Switzerland: Springer; 2016. p. 209–10.
- [58] Casey 3rd WJ, Connolly KA, Nandi A, Rebecca AM, Perdakis C, Smith AA. Indocyanine green laser angiography improves deep inferior epigastric perforator flap outcomes following abdominal suction lipectomy. Plast Reconstr Surg 2015;135:491e–7e.
- [59] Lorenzetti F, Koskikallio H, von Smitten K, Aho-Seljaavaara S. Intraoperative evaluation of blood flow in the internal mammary or thoracoacromial artery as a recipient vessel for a free TRAM flap. Ann Plast Surg 2001;46:590–3.
- [60] Lorenzetti F, Suominen S, Tuukkanen E, et al. Evaluation of blood flow in free microvascular flaps. J Reconstr Microsurg 2001;17:163–7.
- [61] Wong C, Saint-Cyr M, Mojallal A, et al. Perforator anatomy of the DIEP flap: vascular anatomy of the lateral versus medial row perforators and clinical implications. Plast Reconstr Surg 2010;125:772–82.
- [62] Moon HK, Taylor GI. The vascular anatomy of rectus abdominis musculo-cutaneous flap based on the deep superior epigastric system. Plast Reconstr Surg 1988;82:815–32.
- [63] Wu C, Kim S, Hakoverson EG. Laser-assisted indocyanine green angiography: a critical appraisal. Ann Plast Surg 2011;70:613–9.
- [64] Anzai R, Morimoto Y, Masamoto K, et al. Detection of skin perforators by indocyanine green fluorescence nearly infrared angiography. Plast Reconstr Surg 2008;122:1062–7.
- [65] Grischke EM, Röhm C, Hahn M, Helms G, Brucker S, Wallwiener D. ICG fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial. Geburtshilfe Frauenheilkd 2015;75:935–40.
- [66] Onoda S, Arumi S, Hasegawa K, Kimata Y. Preoperative identification of perforator vessels by combining MDC2, Doppler flowmetry, and ICG fluorescent angiography. Microsurgery 2013;33:265–9.
- [67] Seiko O, Meisen T, Ryoja Na, Satoshi K, Ikuo H, Yuzuru K. Effectiveness of 'indocyanine green dye clamp test' in selecting perforators for muscle-sparing-transverse rectus abdominis myocutaneous flaps in breast reconstruction. J Reconstr Microsurg Open 2017;2:e126–31.
- [68] Pluys L, Panoulleers M, Garrido L, et al. Smoking and plastic surgery, part II. Clinical implications: a systematic review with meta-analysis. Ann Chir Plast Esthet 2015;60:15–19.
- [69] Chang LD, Buncke G, Szekas S, Buncke HJ. Cigarette smoking, plastic surgery, and microsurgery. J Reconstr Microsurg 1996;12:467–74.
- [70] Chang DW, Reece GP, Wang B, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. Plast Reconstr Surg 2000;105:2374–80.
- [71] Rinker B. The evils of nicotine: an evidence-based guide to smoking and plastic surgery. Ann Plast Surg 2013;70:599–605.
- [72] Krueger JK, Rohrich RP. Clearing the smoke: the scientific rationale for tobacco abstinence with plastic surgery. Plast Reconstr Surg 2001;108:1063–73.
- [73] Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Am Med Assoc 1998;279:119–24.
- [74] Armani C, Landini Jr L, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. Curr Pharmaceut Des 2009;15:1038–53.
- [75] Kakra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. J Cell Physiol 1994;160:154–62.
- [76] Ozkan S, Akay TH, Gültürkin B, et al. Atherosclerosis of radial and internal thoracic arteries used in coronary bypass: atherosclerosis in arterial grafts. J Card Surg 2007;22:385–9.
- [77] Müller-Schweinitzer E, Müller SE, Reineke DC, et al. Reactive oxygen species mediate functional differences in human radial and internal thoracic arteries from smokers. J Vasc Surg 2010;51:438–44.
- [78] Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. J Am Coll Surg 2012;215:418–26.
- [79] So C. Actions of nicotine and smoking on circulation. Pharma 1982;17:129.
- [80] Araco A, Gravano G, Sorge R, Araco F, Delogo D, Cervelli V. Wound infections in aesthetic abdominoplasties: the role of smoking. Plast Reconstr Surg 2008;121:3056–10e.
- [81] Wennmalm A. Effects of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. Surgery 1986;100:836.
- [82] Leloux S, Threlfall L, Valeri CR, et al. Nicotine stimulates pulmonary parasympathetic thromboxane synthesis. Surgery 1986;100:836–40.
- [83] Astrup P, Kjeldsen K. Model studies linking carbon monoxide or nicotine to atherosclerosis in cardiovascular diseases. Prev Med 1979;8:295.
- [84] Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, et al. The perforator theory: vascular anatomy and clinical implications. Plast Reconstr Surg 2009;124:1529–44.
- [85] Lee KT, Lee JE, Nam SJ, Mun GH. Ischaemic time and fat necrosis in breast reconstruction with a free deep inferior epigastric perforator flap. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2013;66:174–81.



6

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

El uso del contraste verde de indocianina en microcirugía es cada vez más frecuente. Al administrarlo de forma endovenosa, aporta información intraoperatoria muy útil acerca de la perfusión de la isla cutánea de los colgajos (59,60), pudiendo predecir así la necrosis cutánea postoperatoria (61-69).

La innovación de esta investigación se basa en la valoración y estudio de dos aspectos que hasta ahora no habían sido contemplados en la literatura con respecto a la utilización del ICG en la reconstrucción mamaria microquirúrgica con colgajo DIEP. El estudio 1 es el primer estudio publicado que demuestra de forma estadísticamente significativa que el uso intraoperatorio del ICG reduce de forma específica la esteatonecrosis en el colgajo DIEP microquirúrgico para reconstrucción mamaria oncológica. Además, por primera vez se plantea un estudio en el que se analizan los cambios de perfusión que tienen lugar en el colgajo antes y después de la anastomosis microquirúrgica para valorar en qué momento intraoperatorio la angiografía con ICG tiene mayor

rendimiento clínico en la evaluación de la perfusión del colgajo DIEP.

Los resultados que se han obtenido muestran que con el uso del ICG es posible disminuir tanto la incidencia como el grado de esteatonecrosis en el colgajo DIEP para la reconstrucción mamaria, siendo esta reducción de algo más de la mitad y con resultados estadísticamente significativos (59.5% vs 29%, $p = 0.021$). Como consecuencia, la necesidad de realizar tratamientos quirúrgicos secundarios en este tipo de reconstrucciones también se ve considerablemente reducida (45.9% vs 20.8%, $p = 0.046$), y en última instancia, mejora la satisfacción y la calidad de vida de las pacientes, tal y como señalan los resultados obtenidos en el cuestionario BREAST-Q del estudio.

6.1. Diagnóstico y clasificación de la esteatonecrosis

Uno de los principales retos en la realización del estudio 1 fue en relación con el diagnóstico de esteatonecrosis. Existe un amplio rango de definiciones y clasificaciones de esta complicación, teniendo en cuenta la proporción entre el volumen de la esteatonecrosis y el volumen total del colgajo (29,30), el tamaño absoluto (6, 20, 31-33), o en función de las cirugías secundarias que son precisadas para su tratamiento (34).

Ninguna de estas clasificaciones ha sido universalmente aceptada como la clasificación de referencia de la esteatonecrosis. Además, la exploración física posee un cierto grado de subjetividad a la

hora de establecer si la esteatonecrosis es "grande" o "pequeña", y no siempre es fácil identificar pequeñas esteatonecrosis, especialmente si están en las zonas más profundas o en colgajos de mayor tamaño. Por estas razones, se ha considerado importante complementar la exploración física con pruebas de imagen, en este caso, los ultrasonidos (6,7). La escala de clasificación de esteatonecrosis que se empleó en este estudio posee una consistencia científica elevada puesto que está basada en un meta-análisis y emplea criterios objetivos (proporción entre el volumen de la esteatonecrosis y el volumen total del colgajo, así como el tipo de tratamiento quirúrgico que requiere). El porcentaje del área sobre el colgajo es un criterio que presenta mayor impacto clínico que el área total de la esteatonecrosis, ya que el tamaño del colgajo empleado en la reconstrucción mamaria es ampliamente variable y, en consecuencia, la proporción volumétrica tendrá mayor valor a la hora de evaluar los resultados cosméticos de la reconstrucción y el tratamiento definitivo de la esteatonecrosis.

Según el sistema de clasificación de esteatonecrosis empleado en este estudio (35), los grados IV y V pueden ser considerados como fallo de la reconstrucción (parcial o total, respectivamente) y requieren de otras reconstrucciones adicionales para alcanzar un resultado de la reconstrucción definitiva aceptable, ya sea segundos colgajos, prótesis o expansor según las características específicas e individuales de cada caso. Los grados de esteatonecrosis III también suelen requerir reconstrucciones quirúrgicas adicionales para un resultado satisfactorio; sin embargo, no siempre es necesario realizar un injerto de tejido

graso como se propone en esta clasificación: en casos seleccionados, tras la exéresis del tejido de esteatonecrosis, se puede realizar un cierre directo del defecto y realizar una reducción mamaria contralateral para buscar la simetrización mamaria, siendo excelentes los resultados potenciales de este procedimiento. En los casos de esteatonecrosis de grado I, el manejo es conservador (35); sin embargo, en nuestro centro consideramos que algunos de los casos de grado II también pueden manejarse de forma conservadora si no hay sintomatología ni otras complicaciones asociadas y el resultado estético es adecuado.

En este estudio fueron identificados dos casos de esteatonecrosis de grado V. Siguiendo la clasificación que se ha tomado como referencia, el grado V puede ser considerado como fallo total del colgajo, y por tanto de la reconstrucción. Uno de los criterios de exclusión en nuestro estudio fue el fallo completo del colgajo como consecuencia de una trombosis inmediata de las anastomosis. Sin embargo, en estos dos casos señalados de esteatonecrosis grado V, esta complicación se produjo en la tercera semana del postoperatorio, por lo que no fueron excluidos del estudio.

6.2. Capacidad de valoración de la perfusión de los tejidos en profundidad con la angiografía con ICG

Otro aspecto relevante que se debe tener en cuenta es la capacidad limitada de la angiografía con ICG de valorar la

perfusión de los tejidos en profundidad (límite de hasta 2 cm). Como ya se ha mencionado previamente, esta prueba proporciona información acerca de la perfusión de la parte más superficial de los colgajos que se evalúan, con mayor detalle y precisión que con la exploración clínica aislada (101). En aquellos colgajos que presenten un grosor máximo de hasta 1-2 cm, la angiografía con ICG será capaz de valorar todo el espesor del colgajo. En aquellos colgajos con un grosor mayor, que es lo habitual de los colgajos DIEP en nuestro entorno tal y como se muestra en el estudio 2 (grosor medio 3.6cm, rango de 2.2 a 4.9cm), el ICG sólo valorará la parte más superficial del colgajo. Sin embargo, también se debe tener en cuenta la distribución y recorrido anatómico tridimensional de la perforante y la perfusión del colgajo DIEP, descrita por Nakajima et al ya en 1998 y detallada más adelante por otros autores: habitualmente la perforante, tras atravesar la fascia muscular, asciende de forma perpendicular hacia la superficie por el plano subcutáneo, se divide en el tejido adipofascial superficial y recorre la superficie del colgajo de forma paralela y cerca del plano subdérmico, por lo que puede ser fácilmente valorada por el ICG (102,103). De esta manera, se puede deducir que aquellas áreas que el ICG considera que no están perfundidas en la superficie, muy probablemente tampoco lo estén en los planos subcutáneos más profundos. Por tanto, el ICG es muy útil a la hora de diseñar el colgajo definitivo con mayor precisión, siendo especialmente relevante al identificar pequeñas zonas del DIEP cuya perfusión es subóptima pero que clínicamente hubieran pasado desapercibidas durante la cirugía. La angiografía intraoperatoria con ICG se puede realizar en un tiempo breve

(menor a 5 minutos en la mayoría de los casos) y el precio del contraste no es elevado. Con esta prueba es posible reducir la esteatonecrosis y las consecuencias que esta complicación asocia (infecciones, prescripción de antibióticos y/o analgésicos, reintervenciones quirúrgicas, ingresos hospitalarios, entre otras), y que por tanto, puede reducir los costes del postoperatorio de la reconstrucción mamaria, tanto directos como indirectos. De hecho, en la literatura podemos encontrar varios artículos publicados que han demostrado que el uso del ICG es coste-efectivo en la reconstrucción mamaria (104,105).

