



# Impacte fisiològic de la cirurgia endoscòpica transluminal a través d'orificis naturals (NOTES) utilitzant diferents vies d'accés: estudi comparatiu en un model porcí

Carlos Guarner Argente

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE BARCELONA



**CLÍNIC**  
**BARCELONA**  
Hospital Universitari

# **Impacte fisiològic de la cirurgia endoscòpica transluminal a través d'orificis naturals (NOTES) utilitzant diferents vies d'accés: estudi comparatiu en un model porcí**

Doctorand: Dr. Carlos Guarner Argente  
Unitat d'Endoscòpia. Servei de Gastroenterologia  
Institut de Malalties Digestives i Metabòliques  
Hospital Clínic. Barcelona

Directors de Tesi: Dra. Glòria Fernández Esparrach  
Dr. Antonio María de Lacy Fortuny

Línia de recerca: Fetge, Sistema Digestiu i Metabolisme

Grup de Recerca: Oncologia Gastrointestinal i Pancreàtica

**Desembre del 2011**



*A l'Eugenia,  
l'Eva  
i al que ha d'arribar,  
per fer-me tan feliç*

*Als meus pares  
i a les meves germanes,  
per tot el suport*



## AGRAÏMENTS

En primer lloc vull donar el meu agraïment més especial a la Dra. Glòria Fernández Esparrach, directora d'aquesta tesi, per donar-me la oportunitat de participar en aquests estudis, per estimular-me i per ser capaç de contagiar tota la seva empenta en aquesta feina. Sense ella aquesta tesi no hauria estat possible (a més de que el temps necessari per acabar-la hauria estat, de ben segur, molt i molt més llarg...). Gràcies per la teva dedicació i el teu interès.

Al Dr. Antonio de Lacy, codirector de la tesi, per haver-me permès observar i participar de processos NOTES en humans. El pas de la recerca bàsica a l'activitat clínica és el que dona sentit als estudis que aquí presentem. Poder participar en directe, veure les similituds, les diferències i les dificultats en cirurgies reals m'ha permès completar de la millor manera la meva formació.

A tota la gent del CRES (Cristina, Graciela, Ricard, Mireia, Henry, Raúl, M<sup>a</sup>Angels, Jaume, Antonio i Elena) per la vostra dedicació als projectes. Per haver aconseguit coordinar-nos malgrat tractar-se d'un grup tan gran i divers. I, sobretot, per haver compartit amb il·lusió i alegria aquests anys de feina. No crec que torni a viure uns dilluns a la nit com aquells...

A més, agrair el tracte i la confiança a tota la gent de la Unitat d'Endoscòpia de l'Hospital Clínic: metges, infermers, administratives i sanitaris. Em veu fer sentir com a casa durant uns anys i m'hi segueixo sentint cada cop que hi torno. Vull agrair de forma especial a la Dra. Àngels Ginés, per haver confiat en mi des del primer dia que vaig arribar, a la tardor del 2007. Gràcies per ensenyar-me tant i pel teu suport que ha permès que una petita rotació de 4 mesos s'hagi allargat durant 4 anys. També recordar als que més he "aguantat": l'Oriol, les Maries, el Dr. Llach i tots els aprenents d'USE dels primers temps (Cristina, Fer, Rocío...).

Un agraïment especial a la meva coresident, l'Ingrid, per tots els anys que hem passat junts, tant a Sant Pau com al Clínic. Pel seu suport i la seva amistat. Junt amb ella, al Jordi i a la Cris, pel tot el que vam compartir els quatre (esta clar que no hi va haver errors...). Als becaris (o "adjuntillos") i residents grans, per tot el que em van ensenyar. La residència no hauria estat el mateix sense ells. I a les petites, pels anys que hem passat i que seguim gaudint. Agrair també a la resta d'adjunts de l'hospital, que van contribuir i contribueixen a la meva formació.

Als amics de la facultat: "la vieja guardia" i les noies. Com ens ho hem fet per trobar amics com aquests? Sense vosaltres el camí fins aquí hauria estat molt més dur. Sé que us alegreu tant com jo d'aquesta tesi.

L'agraïment més gran a la meva família. Als meus pares, Carlos i Silvia, pels valors i el suport que ens han transmès des de petits. A les meves germanes i els meus nous germans, per estar al meu costat i per aconseguir que cada cop tinguem més ganes de passar encara més temps junts. A la meva nova família de Murcia, per acollir-me així de bé. Als meus avis: Papalalo (el Dr. Guarner), Mamaluisa, PapaRamón i Mamaita, així com a l'Ignasi, la Suny i a tots els tiets, cosins i els que es van afegint.

Per últim, donar les gràcies a l'Eugenia per estar sempre al meu costat, per entendre'm, per aguantar-me i per ajudar-me cada dia. Pels anys que hem viscut i els que ens queden. I a l'Eva, per fer-me feliç cada dia.





# ÍNDIX

<b>ABREVIACIONS.....</b>	<b>- 11 -</b>
<b>I. INTRODUCCIÓ .....</b>	<b>- 15 -</b>
DEFINICIÓ DE NOTES .....	- 17 -
LIMITACIONS ACTUALS DE LA NOTES .....	- 20 -
1. <i>Accés a la cavitat peritoneal</i> .....	- 21 -
2. <i>Tancament de la incisió</i> .....	- 23 -
3. <i>Prevenió de la infecció.</i> .....	- 36 -
4. <i>Manteniment de l'orientació espacial</i> .....	- 38 -
5. <i>Creació d'endoscopis i plataformes multifuncionals</i> .....	- 40 -
6. <i>Maneig de les complicacions intraperitoneals i hemorràgia</i> .....	- 50 -
7. <i>Trastorns fisiològics</i> .....	- 50 -
8. <i>Formació</i> .....	- 54 -
<b>II. SITUACIÓ ACTUAL I JUSTIFICACIÓ DELS ESTUDIS.....</b>	<b>- 57 -</b>
<b>III. HIPÒTESIS .....</b>	<b>- 61 -</b>
<b>IV. OBJECTIUS .....</b>	<b>- 65 -</b>
<b>V. MÈTODES I RESULTATS .....</b>	<b>- 69 -</b>
ESTUDI 1:.....	- 71 -
ESTUDI 2:.....	- 81 -
ESTUDI 3:.....	- 89 -

ESTUDI 4:.....	- 95 -
RESUM DELS RESULTATS .....	- 105 -
<b>VI. DISCUSSIÓ .....</b>	<b>- 113 -</b>
<b>VII. CONCLUSIONS .....</b>	<b>- 125 -</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>- 131 -</b>
<b>IX. ALTRES ACTIVITATS CIENTÍFIQUES DERIVADES</b>	
<b>D'AQUESTA TESI.....</b>	<b>- 147 -</b>

## Abreviacions

ASGE: American Society of Gastrointestinal Endoscopy.

CO<sub>2</sub>: diòxid de carboni.

CPRE: colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica.

DDES: *Direct Drive Endoscopic System*.

DDW (*Digestive Disease Week*): congrés americà de digestologia.

gNOTES: NOTES transgàstric.

IL: interleucina.

MASTER: *Master and Slave Transluminal Endoscopic Robot*.

NOTES (*Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*): Cirurgia endoscòpica transluminal a través d'orificis naturals.

OTSC: *over-the-scope clip*.

PIA: pressió intraabdominal.

RGE: reflux gastroesofàgic.

rNOTES: NOTES transrectal.

SAGES: *Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons*.

TC: tomografia computeritzada.

TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

USE: ultrasonografia endoscòpica.

vNOTES: NOTES transvaginal.



# I. INTRODUCCIÓ



## I. INTRODUCCIÓ

L'aparició de la cirurgia mínimament invasiva ha revolucionat el camp de la cirurgia abdominal en les darreres dues dècades. L'any 1987 es va realitzar la primera colecistectomia per via laparoscòpica<sup>1,2</sup> en un intent racional de dissenyar estratègies terapèutiques menys invasives i millor tolerades pel pacient. Poc després, durant la dècada dels 90, la laparoscòpia va experimentar una gran evolució i va anar substituint progressivament la majoria de les indicacions de la cirurgia oberta tradicional<sup>3</sup>. Actualment, l'àmplia acceptació de la laparoscòpia per la comunitat quirúrgica segueix tenint importants implicacions, no només per als pacients, sinó també per als hospitals i per als cirurgians. La laparoscòpia permet una recuperació més ràpida del pacient, el que comporta una disminució de l'estància hospitalària en la majoria dels casos i, fins i tot, la possibilitat de fer cirurgia ambulatoria per a algunes indicacions determinades. Paral·lelament, els cirurgians han hagut de modificar el seu aprenentatge i adaptar-se a noves formes de treball: la visualització del camp quirúrgic en dues dimensions, l'ús de nous materials d'imatge i instrumentalització, la modificació de la metodologia de cada procediment quirúrgic en particular i l'adquisició de noves habilitats, molt cops ben allunyades de la cirurgia tradicional. D'altra banda, els hospitals i els quiròfans han d'estar dotats d'una gran varietat d'equipament quirúrgic i tecnològic, que es va tornant cada cop més complex, variat i específic. Amb tot això, la implantació de la cirurgia laparoscòpica no hagués estat possible



sense aquest desenvolupament tecnològic simultani, que va permetre la creació d'instruments adaptats al nou concepte de treball i la potenciació de les capacitats del cirurgià<sup>4</sup>.

Alhora, el desenvolupament d'eines cada vegada més sofisticades ha permès una evolució gairebé tan notable en l'endoscòpia digestiva. Els gastroenteròlegs podem extirpar lesions més grans i més profundes, inclús aquelles situades per sota de la capa mucosa de la paret del tub digestiu. També podem accedir a localitzacions més complexes, com darrera dels angles i les haustres de l'intestí gruixut. Fins i tot és possible treballar a zones fins fa poc inaccessibles per endoscòpia, com és la totalitat del budell prim. La ultrasonografia endoscòpica (USE) i la colangiopancreatografia retrògrada endoscòpica (CPRE) han permès visualitzar àrees més enllà de la paret del tub digestiu, com la cavitat abdominal, l'arbre biliar o el mediastí. L'evolució tecnològica en aquests camps ha permès introduir agulles, guies i raspalls de citologia per millorar les possibilitats diagnòstiques d'aquestes tècniques. A més, avui en dia és rutinari l'ús de pròtesis, dilatadors, nanses, clips i d'una gran varietat d'utensilis que amplien la capacitat terapèutica d'aquestes exploracions. Alguns exemples d'aquest aspecte més terapèutic de l'endoscòpia són la col·locació de pròtesis a l'esòfag, al duodè, al budell gruixut o a l'arbre biliar, el drenatge transgàstric o transduodenal de pseudoquistes pancreàtics, el tractament endoscòpic del reflux gastroesofàgic o

el tancament de perforacions amb clips metàl·lics, entre d'altres. Aquests procediments han arribat a substituir, en alguns casos, els mètodes quirúrgics tradicionals i han apropiat una mica el paper de l'endoscopista al del cirurgià. Els cirurgians intenten minimitzar el dany produït per les grans incisions de la cirurgia oberta mitjançant la tecnologia endoscòpica, mentre els endoscopistes tenen la possibilitat de realitzar teràpies cada cop més agressives i que substitueixen, en molts casos, la necessitat de cirurgia. Així, de vegades és difícil mantenir la línia divisòria entre ambdues especialitats<sup>5,6</sup>.

Com a conseqüència de tot això, els procediments híbrids que combinen la cirurgia laparoscòpia amb l'endoscòpia també han proliferat durant els darrers anys. Aquestes tècniques són molt variades i inclouen des de l'ús d'un dels dos mètodes per millorar el rendiment de l'altre, fins a la seva veritable fusió en el que s'ha denominat cirurgia endoluminal. El paradigma de la cirurgia combinada amb l'endoscòpia, i el següent pas en aquest intent de minimitzar la morbiditat de les tècniques intervencionistes, és la cirurgia endoscòpica transluminal a través d'orificis naturals (NOTES, de l'anglès *Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery*).

### **Definició de NOTES**

La NOTES és un procediment híbrid que utilitza la tecnologia de l'endoscòpia flexible per realitzar cirurgia laparoscòpica aprofitant els orificis

naturals del cos i, per tant, sense necessitat d'incisions externes<sup>7</sup>. Per això, s'ha postulat com una tècnica potencialment menys agressiva que la laparoscòpia. Malgrat que els primers procediments en models experimentals es van realitzar a través de l'estómac<sup>8-16</sup>, és possible que altres rutes d'accés, com la transrectal o la transvaginal, siguin més adequades<sup>17,18</sup>.

La NOTES es va iniciar l'any 2004, amb la publicació per Kaloo i col·laboradors de la primera peritoneoscòpia transgàstrica<sup>8</sup>. Des d'aleshores, una gran varietat de procediments s'han realitzat en el model animal (colecistectomia, apendicectomia, esplenectomia, pancreatectomia, nefrectomia, histerectomia, lligadura de trompes, gastroenteroanastomosis, adrenalectomia, biòpsia hepàtica i herniorràfia, entre d'altres)<sup>8-21</sup>. En l'esser humà, l'experiència actual inclou majoritàriament procediments combinats amb laparoscòpia (el que s'ha anomenat NOTES híbrid)<sup>22-46</sup>. A la Taula 1 es detallen les característiques de la majoria de NOTES realitzades en humans en els darrers anys. També s'han publicat recentment les dades d'un registre multicèntric on participen 16 centres de 9 països i que inclou un total de 362 procediments transgàstrics o transvaginals. Com es pot veure, però, fins al moment només en alguns casos excepcionals s'ha realitzat la cirurgia NOTES sense l'assistència d'altres accessos laparoscòpics complementaris (NOTES pura): vuit apendicectomies, tres biòpsies hepàtiques, una lligadura de trompes i la recuperació d'una PEG migrada a la cavitat peritoneal, totes elles

**Taula 1. Resum de l'experiència de NOTES en humans**

<b>Autors</b>	<b>Any</b>	<b>Accés</b>	<b>Procediment</b>	<b>Pacients</b>
Marescaux et al <sup>22</sup>	2007	Transvaginal	Colecistectomia	1
Zorrón et al <sup>23</sup>	2007	Transvaginal	Colecistectomia	1
*Marks et al <sup>48</sup>	2007	Transgàstric	Recuperació d'una PEG	1
Gettman et al <sup>24</sup>	2007	Transvesical	Peritoneoscòpia	1
Dolz et al <sup>25</sup>	2007	Transvaginal	Colecistectomia	1
Hazey et al <sup>26</sup>	2008	Transgàstric	Peritoneoscòpia	10
*Rao et al <sup>47</sup>	2008	Transgàstric	Apendicectomia	8
		Transvaginal	Colecistectomia	3
		Transgàstric	Biòpsia hepàtica	3
		Transgàstric	Lligadura de trompes	1
*Bernhardt et al <sup>49</sup>	2008	Transvaginal	Apendicectomia	1
Lacy et al <sup>27</sup>	2008	Transvaginal	Sigmoidectomia	1
Ramos et al <sup>28</sup>	2008	Transvaginal	Tubulització gàstrica	1
Zorrón et al <sup>29</sup>	2008	Transvaginal	Peritoneoscòpia	1
Zornig et al <sup>30</sup>	2009	Transvaginal	Colecistectomia	68
Decarli et al <sup>31</sup>	2009	Transvaginal	Colecistectomia	12
Gumbs et al <sup>32</sup>	2009	Transvaginal	Colecistectomia	4
Auyang et al <sup>33</sup>	2009	Transgàstric	Colecistectomia	1
Horgan et al <sup>34</sup>	2009	Transvaginal	Colecistectomia	1
Kaouk et al <sup>35</sup>	2009	Transvaginal	Nefrectomia	1
Fischer et al <sup>36</sup>	2009	Transvaginal	Tubulització gàstrica	1
Lacy et al <sup>37</sup>	2009	Transvaginal	Tubulització gàstrica	1
Targarona et al <sup>38</sup>	2009	Transvaginal	Esplenectomia	1
Dallemagne B et al <sup>39</sup>	2009	Transgàstric	Colecistectomia	5
*de Sousa et al <sup>50</sup>	2009	Transvaginal	Colecistectomia	4
*Kaouk et al <sup>51</sup>	2010	Transvaginal	Nefrectomia	1
Alcaraz et al <sup>40</sup>	2010	Transvaginal	Nefrectomia	14
Zorrón et al <sup>41</sup>	2010	Transvaginal	Retroperitoneoscòpia	1
Linke et al <sup>42</sup>	2010	Transvaginal	Colecistectomia	102
Nikfarjam et al <sup>43</sup>	2010	Transgàstric	Peritoneoscòpia	9
Cuadrado-G et al <sup>44</sup>	2011	Transvaginal	Colecistectomia	25
Noguera et al <sup>45</sup>	2011	Transvaginal	Infecció intraabdominal <sup>+</sup>	10
Niu J et al <sup>46</sup>	2011	Transvaginal	Colecistectomia	43

\* NOTES pura

<sup>+</sup> Colecistitis aguda (6), apendicitis (2), Peritonitis pèlvica (2)

amb accés transgàstric i set colecistectomies, una apendicectomia i una nefrectomia transvaginals<sup>47-51</sup>.