6.3. Controversias con respecto al momento del uso del ICG y resultados del estudio

Por otro lado, a pesar de que la angiografía ICG es una prueba de imagen muy útil, que proporciona información acerca de la perfusión de los colgajos de forma dinámica e inmediata, y que ha demostrado su seguridad farmacológica y que no aumenta el tiempo quirúrgico de forma significativa (54-59,74), todavía existen algunos aspectos a aclarar en cuanto a su uso en cirugía reconstructiva.

Existe una cierta controversia en cuanto a en qué momento a lo largo de la cirugía es mejor valorar la perfusión del colgajo. Al revisar la literatura, algunos autores declaran realizar la prueba de imagen en la zona donante, otros después de la anastomosis a los vasos receptores, es decir, en la zona receptora, y otros autores no especifican en qué momento realizan la prueba (54,65,67,74-76).

Sin embargo, estas elecciones parece que se basan en la experiencia y preferencia del cirujano, y no en estudios contrastados y publicados. Es por ello por lo que se diseñó el segundo estudio de este trabajo, cuyo objetivo principal es comparar los resultados de la angiografía con ICG en la zona donante abdominal cuando el colgajo DIEP aun esta perfundido por el pedículo original, y en la zona receptora mamaria tras la anastomosis a los vasos mamarios internos. Debido a que se emplean una dosis de ICG muy inferiores a la dosis tóxica y que su vida media en el plasma sanguíneo es de 3-5 min (50,51), es posible repetir la prueba en un corto periodo de tiempo.

Los resultados de este segundo estudio muestran que, en todos los casos incluidos, el área correctamente perfundida fue igual o mayor tras la realización de la anastomosis. Además, estas diferencias entre la zona donante y la receptora fueron estadísticamente significativas ($p = 0.012$).

6.3.1. Adaptación del flujo arterial

Debido a que la arteria mamaria interna (arteria receptora del colgajo) presenta un flujo sanguíneo mayor que la arteria epigástrica inferior profunda (pedículo original del DIEP), cabría esperar que la perfusión del colgajo fuera superior en la zona receptora en todos los casos. Sin embargo, Lorenzetti *et al* ya mostraron que el flujo de la arteria mamaria interna disminuye tras realizar la anastomosis en los colgajos TRAM libres, disminuyendo hasta prácticamente el mismo nivel que el flujo de la arteria donante (106). Es decir, el flujo sanguíneo resultante tras una

anastomosis se adapta al colgajo, tal y como se ha demostrado en estudios previos (106,107). Esta adaptación del flujo concuerda con los resultados obtenidos en el estudio 2: en la mayoría de los casos no existen grandes cambios clínicamente significativos en la parte del colgajo no perfundida.

6.3.2. Diseño y área final del colgajo DIEP

Además, el estudio mostró que no es necesario incluir por completo el área correctamente perfundida en el diseño final del colgajo en la mayoría de los DIEP unilaterales (83.3%); parte de estas zonas correctamente perfundidas se recorta para dar forma al colgajo y mejorar la simetría, el contorno y el resultado final. De hecho, el diseño final del colgajo sólo se vio modificado en 2 casos como consecuencia de los hallazgos de la angiografía con ICG en la zona receptora. En estos dos casos, se conservó por completo la parte perfundida del colgajo en la zona receptora ya que, debido a las proporciones anatómicas de estas pacientes, se precisaron colgajos muy voluminosos.

6.3.3. Ventajas de realizar la angiografía con ICG en la zona donante

Por otro lado, múltiples ventajas fueron encontradas en realizar la prueba de imagen con ICG antes de la anastomosis, es decir, en la zona donante.

En primer lugar, fue más fácil identificar las áreas que mejor estaban perfundidas cuando la prueba se realizaba en la zona

donante, ya que es en ese momento cuando se valorar el perforasoma original de la perforante sobre la que se basará el colgajo. En aquellos casos en los que el área que capta ICG es mayor tras la anastomosis, la perfusión de esta nueva área del colgajo dependerá de los vasos de choque y, por tanto, su perfusión no será tan elevada como la incluida en el perforasoma inicial.

Además, con la angiografía con ICG es posible valorar la perfusión del colgajo de forma cualitativa, es decir considerar que una zona del colgajo "está perfundida" o "no está perfundida", en función de si esta zona capta o no contraste. Sin embargo, una vez descartadas las áreas que están completamente isquémicas, en la práctica clínica tiene gran utilidad diferenciar aquellas áreas del colgajo que están mejor perfundidas de las que no lo están tanto. Esta distinción más al detalle también es posible realizarla con el uso del ICG, ya que hay zonas que captan más fluorescencia que otras, es decir, que están relativamente mejor perfundidas. De esta forma, a la hora de diseñar un colgajo, se podrá centrar en aquellas zonas que presenten mejor perfusión y disminuir así complicaciones postoperatorias, como la esteatonecrosis. En este segundo estudio se pudo objetivar que la zona del colgajo que capta contraste ICG suele ser mayor de lo que se necesita para diseñar el colgajo unilateral final, por lo que es posible diseñar el colgajo centrado en zonas mejor perfundidas que otras. En aquellos casos en los que hubo diferencias entre ambas áreas, el área isquémica fue siempre menor en la zona receptora. Por tanto, en estos casos, un área que está pobremente perfundida en la zona donante puede que se muestre como perfectamente

perfundida en la zona receptora. A pesar de que las diferencias no eran excesivamente grandes, probablemente esta área no esté tan correctamente perfundida como las adyacentes del colgajo que captan contraste con mayor intensidad. En aquellos casos en los que el área perfundida cambia tras la anastomosis, estas diferencias en la intensidad de la señal son más fácilmente reconocibles en la zona donante que en la receptora.

El aumento del área correctamente perfundida según la angiografía ICG se debe principalmente a la apertura de los vasos de choque, los cuales están localizados principalmente en el plano subdérmico (108,109). La fluorescencia puede ser detectada con el PDE hasta un máximo de 1-2 cm (110-113), por lo que es posible valorar este plano subdérmico y estos vasos de choque. Sin embargo, debido a que los colgajos DIEP suelen presentar un grosor mucho mayor (en este segundo estudio, hasta 4.9cm), los planos más profundos del colgajo, que están comparativamente más pobremente perfundidos, no pueden ser valorados con la cámara de infrarrojos del PDE, por lo que podrían ser identificados como zonas correctamente perfundidas. Además, en la mayoría de los casos no hubo necesidad de incluir toda la parte que captaba fluorescencia en el colgajo final y, por tanto, el diseño se puede ajustar más al detalle para que se incluyan aquellas zonas con la máxima perfusión y descartar aquellas zonas que no están comparativamente tan correctamente perfundidas. Por todas estas razones, realizar la angiografía con ICG en la zona donante tiene mayor fiabilidad y utilidad práctica para identificar las áreas con mejor perfusión, y es más fácil optimizar así el diseño final del colgajo.

Otra ventaja de realizar la prueba en la zona donante es su utilidad para seleccionar la mejor perforante en la que se basará el colgajo (67, 113,114). No es infrecuente encontrar en el TAC con contraste preoperatorio o durante la intervención quirúrgica dos o más perforantes que pueden ser adecuadas para basar el colgajo DIEP en ellas. En estos casos en los que existen dudas acerca de cuál es la mejor perforante por sus características similares, realizar la angiografía con ICG en la zona donante permite valorar cuál de ellas proporciona una mejor perfusión (fotografía 12).



Fotografía 12: paciente con antecedentes de cesárea hace 10 años con cicatriz vertical en línea media (A). Durante la cirugía se identificaron 2 perforantes clínicamente adecuadas para basar en ellas el colgajo, una en cada lado. Se realizó una valoración de la perfusión de cada una de ellas de forma consecutiva angiografía con ICG con clampaje temporal alternado de cada una de ellas (B y C). El área correctamente perfundida era mayor en el caso de la perforante derecha (C), que fue la seleccionada para basar en ella el colgajo definitivo. Fuente: elaboración propia con consentimiento de la paciente.

Además, en el estudio se vio que es más efectivo realizar la prueba en la zona donante debido a que de esta forma se puede diseñar el colgajo con antelación y tener en cuenta su tamaño y su forma antes de realizar la anastomosis. En consecuencia, esto facilita la realización de una mejor planificación de la posición y adaptación del colgajo a la zona receptora.

Por todas estas razones, se ha considerado que para valorar la perfusión del colgajo DIEP en la reconstrucción mamaria, es mejor realizar la angiografía con ICG en la zona donante. Una segunda valoración en la zona receptora puede ser de utilidad cuando un DIEP unilateral no tiene suficiente área correctamente perfundida según la valoración del ICG realizado de la zona donante; si hay una disminución de la zona isquémica será posible incluir mayor cantidad de tejido en el colgajo final (4.3% de los casos en el estudio 2). No se encontró ningún beneficio en realizar la prueba de nuevo en la zona receptora en los DIEP unilaterales que presentaban suficiente volumen en la zona donante ni en los DIEP bilaterales.

6.4. Localización de la perforante y factores de riesgo

Uno de los objetivos secundarios de este estudio fue valorar las causas potenciales que ocasionaban los cambios eventuales en las áreas isquémicas según el ICG en ambas zonas. Para ello, se analizaron estadísticamente los factores de riesgo de complicaciones relacionadas con la perfusión y la localización de la perforante del colgajo.

La localización de la perforante dentro del colgajo fue valorada en el eje vertical y horizontal. Los resultados del estudio mostraron que las perforantes que estaban localizadas en la zona central del colgajo en el eje horizontal (perforantes mediales) tenían una mayor tendencia a presentar mejoras en la perfusión tras la anastomosis a la arteria mamaria interna. Los resultados fueron estadísticamente significativos para las perforantes mediales ($p = 0.044$). Este resultado concuerda con los resultados obtenidos del estudio anatómico de Wong et al (108) que mostraron que la vascularización de las perforantes laterales raramente cruzaban la línea media del colgajo DIEP, probablemente debido al mayor número de vasos de choque que tienen que cruzar la línea media, comparado con la perforante medial.

Los factores de riesgo también fueron analizados. La prevalencia de la mayoría de ellos (obesidad, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, nuliparidad y tabaco) fue menor en los pacientes con diferencias entre las áreas isquémicas de la zona donante y la receptora (tabla 10). Las mayores diferencias fueron halladas en relación con el tabaco y la nuliparidad.

Varios estudios ya habían sugerido previamente una relación entre el tabaco y algunas complicaciones vasculares (14,115-119). El tabaco induce un estrés oxidativo y favorece el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis, la cual a su vez causa disfunción endotelial (120-125). Además, la nicotina inhibe el flujo capilar debido a su efecto vasoconstrictor directo (115) y a la activación del sistema nervioso simpático (126,127). También induce la vasoconstricción de forma indirecta a través de la estimulación de la actividad del tromboxano A₂ (128,129), e interfiere con la

producción de la prostaglandina I₂, un potente vasodilatador (126). Por último, también se cree que puede tener un papel en la fibrosis y la calcificación de la pared media de los vasos sanguíneos (130).

En el estudio 2, hubo una asociación estadísticamente significativa entre los no fumadores y una mayor probabilidad de mejorar la perfusión del colgajo tras la anastomosis a la arteria mamaria interna, tanto en la prueba U de Mann-Whitney como en la regresión lineal múltiple (tabla 10). Estos resultados pueden ser explicados debido a los efectos negativos previamente comentados del tabaco en la microcirculación y la disfunción de los vasos de choque.

La nuliparidad también ha sido descrita como un factor de riesgo de complicaciones en el colgajo DIEP para reconstrucción mamaria (90), como la esteatonecrosis (13). Durante el embarazo, el crecimiento del volumen intraabdominal provoca un estiramiento progresivo y una expansión de la pared abdominal. Según estudios previos, esto podría causar una reorganización en la hemodinámica arterial y venosa, una mejora en la perfusión vía perforantes y nuevas conexiones entre perforasomas adyacentes mediante la activación de los vasos de choque. La consecuencia final es un cambio en el patrón de las perforantes y los angiosomas, los cuales son mayores en las mujeres que han tenido embarazos previos con respecto a las nulíparas (90, 131). En definitiva, los embarazos previos pueden estar asociados a una mejora en la perfusión del colgajo. En el estudio 2, aunque hubo una tendencia en las nulíparas de tener menos probabilidad de mejorar la perfusión del colgajo después de la anastomosis (13%

vs 0%), los resultados no fueron estadísticamente significativos (tabla 10). Por tanto, otros estudios con mayor n serían necesarios para confirmar esta asociación con certeza.



7

**LIMITACIONES Y
APLICABILIDAD CLÍNICA**

7.1. LIMITACIONES

La limitación principal de esta investigación es la ausencia de aleatorización en el estudio 1 a la hora de seleccionar a qué pacientes se les realiza o no la angiografía con ICG intraoperatoria. Al no ser un estudio randomizado, podría existir un sesgo de selección. Sin embargo, es importante remarcar que ningún criterio clínico fue considerado en el empleo o no del ICG, ya que esta selección dependió exclusivamente de la disponibilidad del PDE y del ICG, sin tener relación con criterios clínicos o patologías de las pacientes. De hecho, los grupos resultantes fueron homogéneos y comparables en cuanto a sus datos demográficos y factores de riesgo, debido a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos (resultados de los análisis incluidos en la tabla 1).

Otra de las limitaciones del estudio fue con respecto a la valoración de la satisfacción y calidad de vida de las pacientes con el cuestionario BREAST-Q. En este estudio, el 30% de las pacientes no respondieron al cuestionario o lo hicieron de forma incompleta por lo que no se pudieron incluir en el análisis. Aunque en ambos grupos el porcentaje de casos fue muy similar, ya que 19 pacientes del grupo ICG (79%) y 24 en el grupo control (65%) contestaron el cuestionario BREAST-Q, es necesario considerar como una

limitación este potencial sesgo de selección como consecuencia de las pacientes que no se incluyeron en el análisis.

Por otro lado, y como se ha señalado previamente, la limitación principal de la angiografía con ICG es el alcance de la valoración de la perfusión hasta un máximo de 1-2 cm (110-113). En los colgajos más finos (dorsal ancho, SCIP, ALT suprafascial, radial, etc.), se podrá valorar todo el espesor del colgajo. Sin embargo, debido a que los colgajos DIEP suelen presentar un grosor mucho mayor (en el estudio 2, hasta 4.9cm), los planos más profundos del colgajo no pueden ser valorados con la cámara de infrarrojos del PDE. Debido a que no se evalúa el colgajo en todo su espesor y que existen otros factores que influyen en la vascularización del colgajo y que no son controlables en el momento de la intervención quirúrgica (compresión de vendajes, hipotensión arterial postoperatoria, etc.), el riesgo de esteatonecrosis no puede ser nulo a pesar del uso del ICG. Gracias a la distribución anatómica de la perforante del DIEP ya comentada previamente, sabemos que la vascularización principal del DIEP recorre los planos más superficiales de forma paralela, por lo que ésta sí puede ser evaluada por la angiografía con ICG, y con ello es posible conocer la perfusión principal del colgajo y reducir así el riesgo de complicaciones postoperatorias como la esteatonecrosis.

Por último, otra de las limitaciones tiene relación con tiempo de isquemia del colgajo durante la intervención quirúrgica. Se ha demostrado que tiempos de isquemia superiores a 99.5 minutos aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias relacionadas con la perfusión de los colgajos, entre ellos, la

esteatonecrosis (21). En el estudio 1, el tiempo de isquemia superior a 99.5 min fue considerado como criterio de exclusión para evitar el sesgo que conllevaría, ya que es un factor de riesgo evitable y dependiente directamente de la técnica quirúrgica del cirujano, y no del paciente o de las condiciones del colgajo per sé. En el estudio 2, el tiempo de isquemia no fue incluido como criterio de exclusión, sin embargo, todos los resultados del estudio mostraron tiempos inferiores a 99.5min (media de 56.4min, rango 48-72 min), por lo que no se pudo realizar un análisis estadístico al respecto. En consecuencia, otros estudios serán necesarios para valorar si existe asociación entre la perfusión del colgajo antes y después de la anastomosis y tiempos de isquemia significativos.

7.2. APLICABILIDAD CLÍNICA

La angiografía con verde de indocianina (ICG) es una herramienta útil durante la cirugía reconstructiva que permite al cirujano obtener mayor cantidad de información y con mayor detalle acerca de la perfusión de los colgajos de una forma directa y dinámica, sin que ello suponga un aumento significativo del tiempo quirúrgico y con alta seguridad ya que se emplean dosis muy alejadas de la dosis tóxica.

La presente investigación acerca del uso intraoperatorio del ICG el colgajo DIEP presenta un alto impacto en la práctica clínica habitual de la reconstrucción microquirúrgica del cáncer de mama. A raíz de este estudio, se optimiza el rendimiento de la valoración de la perfusión del colgajo durante la intervención quirúrgica, lo cual permite mejorar la calidad de la reconstrucción y reducir las complicaciones postoperatorias, aumentando así la satisfacción y calidad de vida de las pacientes que están atravesando o han pasado por el proceso de tratamiento y recuperación de un cáncer de mama.

Debido a que el uso del ICG permite mejorar el diseño intraoperatorio del colgajo DIEP, además se consigue disminuir la esteatonecrosis postoperatoria, tal y como se ha demostrado con esta investigación. Esto a su vez puede implicar una disminución de otras complicaciones frecuentemente asociadas a la esteatonecrosis, como las tasas de infecciones postoperatorias, la necesidad de reintervención quirúrgica y el número de ingresos hospitalarios postoperatorios, entre otras.

Con todo ello, se concluye que el uso del ICG es una herramienta de apoyo para mejorar el diseño del colgajo y el resultado final de la cirugía, con una potencial disminución asociada de los costes directos e indirectos del postoperatorio de la reconstrucción mamaria y, lo más importante, una mayor satisfacción y calidad de vida de las pacientes.

Por otro lado, las publicaciones derivadas de esta investigación han despertado un interés científico internacional. Los estudios que componen esta tesis doctoral han sido referenciados en un corto periodo de tiempo en publicaciones posteriores de otros autores en revistas científicas, se ha publicado en la revista *The Breast* una carta de respuesta por cirujanos plásticos internacionales (Anexo 9.4), y han sido aceptados como comunicaciones orales en varios congresos de cirugía plástica, tanto nacionales como internacionales.

Por último, con este trabajo se generan una serie de preguntas científicas que podrían favorecer la apertura de nuevas vías de investigación en el campo de la reconstrucción mamaria microquirúrgica, en relación especialmente a los cambios de

perfusión de los colgajos y al uso de la angiografía intraoperatoria con verde de indocianina, así como la ampliación de sus aplicaciones en la práctica clínica habitual, con el objetivo final de mejorar el tratamiento y la calidad de vida de las pacientes.



8

CONSIDERACIONES ÉTICAS

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La presente investigación científica se inició una vez fue aprobado el proyecto científico por el Comité de Ética de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Germans Trias i Pujol (PI-17-189) y se ha llevado a cabo respetando las Declaraciones Internacionales Éticas de Helsinki, las recomendaciones de la OMS y el Código Deontológico en todo momento.

Además, en base a la Ley 41/2004 de regulación de autonomía del paciente y derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, se exigió la firma del consentimiento informado por escrito previo a la inclusión en el estudio que quedó especificado por el CEIC. Previamente a la firma de dicho documento, se explicaron detalladamente el objetivo y el procedimiento del estudio y se informó acerca de su derecho de participar en él o revocar su consentimiento en cualquier momento sin que ello repercutiera en la atención médica recibida.

Por último, en todo momento se ha respetado la Ley orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal con la

finalidad de proteger la confidencialidad de los pacientes incluidos en los estudios.

The background is an abstract composition of various colors including red, orange, yellow, green, and blue, with a visible fabric-like texture. A white circle is centered in the upper half, containing the number 9.

9

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El uso del ICG disminuye la incidencia de esteatonecrosis postoperatoria en el DIEP

El verde de indocianina (ICG) es una herramienta útil que permite optimizar el resultado quirúrgico de la reconstrucción microquirúrgica mediante DIEP, ya que aporta información adicional acerca de la vascularización del colgajo de manera intraoperatoria y en tiempo real que facilita el diseño del colgajo basándose en las áreas con vascularización óptima. De esta manera, con el uso del ICG es posible disminuir la esteatonecrosis postoperatoria, una complicación relacionada con deficiencias en la perfusión de los tejidos, hasta algo más de la mitad, siendo los resultados estadísticamente significativos (59.5% vs 29%, $p = 0.021$).

2. El momento óptimo para realizar el ICG durante la cirugía es antes de autonomizar el colgajo, cuando la irrigación del colgajo depende de su pedículo original en la zona donante.

Al comparar los resultados de las áreas correctamente perfundidas según el ICG realizado en la zona donante y en la receptora, se objetivó que esta área era igual o mayor en la segunda de ellas en todos los casos incluidos en el estudio, siendo las diferencias entre ambas zonas estadísticamente significativas ($p = 0.012$).

Por otro lado, en la mayoría de los casos unilaterales (83.3%) no fue necesario incluir toda el área correctamente perfundida en el colgajo definitivo.

Realizar la angiografía con ICG en la zona donante abdominal en lugar de en la receptora mamaria presenta varias ventajas. En primer lugar, facilita la identificación del perforasoma original y las áreas relativamente mejor perfundidas, con lo que es posible diseñar el colgajo definitivo basado en las zonas que presenten vascularización óptima. Además, al realizarlo en la zona donante, también es posible comparar la vascularización de dos o más perforantes distintas, y elegir la mejor de ellas de forma individualizada para cada paciente. Por otro lado, realizar el diseño del colgajo antes de autonomizarlo tiene otras ventajas adicionales: en primer lugar, la comodidad puesto que se puede transferir un colgajo más pequeño una vez se han descartado las áreas del huso abdominal que no se incluirán en el colgajo final; y en segundo lugar, facilita la planificación de la adaptación del colgajo a la zona receptora: una vez que se sabe cuales son las zonas mejor perfundidas y por tanto como será la forma del colgajo definitivo, se puede saber cómo se colocará este en el defecto de la receptora y realizar la anastomosis basándose en

ello, por lo que se evitaran posibles complicaciones como el *kinking* y el resultado estético final y la simetría también se verán optimizadas.