## **Limitacions actuals de la NOTES**

L'accés a la cavitat peritoneal a través dels orificis naturals i la disminució o desaparició de les incisions externes obre un camp molt interessant que, a més, pot ser d'especial interès pels pacients amb un risc quirúrgic alt. La NOTES podria arribar a oferir les mateixes avantatges que la cirurgia laparoscòpica però sense incisions a la pell i, potencialment, sense la necessitat d'anestèsia general. Altres potencials avantatges són la disminució del dolor després de l'exploració, la disminució de complicacions com les infeccions de la sutura externa, les eventracions i les adherències, la possibilitat de realitzar intervencions en règim ambulatori i la disminució de l'estada hospitalària<sup>52</sup>. Tot i això, abans de la seva implementació en humans, aquesta nova tècnica ha de demostrar que és segura i que ofereix avantatges reals pels pacients. Per això és imprescindible trobar solució a una sèrie de problemes. Al Juliol del 2005, es va reunir a Nova York un grup de treball format per cirurgians de la "Society of American Gastrointestinal Endoscopic Surgeons" (SAGES) i un grup d'endoscopistes de la "American Society of Gastrointestinal Endoscopy" (ASGE) interessats en la NOTES. En aquesta reunió es va elaborar un llibre en blanc que pretén ser una guia pel

desenvolupament responsable d'aquesta nova tecnologia<sup>53</sup>. En ell, es recullen les dificultats per traslladar la NOTES a la pràctica clínica habitual i es proposen els camins a seguir per intentar superar aquests obstacles. A continuació es descriuen aquestes principals limitacions i es comenten els avanços més destacats que s'han produït fins al moment.

### **1. Accés a la cavitat peritoneal**

L'accés a la cavitat peritoneal (però també al mediastí i a l'espai retroperitoneal) s'ha descrit a través de diversos òrgans (l'estómac, l'esòfag, el còlon, la vagina i, fins i tot, la bufeta urinària) i des de diferents punts d'algun d'ells. No es coneix quina és la millor localització per accedir a la cavitat peritoneal. Els estudis experimentals inicials van utilitzar l'accés gàstric. Tot i això, la majoria d'intervencions descrites en humans han utilitzat la via transvaginal per l'experiència prèvia dels ginecòlegs amb aquest accés. És molt probable que la via d'accés òptima sigui diferent per a cada tipus de cirurgia. Com que l'accés des de la part superior de l'abdomen (transgàstric) permet una visualització millor de la zona inferior del peritoneu, mentre que l'accés des de la part inferior (transvaginal o transrectal) permet una visualització millor de l'hemiabdomen superior, sembla coherent utilitzar l'accés transgàstric per fer cirurgia de les estructures abdominopèlviques i els accessos transvaginal i transrectal per fer cirurgia del fetge, l'estómac o la vesícula. També cal delimitar quin ha de ser el punt d'accés en cada

localització. Per exemple, una incisió a la cara anterior gàstrica ens situarà en un punt completament diferent de la cavitat abdominal que una incisió a la cara posterior.

Tampoc es coneix quina és la millor tècnica per aconseguir aquest accés de forma ràpida i segura. Els mètodes descrits varien segons el punt d'incisió. Donat que l'accés transgàstric ha estat el més utilitzat fins al moment en models experimentals, és on s'han descrit més variacions: des del pas de l'endoscopi a través d'una incisió llarga, fins a la realització d'una punció, seguida d'una dilatació amb baló i el pas de l'endoscopi. També s'ha descrit la realització d'un túnel submucós amb la intenció de facilitar el posterior tancament de la incisió<sup>54-57</sup> (Figura 1). Aquest darrer mètode és molt laboriós i

allarga el temps de cirurgia. L'accés transrectal s'ha descrit generalment amb una incisió a la cara anterior del rectesigma, a uns 15-20 cm del marge anal. L'accés transvaginal es realitza habitualment mitjançant una colpotomia. En qualsevol cas, el més important és aconseguir un accés segur a la cavitat abdominal. Per això cal tenir en compte les estructures adjacents a cada òrgan per

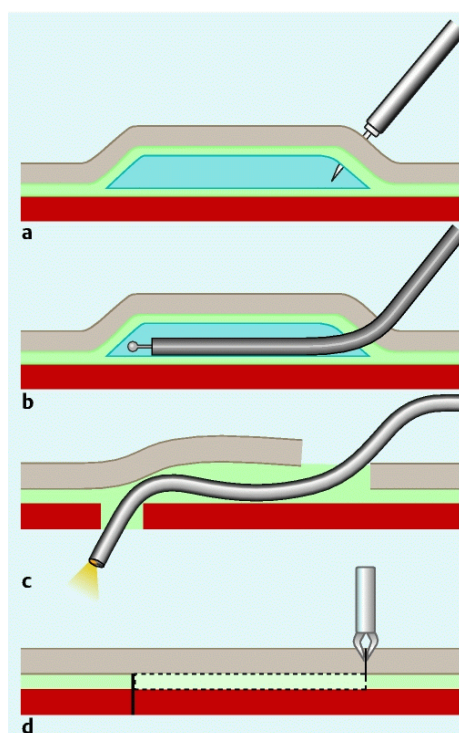


Figura 1. Esquema del túnel submucós

evitar possibles complicacions relacionades amb la incisió. Fins ara, en la majoria d'intervencions descrites en humans, es realitza la incisió sota control laparoscòpic per evitar aquestes complicacions. Encara es precisa d'estudis de seguretat avaluant les possibles complicacions de les tècniques d'accés i el desenvolupament de protocols detallats que permetin un accés segur, reproduïble i fiable a la cavitat abdominal.

## **2. Tancament de la incisió**

Per poder realitzar NOTES en humans és necessari assegurar un correcte tancament de la paret de l'òrgan d'accés, per evitar la sortida del contingut intestinal (o vaginal) a la cavitat abdominal i les conseqüents complicacions sèptiques postoperatòries. Donat que les tècniques laparoscòpiques són molt segures, un risc de fallida de sutura de l'1-2% amb la nova tècnica no seria acceptable. Així, cal que el tancament de la incisió sigui segur en gairebé un 100% dels casos. Per això, és necessari modificar els sistemes endoscòpics de tancament actuals i, a més, cal desenvolupar nous sistemes de sutura fins aconseguir una alta seguretat, reproductibilitat i rapidesa. L'accés transvaginal es pot suturar de forma manual, pel que aquesta no és una limitació en aquest cas.

En els darrers anys, s'han dissenyat i descrit múltiples sistemes que comporten diferents tècniques<sup>58</sup>. Aquests inclouen clips<sup>8,59-65</sup>, *T-tags*<sup>66-71</sup>, materials oclusius<sup>72</sup>, grapadores<sup>73,74</sup> i altres sistemes més complexes<sup>75-78</sup>.



També s'han descrit maniobres que poden facilitar (o completar) la sutura, com la realització d'un túnel submucós<sup>54-57</sup>. Tot i això, la majoria dels sistemes tenen un maneig complicat per endoscòpia i, a més, generalment impliquen un temps de sutura molt llarg. A la Taula 2 (pàgina 26) es recullen els sistemes més rellevants avaluats fins al moment, amb les seves principals avantatges i desavantatges.

Malauradament, la informació que tenim actualment no permet determinar encara quins són els mètodes i els materials més aconsellables per realitzar el tancament d'una incisió feta intencionadament en la paret del tracte digestiu. És necessari millorar encara més els sistemes actuals que s'alliberen per via endoscòpica o crear-ne de nous que siguin d'ús senzill i ràpid, a més de ser eficaços i segurs.

## **Clips**

El primer sistema utilitzat pel tancament de les incisions van ser els clips endoscòpics (Imatge 1, pàgina 34). En l'estudi inicial de Kaloo i col·laboradors<sup>8</sup> es van realitzar 17 peritoneoscòpies en model porcí. La incisió gàstrica es va aconseguir tancar en tots els casos amb un total de 4 a 6 clips. Es van realitzar 12 estudis aguts, pel que aquests animals es van sacrificar immediatament, i 5 de supervivència. Aquests darrers 5 van sobreviure 14 dies sense signes de fallida de la sutura. Malgrat aquests resultats inicials, el tancament de la cavitat gàstrica amb els clips habituals pot ser difícil.

Diversos autors han reportat fallides a l'intentar aproximar les vores de la incisió amb clips, sobretot en els casos en que s'observa edema i hemorràgia de la paret<sup>16,54</sup>. L'ús de clips més llargs pot ajudar a superar aquesta dificultat<sup>71</sup>. Tot i això, l'aproximació del teixit que s'obté inclou únicament les capes superficials de la mucosa. Això no s'adiu amb els principis de la cirurgia que pretenen un tancament complet de totes les capes de la paret intestinal.

Per tal d'englobar tot el gruix de la paret intestinal, s'han dissenyat altres clips més grans, que es col·loquen sobre un caputxó a la punta de l'endoscopi i tenen un sistema de funcionament diferent. Bàsicament, utilitzant unes pinces o la succió a través de l'endoscopi, s'inclou tot el gruix de la paret intestinal o gàstrica al caputxó i s'allibera el clip. El sistema d'alliberació pot anar a través del canal operatiu de l'endoscopi o en paral·lel al tub, depenent del model concret. El OTSC (*over-the-scope clip*) (Imatge 2, pàgina 34) ha estat estudiat tant en l'estómac com en el còlon. És un dels sistemes més avaluats en el model animal. Un estudi agut va demostrar l'aplicabilitat del sistema per realitzar tancaments gàstrics<sup>60</sup>. En un segon estudi, es va comparar el tancament endoscòpic amb la sutura quirúrgica manual, sent les pressions de fuga similars amb els dos mètodes<sup>65</sup>. En un estudi de supervivència es van realitzar colecistectomies trangàstriques a 9 animals amb un temps de tancament acceptablement curt i tots ells van sobreviure 4 setmanes<sup>63</sup>. Finalment, un estudi amb 20 porcs va comparar els

**Taula 2. Sistemes de sutura**

Tipus	Avantatges	Desavantatges
<b>Clips:</b>		
Endoscòpics	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Àmpliament utilitzats en endoscòpia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tancament de capes superficials (?)</li> <li>• Poca força de tancament</li> <li>• Impossibilitat de tancament d'incisions grans</li> </ul>
OTSC*	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusió de totes les capes de la paret intestinal a la sutura</li> <li>• Força de tancament elevada</li> <li>• Molt estudiat per a NOTES en el model animal i en humans per altres indicacions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Possibilitat d'inclusió d'estructures veïnes a la sutura</li> <li>• Possibilitat de necrosis a l'àrea del teixit suturat</li> <li>• Dificultat per tancament d'incisions grans</li> </ul>
<b>Sistemes d'ancoratge (T-tags):</b>		
Múltiples prototips i models	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teòric o possible tancament de totes les capes</li> <li>• Diversos models i evolucions estudiades per superar les limitacions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maneig complex</li> <li>• Temps de sutura llarg</li> <li>• Punció d'òrgans veïns</li> <li>• Trencament de la sutura durant la fixació</li> <li>• Dubtes sobre la completa sutura de totes les capes</li> </ul>
<b>Túnel submucós:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mètode d'accés que podria evitar la necessitat de tancament</li> <li>• Disminució del risc de complicacions en llocs especials com el mediastí (accés transesofàgic)</li> <li>• Possibilitat d'afegir un sistema de tancament a l'extrem mucós</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultats tècniques per realitzar el túnel submucós</li> <li>• Temps de realització llarg</li> </ul>

Taula 2. Sistemes de sutura

Tipus	Avantatges	Desavantatges
<b>Coles, productes oclusius o sistemes d'aproximació de teixits:</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilització senzilla i ràpida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escassos estudis</li> <li>• Tancament limitat a capes superficials</li> </ul>
<b>Grapadores:</b>		
NOLC60	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inclusió de totes les capes de la paret intestinal a la sutura</li> <li>• Elevada força de tancament</li> <li>• Sutures llargues</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultats tècniques per l'aplicació endoscòpica: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Dispositiu curt (60 cm) i no articulable</li> </ul> </li> </ul>
SurgASSIST	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afegeix certa articulació</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Curt (60 cm).</li> </ul>
<b>Altres sistemes (o veritables sistemes de sutura endoscòpica):</b>		
Eagle Claw	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiples evolucions per superar les limitacions inicials</li> <li>• Inclusió de totes les capes</li> <li>• Experiència en humans per altres indicacions</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultat tècnica</li> <li>• Temps de sutura llarg</li> <li>• Instrument paral·lel a l'endoscopi (gran diàmetre)</li> </ul>
G-Prox	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar als <i>T-tags</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Similar als <i>T-tags</i></li> </ul>
Flexible Endostinch	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema utilitzat en laparoscòpia</li> <li>• Tancament complet</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultats tècniques per la utilització endoscòpia</li> <li>• Un únic estudi <i>ex-vivo</i></li> </ul>
The Stringer Device	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permet realitzar l'accés transluminal</li> <li>• Força de tancament elevada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dificultat tècnica</li> <li>• Un estudi <i>in-vitro</i></li> </ul>
NDO Plicator	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema validat pel tractament del RGE</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invaginació de capa serosa</li> <li>• Manca d'estudis de supervivència</li> </ul>

OTSC\*: over-the-scope clip

clips endoscòpics habituals amb l'OTSC. Els autors van observar un increment del risc de fallida de sutura i d'infecció intraabdominal en el grup dels clips habituals, a més del requeriment d'un temps 3 o 4 cops més llarg per aconseguir la sutura en aquest grup. També s'ha descrit l'ús de l'OTSC en humans per diverses indicacions com el tractament de l'hemorràgia gastrointestinal<sup>79,80</sup>, el tancament de fístules post quirúrgiques gàstriques<sup>81</sup> o esofàgiques<sup>82</sup>, o el tractament d'una perforació gàstrica secundària a una pancreatitis necrotitzant<sup>83</sup>. Un altre model de clip que es col·loca a la punta de l'endoscopi és el Padlock-G. El seu disseny en forma d'estrella (Imatge 3, pàgina 34) podria ser menys lesiu per a la mucosa del tracte gastrointestinal que el model OTSC, possibilitant una cicatrització més efectiva. Amb aquest sistema només hi ha descrit un estudi *ex-vivo*<sup>84</sup> i un de supervivència<sup>85</sup>, els dos en tancaments transgàstrics.