Una segunda valoración de la perfusión del colgajo tras la realización de la anastomosis podría ser útil según los resultados del estudio en determinados casos: colgajos unilaterales en los que no hay suficiente tejido correctamente perfundido según el ICG en la zona donante para el volumen objetivo y en tiempos de isquemia significativos de más de 99.5 min. En el estudio no se encontró beneficio alguno en realizar el ICG de nuevo en la zona receptora para valorar la perfusión del colgajo en todos los DIEP bilaterales o en aquellos casos en los que el volumen correctamente perfundido en la zona donante era suficiente.

3. Además de disminuir la incidencia de esteatonecrosis, el ICG también disminuye su grado y la necesidad de realizar cirugías secundarias para el tratamiento de la esteatonecrosis.

Todos los grados de esteatonecrosis postoperatoria se vieron reducidos con el uso del ICG, siendo la mayor de estas diferencias la observada en el grado II (27% vs 2.7%, $p = 0.038$).

La necesidad de realizar tratamientos quirúrgicos secundarios en este tipo de reconstrucciones se vio considerablemente reducida (45.9% vs 20.8%, $p = 0.046$).

4. La satisfacción y la calidad de vida de las pacientes reconstruidas con colgajo DIEP tras mastectomía por cáncer de mama es mayor al emplear de forma intraoperatoria el ICG.

Las pacientes del grupo ICG presentaron puntuaciones superiores a las del grupo control en las 3 secciones del BREAST-Q valoradas en el estudio. Estos resultados muestran consistencia clínica con el hecho de que el uso del ICG disminuye la esteatonecrosis postoperatoria por lo que, al disminuir las complicaciones postoperatorias, los resultados de la reconstrucción son mas favorables.

5. Los DIEP bilaterales (vs DIEP unilaterales), la localización de la perforante lateral (vs medial) y el hábito tabáquico presentan una asociación estadísticamente significativa con una menor probabilidad de mejora de la perfusión tras la anastomosis microquirúrgica.

Los pacientes con alguno de los factores mencionados presentaban menor probabilidad de que el área del colgajo DIEP correctamente perfundida aumentara tras la anastomosis microquirúrgica en la zona receptora. Estos resultados además fueron estadísticamente significativos.

The background features a textured, abstract composition of overlapping brushstrokes in various colors including red, orange, yellow, green, and blue. A white circle is centered in the upper half, containing the number 10 in a dark blue font.

10

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Begoña Oiz Gil. Reconstrucción mamaria y beneficio psicológico. *Anales Sis San Navarra*. 2005. Vol 28, supl.
2. Visser NJ, Damen TH, Timman R, Hofer SO, Mureau MA. Surgical results, aesthetic outcome, and patient satisfaction after microsurgical autologous breast reconstruction following failed implant reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(1):26-36.
3. Gill PS, Hunt JP, Guerra AB, et al. A 10-year retrospective review of 758 DIEP flaps for breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2004;113:1153-1160.
4. Kroll SS. Fat necrosis in free transverse rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flaps. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106:576-583.
5. Andree C, Munder BI, Behrendt P, et al. Improved safety of autologous breast reconstruction surgery by stabilisation of microsurgical vessel anastomoses using fibrin sealant in 349 free DIEP or fascia-muscle-sparing (fms)-TRAM flaps: a two-centre study. *Breast*. 2008;17(5):492-498.
6. Peeters WJ, Nanhekhan L, Van Ongeval C, Fabré G, Vandervoort M. Fat necrosis in deep inferior epigastric per-

- forator flaps: an ultrasound-based review of 202 cases. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(6):1754-1758.
7. Bozikov K, Arnez T, Hertl K, Arnez ZM. Fat necrosis in free DIEAP flaps: incidence, risk, and predictor factors. *Ann Plast Surg.* 2009;63(2):138-142.
 8. Scheer AS, Novak CB, Neligan PC, Lipa JE. Complications associated with breast reconstruction using a perforator flap compared with a free TRAM flap. *Ann Plast Surg.* 2006;56(4):355-358.
 9. Terao Y, Taniguchi K, Fujii M, Moriyama S. Postmastectomy radiation therapy and breast reconstruction with autologous tissue. *Breast Cancer.* 2017;24(4):505-510.
 10. Lee BJ, Adair F. Traumatic fat necrosis of the female breast and its differentiation from carcinoma. *Ann Surg.* 1920;72(2):188-195.
 11. Dershaw DD. Breast imaging and the conservative treatment of breast cancer. *Radiol Clin North Am.* 2002;40(3):501-516.
 12. Delay E, Gosset J, Toussoun G, Delaporte T, Delbaere M. Post-treatment sequelae after breast cancer conservative surgery. *Ann Chir Plast Esthet.* 2008;53(2):135-152.
 13. Santanelli F, Longo B, Cagli B, et al. Predictive and Protective Factors for Partial Necrosis in DIEP Flap Breast Reconstruction: Does Nulliparity Bias Flap Viability?. *Ann Plast Surg.* 2015; 74: 47-51.
 14. Chang EI, Chang EI, Soto-Miranda MA, et al. Evolution of Bilateral Free Flap Breast Reconstruction over 10 Years: Optimizing Outcomes and Comparison to Unilateral Reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:946-953.

15. Thorarinsson A, Fröjd V, Kölby L, et al. Patient determinants as independent risk factors for postoperative complications of breast reconstruction. *Gland Surg.* 2017; 6:355-367.
16. Li L, Chen Y, Chen J, et al. Adjuvant chemotherapy increases the prevalence of fat necrosis in immediate free abdominal flap breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014; 67:461-7.
17. Mulvey C; Cooney CM; Daily FF, et al. Increased flap weight and decreased perforator number predicts fat necrosis in DIEP breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2013; 131:183.
18. Wu C, Clayton JL, Halvorson EG. Racial Differences in Ischemic Complications of Pedicled Versus Free Abdominal Flaps for Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2014; 72: S172-175.
19. Rao S, Stolle EC, Sher S, et al. A multiple logistic regression analysis of complications following microsurgical breast reconstruction. *Gland Surg.* 2014;3:226-31.
20. Baumann DP, Lin HY, Chevray PM. Perforator number predicts fat necrosis in a prospective analysis of breast reconstruction with free TRAM, DIEP and SIEA flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2010 May; 125(5):1335-1341.
21. Lee KT, Lee JE, Nam SJ, Mun GH. Ischaemic time and fat necrosis in breast reconstruction with a free deep inferior epigastric perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013 Feb;66(2):174-181.
22. Rao A, Saadeh PB. Defining fat necrosis in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2014;134(6):1202-1212.
23. Ganau S, Tortajada L, Escribano F, Andreu X, Sentís M. The great mimicker: fat necrosis of the breast-magnetic resonance

- mammography approach. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2009;38(4):189-197.
24. Faguy K. Infectious and inflammatory breast disease. *Radiol Technol*. 2018;89(3):279M-295M.
 25. Tan PH, Lai LM, Carrington EV, et al. Fat necrosis of the breast- a review. *Breast*. 2006;15(3):313-318.
 26. Kerridge WD, Kryvenko ON, Thompson A, Shah BA. Fat necrosis of the breast: a pictorial review of the mammographic, ultrasound, CT, and MRI findings with histopathologic correlation. *Radiol Res Pract*. 2015;2015:613139.
 27. Chala LF, de Barros N, de Camargo Moraes P, et al. Fat necrosis of the breast: mammographic, sonographic, computed tomography, and magnetic resonance imaging findings. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2004;33(3):106-126.
 28. Soo MS, Kornguth PJ, Hertzberg BS. Fat necrosis in the breast: sonographic features. *Radiology*. 1998; 206(1):261-269.
 29. Beahm EK, Walton RL. The efficacy of bilateral lower abdominal free flaps for unilateral breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2007;120(1):41-54.
 30. Bailey SH, Saint-Cyr M, Wong C, et al. The single dominant medial row perforator DIEP flap in breast reconstruction: three-dimensional perforasome and clinical results. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(3):739-751.
 31. Chen C, Nguyen MD, Bar-Meir E, et al. Effects of vasopressor administration on the outcomes of microsurgical breast reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2010;65(1):28-31.
 32. Momoh AO, Colakoglu S, Westvik TS, et al. Analysis of complications and patient satisfaction in pedicled transverse

- rectus abdominis myocutaneous and deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2012;69(1):19-23.
33. Crisera CA, Chang EI, Da Lio AL, Festekjian JH, Mehrara BJ. Immediate free flap reconstruction for advanced-stage breast cancer: is it safe? *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(1):32-41.
 34. Damen TH, Mureau MA, Timman R, Rakhorst HA, Hofer SO. The pleasing end result after DIEP flap breast reconstruction: a review of additional operations. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2009;62(1):71-76.
 35. Lie KH, Barker AS, Ashton MW. A classification system for partial and complete DIEP flap necrosis based on a review of 17,096 DIEP flaps in 693 articles including analysis of 152 total flap failures. *Plast Reconstr Surg.* 2013;132(6):1401-1408.
 36. Caterson SA, Tobias AM, Slavin SA, Lee BT. Ultrasound-assisted liposuction as a treatment of fat necrosis after deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction: A case report. *Ann Plast Surg.* 2008; 60: 614-617.
 37. Faguy K. Infectious and Inflammatory Breast Disease. *Radiol Technol.* 2018 Jan;89(3):279M-295M.).
 38. Lieto E, Galizia G, Cardella F, et al. Indocyanine green fluorescence imaging-guided surgery in primary and metastatic liver tumors. *Surg Innov.* 2018;25(1):62-68.
 39. Sakka SG. Assessment of liver perfusion and function by indocyanine green in the perioperative setting and in critically ill patients. *J Clin Monit Comput.* 2018;32(5): 787-796.
 40. Danin PE, Anty R, Patouraux S, et al. Non-invasive evaluation of NAFLD with indocyanine green clearance test: a preliminary

- study in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2018;28(3):735-742.
41. Kovac N, Peric M. Liver function assessment by indocyanine green plasma disappearance rate in patients with intra-abdominal hypertension after "Non-hepatic" abdominal surgery. *Curr Med Res Opin.* 2018;28:1-6.
 42. Prünte C, Niesel P. Quantification of choroidal blood-flow parameters using indocyanine green video-fluorescence angiography and statistical picture analysis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1988;226(1):55-58.
 43. Toi H, Matsushita N, Ogawa Y, et al. Utility of indocyanine green video angiography for Sylvian fissure dissection in subarachnoid hemorrhage patients - Sylvian ICG technique. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2018;58(2):85-90.
 44. Rustemi O, Scienza R, Della Puppa A. Utility of indocyanine green videoangiography in subcortical arteriovenous malformation resection. *Neurosurg Focus.* 2017;43(VideoSuppl1):V10.
 45. Reinhart MB, Huntington CR, Blair LJ, Heniford BT, Augenstein VA. Indocyanine Green: Historical Context, Current Applications, and Future Considerations. *Surg Innov.* 2016;23(2):166-175.
 46. Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of indocyanine green (ICG) as related to angiography. *Surv Ophthalmol.* 2000;45:15-27.
 47. Landsman ML, Kwant G, Mook GA, Zijlstra WG. Light-absorbing properties, stability, and spectral stabilization of indocyanine green. *J Appl Physiol.* 1976;40:575-583.

48. Alander JT, Kaartinen I, Laakso A, et al. A review of indocyanine green fluorescent imaging in surgery. *Int J Biomed Imaging*. 2012;2012:940585.
49. Engel E, Schraml R, Maisch T, et al. Light-induced decomposition of indocyanine green. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49:1777-1783.
50. Shiffman MA. *Breast Reconstruction: art, science, and new clinical techniques*. first ed. Switzerland: Springer; 2016:209-210.
51. Casey 3rd WJ, Connolly KA, Nanda A, Rebecca AM, Perdakis G, Smith AA. Indocyanine green laser angiography improves deep inferior epigastric perforator flap outcomes following abdominal suction lipectomy. *Plast Reconstr Surg* 2015;135:491-497.
52. Leevy CM, Smith F, Longueville J, Paumgartner G, Howard MM. Indocyanine green clearance as a test for hepatic function. Evaluation by dichromatic ear densitometry. *JAMA*. 1967;200(3):236-240.
53. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, et al. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1998;18(4):445-456.
54. Komorowska-Timek E, Gurtner GC. Intraoperative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green imaging can predict and prevent complications in immediate breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2010;125(4):1065-1073.

55. Hope-Ross M, Yannuzzi LA, Gragoudas ES, et al. Adverse reactions due to indocyanine green. *Ophthalmology*. 1994;101(3):529-533.
56. Woodard CR, Most SP. Intraoperative angiography using laser-assisted indocyanine green imaging to map perfusion of forehead flaps. *Arch Facial Plast Surg*. 2012;14(4):263-269.
57. Burnier P, Niddam J, Bosc R, Hersant B, Meningaud JP. Indocyanine green applications in plastic surgery: a review of the literature. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2017;70(6):814-827.
58. Hitier M, Cracowski JL, Hamou C, Righini C, Bettiga G. Indocyanine green fluorescence angiography for free flap monitoring: a pilot study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(11):1833-1841.
59. Griffiths M, Chae MP, Rozen WM. Indocyanine green based fluorescent angiography in breast reconstruction. *Gland Surg*. 2016;5(2):133-149.
60. Still J, Law E, Dawson J, Bracci S, Island T, Holtz J. Evaluation of the circulation of reconstructive flaps using laser-induced fluorescence of indocyanine green. *Ann Plast Surg*. 1999;42(3):266-274.
61. Diep GK, Hui JY, Marmor S, et al. Postmastectomy reconstruction outcomes after intraoperative evaluation with indocyanine green angiography versus clinical assessment. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(12):4080-4085.
62. Munabi NC, Olorunnipa OB, Goltsman D, Rohde CH, Ascherman JA. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography

- to predict mastectomy flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2014;67(4):449-455.
63. Kanuri A, Liu AS, Guo L. Whom should we SPY? A cost analysis of laser-assisted indocyanine green angiography in prevention of mastectomy skin flap necrosis during prosthesis-based breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(4):448e-454e.
64. Holm C, Mayr M, Höfter E, Ninkovic M. Perfusion zones of the DIEP flap revisited: a clinical study. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(1):37-43.
65. Losken A, Zenn MR, Hammel JA, Walsh MW, Carlson GW. Assessment of zonal perfusion using intraoperative angiography during abdominal flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2012;129(4):618-624.
66. Gorai K, Inoue K, Saegusa N, et al. Prediction of skin necrosis after mastectomy for breast cancer using indocyanine green angiography imaging. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2017;5(4):1321.
67. Francisco BS, Kerr-Valentic MA, Agarwal JP. Laser-assisted indocyanine green angiography and DIEP breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125(3):116-118.
68. Yamaguchi S, De Lorenzi F, Petit JY, et al. The "perfusion map" of the unipedicled TRAM flap to reduce post-operative partial necrosis. *Ann Plast Surg.* 2004;53(3): 205-209.
69. Newman MI, Samson MC. The application of laser-assisted indocyanine green fluorescent dye angiography in

- microsurgical breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2009;25(1):21-26.
70. Hara H, Mihara M. Indocyanine green lymphographic and lymphoscintigraphic findings in genital lymphedema-genital pathway score. *Lymphat Res Biol.* 2017;15(4): 356-359.
71. Tashiro K, Yamashita S, Koshima I, Miyamoto S. Visualization of accessory lymphatic pathways in secondary upper extremity lymphedema using indocyanine green lymphography. *Ann Plast Surg.* 2017;79(4):393-396.
72. Mihara M, Hayashi Y, Hara H, et al. High-accuracy diagnosis and regional classification of lymphedema using indocyanine green fluorescent lymphography after gynecologic cancer treatment. *Ann Plast Surg.* 2014;72(2):204-208.
73. Yamamoto T, Narushima M, Doi K, et al. Characteristic indocyanine green lymphography findings in lower extremity lymphedema: the generation of a novel lymphedema severity staging system using dermal backflow patterns. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(5):1979-1986.
74. Mothes H, Dönicke T, Friedel R, Simon M, Markgraf E, Bach O. Indocyanine- green fluorescence video angiography used clinically to evaluate tissue perfusion in microsurgery. *J Trauma* 2004;57:1018e24.
75. Pestana I-A, Coan B, Erdmann D, et al. Early experience with fluorescent angiography in free-tissue transfer reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2009;123:1239e44.
76. Holm C, Mayr M, Hofter E, et al. Assessment of the patency of microvascular anastomoses using microscope-integrated

- near-infrared angiography: a preliminary study. *Microsurgery* 2009;29:509-514.
77. Cohen WA, Mundy LR, Ballard TN, et al. The BREAST-Q in surgical research: a review of the literature 2009-2015. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(2):149-162.
78. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124(2):345-353.
79. Pusic AL, Chen CM, Cano S, et al. Measuring quality of life in cosmetic and reconstructive breast surgery: a systematic review of patient-reported outcomes instruments. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120(4):823-837; discussion 838.
80. Dean NR, Crittenden T. A five year experience of measuring clinical effectiveness in a breast reconstruction service using the BREAST-Q patient reported outcomes measure: a cohort study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(11):1469-1477.
81. Hwang ES, Locklear TD, Rushing CN, et al. Patient-reported outcomes after choice for contralateral prophylactic mastectomy. *J Clin Oncol.* 2016;34(13): 1518-1527.
82. Ulusal BG, Cheng MH, Wei FC, Ho-Asjoe M, Song D. Breast reconstruction using the entire transverse abdominal adipocutaneous flap based on unilateral superficial or deep inferior epigastric vessels. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117:1395e403.
83. Tollan CJ, Maclaren WM, Mackay IR. Determining reactive hyperaemia time in DIEP after temporary occlusion to allow the

- intraoperative comparison of vascular territories. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2012;65:161-162.
84. Rajwa B, McNally HA, Varadharajan P, Sturgis J, Robinson JP. AFM/CLSM data visualization and comparison using an open-source toolkit. *Microsc Res Tech.* 2004;64:176-184.
85. Rueden CT, Eliceiri KW. Visualization approaches for multidimensional biological image data. *Biotechniques.* 2007;43:31-36.
86. Burger W, Burge M. *Digital image processing: an algorithmic approach using java.* first ed. New York: Springer; 2008. p. 27e35.
87. Girish V, Vijayalakshmi A. Affordable image analysis using NIH Image/ImageJ. *Indian J Cancer.* 2004;41:47.
88. Eliceiri K, Rueden C. Tools for visualizing multidimensional images from living specimens. *Photochem Photobiol.* 2005;81:1116-1122.
89. Barboriak D, Padua A, York G, Macfall J. Creation of DICOM-aware applications using ImageJ. *J Digit Imaging.* 2005;18:91-99.
90. Unukovych D, Gallego CH, Aineskog H, Rodriguez-Lorenzo A, Mani M. Predictors of reoperations in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2016;4:1016.
91. Hanwright PJ, Davila AA, Hirsch EM, et al. The differential effect of BMI on prosthetic versus autogenous breast reconstruction: a multivariate analysis of 12,986 patients. *Breast.* 2013;22:938e45.

92. Seidenstuecker K, Munder B, Mahajan AL, Richrath P, Behrendt P, Andree C. Morbidity of microsurgical breast reconstruction in patients with comorbid conditions. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:1086-1092.
93. Selber JC, Kurichi JE, Vega SJ, et al. Risk factors and complications in free TRAM flap breast reconstruction. *Ann Plast Surg.* 2006;56:492-497.
94. Fischer JP, Sieber B, Nelson JA, et al. Comprehensive outcome and cost analysis of free tissue transfer for breast reconstruction: an experience with 1303 flaps. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131:195-203.
95. Booi DI, Debats IB, Boeckx WD, et al. Risk factors and blood flow in the free transverse rectus abdominis (TRAM) flap: smoking and high flap weight impair the free TRAM flap microcirculation. *Ann Plast Surg.* 2007;59:364-371.
96. Las DE, de Jong T, Zuidam JM, Verweij NM, Hovius SE, Mureau MA. Identification of independent risk factors for flap failure: a retrospective analysis of 1530 free flaps for breast, head and neck and extremity reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016;69:894-906.
97. Kroll SS, Schusterman MA, Reece GP, et al. Breast reconstruction with myocutaneous flaps in previously irradiated patients. *Plast Reconstr Surg.* 1994;93: 460-469.
98. Williams JK, Bostwick 3rd J, Bried JT, et al. TRAM flap breast reconstruction after radiation treatment. *Ann Surg.* 1995;221:756-764.

99. Rozen WM, Ashton MW. Radiotherapy and breast reconstruction: oncology, cosmesis and complications. *Gland Surg.* 2012;1:119-127.
100. Hofer SO, Damen TH, Mureau MA, Rakhorst HA, Roche NA. A critical review of 23 perioperative complications in 175 free deep inferior epigastric perforator flap breast 24 reconstructions. *Ann Plast Surg.* 2007;59:137-142.
101. Ludolph I, Arkudas A, Schmitz M, et al. Cracking the perfusion code?: laser-assisted indocyanine green angiography and combined laser Doppler spectrophotometry for intraoperative evaluation of tissue perfusion in autologous breast reconstruction with DIEP or ms-TRAM flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016;69(10):1382-1388.
102. Nakajima H, Minabe T, Imanishi N. Three-dimensional analysis and classification of arteries in the skin and subcutaneous adipofascial tissue by computer graphics imaging. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102(3):748-760.
103. Kimura N, Saitoh M, Okamura T, Hirata Y, Itoh Y, Sumiya N. Concept and anatomical basis of microdissected tailoring method for free flap transfer. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(1):152-162.
104. Chatterjee A, Krishnan NM, Van Vliet MM, Powell SG, Rosen JM, Ridgway EB. A comparison of free autologous breast reconstruction with and without the use of laser-assisted indocyanine green angiography: a cost-effectiveness analysis. *Plast Reconstr Surg.* 2013;131(5): 693-701.

105. Duggal CS, Madni T, Losken A. An outcome analysis of intraoperative angiography for postmastectomy breast reconstruction. *Aesthet Surg J.* 2014;34(1):61-65.
106. Lorenzetti F, Kuokkanen H, von Smitten K, Asko-Seljavaara S. Intraoperative evaluation of blood flow in the internal mammary or thoracodorsal artery as a recipient vessel for a free TRAM flap. *Ann Plast Surg.* 2001;46:590-593.
107. Lorenzetti F, Suominen S, Tukiainen E, et al. Evaluation of blood flow in free microvascular flaps. *J Reconstr Microsurg.* 2001;17:163-167.
108. Wong C, Saint-Cyr M, Mojallal A, et al. Perforasomes of the DIEP flap: vascular anatomy of the lateral versus medial row perforators and clinical implications. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:772-782.
109. Moon HK, Taylor GI. The vascular anatomy of rectus abdominis musculocutaneous flap based on the deep superior epigastric system. *Plast Reconstr Surg.* 1988;82:815-832.
110. Wu C, Kim S, Halvorson EG. Laser-assisted indocyanine green angiography: a critical appraisal. *Ann Plast Surg.* 2013;70:613-619.
111. Azuma R, Morimoto Y, Masumoto K, et al. Detection of skin perforators by indocyanine green fluorescence nearly infrared angiography. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:1062-1067.
112. Grischke EM, Röhm C, Hahn M, Helms G, Brucker S, Wallwiener D. ICG Fluorescence technique for the detection of sentinel lymph nodes in breast cancer: results of a prospective open-label clinical trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75:935-940.