### **Sistemes d'ancoratge (*T-tags*)**

Un altre sistema de sutura és el basat en els *T-tags* (Imatge 4, pàgina 34). Es tracta de sutures que inclouen dos petites peces metàl·liques al seu extrem. Amb una agulla, s'introdueixen aquestes peces a la paret dels voltants de la incisió (depenent el nombre de la mida i del mètode utilitzat). Posteriorment s'aproximen aquestes peces estirant els fils que les ajunten i es completa el tancament fixant la sutura (Figura 2).

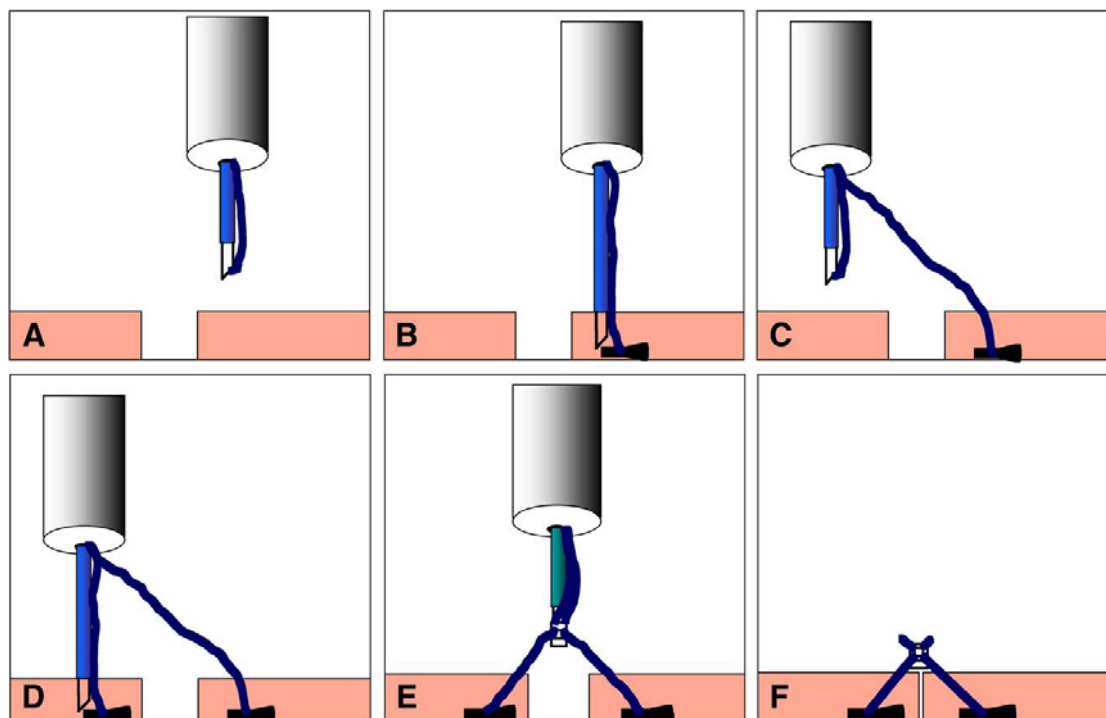


Figura 2. Esquema de funcionament d'un sistema de sutura d'ancoratge.

En l'estudi inicial de Sumiyama i col·laboradors<sup>66</sup> es van realitzar 2 perforacions gàstriques de més de 2 cm (una a la gran curvatura i una a la paret anterior) en 6 porcs. Es van tancar amb un total de 48 parelles d'ancoratge i tots els animals van sobreviure una setmana sense complicacions. Tot i això, 3 dels 24 ancoratges utilitzats a la paret anterior havien penetrat a òrgans veïns.

Estudis posteriors<sup>67-71</sup> han descrit alguns inconvenients d'aquest sistema que limiten la seva utilització: la fragilitat de les sutures, que sovint es trenquen durant el procés de col·locació o fixació; el maneig complex dels *T-tags*, que precisen generalment de temps molt llargs per completar el tancament; la possibilitat de la punció d'òrgans veïns al introduir l'agulla; o l'alliberació de la peça d'ancoratge en aquests òrgans creant adherències. Un

altre inconvenient és la necessitat d'utilitzar endoscopis amb doble canal de treball. Aquests no són els estàndards en la pràctica clínica i no se'n disposa a totes les unitats d'endoscòpia. Per aquests motius s'han descrit moltes variacions i evolucions del sistema, que pretenen superar aquestes limitacions (Imatge 5, pàgina 34). Malauradament, alguns autors han descrit que aquest sistema no permet, en molts casos, l'aproximació de les capes més externes de la paret del tracte digestiu, dificultant també el tancament complet.

### **Túnel submucós**

La tècnica del túnel submucós és la preferida per a l'accés transluminal esofàgic al mediastí, tot i que també s'ha descrit a l'estómac<sup>54-57</sup>. Aquesta tècnica ja s'ha anomenat en l'apartat de mètodes d'accés i, breument, implica un incisió mucosa inicial seguida per la creació del túnel submucós que es pot fer mitjançant la insuflació amb diòxid de carboni a alta pressió i la posterior dilatació amb un baló, o realitzant una dissecció submucosa amb pinces. La longitud dels túnels descrits varia de 5 a 10 cm. Al final del túnel es realitza una miotomia per obtenir accés a la cavitat peritoneal o al mediastí. La longitud del túnel submucós garanteix en sí mateix el tancament de la incisió però, a més, es pot assegurar el tancament amb la col·locació d'un clip a l'extrem mucós.

### **Coles, productes oclusius i mètodes d'aproximació de teixits**

També és possible que coles i altres mètodes d'aproximació de teixits puguin tenir un paper important. S'han provat coles i productes oclusius com un producte de nitinol originalment utilitzat pel tractament de defectes del septe auricular<sup>72</sup>, o el tancament de gastrotomies amb un pegat de material reabsorbible<sup>86</sup>. Un altre exemple podria ser afegir al túnel submucós un pegat d'aproximació fotosensible posterior. Ryou i col·laboradors<sup>87</sup> van realitzar 20 túnels submucosos en 20 estómacs (amb dissector híbrid, n=10; amb dilatador de baló, n=10). Tots els túnels submucosos es van tancar amb un pegat d'aproximació. Aquest, quan es tracta amb làser pateix una fotosensibilització química que indueix l'aproximació immediata de les fibres de col·lagen. Les diferències entre tots els grups van ser significatives i els túnels submucosos realitzats amb les dos tècniques van tenir unes pressions de fuga superiors a les obtingudes amb clips i sutura manual. Més interessant va ser el fet que 9 dels 20 (45%) estómacs amb un túnel submucós es van trencar durant el test de fuga per un lloc diferent al tancament (generalment a nivell del fundus).

### **Grapadores**

Un altre sistema descrit, més similar als sistemes de sutura per laparoscòpia, són les grapadores (Imatge 6, pàgina 34). En uns estudis inicials es va realitzar el tancament de gastrotomies<sup>73,74</sup>. Es va descriure una sutura completa de la incisió, però també algunes dificultats tècniques,



principalment a causa de la longitud insuficient de l'aparell i de la impossibilitat d'articular l'extrem per millorar la precisió (o un grau insuficient d'articulació).

### **Altres sistemes**

Fins ara, els sistemes de tancament descrits són sistemes que permeten aproximar les vores de la incisió però no s'assemblen als sistemes de sutura quirúrgics que utilitzen una sutura continua i inclou totes les capes de la paret. S'han dissenyat altres sistemes endoscòpics més complexes que intenten emular el concepte de sutura quirúrgica. Un d'ells és l'*Eagle Claw* (Imatge 7, pàgina 35). El dispositiu té dues branques oposades que es mouen simultàniament. Una fixa el teixit que es vol suturar i l'altra conté una agulla corba que realitza la sutura a través del teixit fixat. En un estudi de supervivència en el model porcí es va suturar la gastrotomia després d'una lligadura de trompes transgàstrica en 10 animals. Es va aconseguir un tancament segur utilitzant una mitjana de 3 sutures i en un temps mitjà de 25,5 minuts<sup>75</sup>. D'altra banda, el sistema també s'ha utilitzat per al control d'hemorràgia d'úlceres sagnants<sup>88</sup> o pel tancament de perforacions colòniques<sup>78</sup>. Un dels seus principals inconvenients, a més del llarg temps de sutura, és que l'instrument es col·loca en paral·lel a l'endoscopi, pel que el diàmetre total és de 17,3 mm.

El *G-Prox*<sup>89</sup> (Imatge 8, pàgina 35) és un dispositiu que combina una pinça forta amb una agulla i que s'utilitza a través d'un sobretub de flexibilitat regulable (TransPort™) a través del qual també s'introdueix l'endoscopi. La pinça serveix alhora de dispositiu d'alliberament d'unes cistelles expansibles connectades pel fil de sutura i que serveixen d'ancoratge. Un cop agafat un gruix de teixit amb la pinça, es dispara l'agulla de forma perpendicular i s'allibera un dels ancoratges. Tot seguit es recol·loca la pinça per alliberar el segon ancoratge. Aquest sistema ha estat utilitzat amb eficàcia després d'una colecistectomia transgàstrica en humans.

El *Flexible Endostitch* és una evolució d'un sistema molt conegut i utilitzat en laparoscòpia, tot i que de moment només disposem d'un assaig experimental *ex-vivo*<sup>90</sup>.

Un altre sistema és *The Stringer Device*. És un dispositiu dissenyat tant per facilitar l'accés al peritoneu com pel tancament. Es tracta d'un sobretub que permet realitzar la gastrotomia. Previ a aquesta enterotomia, el dispositiu col·loca un fil de sutura en forma de bossa al voltant del futur orifici. Un cop acabada l'exploració es tanca la sutura i es fixa amb un ancoratge de titani (Imatge 9, pàgina 35). En un estudi *in-vitro*, aquest sistema aconseguia contenir pressions superiors a les de la sutura manual<sup>91</sup>.

## SISTEMES DE TANCAMENT ENDOSCÒPIC

### ■ Clips:



Imatge 1. Clip endoscòpic.



Imatge 2. El clip OTSC.



Imatge 3. El Padlock-G clip.

### ■ Sistemes d'ancoratge (*T-tags*)



Imatge 4. T-tag.



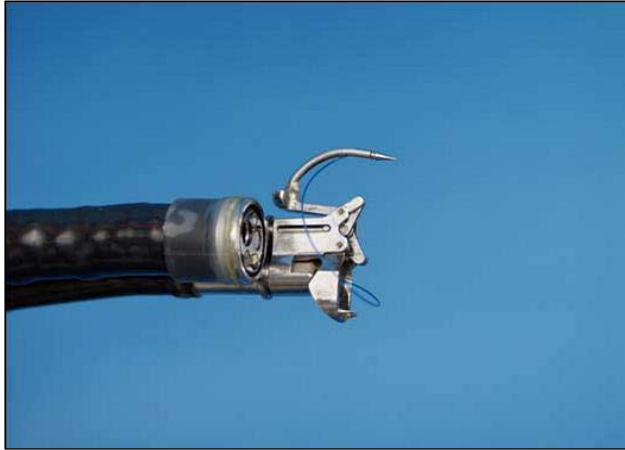
Imatge 5. Brace-bar.

### ■ Grapadores



Imatge 6. Grapadora NOLC60.

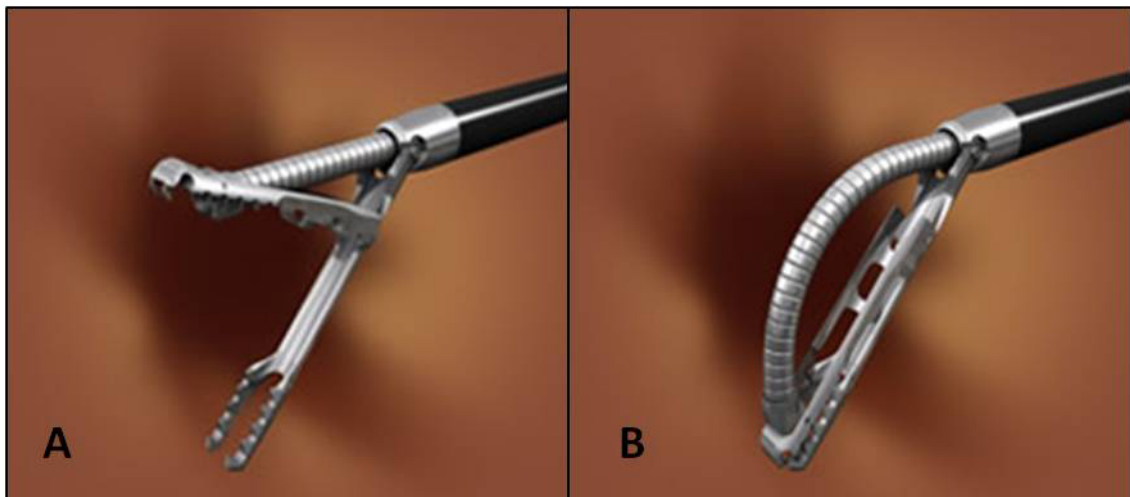
■ Altres sistemes de sutura:



Imatge 7. Eagle Claw.



Imatge 9. The Stringer Device.



Imatge 8. El G-Prox obert (A) i tancat (B).



Imatge 10. NDO Plicator.

El NDO Plicator® (Imatge 10, pàgina 35) és un aparell dissenyat inicialment pel tractament endoscòpic del reflux gastroesofàgic. Un estudi *in vivo* al model porcí va avaluar la seva aplicabilitat per a la NOTES en el tancament d'incisions gàstriques<sup>76</sup>. Una de les peculiaritats d'aquest sistema és que el tancament es realitza invaginant la serosa gàstrica, no permetent l'aproximació de cada una de les capes de la paret. Abans d'utilitzar el sistema en estudis clínics, els autors remarquen la necessitat d'avaluar la repercussió d'aquest tancament, així com altres paràmetres com la possible isquèmia a l'àrea suturada o la tensió de la sutura.

### **Endoscopis especials i plataformes endoscòpiques**

Per últim, s'han dissenyat endoscopis especials i plataformes endoscòpiques per a la NOTES que poden facilitar la realització de la sutura i que es comentaran en profunditat més endavant. En general, l'aplicació de molts d'aquests sistemes és encara difícil i, tot i que es tracta d'opcions molt atractives, no hi ha resultats definitius per poder indicar la seva aplicació de forma generalitzada.

### **3. Prevenció de la infecció.**

L'accés transgàstric, transrectal o transvaginal a la cavitat peritoneal pot augmentar el risc d'infeccions intraperitoneals pel pas de gèrmens propis

de l'òrgan d'accés. Alguns estudis en animals d'experimentació han reportat un augment de la incidència d'abscessos intraperitoneals després de l'accés transgàstric<sup>92,93</sup>. En un model porcí, Giday i col·laboradors<sup>92</sup> van observar que l'ús de condicions no estèrils per NOTES (incloent la no descontaminació de la cavitat gàstrica) comportava un risc d'un 100% d'infecció intraabdominal, mentre que no es va observar cap infecció en el grup en el que es va realitzar un procediment estèril i amb descontaminació gàstrica. D'altra banda, en un estudi recent es van realitzar deu peritoneoscòpies d'estadiatge per sospita de tumor pancreàtic en humans<sup>94</sup>. El procediment es va realitzar sense descontaminació gàstrica prèvia i, malgrat la confirmació de contaminació peritoneal, no es van observar signes d'infecció durant un seguiment de 30 dies. La contaminació peritoneal durant la cirurgia del budell ha estat molt estudiada i és ben sabut que és ben tolerada quan s'evita al màxim la sortida de contingut intestinal i s'utilitza antibiòtic profilàctic. Donats aquests resultats contradictoris, es necessiten més estudis que avaluin la prevenció d'infeccions en la NOTES.

Per altra banda, els endoscòpis s'utilitzen habitualment després d'una desinfecció d'alt nivell, però no s'esterilitzen. Una revisió recent de la literatura sobre l'ús d'endoscòpis flexibles per a NOTES<sup>95</sup> refereix que és possible esterilitzar els endoscòpis tèrmicament, tot i que calen protocols més complexos dels habituals. En aquest estudi s'afirma que la necessitat

d'esterilització continua sent molt controvertida, però es recomana el seu ús fins que es disposi d'assajos clínics ben dissenyats. A més, és possible que el risc de colonització bacteriana sigui encara superior en els casos d'accés colònic o rectal. Per tant, tot i que calen més estudis per confirmar aquestes dades, el risc d'infeccions no hauria de ser un factor limitant per a la progressió de la NOTES.

#### **4. Manteniment de l'orientació espacial**

La situació i l'orientació de l'endoscopi a la cavitat abdominal és una de les limitacions de la NOTES. Els punts d'entrada a la cavitat abdominal en els procediments laparoscòpics estan perfectament descrits. A més els laparoscopis són rígids i permeten mantenir l'orientació espacial desitjada en tot moment. En canvi, els possibles punts d'entrada de la NOTES són molt variats, no només a causa de les diferents vies d'accés principals (estómac, recte i vagina), sinó també dins de cada accés en concret (anterior, posterior, etc). L'accés a la cavitat peritoneal des del fundus gàstric ens situarà en un punt diferent que si ho fem des de l'antre. A més, per a cada punt d'accés, els camps visibles i aquells on es pugui treballar amb més comoditat estaran limitats. Els endoscopis flexibles no permeten, en moltes ocasions, situar l'extrem (i per tant la càmera) en el lloc desitjat. La seva flexibilitat, tant útil per a l'exploració del tracte gastrointestinal, limita la seva resposta precisa als moviments en una cavitat gran com la intraperitoneal. D'altra banda, per

accedir i visualitzar l'òrgan desitjat, l'endoscopi es col·loca sovint en una posició de retroflexió que pot dificultar encara més l'orientació.

Per aquests motius, és necessari aconseguir sistemes que facilitin l'orientació espacial durant la NOTES. Alguns autors han proposat l'ús de la USE per triar el punt d'incisió adequat, que facilitaria l'orientació posterior<sup>96,97</sup>. En l'estudi de Fritscher-Ravens i col·laboradors<sup>96</sup>, al intentar un accés transesofàgic al mediastí, la incorporació de la USE endoscòpica disminuïa l'aparició de complicacions i permetia la realització d'adrenalectomies. En l'estudi per Elmuzer i col·laboradors<sup>97</sup>, l'ús de la USE també reduïa de forma dràstica l'aparició de complicacions després de l'accés transgàstric (tant des de l'antre com de la paret posterior) i transrectal.

En les darreres dues dècades, alguns investigadors han estudiat com mostrar la imatge i la posició dels instruments en models de tres dimensions. Vosburgh i col·laboradors<sup>98,99</sup> han explorat l'ús de sistemes de rastreig dels instruments en temps real, sobre models tridimensionals extrets d'una tomografia computeritzada prèvia a la realització del procediment. Mitjançant el desenvolupament d'uns petits sensors molt precisos que es col·loquen a l'extrem de l'endoscopi, aquest sistema permetria determinar la posició i l'orientació de l'endoscopi dintre de la cavitat peritoneal en temps real.



## **5. Creació d'endoscopis i plataformes multifuncionals**

En la cirurgia laparoscòpica, la font de llum i la càmera enfoquen el camp quirúrgic de forma obliqua als instruments quirúrgics, que també arriben a la zona en diferents angles, el que permet l'anomenada triangulació. La triangulació permet millorar la percepció espacial i, de fet, és un dels requeriments bàsics per a tots els procediments quirúrgics laparoscòpics i, per tant, també ho ha de ser en el cas de la NOTES. Contràriament, els gastroenteròlegs treballen en línia amb la càmera i la font de llum, ja que tots els instruments passen a través del canal operatiu de l'endoscopi. Al disposar d'un sol canal de treball, els endoscopis actuals no permeten la triangulació de l'instrumental. Fins i tot els nous endoscopis de doble canal actuals només permeten treure els instruments en paral·lel (tant entre ells com amb la càmera). En procediments NOTES híbrids realitzats fins al moment s'utilitzen accessos secundaris (generalment percutanis) per tal d'aconseguir aquesta triangulació. A més, els endoscopis flexibles actuals són inadequats per manipular els teixits atès que la seva flexibilitat impedeix exercir la força de tracció necessària. Per tot això, cal dissenyar nous endoscopis i plataformes multifuncionals que permetin la triangulació i que, a més, tinguin la capacitat d'exercir una pressió determinada i d'utilitzar més d'un instrument alhora. Es tracta de desenvolupar sistemes flexibles però estables, que permetin realitzar NOTES a través de qualsevol orifici natural. A més, han de proporcionar una imatge estable i d'alta qualitat del camp quirúrgic, comparable a l'obtinguda

per laparoscòpia i que sigui independent dels moviments dels instruments quirúrgics. A la Taula 3 (pàgina 42) es descriuen diferents models i sistemes descrits fins al moment.

### **Endoscopis**

El *R-scope* és un endoscopi de doble canal modificat, amb una doble curvatura a la part distal que es pot fixar, permetent que l'extrem de l'endoscopi tingui mobilitat independent. Els dos canals de treball tenen un elevador que permeten moure els instruments independentment en dos plans diferents (Imatge 11, pàgina 48). A més, té un canal més gran de l'habitual per augmentar la capacitat de succionar i irrigar. El major problema d'aquest model és la dificultat de maneig dels comandaments per un sol operador. Aquest endoscopi ha demostrat la seva utilitat per realitzar la dissecció submucosa de tumors superficials gàstrics en humans<sup>100-102</sup>. Recentment ha estat avaluat per la realització de colecistectomia amb un sol accés NOTES en un model porcí<sup>103</sup>. Tot i que les exploracions es van poder completar, els autors afirmen que es precisen millores per poder utilitzar aquest sistema de forma segura i efectiva abans de realitzar NOTES pura en humans.

L'*Anubis* és un endoscopi de 16 mm dissenyat per facilitar la realització de procediments endoluminals i transluminals<sup>104</sup> (Imatge 12, pàgina 48). La part distal està tancada al principi per facilitar la introducció al tracte digestiu

**Taula 3. Endoscòpis, plataformes endoscòpiques i sistemes robòtics.**

Tipus	Característiques	Funcions
<b>Endoscòpis:</b>		
R-scope	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 canals (3,8 mm)</li> <li>• Elevadors horitzontal i vertical</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació</li> </ul>
Anubis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopi de 16 mm</li> <li>• Extrem tancat per facilitar la introducció</li> <li>• 3 canals de treball</li> <li>• Alta qualitat d'imatge</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació</li> <li>• Insuflació de CO<sub>2</sub></li> </ul>
<b>Plataformes multifuncionals:</b>		
Direct Drive Endoscopic System	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 canals de treball (dos instruments de 4 mm i un endoscopi de 6 mm)</li> <li>• 5 graus de llibertat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació</li> <li>• Permet disminuir temps de procediment respecte R-scope</li> </ul>
EndoSAMURAI	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 extrems independents amb 5 graus de llibertat</li> <li>• Un canal de treball convencional</li> <li>• Alta qualitat d'imatge</li> <li>• Sobretub per incrementar estabilitat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació</li> <li>• Facilita tasques respecte a un endoscopi de doble canal convencional</li> <li>• Interfície d'usuari ergonòmica</li> <li>• Calen dos operadors</li> </ul>
Dispositiu Transport™	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Basats en tecnologia <i>Shapelock</i> que millora l'estabilitat i el maneig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estabilitat.</li> <li>• Control de la insuflació de CO<sub>2</sub></li> </ul>
i	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopi de 18 mm amb 4 canals (7, 6 i 4 mm), en un s'introdueix un endoscopi pediàtric</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació limitada</li> </ul>
Dispositiu Cobra	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopi amb 3 braços independents</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Millor triangulació</li> <li>• Moviments imprecisos</li> <li>• Cal treure tot l'endoscopi per intercanviar les eines</li> </ul>

**Taula 4. Endoscòpis, plataformes endoscòpiques i sistemes robòtics.**

Tipus	Característiques	Funcions
<b>Robòtica</b>		
MASTER	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Una pinça per fer tracció i un dissector a la punta d'un endoscopi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació</li> <li>• Interfície d'usuari ergonòmica</li> </ul>
ViaCath	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endoscopi estàndard i dos braços independents en paral·lel</li> <li>• 6 graus de llibertat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Triangulació</li> <li>• Interfície d'usuari ergonòmica</li> <li>• Dificultat per introduir els robots pel tracte GI</li> <li>• Forces de manipulació insuficients</li> </ul>
Microrobots	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Múltiples robots alliberats al peritoneu per un mateix orifici</li> <li>• Robots específics per il·luminar, visualitzar i per cada eina quirúrgica (tallar, aguantar, dissecar, etc.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moviments no limitats pel tracte digestiu</li> </ul>

i s'obre posteriorment deixant a la vista els diferents canals de treball (Imatge 13, pàgina 48). Segons la companyia, les seves principals característiques són una imatge excel·lent, la possibilitat de triangulació amb tres instruments i el control de la insuflació de CO<sub>2</sub>.

### **Plataformes multifuncionals**

El *Direct Drive Endoscopic System* (DDES)<sup>105</sup> és una plataforma endoscòpica que consta de tres canals operatius que permeten el pas d'un endoscopi de 6 mm i dos instruments de 4 mm. Tots ells van acoblats a un

comandament manual, de manera que tenen 5 graus de llibertat: esquerra-dreta, dalt-baix, dins-fora, rotació i aproximació-allunyament (Imatge 14, pàgina 49). Amb aquesta plataforma es poden realitzar tasques complexes similars a les que fan els cirurgians amb les dues mans i, el que és més important, la corba d'aprenentatge sembla ser curta. En un estudi inicial<sup>106</sup> es van dissenyar exercicis d'entrenament específics per a plataformes endoscòpiques i es va avaluar la corba d'aprenentatge amb el DDES. Els 10 participants van millorar el temps en què van fer els exercicis de forma significativa i aquesta millora ja es va observar a partir del segon intent. No es van trobar diferències significatives en el grau de millora quan els participants es van avaluar per separat tenint en compte el grau d'experiència. El DDES també s'ha comparat amb un endoscopi de doble canal i amb el prototip *R-scope*, per la realització de procediments experimentals bimanuals<sup>107</sup>. Els autors conclouen que els sistemes que separen l'angle de visió de l'angle de treball donen més llibertat de moviment als instruments alhora que escurcen el temps de procediment.

*L'EndoSAMURAI* és una altra plataforma multifuncional que té un sistema d'imatge excel·lent que pot igualar el de la laparoscòpia (Imatge 15, pàgina 49). Té dos extrems independents amb cinc graus de llibertat cada un, un tercer canal de treball convencional i una interfície d'usuari ergonòmica (Imatge 16, pàgina 49). A més té un sobretub que té la capacitat de fixar-se, pel

que pot incrementar l'estabilitat de la càmera i dels instruments. El sistema es va mostrar superior a l'ús d'un endoscopi de doble canal en un estudi *in-vitro*<sup>108</sup>. Un dels desavantatges del sistema respecte al DDES és que calen dos operadors pel seu maneig.

Una altra proposta és utilitzar la tecnologia de *Shapelock* que permet introduir i avançar l'endoscopi en una posició flexible i bloquejar-lo quan sigui necessària una major estabilitat<sup>109</sup> (Imatge 17, pàgina 49). Aquesta tecnologia s'ha utilitzat conjuntament amb el *TransPort™ Multi-lumen Operating Platform*. Aquest sistema té quatre canals operatius. Un petit endoscopi s'introdueix en un d'aquests canals per visualitzar i il·luminar el camp quirúrgic. En els altres tres canals s'hi poden introduir instruments quirúrgics i, a més, permet controlar la insuflació de CO<sub>2</sub> (Imatge 18, pàgina 49). Tot i això, sembla que la triangulació que permet és encara insuficient<sup>77</sup>. Swanstrom i col·laboradors, han creat un altre prototip d'endoscopi basat en aquesta tecnologia i que pretén solucionar el problema de la triangulació. El *Cobra* afegeix tres braços independents per on es poden introduir instruments amb una mobilitat independent (Imatge 19, pàgina 49). Això permet realitzar la funció de triangulació i, fins i tot, introduir un endoscopi òptic flexible. Tot i que els controls d'aquest dispositiu són mecànics, els moviments són encara massa imprecisos, el que fa que sigui difícil d'utilitzar per a procediments

delicats. Un altre desavantatge d'aquesta tecnologia és que els instruments estan fixats, pel que cal treure tot el dispositiu per intercanviar les eines<sup>110</sup>.

## **Robòtica**

Un altre camp de recerca en la cirurgia mínimament invasiva són els sistemes assistits per robots. El desenvolupament d'aquests robots podria ser decisiu per la implantació definitiva de la NOTES. El *MASTER (Master and Slave Transluminal Endoscopic Robot)*, també conegut com a *through-the-scope controlled robotics-enhanced manipulator system*, consta d'una pinça per fer tracció i d'un dissector situats a l'extrem de l'endoscopi (Imatge 20, pàgina 48). Els moviments es controlen a distància amb un sistema col·locat al canell i als dits de l'operador (Imatge 21, pàgina 48). Amb aquest sistema s'han descrit hepatectomies<sup>111</sup> i disseccions submucoses<sup>112-114</sup>. Probablement, el seu ús i aprenentatge és més senzill i intuïtiu que els descrits anteriorment. D'altra banda, però, té una configuració molt més complexa pel que són necessaris múltiples estudis i evolucions per aconseguir models precisos i segurs, a més d'analitzar els sistemes necessaris per a esterilitzar el material.

Un altre sistema robòtic teleoperat per a cirurgia endoluminal és el *ViaCath System*<sup>115</sup>. Aquest robot incorpora dos instruments articulats llargs col·locats en paral·lel a un gastroscopi o colonoscopi estàndard (Imatge 22, pàgina 48) i permet la manipulació bimanual amb sis graus de llibertat. El

sistema ha estat validat en tests experimentals *in-vitro* i *in-vivo*<sup>116</sup>. Les principals desavantatges del prototip inicial van ser que era difícil d'introduir al tracte gastrointestinal i que la força de manipulació exercida era insuficient.