113. Onoda S, Azumi S, Hasegawa K, Kimata Y. Preoperative identification of perforator vessels by combining MDCT, Doppler flowmetry, and ICG fluorescent angiography. *Microsurgery*. 2013;33:265-269.
114. Seiko O, Meisei T, Ryota Na, Satoshi K, Ikuo H, Yuzuru K. Effectiveness of "indocyanine green dye clamp test" in selecting perforators for muscle-sparing-transverse rectus abdominis myocutaneous flaps in breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg Open*. 2017;2:126-131.
115. Pluvy I, Panouilleres M, Garrido I, et al. Smoking and plastic surgery, part II. Clinical implications: a systematic review with meta-analysis. *Ann Chir Plast Esthet*. 2015;60:15-49.
116. Chang LD, Buncke G, Slezak S, Buncke HJ. Cigarette smoking, plastic surgery, and microsurgery. *J Reconstr Microsurg*. 1996;12:467-474.
117. Chang DW, Reece GP, Wang B, et al. Effect of smoking on complications in patients undergoing free TRAM flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2000;105:2374-2380.
118. Rinker B. The evils of nicotine: an evidence-based guide to smoking and plastic surgery. *Ann Plast Surg*. 2013;70:599-605.
119. Krueger JK, Rohrich RJ. Clearing the smoke: the scientific rationale for tobacco abstinence with plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2001;108:1063e73.
120. Howard G, Wagenknecht LE, Burke GL, et al. Cigarette smoking and progression of atherosclerosis: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Med Assoc*. 1998;279:119-124.

121. Armani C, Landini Jr L, Leone A. Molecular and biochemical changes of the cardiovascular system due to smoking exposure. *Curr Pharmaceut Des.* 2009;15:1038-1053.
122. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes to cultured endothelial cells. *J Cell Physiol.* 1994;160:154e62.
123. Ozkan S, Akay TH, Gultekin B, et al. Atherosclerosis of radial and internal thoracic arteries used in coronary bypass: atherosclerosis in arterial grafts. *J Card Surg.* 2007;22:385-389.
124. Müller-Schweinitzer E, Müller SE, Reineke DC, et al. Reactive oxygen species mediate functional differences in human radial and internal thoracic arteries from smokers. *J Vasc Surg.* 2010;51:438-444.
125. Khullar D, Maa J. The impact of smoking on surgical outcomes. *J Am Coll Surg* 2012;215:418-426.
126. Su C. Actions of nicotine and smoking on circulation. *Pharma.* 1982;17:129.
127. Araco A, Gravante G, Sorge R, Araco F, Delogu D, Cervelli V. Wound infections in aesthetic abdominoplasties: the role of smoking. *Plast Reconstr Surg.* 2008;121:305-310.
128. Wennmalm A. Effects of nicotine on cardiac prostaglandin and platelet thromboxane synthesis. *Surgery.* 1986;100:836.
129. Lelcuk S, Threlfall L, Valeri CR, et al. Nicotine stimulates pulmonary parenchymal thromboxane synthesis. *Surgery.* 1986;100:836-840.

130. Astrup P, Kjeldsen K. Model studies linking carbon monoxide or nicotine to arteriosclerosis in cardiovascular diseases. *Prev Med.* 1979;8:295.
131. Saint-Cyr M, Wong C, Schaverien M, et al. The perforasome theory: vascular anatomy and clinical implications. *Plast Reconstr Surg.* 2009;124:1529-1544.
132. Xu H, Dong J, Wang T. Bipedicle deep inferior epigastric perforator flap for unilateral breast reconstruction: Seven years' experience. *Plast Reconstr Surg.* 2009; 124:1797-1807.
133. Venkat R, Lee JC, Rad AN, et al. Bilateral autologous breast reconstruction with deep inferior epigastric artery perforator flaps: Review of a single surgeon's early experience. *Microsurgery.* 2012;32:275-280.
134. Flores JI, Magarakis M, Venkat R, et al. Bilateral simultaneous breast reconstruction with SGAP flaps. *Microsurgery.* 2012;32:344-350.
135. Guerra AB, Metzinger SE, Bidros RS, et al. Bilateral breast reconstruction with the deep inferior epigastric perforator (DIEP) flap: An experience with 280 flaps. *Ann Plast Surg.* 2004;52:246-252.
136. Jandali S, Nelson JA, Sonnad SS, et al. Breast reconstruction with free tissue transfer from the abdomen in the morbidly obese. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127:2206-2213.
137. Yokoyama J, Ishibashi K, Shiramizu H, Ohba S. Impact of endoscopic indocyanine green fluorescence imaging on superselective intra-arterial chemotherapy for recurrent cancer of the skull base. *Anticancer Res.* 2016;36:3419-3424.

138. Mücke T, Wolff C, Fichter AM, von Düring M, Kanatas A, Ritschl LM. Detection of thrombosis in microvessels with indocyanine green videoangiography. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2018;56:678-683.
139. Teunis T, Heerma van Voss MR, Kon M, van Maurik JF. CT-angiography prior to DIEP flap breast reconstruction: a systematic review and meta-analysis. *Microsurgery.* 2013;33:496-502.
140. Rozen W, Ashton M, Stella D, et al. The accuracy of computed tomographic angiography for mapping the perforators of the DIEA: a cadaveric study. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122:363-369.
141. Casey 3rd WJ, Chew RT, Rebecca AM, et al. Advantages of preoperative computed tomography in deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123:1148-1155.
142. Masia J, Kosutic D, Clavero JA, Larranaga J, Vives L, Pons G. Preoperative computed tomographic angiogram for deep inferior epigastric artery perforator flap breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2010;26:21-28.
143. Klasson S, Svensson H, Malm K, Wasselius J, Velander P. Preoperative CT angiography versus Doppler ultrasound mapping of abdominal perforator in DIEP breast reconstructions: a randomized prospective study. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2015;68:782-786.
144. Keys KA, Louie O, Said HK, Neligan PC, Mathes DW. Clinical utility of CT angiography in DIEP breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2013;66:61-65.

145. Hembd A, Teotia SS, Zhu H, Haddock NT. Optimizing perforator selection: a multivariable analysis of predictors for fat necrosis and abdominal morbidity in DIEP flap breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg.* 2018;142:583-592.
146. Lundberg J, Mark H. Avoidance of complications after the use of deep inferior epigastric perforator flaps for reconstruction of the breast. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.* 2006;40:79-81.



11

ANEXOS

ANEXOS

11.1. Hoja de informacion al paciente y consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación "Estudio de la vascularización del DIEP (Deep inferior Epigastric Perforator) con uso de verde de indocianina para optimización de su diseño y reducción de la esteatonecrosis en reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía oncológica" (PMLCR-1-89), que está siendo realizados por la Dra. Paloma Malagón López y Dra Carmen Higuera Suñe del Servicio de Cirugía Plástica y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona).

¿Por qué se le ha pedido que participe en estos estudios?

Se le pide su participación en este estudio debido a que se le va a realizar una intervención quirúrgica de reconstrucción mamaria llamada DIEP. El DIEP es la parte de la barriga (piel y grasa) que usaremos para cubrir la zona operada de la mama.

¿Cuál es el objetivo?

El objetivo de este estudio es evaluar, comparar y analizar de forma más precisa la vascularización de la piel del DIEP para poder mejorar así los resultados finales de la cirugía y aumentar la tasa de éxito de la reconstrucción, disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes que se sometan a dicha intervención en el futuro.

¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de procedimientos se le realizarán?

Durante la cirugía se administra un contraste llamado verde de indocianina o ICG que permite valorar la vascularización de la piel. Se trata de un colorante que se emplea en diversas especialidades (oftalmología, neurocirugía, cirugía general, etc) y, en el caso de la plástica en este centro, desde hace años se emplea en todas las cirugías de reconstrucción DIEP como es su caso (independientemente de que el paciente participe o no en este estudio) y que permite mejorar el resultado final de la intervención

quirúrgica. Además, las dosis que empleamos de forma habitual son muy inferiores a la dosis máxima recomendada.

La diferencia entre participar o no en el estudio está en la realización con fines científicos de una serie de fotografías durante la cirugía, asegurándose de que en ningún momento se registra su rostro y que se mantendrá la confidencialidad y el anonimato de dichas fotografías. Posteriormente se evaluarán las diferencias entre las fotografías obtenidas, analizándose y comparándose las áreas marcadas a través de un programa matemático. Además, se registrarán sus datos demográficos y complicaciones postoperatorias para realizar análisis estadísticos comparativos, recogiendo esta información de la base de datos del hospital y manteniendo su confidencialidad de forma estricta en todo momento.

En este estudio no se precisa un seguimiento adicional del paciente, por lo que sus controles posteriores tampoco se verán influenciados por su participación.

Por otro lado, aclaramos que para la realización de este estudio no será necesario recoger ningún tipo de muestra biológica adicional.

¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?

No se prevé ningún riesgo adicional para usted ya que se realizarán los mismos procedimientos que si no estuviera incluido en el estudio (salvo las fotografías).

¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación tengan poco valor diagnóstico o predictivo extra para usted, ya que no cambiará la técnica quirúrgica, pero podrá ayudar a conocer mejor el funcionamiento del DIEP, optimizar los resultados dentro del quirófano y mejorar el postoperatorio de futuros pacientes.

¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en él, esto no modificará el trato de su médico ni el resto del personal sanitario ni la cirugía que se va a realizar. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

¿A quién puedo preguntar en caso de duda?

Es importante que comente con cualquiera de los investigadores de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con el investigador principal del proyecto, la Dra. Malagón en el teléfono 934 65 12 00 / extensión 8918 (departamento de Cirugía Plástica).

Confidencialidad:

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad serán tratados con absoluta confidencialidad por parte del personal encargado de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarían datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar o cancelar sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del Proyecto:

- “Estudio de la vascularización del DIEP (Deep inferior Epigastric Perforator) con uso de verde de indocianina para optimización de su diseño y reducción de la esteatonecrosis en reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía oncológica” (PMLCR-1-89)

Investigador principal: Dra. Paloma Malagón López y Dra Carmen Higuera Suñe

Servicio: Cirugía Plástica

Yo,

_____ he sido informado por la Dra. Malagón, investigadora principal del proyecto arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio
- Comprendo que mi participación es voluntaria.
- Acepto la realización de fotografías durante la cirugía
- No recibiré ningún tipo de compensación económica por participar en los estudios

- Comprendo que puedo retirarme de los estudios:
 - Cuando quiera
 - Sin tener que dar explicaciones
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en estos dos estudios

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha:

11.2. Aceptación Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC)

 **Germans Trias i Pujol**
Hospital

 Institut Català
de la Salut

Comitè d'Ètica de la Investigació

DICTAMEN DEL COMITÈ DE ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, Presidente del Comitè de Ètica de la Investigació del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

CERTIFICA

Que este Comitè ha evaluado la proposta de realització del projecte de investigació:

CÓDIGO	PMLCR-1-89	REF.CEI	PI-17-189
TÍTULO	Estudio de la vascularización del DIEP (Deep Inferior Epigastric Perforator) con uso de verde de indocianina para optimización de su flujo y reducción de la estomatocrosis en reconstrucción microquirúrgica tras mastectomía oncológica. Versión 2 (27/10/2017)		
PROMOTOR	Dra. Carmen Figueras Sufle (Servicio de Cirugía Plástica y Reparadora - HUGTIP)		
Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 2 (27/10/2017)			

y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y que el estudio cumple con los aspectos que se recogen en la Ley de Investigación Biomédica 14/2007.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos y el plan de reclutamiento de sujetos previstos son adecuados.
- El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, así como los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el proyecto.
- En caso de obtención y procesamiento de muestras biológicas, ésta se adecuará a lo previsto en el Real Decreto 1716/2011.