Un altre concepte de la robòtica molt atractiu és l'ús de microrobots *in-vivo*<sup>117</sup>. Aquests dispositius es poden inserir a través de qualsevol dels orificis naturals a la cavitat peritoneal. Una vegada a dintre, aquests robots ja no estan limitats per l'orifici d'entrada o per la geometria de la llum intestinal. A més, múltiples dispositius poden ser inserits a través del mateix punt d'accés. Això pot permetre al cirurgià col·locar els robots necessaris dins de cada quadrant de la cavitat peritoneal. Així, diferents robots podrien ajudar a visualitzar, il·luminar, aguantar, tallar o realitzar múltiples tasques<sup>118</sup>. Un dels sistemes estudiats és el *in-vivo dexterous robot*<sup>119</sup> (Imatge 23, pàgina 48) amb el que es van intentar realitzar colecistectomies en un model porcí<sup>120</sup>. Els autors reporten la viabilitat d'aquesta opció, tot i que remarquen que encara existeixen moltes limitacions per poder utilitzar aquests sistemes en humans. Sembla que aquesta alternativa podria adreçar moltes de les limitacions dels endoscòpis i de les plataformes endoscòpiques. Tot i això, tots els estudis de robots *in-vivo* estan encara en fase de desenvolupament preclínica.

Amb tot, encara manca molta informació sobre les possibilitats i limitacions de les plataformes endoscòpiques i robòtiques. De fet, la majoria



## ENDOSCOPIS I PLATAFORMES MULTIFUNCIONALS

### ■ Endoscopis:



Imatge 11. El R-scope.



Imatge 12. L'endoscopi Anubis.



Imatge 13. Extrem desplegat de l'Anubis.

### ■ Robòtica:



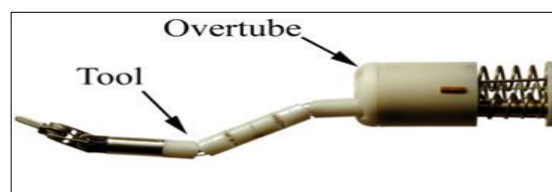
Imatge 20. Dissector i pinça del MASTER.



Imatge 21. Controls del MASTER.



Imatge 23. In-vivo dexterous robot.



Imatge 22. Extrem distal d'un prototip del ViaCath amb un instrument articulat.

■ Plataformes multifuncionals:



Imatge 14. El DDES.



Imatge 18. The TransPort Platform.



Imatge 15. Plataforma EndoSAMURAI.



Imatge 16. Extrem de l'EndoSAMURAI.



Imatge 17. Manteniment de la posició del tub amb la tecnologia Shapelock.



Imatge 19. Endoscopi Cobra amb tecnologia Shapelock.

nomes s'han assajat *in-vitro* i no hi ha cap informació sobre el seu ús en humans. Alguns dels problemes de les plataformes esmentades són la mida, la dificultat per a la introducció al tracte digestiu o la manca de *feedback* tàctil i precisió. A més, tampoc es pot saber encara com funcionaran en cirurgies reals quan les accions d'agafar, dissecar, lligar o suturar s'hagin de realitzar de manera conjunta i coordinada.

## **6. Maneig de les complicacions intraperitoneals i hemorràgia**

Molt probablement, la majoria de les complicacions de la NOTES seran molt similars a les de la laparoscòpia. Així, és d'esperar que l'hemorràgia, la perforació intestinal i la laceració esplènica seran les complicacions més observades. Els instruments endoscòpics de què disposem actualment per netejar, mobilitzar, tallar, coagular, o cauteritzar, no permeten la precisió, la rapidesa i la força que permeten els instruments laparoscòpics. Per aquest motiu, les possibilitats de maneig actual de les complicacions intraperitoneals són limitades. De moment, sembla prudent realitzar els procediments de forma combinada o híbrids (assistits per laparoscòpia). A més, encara que moltes de les complicacions poden ser semblants a les de la cirurgia laparoscòpica, és previsible que se'n produeixin d'altres exclusives de la NOTES que es començaran a detectar quan augmenti el nombre de procediments i es puguin tenir dades més reals sobre el tipus i la gravetat de les complicacions.

## 7. Trastorns fisiològics

### Resposta inflamatòria

Un dels potencials beneficis de la NOTES és la possibilitat de reduir l'estrès fisiològic que té qualsevol cirurgia. Una manera de quantificar aquest impacte fisiològic és a través de la determinació de citocines o d'interleucines (IL)<sup>121-126</sup>.

Alguns estudis han comparat les concentracions de TNF $\alpha$  al realitzar NOTES transgàstric, laparoscòpia i cirurgia oberta i han observat un increment inicial de TNF $\alpha$  en sèrum que es normalitza ràpidament, observant només un lleu augment entre les 24 hores el dia 14 després del procediment. No s'han trobat diferències significatives entre la NOTES i la laparoscòpia<sup>127,128</sup>. D'altra banda, Freeman i col·laboradors<sup>129</sup> han descrit recentment que la ooforectomia transgàstrica per NOTES en els gossos indueix més dany tissular, avaluat per augment de la concentració de cortisol i IL-6 en sèrum. Una limitació d'aquest estudi és que les tècniques utilitzades per NOTES i laparoscòpia són diferents a l'hora de lligar el pedicle ovàric, pel que la lesió creada per coagulació és més important en el grup de NOTES. Una altra explicació és que els procediments amb NOTES van tenir una duració de fins dues vegades més que la laparoscòpia i la cirurgia oberta (76, 44 i 35 minuts respectivament). Tanmateix, malgrat l'estrès quirúrgic augmentat, els animals en el grup de NOTES van tenir puntuacions de dolor

més baix. El temps quirúrgic és un factor important a l'hora d'avaluar l'impacte inflamatori del procediment ja que estan directament relacionats. Fins ara, totes les cirurgies NOTES descrites (tant pures com híbrides) comporten un temps quirúrgic molt superior a la laparoscòpia.

Tot i que s'ha postulat que la NOTES ha de disminuir la resposta inflamatòria al evitar incisions externes a la pell i complicacions de sutura, també podria ser que s'observés un augment d'aquesta resposta inflamatòria causada pel pas de patògens i irritants químics (com la bilis, l'àcid gàstric o material fecal) del tracte gastrointestinal o la vagina a la cavitat peritoneal. Hi ha diversos estudis que avaluen el pas de patògens, sobretot des de l'accés gàstric. Un estudi recent per Narula i col·laboradors<sup>93</sup> va demostrar que el número de bacteris en la cavitat peritoneal augmentava de 0 a 24.720 unitats formadores de colònies en pacients intervinguts de *by-pass* gàstric per laparoscòpia, però cap d'aquests presentava complicacions bacterianes. Com ja s'ha comentat, el mateix grup va comparar la laparoscòpia amb la NOTES transgàstrica al realitzar peritoneoscòpies diagnòstiques en humans. Tot i que es va confirmar el pas de patògens al peritoneu durant la cirurgia, això no va tenir una repercussió clínica en cap dels casos, pel que defensen que no és necessari realitzar descontaminació gàstrica prèvia a l'exploració<sup>94</sup>. També s'ha estudiat el pas a la cavitat peritoneal d'altres agents irritants. Un estudi recent va demostrar un augment en la resposta inflamatòria intraperitoneal

després de la fuga de contingut gàstric en un model de NOTES amb rates<sup>130</sup>. Aquesta reacció local no va causar resposta sistèmica però sí que es va observar un augment en el número d'adherències intraperitoneals a les 24 hores. Cal avaluar els efectes dels patògens i irritants químics en cirurgies més llargues i complexes, així com les possibles mesures profilàctiques necessàries.

### **El pneumoperitoneu**

La fisiopatologia del pneumoperitoneu ha estat àmpliament estudiada però es desconeix si el pneumoperitoneu creat durant la NOTES es comporta de la mateixa forma. En primer lloc, el grau d'insuflació a través dels endoscòpis flexibles no s'acostuma a mesurar i, a més, la pressió obtinguda en l'endoscòpia habitual no és constant. En segon lloc, a l'endoscòpia generalment s'utilitza aire en lloc de CO<sub>2</sub>. Tots dos factors podrien modificar els canvis fisiològics observats durant el pneumoperitoneu.

Diversos estudis han avaluat l'ús de CO<sub>2</sub> pel pneumoperitoneu i els resultats han demostrat que genera un entorn d'àcid durant la laparoscòpia que modula la resposta global inflamatòria. En un estudi de Trunzo i col·laboradors<sup>131</sup>, la laparoscòpia amb CO<sub>2</sub> va generar uns canvis inflamatoris locals més pronunciats i no es van observar diferències significatives entre la NOTES realitzada amb CO<sub>2</sub> o aire. Aquests autors van concloure que realitzar el peritoneu amb aire és adequat per a la NOTES. Com només es va realitzar

una peritoneoscòpia de 10 minuts, es podria especular que l'efecte beneficiós del CO<sub>2</sub> hauria estat més evident en una cirurgia més llarga i complexa. Calen altres estudis per aclarir el paper de la insuflació amb CO<sub>2</sub> per a procediments de NOTES i els efectes beneficiosos o perjudicials de la insuflació inconstant.

## **8. Formació**

Sembla clar que per tal de realitzar la cirurgia NOTES de forma correcta i segura és necessari un equip multidisciplinari. Aquests equips han d'estar formats per cirurgians i endoscopistes experts. És massa aviat per establir guies de formació quan els procediments de NOTES quasi no existeixen i no hi ha pràcticament experiència en humans. Malgrat tot, es requereixen unes habilitats específiques i s'ha de prioritzar la formació de grups amb possibilitats de treballar amb animals i amb una bona dotació d'equips.

## **II**

# **SITUACIÓ ACTUAL I JUSTIFICACIÓ DELS ESTUDIS**





## II. SITUACIÓ ACTUAL I JUSTIFICACIÓ DELS ESTUDIS

Les descripcions inicials de la NOTES i les seves potencials avantatges van generar moltes expectatives en la comunitat científica. Per altra banda, el concepte d'una cirurgia encara menys agressiva que la laparoscòpia, juntament amb l'aspecte de la millora estètica per l'absència d'incisions en la pell, va ser molt ben acollit pel públic en general i les primeres intervencions en humans van tenir molt ressò mediàtic. Per aquesta raó, en els darrers 5 anys s'ha dedicat un esforç molt important (tant humà com econòmic) en desenvolupar la tecnologia necessària per fer realitat el concepte de NOTES. En la introducció, hem parlat de les limitacions identificades des del començament i hem pogut veure que, malgrat el gran interès inicial, les millores en els endoscòpis i en el material endoscòpic no han estat suficients per garantir uns resultats de la NOTES similars als de la laparoscòpia i, evidentment, sense complicacions associades.

A banda del retràs en la introducció de nova tecnologia adaptada al nou concepte de cirurgia, no s'han acabat de demostrar les potencials avantatges de la NOTES com a tècnica més fisiològica i amb menys repercussió sobre la recuperació funcional dels pacients. És més, la NOTES no és en realitat una cirurgia sense incisions sinó que es canvien les incisions en la pell per incisions en les vísceres i això podria tenir unes conseqüències més perjudicials que les esperades. Concretament, ens preocupava que el pas

mantingut de fluids intestinals, àcid gàstric, bilis o patògens entèrics a través de les viscerotomies tingués un elevat impacte inflamatori i s'associés a més risc d'infeccions.

A partir d'aquestes hipòtesis, ens vam plantejar fer un estudi que avalués l'impacte de la NOTES en comparació amb la laparoscòpia però estudiant totes les possibles vies d'accés a la cavitat peritoneal, és a dir, estómac, recte i vagina. Donat que en l'actualitat no hi ha cap cirurgia NOTES pura estandarditzada en els humans, vàrem haver de recórrer al model animal porcí. Aquest model és l'utilitzat habitualment en cirurgia i endoscòpia ja que les similituds en quant a mida i distribució dels òrgans abdominals ens permeten utilitzar els mateixos aparells i aplicar una tècnica quirúrgica molt similar. Encara que els resultats no es poden extrapolar totalment per les diferències inherents a les espècies i perquè treballem amb animals sans, pensem que els resultats d'aquests estudi aporten una informació molt important per a un millor coneixement de la resposta sistèmica secundària a aquest tipus de cirurgia i és un pas endavant cap a la implementació de la NOTES en la pràctica clínica.

### **III. HIPÒTESIS**



### III. HIPÒTESIS

Les hipòtesis de les que partíem per la realització d'aquesta tesis eren les següents:

1. La NOTES és una tècnica mínimament invasiva amb menor impacte fisiològic i menor resposta inflamatòria que la cirurgia laparoscòpica independentment de l'òrgan utilitzat com a accés a la cavitat peritoneal (ESTUDI 1).
2. La contaminació de la cavitat peritoneal per agents entèrics o vaginals podria ocasionar una major incidència de complicacions infeccioses que l'observada durant la cirurgia laparoscòpica (ESTUDI 2).
3. Els nous sistemes de tancament endoscòpic permeten un tancament eficaç i segur de les viscerotomies creades per aconseguir l'accés a la cavitat peritoneal (ESTUDIS 3 i 4).



## **IV. OBJECTIUS**





## IV. OBJECTIUS

Els objectius d'aquesta tesi eren els següents:

### OBJECTIUS PRINCIPALS:

1. Avaluar l'impacte fisiològic de la NOTES utilitzant 3 vies diferents d'accés a la cavitat peritoneal (estómac, recte i vagina) mitjançant la medicació de paràmetres inflamatoris i comparar-lo amb la laparoscòpia.
2. Avaluar l'aparició de bacterièmia i complicacions infeccioses durant i després de la cirurgia NOTES utilitzant les diferents vies d'accés i comparar-lo amb la laparoscòpia.
3. Valorar la seguretat i eficàcia de sistemes endoscòpics de sutura per a l'accés transgàstric i transrectal.

### OBJECTIUS SECUNDARIS

4. Comparar els detalls tècnics de la NOTES utilitzant diferents vies d'accés (durada del procediment, nombre d'òrgans identificats durant la peritoneoscòpia, temps per a la realització de la peritoneoscòpia, complicacions intraoperatòries i postoperatòries) i amb la laparoscòpia.
5. Comparar la recuperació funcional postoperatòria de la NOTES utilitzant diferents vies d'accés amb la laparoscòpia.



## **V. MÈTODES I RESULTATS**



## V. MÈTODES I RESULTATS

Les hipòtesis plantejades van ser testades a partir de 4 estudis que han donat lloc a les següents publicacions, amb un Factor Impacte global de 13,9.

### ESTUDI 1

L'impacte inflamatori de la peritoneoscòpia per NOTES no és diferent del de la laparoscòpia: estudi aleatoritzat en un model porcí de supervivència.

**Guarner-Argente C**, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Córdova H, Beltrán M, Martínez-Zamora MA, Comas J, Rodríguez de Miguel C, Rodríguez-D'Jesús A, Filella X, Hernández-Cera C, Lacy AM, Thompson CC, Fernández-Esparrach G. Inflammatory impact of NOTES peritoneoscopy is not different from that of laparoscopy: a randomized comparative study in a survival porcine model. Surg Endosc. 2011 [Epub ahead of print]

### ESTUDI 2

Infecció en la peritoneoscòpia per NOTES: estudi aleatoritzat en un model porcí de supervivència.

**Guarner-Argente C**, Beltrán M, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Martínez-Zamora MA, Córdova H, Comas J, Rodríguez de Miguel C, Rodríguez-D'Jesús A, Almela M, Hernández-Cera C, Lacy AM, Fernández-Esparrach G. Infection during NOTES peritoneoscopy: a randomized comparative study in a survival porcine model. J Minim Invasive Gynecol. 2011 Nov;18(6):741-6.

### **ESTUDI 3**

El clip Padlock-G permet un tancament eficaç en el còlon porcí.

**Guarner-Argente C**, Córdova H, Martínez-Pallí G, Navarro R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Lacy AM, Cuatrecasas M, Ginès MA, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. Yes, we can: Reliable colonic closure with the Padlock-G clip in a survival porcine study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010 Oct;72(4):841-4.

### **ESTUDI 4**

Tancament gàstric en la NOTES amb un nou sistema d'aproximació de teixits: estudi en un model porcí de supervivència.

**Guarner-Argente C**, Córdova H, Martínez-Pallí G, Navarro R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Lacy AM, Ginès MA, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. Natural Orifice Endoscopic Surgery gastrotomy closure with a new tissue anchoring device: a survival porcine study. *World J Gastroenterol.* 2011 Apr 7;17(13):1732-8.

## Estudi 1:

**Guarner-Argente C**, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Córdova H, Beltrán M, Martínez-Zamora MA, Comas J, Rodríguez de Miguel C, Rodríguez-D'Jesús A, Filella X, Hernández-Cera C, Lacy AM, Thompson CC, Fernández-Esparrach G. Inflammatory impact of NOTES peritoneoscopy is not different from that of laparoscopy: a randomized comparative study in a survival porcine model. Surg Endosc. 2011 [Epub ahead of print]







## Inflammatory impact of NOTES peritoneoscopy is not different from that of laparoscopy: a randomized comparative study in a survival porcine model

Carlos Guarner-Argente · Graciela Martínez-Pallí · Ricard Navarro-Ripoll · Henry Córdova · Mireia Beltrán · M. Àngels Martínez-Zamora · Jaume Comas · Cristina Rodríguez de Miguel · Antonio Rodríguez-D'Jesús · Xavier Filella · Clara Hernández-Cera · Antonio M. Lacy · Christopher C. Thompson · Gloria Fernández-Esparrach

Received: 16 March 2011 / Accepted: 18 July 2011  
© Springer Science+Business Media, LLC 2011

### Abstract

**Background** Inflammatory changes of different NOTES approaches remain unknown. The aim of this study was to compare the inflammatory effects of NOTES and laparoscopy.

**Methods** Forty female pigs were assigned to transgastric, transrectal, and transvaginal NOTES and laparoscopic peritoneoscopy groups. Antiseptic technique was utilized

for NOTES whereas laparoscopy was performed sterile. Intraperitoneal pressures were monitored and maintained below 15 mmH<sub>2</sub>O. Pneumoperitoneum was maintained with CO<sub>2</sub> in all groups. Pre- and postoperative blood samples of IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF $\alpha$ , and peritoneal fluid collected at surgery were analyzed. Animals were followed daily for 14 days. At necropsy, peritoneal fluid was collected for cytokine analysis.

**Results** Thirty-nine peritoneoscopies were successfully completed. The median procedure time was longer in the NOTES groups (57 min, range = 33–109) than in the laparoscopy group (33 min, range 32–36;  $P < 0.001$ ); this was related to longer incision time and closure time. All 39 completed follow-up. Severe bleeding in the post-transrectal approach required early sacrifice of the remaining animal. Besides this, complications were similar among groups. At necropsy, adhesions were seen in four animals in the gastric group, five in the rectal group, two in the vaginal group, and two in the laparoscopic group ( $P = ns$ ). There were no statistical differences in serum levels of TNF $\alpha$  among the groups. When serum TNF $\alpha$  values were expressed as the difference from the baseline, in the transvaginal group they were significantly lower than in the transrectal at 2 h [0.5 pg/ml (range = -14 to 59) vs. 60 pg/ml (range = -8 to 303);  $P = 0.041$ ] and at 8 h [-5.5 pg/ml (range = -86 to 55) vs. 37 pg/ml (range = -30 to 62);  $P = 0.031$ ]. The limitations of this study were that the analyses of IL-6 and IL-1 $\beta$  were not possible because most of the samples were below detectable levels, it was an animal model, and the sample size was small.

**Conclusion** Inflammatory parameters are similar between NOTES and laparoscopic peritoneoscopy despite longer surgery time in the NOTES group. The vaginal route seems to reduce the inflammatory stress.

C. Guarner-Argente · H. Córdova · M. Beltrán · C. Rodríguez de Miguel · A. Rodríguez-D'Jesús · G. Fernández-Esparrach (✉)  
Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, ICMDiM, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Villarroel 170, 08026 Barcelona, Spain  
e-mail: mgfernan@clinic.ub.es

G. Martínez-Pallí · R. Navarro-Ripoll · C. Hernández-Cera  
Anesthesiology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

M. À. Martínez-Zamora  
Gynecology Department, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

J. Comas · A. M. Lacy  
Surgical Department, ICMDiM, Hospital Clínic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, Spain

X. Filella  
Department of Biochemistry and Molecular Genetics, CDB, Hospital Clínic, University of Barcelona, Barcelona, Spain

C. C. Thompson  
Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

**Keywords** NOTES · Inflammatory · Peritoneoscopy · TNF $\alpha$  · Porcine · Survival

Minimally invasive surgery has revolutionized abdominal surgery in many fields and has slowly taken over a vast majority of surgical procedures. Hybrid procedures that combine laparoscopic surgery with endoscopy have also proliferated in recent years. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) uses flexible endoscopy technology to perform laparoscopic surgery without the need of skin incisions. Since the first description of a transgastric peritoneoscopy in 2004 [1], a variety of interventions in animal models have been reported (cholecystectomy, appendectomy, splenectomy, hysterectomy, tubal ligation, gastroenterostomy, peritoneoscopy, liver biopsy, hernia repair), with promising results [2–10]. Although the first human procedures were performed through the gastric cavity [11, 12], other routes of access (such as the colon or the vagina) also seem feasible and appropriate [13–15].

An unknown effect of NOTES is the physiologic impact the procedure may trigger in the host [16, 17]. This is because NOTES is not incisionless as the technique exchanges skin incisions for internal viscerotomies. Thus, contamination of the peritoneal cavity by enteric contents may render NOTES more physiologically invasive than previously thought. Major concerns regarding visceral organ leaks, infectious complications, and the physiologic effect of enteric contamination call for further investigation in this area. Acute-phase cytokines have been used to quantitatively compare the operative trauma of laparoscopy versus open surgery [18–24]. Randomized studies in colon and rectal surgery could demonstrate significantly larger increases in plasma IL-1 $\beta$  in patients who undergo open sigmoidectomy versus laparoscopic resection [21]. Prior animal and human studies comparing laparotomy with laparoscopy also demonstrated increased concentrations of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 in the peritoneal fluid in the open-surgery groups [22–24]. Additionally, a recent study demonstrated an increase of intraperitoneal inflammation after gastric content spillage in a rat NOTES model [25]. Several studies have analyzed the inflammatory response of transgastric NOTES and compared it with laparoscopy and laparotomy, with conflicting results [26–29]. Very recently, transvaginal cholecystectomy has been shown to preserve immune function similarly to laparoscopic cholecystectomy [30, 31]. However, transcolonic access has not been adequately studied [32].

The aim of this study was to evaluate the impact of NOTES peritoneoscopy on the local and systemic inflammatory parameters using different accesses and compare it to that of traditional laparoscopy.

## Materials and methods

### Animals

Forty female Yorkshire pigs weighing 30–35 kg were included. The animals underwent a 2-day quarantine and acclimation period and fasted from solids 24 h before the procedure. Animals were randomly assigned to transgastric NOTES (gNOTES,  $n = 10$ ), transrectal NOTES (rNOTES,  $n = 10$ ), transvaginal NOTES (vNOTES,  $n = 10$ ), or exploratory laparoscopic peritoneoscopy (Lap,  $n = 10$ ). To eliminate potential variability between study groups, preoperative, anesthesia, and postoperative care protocols were identical for all groups. The study was conducted at the University of Barcelona Medical School's animal facilities. The protocol was approved by the University of Barcelona's Animal Ethics Committee.

### Procedure

All procedures were performed under general anesthesia using desflurane and tracheal intubation. A venous catheter was placed at the right internal jugular. All animals received intravenous ceftriaxone 1 g as surgical antibiotic prophylaxis and saline serum at a rate of 6 ml/kg/h during the experiment.

The surgical procedure consisted of a 30-min peritoneoscopy, with identification of seven predetermined organs (liver, gallbladder, spleen, colon, small bowel, urinary bladder, and fallopian tubes). All laparoscopic equipment was sterile whereas NOTES equipment underwent high-grade disinfection with 25% glutaraldehyde solution (Instrumet, Laboratorios Inibsa, Spain). Initial preparation, peritoneal access, and incision closure varied depending on the surgery group:

1. gNOTES: First, a nonsterile endoscope (GIF 160 Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany) was inserted through the pig's mouth and a lavage was performed with water until the stomach was free of solid particles. Then, an iodated solution followed by an antibiotic suspension (ceftriaxone 1 g/300 ml saline solution) was instilled and left for 10 min. An overtube was inserted in the esophagus with a double-channel gastroscope (GIF 2T160, Olympus Medical Systems). From this point, all instruments were sterile or high-level disinfected. The anterior gastric wall was identified by external palpation and selected to perform the access. A 5-mm incision was made with a needle-knife (KD-V451M, Olympus Europe, Hamburg, Germany) and subsequently dilated with an 18-mm balloon (CRE wire-guided balloon, Boston Scientific Microvasive, Natick,

- MA). Suturing was performed with Brace-bars® (Olympus Medical Systems).
2. rNOTES: All colons were prepared with water enemas until clean visualization with a nonsterile endoscope. Then an iodated solution followed by an antibiotic suspension was instilled. From this point on, all the instruments used were sterile or high-level disinfected. A 10-mm incision was made 15–20 cm from the anal verge with a needle-knife and the scope was advanced into the abdominal cavity. The colotomy was closed with the Padlock-G® clip (Aponos Medical, Kingston, NH, USA).
  3. vNOTES: Skin and vaginal asepsis was performed with povidone iodine. A speculum was inserted to expose the cervix. A 1-cm single transverse incision was made with an electric scalpel in the vaginal vault, 1 cm below the cervix. Then a high-level disinfected regular endoscope was inserted in the pouch of Douglas throughout the vaginal incision. If required, a needle-knife was used to open the pelvic peritoneum. After the procedure, a single cross-suture, using 4/0 synthetic absorbable glycolic acid suture (Dexon™ II, Covidien, Dublin, Ireland) was placed to close the vaginal incision.
  4. Lap: The abdomen was prepared in a sterile way. Animals underwent a standardized three-port abdominal exploration. Initial pneumoperitoneum was created through a Veress needle placed on the lower-left abdominal quadrant. Then a 15-mm sterile trocar was placed at the umbilicus and two additional 5-mm ports were introduced in both flanks under laparoscopic view. Standardized abdominal exploration was performed. At the completion of surgery, the trocars were withdrawn and the defects closed with staples.

One experienced endoscopist performed the NOTES procedures. Vaginal access and closure was performed by a single gynecologist. The laparoscopic procedures were performed by an experienced surgeon.

A Veress needle was placed at the lower-left quadrant of the abdomen to control intraperitoneal pressure in all groups. To avoid respiratory and hemodynamic compromise, intraperitoneal pressures were monitored and maintained below 15 mmH<sub>2</sub>O. Pneumoperitoneum was maintained with CO<sub>2</sub> insufflation in all groups.

Ten minutes before the end of surgery, a subcutaneous bolus of methadone 3 mg and intravenous paracetamol 1 g were administered as postoperative analgesics. No other analgesic drugs were used postoperatively.

#### Postoperative care and necropsy

Water was immediately allowed and food was allowed 24 h after surgery. All animals received 1 g of intravenous

ceftriaxone daily for 3 days and were closely monitored for signs of peritonitis and sepsis during the next 14 days. Weight was controlled prior to surgery and at necropsy. During necropsy, the peritoneal cavity and the access site were examined for signs of peritonitis or other complications.

#### Data collection and cytokine analysis

Blood samples for IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  were collected at baseline, at 2 and 8 h after the procedure, and on postoperative days (POD) 1, 2, 3, 7, and 14. IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF $\alpha$  levels were also analyzed in the peritoneal fluid collected during surgery and at necropsy. Aliquots of plasma were frozen and stored at –80°C until analysis. Concentrations of TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 were measured using a quantitative sandwich enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (R&D Systems, Abingdon, UK). The technique sensibility was 3.7 pg/ml for TNF $\alpha$  and 10 pg/ml for IL-1 $\beta$  and IL-6.

#### Statistical analysis

Quantitative variables were analyzed using the Mann–Whitney test (for simple comparisons) and qualitative variables were analyzed with the  $\chi^2$  test with Yates correction and Fisher's test. Multiple comparisons were performed with the Kruskal–Wallis test for continuous data and a Tukey HSD test for pairwise comparisons. Multiple comparisons were performed with Fisher's exact test for categorical data. Cytokine values were first analyzed including values from all animals. However, to eliminate baseline variability in cytokines, data were then expressed as the difference between each value and baseline. Data are expressed as median and range. A *P* value <0.05 was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with SPSS ver. 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

#### Results

Forty animals were randomized into four study groups (10 gNOTES, 10 rNOTES, 10 vNOTES, and 10 Lap) and 39 procedures were completed as initially planned. Characteristics of the surgery are described in detail in Table 1. The longest procedure was gNOTES, which lasted nearly 30 min more than Lap; this longer time was related to longer incision time and closure time. The median number of organs identified during peritoneoscopy did not differ between groups. There were 14 mild complications during surgery (Table 1). Three of them were related to placement of the Veress needle (one colonic injury and two spleen

**Table 1** Characteristics of surgical procedures

	gNOTES (n = 10)	rNOTES (n = 10)	vNOTES (n = 10)	Lap (n = 10)	P
Initial weight (kg)	31.8 (30–47)	31.3 (27–40)	33.9 (28–36)	31.5 (26–46)	0.434
Incision time (min)	4 (2–14)	3 (2–24)	16 (4–41)	–	
Surgery time (min)	59 (47–109)	49 (33–68)	55 (40–79)	33 (32–36) <sup>d</sup>	0.0001
Incision closure time (min)	17 (6–42) <sup>a</sup>	8 (1–30)	6 (3–13)	3 (2–6)	0.001
Anesthesia time (min)	101 (70–123)	109 (77–123)	100 (70–116)	67 (53–83) <sup>d</sup>	0.001
IAP (mmHg)	8.8 (5–13.5)	7 (4.7–9)	5.5 (4–9.3)	14 <sup>d</sup>	0.0001
Surgical complications	Bleeding × 4 Colonic injury × 1 <sup>b</sup> Abdominal wall incision × 1	Bleeding × 1 <sup>c</sup> Emphysema × 1 Colonic injury	Bleeding × 2 Emphysema × 1	Spleen injury × 2 Omentum injury × 1	0.205

Results are expressed as median (range)

IAP intra-abdominal pressure

<sup>a</sup> gNOTES versus vNOTES and Lap, <sup>b</sup> treated with endoscopic clips, <sup>c</sup> severe bleeding caused by iliac artery lesion during access incision that led to death, <sup>d</sup> Lap versus all NOTES groups

lacerations). There were seven bleeding episodes due to the access incision; six were limited and did not require any intervention. However, one animal in the rNOTES group had to be sacrificed after surgery due to severe bleeding caused by an iliac artery lesion.