Que este Comitè ha decidido emitir DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el día 27 de octubre de 2017 aceptando que dicho estudio sea realizado en el Hospital Universitari Germans Trias i Pujol por la **Dra. Carmen Figueras Sufle** y la **Dra. Paloma Malagón López** del servicio de Cirugía Plástica y Reparadora como investigadora principal y co-investigadora principal, respectivamente.

Que en dicha reunió se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente para que la decisión del citado CEI sea válida.

Que el CEI del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la **composición del CEI** es la indicada en el **anexo I**.

Que en el supuesto que algún miembro del CEI sea investigador principal o colaborador del estudio evaluado, éste se ausentará de la reunión durante la deliberación y toma de decisión.

Lo que firmo en Badalona, a 27 de octubre de 2017


Dr. Magí Farré Albaladejo

 **Germans Trias i Pujol**
Hospital
Institut Català de la Salut

Comitè d'Ètica de la Investigació

REF.CEI: PI-17-189
Página 1 de 2



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



Institut Català
de la Salut

ANEXO I: COMPOSICIÓN CEI HOSPITAL UNIVERSITARI GERMANS TRIAS I PUJOL

Presidente

Farré Albaladejo, Magí. Farmacología Clínica

Vicepresidenta

Balañá Quintero, Carme. Oncología Médica (ICO)

Secretaria

López Andrés, Anna. Farmacología Clínica (IGTP)

Secretaria Técnica

Fortes Villegas, Àngels. (IGTP)

Vocales

Alonso Fernández, Sergio. Enfermería

Avecilla Palau, M^a Àngels. Ginecología y Obstetricia (BSA)

Bayés Genís, Beatriu. Dirección de Centro

Cabrera Jaime, Sandra. Enfermería

Casanovas Cuellar, Cristina. Enfermería

Dachary Jiménez, Natàlia. Jurista

Jiménez López, Irene. Unidad de Atención a la Ciudadanía

López Sisamón, David. Farmacia (ICO)

Montané Esteva, Eva. Farmacología Clínica

Oriol Rocafiguera, Albert. Hematología y Hemoterapia (ICO)

Peláez de Loño, Jordi. Farmacia (CATSALUT)

Puyalto de Pablo, Paloma. Radiología

Ramo Tello, Cristina. Neurología

Romeu Fontanillas, Joan. Medicina Interna -VIH

Sánchez Fernández, M^a del Carmen. Biología-Genética (IJC)

Solà Suárez, Montserrat. Medicina Nuclear

Vilaró Jaques, Laia. Farmacia

11.3. BREAST-Q



BREAST-Q Version 2.0©

Reconstruction Module

Pre- and Postoperative Scales

Spanish (ES) Version



THE UNIVERSITY
OF BRITISH COLUMBIA

Translated by a local academic.

The BREAST-Q, authored by Drs. Andrea Pusic, Anne Klassen and Stefan Cano, is the copyright of Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia (Copyright ©2017, Memorial Sloan Kettering Cancer Center and the University of British Columbia). The BREAST-Q has been provided under license from Memorial Sloan Kettering Cancer Center and must not be copied, distributed or used in any way without the prior consent of Memorial Sloan Kettering Cancer Center.

**BREAST-Q™ – BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PSYCHOSOCIAL WELL-BEING**

Pensando en la zona de su pecho, en la última semana, ¿con qué frecuencia se ha sentido?:

	En ningún momento	En algún momento	Parte del tiempo	La mayor parte del tiempo	Todo el tiempo
a. Segura de sí misma en situaciones sociales?	1	2	3	4	5
b. Emocionalmente capaz de hacer las cosas que quiere hacer?	1	2	3	4	5
c. Emocionalmente sana?	1	2	3	4	5
d. De igual valía que las demás mujeres?	1	2	3	4	5
e. Segura de sí misma?	1	2	3	4	5
f. Femenina cuando está vestida?	1	2	3	4	5
g. Aceptando su cuerpo?	1	2	3	4	5
h. Normal?	1	2	3	4	5
i. Como las demás mujeres?	1	2	3	4	5
j. Atractiva?	1	2	3	4	5

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to investigators: This scale can be used independently of the other scales. This scale is exactly the same across the three Breast Cancer Preoperative and Postoperative Modules (i.e. Mastectomy, Reconstruction, and Breast Conserving Therapy).

**BREAST-Q™ - BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PSYCHOSOCIAL WELL-BEING CONVERSION TABLE**

Instructions: If missing data is less than 50% of the scale's items, insert the mean of the completed items. Use the Conversion Table below to convert the raw scale summed score into a score from 0 (worst) to 100 (best). Higher scores reflect a better outcome.

SUM SCORE	EQUIVALENT RASCH TRANSFORMED SCORE (0-100)
10	0
11	13
12	18
13	21
14	24
15	27
16	29
17	31
18	32
19	34
20	35
21	37
22	38
23	39
24	41
25	42
26	43
27	44
28	45
29	47
30	48
31	49
32	50
33	52
34	53
35	55
36	56
37	58
38	60
39	62
40	64
41	66
42	69
43	71
44	74
45	77
46	80
47	83
48	87
49	93
50	100

**BREAST-Q™ - RECONSTRUCTION MODULE (POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
SATISFACTION WITH BREASTS**

Si tiene una mastectomía con reconstrucción de las dos mamas, conteste a las siguientes preguntas teniendo en cuenta aquella con la que está MENOS satisfecha. Pensando en sus mamas, en la última semana, ¿cómo de satisfecha o insatisfecha se ha sentido en las situaciones siguientes?

	Muy insatisfecha	Algo insatisfecha	Algo satisfecha	Muy satisfecha
a. Al verte en el espejo <u>vestida</u> ?	1	2	3	4
b. La forma de la mama(s) reconstruida (s) cuando utiliza sujetador?	1	2	3	4
c. Cuán normal te sientes vestida?	1	2	3	4
d. El tamaño de la(s) mama(s) reconstruida(s)?	1	2	3	4
e. Poder llevar ropa más ajustada?	1	2	3	4
f. La alineación de ambas mamas?	1	2	3	4
g. La comodidad del sujetador?	1	2	3	4
h. La suavidad de la(s) mama(s) reconstruida(s)?	1	2	3	4
i. La igual del tamaño entre ambas mamas?	1	2	3	4
j. El aspecto natural de la(s) mama(s) reconstruida(s)?	1	2	3	4
k. Cómo de natural es la caída de la(s) mama(s) reconstruida(s)?	1	2	3	4
l. El tacto de la(s) mama(s) reconstruida(s)?	1	2	3	4
m. Hasta qué punto siente la(s) mama(s) reconstruida(s) como una parte natural de su cuerpo?	1	2	3	4
n. Lo similares que son sus mamas entre sí?	1	2	3	4
o. Al verse en el espejo desnuda?	1	2	3	4

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales.

**BREAST-Q™ - RECONSTRUCTION MODULE (POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
SATISFACTION WITH BREASTS CONVERSION TABLE**

Instructions: If missing data is less than 50% of the scale's items, insert the mean of the completed items. Use the Conversion Table below to convert the raw scale summed score into a score from 0 (worst) to 100 (best). Higher scores reflect a better outcome.

SUM SCORE	EQUIVALENT RASCH TRANSFORMED SCORE (0-100)
15	0
16	13
17	18
18	21
19	24
20	26
21	28
22	30
23	32
24	33
25	34
26	36
27	37
28	38
29	39
30	41
31	42
32	43
33	44
34	45
35	46
36	47
37	48
38	49
39	51
40	52
41	53
42	54
43	55
44	57
45	58
46	59
47	61
48	62
49	64
50	65
51	67
52	69
53	71
54	73
55	75
56	78
57	82
58	86
59	92
60	100

**BREAST-Q™ - BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PHYSICAL WELL-BEING: CHEST**

En la última semana, ¿con qué frecuencia ha experimentado:

	Nunca	A veces	Siempre
a. Dolor en los músculos del pecho?	1	2	3
b. Dificultad para levantar o mover los brazos?	1	2	3
c. Dificultad para dormir debido a molestias en la zona del pecho?	1	2	3
d. Opresión en la zona del pecho?	1	2	3
e. Tirantez en la zona del pecho?	1	2	3
f. Sensación molestia en la zona del pecho?	1	2	3
g. Sensibilidad exagerada en la zona del pecho?	1	2	3
h. Dolor agudo (tipo pinchazo) en la zona del pecho?	1	2	3
i. Sensación dolorosa en la zona del pecho?	1	2	3
j. Sensación de palpitaciones en la zona del pecho?	1	2	3

Post-operative only

k. Inflamación del brazo (linfedema) del lado (o lados) en el que se ha intervenido del pecho?	1	2	3
--	---	---	---

BREAST-Q VERSION 2.0 © Memorial Sloan Kettering Cancer Center and The University of British Columbia, 2017. All rights reserved.

Note to Investigators: This scale can be used independently of the other scales.

**BREAST-Q™ - BREAST CANCER CORE SCALE (PRE- AND POSTOPERATIVE) VERSION 2.0:
PHYSICAL WELL-BEING: CHEST CONVERSION TABLE**

Instructions: Item 'k' for postoperative patients is a stand-alone item that is not included in the scale score. Rescore items a, b, c, d, e, f, g, h, i, and j as follows: "None of the time" = 3; "Some of the time" = 2; "All of the time" = 1. If missing data is less than 50% of the scale's items, insert the mean of the completed items. Use the Conversion Table below to convert the raw summed scale score into a score from 0 (worst) to 100 (best). Higher scores reflect a better outcome.

SUM SCORE	EQUIVALENT RASCH TRANSFORMED SCORE (0-100)
10	0
11	8
12	14
13	20
14	24
15	28
16	32
17	36
18	40
19	45
20	50
21	55
22	60
23	64
24	68
25	72
26	76
27	80
28	85
29	92
30	100

11.4. Publicación de carta de respuesta internacional



Correspondence

When to assess the flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography(ICGA): On the donor site or the recipient site?

Dear Editor

It is with great interest to read the article by Paloma M and colleagues regarding a valuable clinical question about "When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography (ICGA) in breast reconstruction?" [1]. They reported that the ischemic area was larger on the donor site and concluded that it is better to assess the perfusion here. Furthermore, they did not find benefit in performing the test again on the recipient site when there were enough perfused area at the donor site. Activated by this new idea, we would like to express some considerations on this study.

First, the purpose of the author was to determine the best timing to perform ICGA, on the donor site or on the recipient site? To find the answer, we believe it is supposed to compare the ischemic area of the two sites to the final necrosis area, that is, the gold standard of necrosis, rather than compare them to each other. Since ischemia is not the sufficient condition for necrosis, it is inappropriate to follow the criteria of "the larger the ischemia area is, the better the ICGA be performed". The delay phenomenon can acclimatize the flap to ischemia, permitting it to survive with less blood flow by causing adaptive metabolic changes at the cellular level. There was no gold standard about data on flap survival and necrosis during the follow-up on this study, which also cautioned us to pay attention to the false positive and false negative result of ICGA.

Second, there was no specific method for assessing perfusion by ICGA, what is the standard for "very low fluorescence signal"? Ethical considerations were well taken into account by the authors, who removed some of the well-perfused tissue in 83.3% of the cases. Nevertheless, if the flap is trimmed by the criteria of both symmetry as well as the quantitative ICGA result, for example the part with lower fluorescence percentage be trimmed first, the correlation between necrosis and ICGA can be better established. Therefore, the quantitative or semi-quantitative indicators should be used, and the trimming threshold and the symmetrically trimming criteria by ICGA should be described.

Third, the authors believe that there is no benefit in performing the test again on the recipient site in most circumstances. However, we believe that the flap status is different between the donor and the recipient sites, and the purpose of performing ICGA is not exactly the same. On the one hand, the flap survival is related not only to the theoretical perfused area tested on the donor site, but also to the vascular patency after anastomosis and ischemia-reperfusion injury [2]. On the other hand, when the perfusion assessed by ICGA on the recipient site is poor, we can anastomose

an additional vessel according to the perfusion and perform ICGA again [3], especially in bilateral reconstruction or in cases that the contralateral breast is too large [4].

In general, the authors successfully converted a scientific phenomenon into a clinical question, which inspired us to figure out why the perfusion on the recipient site is better than that on the donor site. We believe it attributes to the delay phenomenon during flap elevation which permanently and irreversibly reorganizes the pattern of blood flow to more ischemic areas and improves vascularity. The main role is the choke vessel, some of them open, while some of them enlarge the caliber. The specific mechanism may related to VEGF, regulating the expression of p-Akt and HIF-1 α , changing the ratio of I β to ICL-2 and the activity of caspase-3 [5]. Besides, the vasodilatation may also result in part from a sympatholytic state that results from cutting the sympathetic innervation to the vasculature. Surgical delay has been proved to be the best way to improve flap survival at present. Many clinical studies have used delay to pretreat the flap in order to increase circulation, especially in breast reconstruction with TRAM flap [6].

References

- [1] Paloma M, et al. When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography(ICGA) in breast reconstruction?]. *Breast* 2019;47:102–8.
- [2] Claret C, et al. Protective effect of amifolone preconditioning on ischemia-reperfusion injury in patients undergoing reconstructive plastic surgery with free microvascular flap, a randomized controlled trial?]. *BMJ Open* 2014;4:e005136.
- [3] Julian Mitchell ES, et al. Further validation for use of the retrograde limb of the internal mammary vein in deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction using laser-assisted indocyanine green angiography.]. *J Reconstr Microsurg* 2010;20(2):131–5.
- [4] Bragetti JP, et al. The stacked hemiaxial extended perforator flap for autologous breast reconstruction?]. *Breast* 2018;34(3):1424–5.
- [5] Yang B, et al. Over-expression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in vitro protects the cardiac fibroblasts from hypoxia-induced apoptosis?]. *Cardiovasc Med* 2014;15:579–86.
- [6] Ellwood Andrew L, et al. Decreasing venithelial necrosis in transverse rectus abdominis musculocutaneous flap breast reconstruction with surgical delay?]. *Plast Reconstr Surg* 2019;7:2121.

Xiaomu Ma, Yiye Chuang, Chengcheng Li, Xingyi Du, Chunjuan Liu*
Plastic Surgery Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, China

* Corresponding author.
E-mail address: liuchunjuan@psh.pumc.edu.cn (C. Liu).

22 December 2019
Available online xxx

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.008>.

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.01.002>

0960-8776/© 2020 The Author. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: Ma X et al., When to assess the flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography(ICGA): On the donor site or the recipient site?, *The Breast*, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.01.002>



Contents lists available at ScienceDirect

The Breast

journal homepage: www.elsevier.com/brst

Correspondence

Reply to: "When to assess the flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography (ICGA): On the donor site or the recipient site?"

Dear Editor,

Thank you for the opportunity to respond to the letter by Xiaomu Ma et al. in reply to our article "When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography (ICGA) in breast reconstruction?" [1]. We have read it with great interest, and we appreciate and agree with several of their valuable statements. We would like to add some comments and try to clarify the uncertainties.

First of all, we agree that comparing the non-perfused areas of the DIEP flap according to the ICGA in the donor and recipient sites with the postoperative flap necrosis would have been a study with high-level evidence. However, the aim of our study was not to assess the sensitivity or the specificity of the ICGA to identify the postoperative necrosis, which has already been evaluated in previous studies and has demonstrated its usefulness [2,3]. In addition, it would be difficult to compare those areas due to using the entire DIEP flap for breast reconstruction is extremely rare in our clinical practice. In fact, it is not uncommon not to include the entire well-perfused area according to the ICGA, as happened in most of the included cases of the study, and therefore, ischemic areas could not have been compared with postoperative necrosis. Moreover, ethical considerations would have limited that research. Due to the main aim of our study was to assess when is more useful to perform the ICGA for intraoperative decision making in the clinical practice, the perfused areas in the donor and recipient sites were compared between them. Furthermore, in this way, confounding factors that change the perfusion of the flap during the postoperative period were avoided.

We design the final flap taking into account the results of the ICGA, the body contour, the breast symmetry and the preferences of each patient. The areas of the flap with no fluorescence are always trimmed; the areas with fluorescence are carefully evaluated for designing the final flap, and in most cases part of them are not included either. The areas with the lowest relative signal intensity in each patient are usually discarded first, but always taking into account the other previously mentioned criteria. However, in the study we compared the perfused areas (with fluorescence) and the ischemic areas (without fluorescence) in both sites, so it was not necessary to establish a value to differentiate between the high or low intensity of the signal of the ICGA for the statistical

analysis. Further studies applying absolute objective criteria with a grey scale or a software aided evaluation of ICG fluorescence would be interesting.

There are several applications of ICGA in reconstructive surgery. Some of them, such as assessing the venous congestion and the need for a second venous anastomosis, as the authors have pointed out in the reply, or assessing the patency of the anastomosis, can also be useful when the test is performed in the recipient site. However, we have focused the study just on the assessment of the flap perfusion, and according to the results obtained, we considered that it is more useful and effective to perform the ICGA on the donor site for this purpose. Due to there is no need to use all the well perfused area of the DIEP flap for breast reconstruction in most cases, it is more beneficial to perform the ICGA on the donor site, where the well perfused area is the same or smaller, and therefore, the flap can be designed based on the best perfused areas more accurately. We found no additional benefit in repeating the ICGA in the recipient site to assess the well perfused area of the flap.

The flap survival is also related to the vascular patency after the anastomosis and the ischemia perfusion injury, as the authors have mentioned in the reply, and both of them were taken into consideration in the study. Due to the perfused areas of the flap had to be assessed on the donor and recipient sites and compared between them, all the anastomoses were permeable in the included cases. In addition, the ischemia time of the flap was measured (mean 56.4 min, range 48–72 min). It has been described in the literature that the time of ischemia is a risk factor for perfusion-related complications in the DIEP flap when it is greater than 90min [4,5]. Therefore, in our study, the ischemia perfusion injury was considered minimal, homogeneous and not enough to cause an immediate relevant clinical change in the perfusion area. This consideration was supported by the fact that in no case the well perfused area was smaller in the recipient site after the anastomosis. Further studies assessing the ischemia perfusion injury with longer ischemia time would be interesting.

Finally, the most challenging aspect of the study was trying to answer the question "why the perfused area is the same or larger after the anastomosis?". The hypothesis of Xiaomu Ma et al. about the delay phenomenon and the vasodilatation caused by hypoxia-inducible factors and by cutting the sympathetic innervation of the vasculature is very interesting. Although we consider that there was not enough time for intraoperative clinical changes because of the delay phenomenon in the study and the pedicle was completely dissected when the ICGA was performed, we agree that the choke

DOIs of original article: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.07.009>, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.01.002>.

<https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.04.007>

0960-9776/© 2020 The Author(s). Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Please cite this article as: Malagon P et al. Reply to: "When to assess the flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography (ICGA): On the donor site or the recipient site?". *The Breast*, <https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.04.007>

vessels have a main role here. Furthermore, we believe that the blood flow is also an important factor. The blood flow in the internal mammary artery (IMA) is considerably higher than in the deep inferior epigastric artery (DIEA) after their dissection. However, Lorenzetti et al. had shown that the intake of blood in a free flap does not depend on the recipient artery flow but on the tissue components of the flap [5,7]. After the anastomosis, the blood flow of the IMA decreases until a similar level of the original blood flow of the DIEA in the donor site, but it is slightly higher [6]. We obtained similar results in our blood flow measurements, and we believe that it would explain why the perfusion of the DIEP flap could improve in the recipient site in some cases.

Disclosure

The authors have no financial interest to declare in relation to the content of this response.

References

- [1] Malagón López P, Carrasco López C, García-Semmlits G, Vila J, Del-Río M, Prego D, Jukán-Ruiz E, Higueras-Sole C. When to assess the DIEP flap perfusion by intraoperative indocyanine green angiography in breast reconstruction? *Breast* 2019;47:102–8.
- [2] Mowda NC, Olorunsola OB, Gohman D, Baldu CH, Ascherman JA. The ability of intra-operative perfusion mapping with laser-assisted indocyanine green angiography to predict anastomotic flap necrosis in breast reconstruction: a prospective trial. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2016;67(4):448–55.
- [3] Vranaić M, Medić M, Čuprić H, Halperin LR, Subić V, Vukčević S. SPY elite's ability to predict nipple necrosis in nipple-sparing mastectomy and immediate tissue expander reconstruction. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017;5(3):e214.
- [4] Lee KY, Lee JJ, Nam SJ, Moon GH. Ischaemic time and fat necrosis in breast reconstruction with a free deep inferior epigastric perforator flap. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2013;66(2):174–81.
- [5] Marre O, Montanilla B. Increases in ischaemia time induces microvascular complications in the DIEP flap for breast reconstruction. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2013;66(1):80–6.
- [6] Lorenzetti F, Steeninen S, Tikkinen E, Kaikkonen H, Soominen E, Vuola J, Aho-Jelavaara S. Evaluation of blood flow in free microvascular flaps. *J Reconstr Microsurg* 2001;17:161–7.
- [7] Lorenzetti F, Kaikkonen H, von Savatin K, Aho-Jelavaara S. Intraoperative evaluation of blood flow in the internal mammary or thoracoepigastric artery as a recipient vessel for a free TRAM flap. *Ann Plast Surg* 2001;46:590–3.

Paloma Malagón*, Cristian Carrasco, Oihane García, María Del-Río, Carsten Higueras
Department of Plastic Surgery, Hospital Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spain

* Corresponding author. Hospital Germans Trias i Pujol, Canyet, s/n, 08916, Badalona, Barcelona, Spain.
E-mail address: palmalagón@gmail.com (P. Malagón).

14 April 2020
Available online xxx



Sobre la autora

Paloma Malagón López, licenciada en Medicina y Cirugía en la Facultad de Medicina de Albacete de la Universidad de Castilla-La Mancha. Tras la realización del examen MIR, se especializó en Cirugía plástica, estética y reparadora en el Hospital Germans Trias i Pujol (Barcelona, España), donde actualmente trabaja como parte del servicio.

Como parte de su formación, ha realizado el curso teórico-práctico de Microcirugía Experimental (curso 2017-2018, CIREXP, Sabadell, Barcelona) y, en 2019, obtuvo el título europeo EBOPRAS (European Board Of Plastic Reconstructive and Aesthetic Surgery).

Además, ha asistido a centros de referencia nacional e internacional en el campo de la cirugía plástica, la reconstrucción mamaria y la microcirugía. Entre ellos, destaca su formación en cirugía estética, principalmente mamaria, en IM Clinic (Sant Cugat, Barcelona), y en microcirugía en Japón, donde pudo ampliar sus conocimientos sobre las aplicaciones del verde de indocianina junto a prestigiosos microcirujanos a nivel mundial, entre los que destacan el Dr Takumi Yamamoto (NGCM, Tokio) y el Dr Akitatsu Hayasi (Kameda).