Thirty-nine animals survived until day 14 and 36 gained weight with no difference between groups [gNOTES: 4.5 kg (range = −2.0 to 7.7); rNOTES: 3.9 kg (range = −1.0 to 5.9); vNOTES: 6.2 kg (range = 2.0–11.4); and Lap: 4.7 kg (range = −3.0 to 9.8);  $P = ns$ ]. None of the animals developed clinical signs of infection (fever, diminished activity level, changes in bowel habit, increased respiratory rate) during follow-up. Necropsy confirmed complete healing of NOTES incisions in all animals. Adhesions were seen in 4, 5, 2, and 2 animals in each group, respectively ( $P = ns$ ) (Fig. 1). In five cases, a small abscess in the neck around the venous catheter was present (0, 1, 2 and 2, respectively;  $P = ns$ ). Two animals in the Lap group had small abscesses in the abdominal incisions.

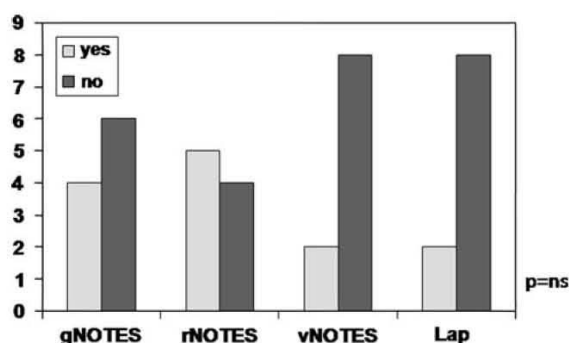
The 39 animals that survived the initial surgery were included in the immunological analysis. Of 374 samples

available for assay, 341 (91%) of IL-1 $\beta$ , 286 (76.5%) of IL-6, and 3 (0.01%) of TNF $\alpha$  samples were below the detectable thresholds of each assay. Baseline and postoperative serum and peritoneal values of TNF $\alpha$  demonstrated no significant variation among groups (Figs. 2, 3). Serum TNF $\alpha$  values expressed as the difference from the baseline in the vNOTES group were significantly lower than in rNOTES at 2 h [0.5 pg/ml (range = −14 to 59) vs. 60 pg/ml (range = −8 to 303);  $P = 0.041$ ] and at 8 h [−5.5 pg/ml (range = −86 to 55) vs. 37 pg/ml (range = −30 to 62);  $P = 0.031$ ] (Fig. 4). Due to the high number of undetectable samples of IL-1 $\beta$  and IL-6, we did not consider these cytokines for the analysis.

## Discussion

The premise that NOTES is less invasive than laparoscopy has not yet been demonstrated [26–30]. In addition, the available data evaluating transgastric access to the peritoneal space is limited and other routes have not been extensively investigated. The results of the current study indicate that there is no difference among any of the procedures despite a longer procedure time in NOTES groups. To our knowledge this is the first study that compares the inflammatory response and clinical outcomes of the different NOTES access routes to peritoneal cavity with that of laparoscopy.

TNF $\alpha$  is a proinflammatory mediator that initiates the acute-phase inflammatory response after surgical trauma. In this study, compared to baseline, serum TNF $\alpha$  was increased at 2 and 8 h and had a slight but progressive increase after 24 h, but levels were not different among the NOTES groups and between the NOTES groups and the laparoscopy group. Previous studies comparing TNF $\alpha$



**Fig. 1** Number of adhesions found at necropsy

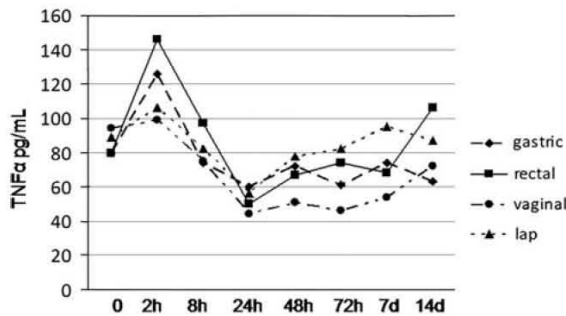


Fig. 2 Group comparison of serum TNFα values over time

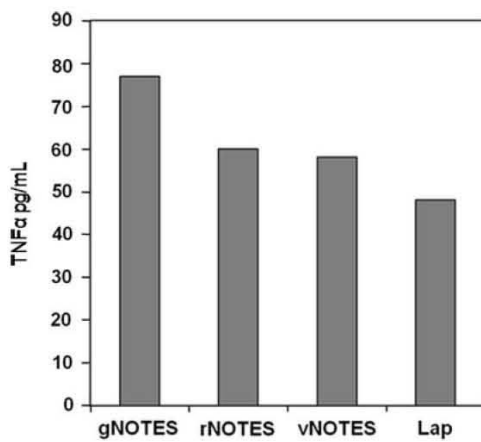


Fig. 3 Group comparison of peritoneal fluid TNFα values at day 14

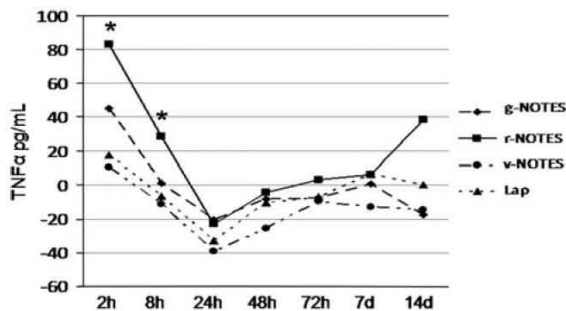


Fig. 4 Group comparison of serum TNFα values expressed as the difference from the baseline over time. Statistically significant differences are denoted by an asterisk. At 2 h: overall  $P = 0.045$  (rNOTES vs. vNOTES,  $P = 0.041$ ). At 8 h: overall  $P = 0.029$  (rNOTES vs. vNOTES,  $P = 0.034$ )

concentrations after transgastric NOTES peritoneoscopy and after laparoscopic and open surgeries yielded very similar results [26, 27], but the late-phase TNFα drop initially reported in transgastric NOTES [26] was not confirmed in this study. This indicates that NOTES does not

induce a significant immunomodulatory effect in this animal model. However, our findings demonstrate that not all the NOTES accesses are equally invasive. We found the transrectal access to be the most invasive approach and the vaginal access the least invasive. In fact, a very recent study comparing transvaginal and laparoscopic cholecystectomy showed lower levels of TNFα in the NOTES group at the first day after surgery [30].

Prior animal [22, 23] and human [24] studies that compared laparotomy with laparoscopy demonstrated that the peritoneal fluid harbors a higher concentration of cytokines, which provides a more accurate assessment of the local inflammatory response. Trunzo et al. [28] measured TNFα, IL-1β, and IL-6 in the peritoneal fluid after NOTES and demonstrated that NOTES was not physiologically more stressful than laparoscopy when using CO<sub>2</sub> to create the pneumoperitoneum. In our study, we did not find any changes in peritoneal TNFα levels among the four groups. In contrast, Freeman et al. [29] found that transgastric NOTES oophorectomy in dogs induced more tissue damage as evaluated by increases in serum cortisol and IL-6 concentrations.

Although NOTES is believed to decrease inflammatory response by avoiding external incisions and skin suture complications, an increased inflammatory response could probably be justified by the passage of pathogens and chemical irritants (such as bile, gastric acid, and fecal particles) from the gastrointestinal tract to the peritoneal cavity. A recent study by Narula et al. [33] demonstrated that the number of bacteria in the peritoneal cavity increased from 0 colony forming units to 24,720 in patients who underwent laparoscopic gastric bypass surgery. In a porcine model, Giday et al. [34] demonstrated that nonsterile conditions led to intra-abdominal infection in 100% of their gastric NOTES cases, but the control group underwent surgical procedures with nonsterile endoscopes and without gastric lavage or preoperative antibiotics. On the other hand, in the current study, all NOTES procedures were performed under sterile and aseptic conditions (except for the endoscopes) and we did not encounter any signs of infection. Chemical irritants are less important at the vagina, and sterilization of this area is easier than in the stomach or the colon. This might explain the low inflammatory impact observed with this approach, as previously suggested [30].

CO<sub>2</sub> insufflation was used in all groups due to its modulatory effects on the inflammatory response during NOTES and laparoscopic surgery [35, 36]. Trunzo et al. [28] found that laparoscopy with CO<sub>2</sub> generated a pronounced local inflammatory response (high peritoneal levels of IL-1, IL-6, and TNFα) but did not find any significant differences between NOTES performed with CO<sub>2</sub> or air. However, they found a high number of complications related to the placement and long-term maintenance

of intra-abdominal drains in all groups, which could explain their unexpected results. Furthermore, only a short peritoneoscopy was performed. It is possible that the beneficial effect of CO<sub>2</sub> could have been more evident if a longer and more complex surgery was performed. In our study, intra-abdominal pressure was maintained below 15 mmHg. The pressure of pneumoperitoneum can alter immunomodulation independent of the type of surgery performed. In the previously reported studies, in NOTES groups the peritoneum was insufflated to maintain adequate visualization but without monitoring the pressure [26–28], or the pressure was maintained at 12 mmHg [37]. The pressures in NOTES groups in our study were inconsistent, but the median was lower than in the laparoscopy group.

Although we performed a randomized study and care was taken to minimize confounding factors among study arms, there are some limitations in our findings. First, although the development of NOTES has been supported by many experimental studies, it is not clear how many animals and how many attempts are required to test a new technique prior to its implementation in humans [38]. The number of animals is limited. We did not perform a sample size calculation based on previous studies that showed no differences between transgastric NOTES and laparoscopy. Second, we were not able to detect plasma levels of IL-1 $\beta$  and IL-6 in the majority of specimens. A more complex surgery might increase the inflammatory response, making possible the analysis of these parameters, as seen in previous studies [29, 30]. Finally, pneumoperitoneum and anesthesia times were different among the groups and could have modified the inflammatory response. Procedure times were significantly longer in gNOTES and vNOTES groups due to difficulties in closing the NOTES gastrotomy and gaining access to the peritoneum from the vaginal incision, respectively. It could be argued that NOTES procedures are less invasive than laparoscopy but the physiological stress is similar, with much longer surgery and anesthesia times in NOTES procedures. However, differences in operative time are inherent to the nature of each procedure and, to date, it has been shown that NOTES procedures performed in humans take longer than laparoscopic surgeries [13–15].

In conclusion, NOTES peritoneal exploration is comparable to laparoscopy in terms of inflammatory response despite a longer procedure time. Among NOTES groups, the vaginal route seems to be the least invasive. Further studies in humans should be performed in order to confirm these results.

**Acknowledgments** The authors thank Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany, for providing Brace-bars free of charge for this study. The authors thank Dr. Cárdenas for his assistance in editing and critically reviewing the manuscript. This research project was granted by the Instituto de Salud Carlos III (PI08/90026). Dr.

Fernández-Esparrach thanks the Generalitat de Catalunya (AGAUR, BE-100022) and the Societat Catalana de Digestologia for supporting her training and research in NOTES.

**Disclosures** Dr. Christopher C. Thompson is a consultant for Olympus, Boston Scientific, and Covidien, and a board member of Covidien. Drs. Carlos Guarner-Argente, Graciela Martínez-Pallí, Ricard Navarro-Ripoll, Henry Córdova, Mireia Beltrán, M. Àngels Martínez-Zamora, Jaume Comas, Cristina Rodríguez de Miguel, Antonio Rodríguez-D'Jesús, Xavier Filella, Clara Hernández-Cera, Antonio M. Lacy, and Gloria Fernández-Esparrach have no conflicts of interest or financial ties to disclose.

## References

1. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV (2004) Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 60:114–117
2. Jagannath SB, Kantsevov SV, Vaughn CA, Chung SSC, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Scorpio DG, Magee CA, Pipitone LJ, Kalloo AN (2005) Per-oral transgastric ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 61:449–453
3. Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Magee CA, Vaughn CA, Barlow D, Shimonaka H, Kalloo AN (2005) Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 62:287–292
4. Park PO, Bergstrom M, Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Swain P (2005) Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis. *Gastrointest Endosc* 61:601–606
5. Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC (2005) Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:892–896
6. Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC (2006) Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 63:473–478
7. Kantsevov SV, Hu B, Jagannath SB, Vaughn CA, Beitler DM, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Magee CA, Pipitone LJ, Talamini MA, Kalloo AN (2006) Transgastric endoscopic splenectomy: is it possible? *Surg Endosc* 20:522–525
8. Merrifield BF, Wagh MS, Thompson CC (2006) Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. *Gastrointest Endosc* 63:693–697
9. Pai RD, Fong DG, Bundga ME, Odze RD, Rattner DW, Thompson CC (2006) Transcolonic endoscopic cholecystectomy: a NOTES survival study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 64:428–434
10. Fong DG, Pai RD, Thompson CC (2007) Transcolonic endoscopic abdominal exploration: a NOTES survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 65:312–318
11. Dallemagne B, Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Marescaux J (2009) Transgastric hybrid cholecystectomy. *Br J Surg* 96:1162–1166
12. Hazey JW, Narula VK, Renton DB, Reavis KM, Paul CM, Hinshaw KE, Muscarella P, Ellison EC, Melvin WS (2008) Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: initial clinical trial. *Surg Endosc* 22:16–20

13. Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, Ibarzabal A, Fernandez-Esparrach G, Taura P (2009) Hybrid vaginal MA-NOS sleeve gastrectomy: technical note on the procedure in a patient. *Surg Endosc* 23:1130–1137
14. Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, Almenara R, Blasi A, Llach J (2008) MA-NOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human. *Surg Endosc* 22:1717–1723
15. Kaouk JH, White WM, Goel RK, Brethauer S, Crouzet S, Rackley RR, Moore C, Ingber MS, Haber GP (2009) NOTES transvaginal nephrectomy: first human experience. *Urology* 74:5–8
16. McGee MF, Rosen MJ, Marks J, Onders RP, Chak A, Faulx A, Chen VK, Ponsky J (2006) A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: building a new paradigm. *Surg Innov* 13:86–93
17. ASGE; SAGES (2006) ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 63:199–203
18. Sáenz J, Asuero MS, Villafruela J, Correa C, Galindo J, Cuevas B, Galindo J, Páez A, Linares A, Pascual J, Marcén R, Burgos FJ (2007) Immunohumoral response during laparoscopic and open living donor nephrectomy: an experimental model. *Transplant Proc* 39:2102–2104
19. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P (2007) Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retropubic radical prostatectomy. *BJU Int* 99:1461–1466
20. Torres A, Torres K, Paszkowski T, Stańkiewicz GJ, Maciejewski R (2007) Cytokine response in the postoperative period after surgical treatment of benign adrenal masses: comparison between laparoscopy and laparotomy. *Surg Endosc* 21:1841–1848
21. Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, García-Valdecasas JC, Piqué JM, Momblán D, Visa J (2001) Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 44:638–646
22. Matsumoto ED, Margulis V, Tunc L, Taylor GD, Duchene D, Johnson DB, Pearle MS, Cadeddu JA (2005) Cytokine response to surgical stress: comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic, and open nephrectomy. *J Endourol* 19:1140–1145
23. Araújo Filho I, Honorato Sobrinho AA, Rego AC, Garcia AC, Fernandes DP, Cruz TM, Costa TC, Medeiros AC (2006) Influence of laparoscopy and laparotomy on gasometry, leukocytes and cytokines in a rat abdominal sepsis model. *Acta Cir Bras* 21:74–79
24. Jung IK, Kim MC, Kim KH, Kwak JY, Jung GJ, Kim HH (2008) Cellular and peritoneal immune response after radical laparoscopy-assisted and open gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 98:54–59
25. Ramamoorthy SL, Lee JK, Luo L, Mintz Y, Cullen J, Easter DW, Savu MK, Chock A, Carethers J, Horgan S, Talamini MA (2010) The inflammatory response in transgastric surgery: gastric content leak leads to localized inflammatory response and higher adhesive disease. *Surg Endosc* 24:531–535
26. McGee MF, Schomisch SJ, Marks JM, Delaney CP, Jin J, Williams C, Chak A, Matteson DT, Andrews J, Ponsky JL (2008) Late phase TNF-alpha depression in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) peritoneoscopy. *Surgery* 143:318–328
27. Bingener J, Krishnegowda NK, Michalek JE (2009) Immunologic parameters during NOTES compared with laparoscopy in a randomized blinded porcine trial. *Surg Endosc* 23:178–181
28. Trunzo JA, McGee MF, Cavazzola LT, Schomisch S, Nikfarjam M, Bailey J, Mishra T, Poulou BK, Lee YJ, Ponsky JL, Marks JM (2010) Peritoneal inflammatory response of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) versus laparoscopy with carbon dioxide and air pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 24:1727–1736
29. Freeman LJ, Rahmani EY, Al-Haddad M, Sherman S, Chiorean MV, Selzer DJ, Snyder PW, Constable PD (2010) Comparison of pain and postoperative stress in dogs undergoing natural orifice transluminal endoscopic surgery, laparoscopic, and open oophorectomy. *Gastrointest Endosc* 72:373–380
30. Suzuki K, Yasuda K, Kawaguchi K, Yoshizumi F, Inomata M, Shiraishi N, Kitano S (2010) Cardiopulmonary and immunologic effects of transvaginal natural-orifice transluminal endoscopic surgery cholecystectomy compared with laparoscopic cholecystectomy in a porcine survival model. *Gastrointest Endosc* 72:1241–1248
31. Shaikh SN, Fernández-Esparrach G, Ryou M, Ryan M, Sylla P, Cohen AJ, Ferrigno M, Rattner DW, Thompson CC (2008) NOTES abdominal exploration: a prospective comparative study of laparoscopy, transgastric NOTES and transcolonic NOTES in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 67:AB111
32. Fan JK, Tong DK, Ho DW, Luk J, Law WL, Law S (2009) Systemic inflammatory response after natural orifice transluminal surgery: transvaginal cholecystectomy in a porcine model. *JSL* 13:9–13
33. Narula VK, Hazey JW, Renton DB, Reavis KM, Paul CM, Hinshaw KE, Needleman BJ, Mikami DJ, Ellison EC, Melvin WS (2008) Transgastric instrumentation and bacterial contamination of the peritoneal cavity. *Surg Endosc* 22:605–611
34. Giday SA, Dray X, Magno P, Buscaglia JM, Shin EJ, Surti VC, Assumpeao L, Marohn MR, Ruben D, Zhigalin A, Pipitone LJ, Kantsevov SV (2010) Infection during natural orifice transluminal endoscopic surgery: a randomized, controlled study in a live porcine model. *Gastrointest Endosc* 71:812–816
35. Rotstein OD (2001) Peritoneal host defenses: modulation by carbon dioxide insufflation. *Surg Infect (Larchmt)* 2:163–168 (discussion 168–170)
36. Hanly EJ, Fuentes JM, Aurora AR, Bachman SL, De Maio A, Marohn MR, Talamini MA (2006) Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents mortality from sepsis. *Surg Endosc* 20:1482–1487
37. von Delius S, Sager J, Feussner H, Wilhelm D, Thies P, Huber W, Schuster T, Schneider A, Schmid RM, Meining A (2010) Carbon dioxide versus room air for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and comparison with standard laparoscopic pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 72:161–169
38. Ponchon T (2010) Natural-orifice transluminal endoscopic surgery: from the laboratory to routine implementation—an editor's point of view. *Endoscopy* 42:578–580





## Estudi 2:

**Guarner-Argente C**, Beltrán M, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Martínez-Zamora MA, Córdova H, Comas J, Rodríguez de Miguel C, Rodríguez-D'Jesús A, Almela M, Hernández-Cera C, Lacy AM, Fernández-Esparrach G. Infection during NOTES peritoneoscopy: a randomized comparative study in a survival porcine model. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011 Nov;18(6):741-6





ELSEVIER

---

 THE JOURNAL OF  
 MINIMALLY INVASIVE  
 GYNECOLOGY
 

---

## Original Article

## Infection during Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery Peritoneoscopy: A Randomized Comparative Study in a Survival Porcine Model

Carlos Guarner-Argente, MD, Mireia Beltrán, Graciela Martínez-Pallí, MD, PhD, Ricard Navarro-Ripoll, MD, M. Àngels Martínez-Zamora, MD, Henry Córdova, MD, Jaume Comas, MD, Cristina Rodríguez de Miguel, Antonio Rodríguez-D'Jesús, MD, Manel Almela, MD, PhD, Clara Hernández-Cera, MD, Antonio M. Lacy, MD, PhD, and Gloria Fernández-Esparrach, MD, PhD\*

*From the Endoscopy Unit (Drs. Guarner-Argente, Beltrán, Córdova, Rodríguez de Miguel, Rodríguez-D'Jesús, and Fernández-Esparrach), Surgical Department (Drs. Comas and Lacy), Anesthesiology Department (Drs. Martínez-Pallí, Martínez-Zamora, and Navarro-Ripoll), Gynecology Department (Dr. Hernández-Cera), and Department of Microbiology (Dr. Almela), Hospital Clinic, University of Barcelona, CIBERehd, Barcelona, Spain.*

**ABSTRACT** **Background:** Infection in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) remains controversial. **Objective:** To estimate the frequency of infection during NOTES peritoneoscopy with different routes of access and to compare with laparoscopy. **Design:** Prospective randomized controlled study (Canadian Classification type I). **Methods:** Forty female pigs were randomly assigned to 3 NOTES (transgastric, transrectal, and transvaginal) and laparoscopic groups. Antiseptic technique was used for NOTES, whereas laparoscopy was performed in a sterile environment. Preoperative and postoperative intravenous antibiotics were administered. Closure of the transluminal access site was performed in all animals. Peritoneal fluid was collected for culture at the end of surgery and at necropsy at day 14. **Results:** Thirty-nine peritoneoscopies were successfully completed. Necropsy confirmed complete healing of NOTES incisions, but 2 animals in the laparoscopy group had small abscesses in the abdominal incisions. There were no statistical differences in the presence of peritoneal adhesions. Positive culture results were seen in all groups at the end of the procedure and in all animals at necropsy, but this did not lead to clinical signs of gross infection. The most common organisms that colonized the peritoneum were gram-positive cocci and gram-negative bacilli from the normal swine gastrointestinal flora. **Limitations:** Animal model and small sample size. **Conclusions:** In these small series of animals and with the careful lavage and preparation used, NOTES appeared to be comparable to laparoscopy in terms of peritoneal contamination and clinical infection. Despite the adherence to a strict antiseptic protocol, peritoneal contamination occurs but does not lead to septic complications in the swine. *Journal of Minimally Invasive Gynecology* (2011) 18, 741–746 © 2011 AAGL. All rights reserved.

**Keywords:** NOTES; Infection; Peritoneoscopy; Porcine; Survival

**DISCUSS** You can discuss this article with its authors and with other AAGL members at <http://www.AAGL.org/jmig-18-6-11-00257>



Use your Smartphone to scan this QR code and connect to the discussion forum for this article now\*

\* Download a free QR Code scanner by searching for "QR scanner" in your smartphone's app store or app marketplace.

Supported by the Instituto de Salud Carlos III (PI08/90026). Dr. Fernández-Esparrach thanks the Generalitat de Catalunya (AGAUR, BE-100022) and the Societat Catalana de Digestologia for supporting her training and research in NOTES.

Corresponding author: G. Fernández-Esparrach, MD, PhD, Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08026 Barcelona, Spain.

E-mail: [mgfernan@clinic.ub.es](mailto:mgfernan@clinic.ub.es)

Submitted May 31, 2011. Accepted for publication August 3, 2011. Available at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) and [www.jmig.org](http://www.jmig.org)

1553-4650/\$ - see front matter © 2011 AAGL. All rights reserved.  
doi:10.1016/j.jmig.2011.08.001

Since the first description of a transgastric peritoneoscopy in 2004 [1], a variety of interventions in animal models have been reported (cholecystectomy, appendectomy, splenectomy, hysterectomy, tubal ligation, gastroenterostomy, peritoneoscopy, liver biopsy, hernia repair, etc.) with promising results [2–10]. Although the first human procedures were performed through the gastric cavity [11,12], other routes of access (such as the colon or the vagina) also seem feasible and appropriate [13–15].

One of the potential risks of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) is infection. Up to now, reported NOTES procedures in animals have been performed under heterogeneous conditions ranging from nonsterile to sterile procedures with variable results. In the study by Giday et al [16], in the nonsterile (control) group, all animals not treated with antibiotics had intraperitoneal infection manifested by abscesses, fibrinopurulent exudates, and adhesions, whereas the incidence of gross or bacteriologic evidence of infection was 0% in the sterile group. Other studies have used antiseptic technique instead of sterilization for endoscopes with mixed results, including no infection [4].

The access route might be one of the factors associated with the risk of infection in NOTES. For this reason, the aim of this study was to evaluate the frequency of infection during and after NOTES procedures in strict antiseptic conditions.

## Materials and Methods

Forty female Yorkshire pigs weighing 30 to 35 kg were randomized with the use of a random number table into 4 groups: transgastric NOTES (gNOTES,  $n = 10$ ), transrectal NOTES (rNOTES,  $n = 10$ ), transvaginal NOTES (vNOTES,  $n = 10$ ), or laparoscopic exploratory peritoneoscopy (LAP,  $n = 10$ ). Animals underwent a 2-day quarantine and acclimation period and fasted from solids for 24 hours before the procedure. To eliminate potential variability between study groups, preoperative, anesthesia, and postoperative care protocols were identical for all groups. The study was conducted at the University of Barcelona Medical School's animal facilities. The protocol was approved by the University of Barcelona's Animal Ethics Committee.

## Procedure

All procedures were performed with the animals under general anesthesia with desflurane and tracheal intubation. A venous catheter was placed at the right internal jugular. All animals received intravenous ceftriaxone 1 g as surgical antibiotic prophylaxis and saline solution at a rate of 6 mL/kg/h during the experiment.

The surgical procedure consisted of a 30-minute peritoneoscopy with identification of 7 predetermined organs (liver, gallbladder, spleen, colon, small bowel, urinary bladder, and fallopian tubes). All laparoscopic equipment was sterile whereas NOTES equipment underwent high-grade disinfection with 25% glutaraldehyde solution (Instrunet; Laboratorios Inibsa, Barcelona, Spain). All endoscopists, surgeons,

and assistants wore sterile gloves and handled the equipment in a sterile manner. Initial preparation, peritoneal access, and incision closure varied depending on the surgery group:

### gNOTES

A nonsterile endoscope (GIF 160; Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany) was inserted through the pig's mouth, and lavage was performed with water until the stomach was free of solid particles. Next, an iodated solution followed by an antibiotic suspension (ceftriaxone 1 g/300 mL saline solution) was instilled and left for 10 minutes. From this point, all instruments were sterile or disinfected at a high level. An overtube was inserted in the esophagus with a double-channel gastroscope (GIF 2T160; Olympus Medical Systems). The anterior gastric wall was identified by external palpation. A 5-mm incision was performed with a needle-knife (KD-V451M, Olympus Medical Systems Europe) and subsequently dilated with an 18-mm balloon (CRE wire-guided balloon; Boston Scientific Microvasive, Natick, MA). Suturing was performed with Brace-bars (Olympus Medical Systems, Europe) as previously reported [17].

### rNOTES

Colons were prepared with water enemas until clean visualization with a nonsterile endoscope. An iodated solution followed by an antibiotic suspension was instilled. From this point on, all the instruments were sterile or disinfected at a high level. A 10-mm incision was performed at 15 to 20 cm of the anal verge with a needle-knife, and the scope was advanced into the abdominal cavity. The colotomy was closed with the Padlock-G clip (Aponos Medical, Kingston, NH), as previously reported [18].

### vNOTES

Skin and vaginal asepsis was performed with povidone iodine. A speculum was inserted to expose the cervix. A 1-cm single transverse incision was performed with an electric scalpel in the vaginal vault 1 cm below the cervix. A regular endoscope disinfected at a high level was inserted in the pouch of Douglas through the vaginal incision. If required, a needle-knife was used to open the pelvic peritoneum. After the procedure, a single cross-suture was performed to close the vaginal incision with a 4/0 synthetic absorbable glycolic acid suture (Dexon II; Covidien, Mansfield, MA).

### LAP

The abdomen was prepared in a sterile way. Initial pneumoperitoneum was created through a Veress needle placed on the lower left abdominal quadrant. Animals underwent a standardized 3-port exploration with a 15-mm sterile trocar placed at the umbilicus and 2 additional 5-mm ports introduced in both flanks under laparoscopic view. Standardized peritoneal exploration was performed. Incisions were closed with staples.

In all groups, peritoneal fluid for culture (16 mL) was sampled before closure, through a sterile endoscopy biliary

**Table 1**

Bacterial infection after NOTES and laparoscopic peritoneoscopy					
	gNOTES (n = 10)	rNOTES (n = 9)	vNOTES (n = 10)	LAP (n = 10)	p Value
Intraoperative positive cultures	8/8	9/9	5/8	2/8	.001
Two or more species isolated in intraoperative cultures	6	6	2	0	.006
Positive cultures at necropsy	7/7	6/6	8/8	8/8	NP
Two or more species isolated at necropsy	7	6	8	7	.437
Minor infections	0	1	2	4	.122
Major peritonitis	0	0	0	0	NP

NP – not possible to calculate a Chi square because the variable is a constant.

catheter that was introduced through the working channel of the endoscope. When peritoneal fluid was not present, the peritoneal cavity was irrigated with 50 mL of normal saline solution that was subsequently collected.

After the procedure was completed, water was immediately allowed and food after 24 hours. All animals received intravenous ceftriaxone 1 g daily for 3 days and were closely monitored for signs of peritonitis and sepsis during the next 14 days. Weight was controlled before surgery and at necropsy. During necropsy, the peritoneal cavity and the access site were examined for signs of peritonitis or other complications, and peritoneal fluid was sampled for culture. The primary endpoint for the study was the number of positive culture results after 30-minute peritoneoscopy and at day 14.

#### Data Collection and Bacterial Analysis

All cultures were processed following a standardized technique: volumes of 5 to 8 mL of the samples were inoculated into a vial aerobic and anaerobic Bactec System Fluorimetric 9000 (Becton-Dickinson Microbiology Systems, Franklin Lakes, NJ). The incubation period was 5 days before discarded as negative. The identification of microorganisms isolated from positive culture results was performed according to conventional methods.

#### Statistical Analysis

The sample size was calculated as the number of animals per arm required to detect a difference of 50% in the proportion of animals with peritoneal bacterial growth during surgery, with at least 80% power at the 5% two-sided significance level. This goal was reached because the number of intraoperative positive cultures was 25% in the LAP group vs 100% in gastric and rectal and 62% in vaginal groups ( $p = 0.001$ ) (93% in global for the NOTES groups) (Table 1). However, this difference did not have any impact on the clinical course. Multiple comparisons were performed with the Kruskal-Wallis test for continuous data and with the Fisher exact test for categorical data. A  $p$  value  $<.05$  was considered statistically significant. Statistical

analysis was performed with SPSS Statistical Package (version 16.0; SPSS Inc., Chicago, IL).

#### Results

Forty animals were randomized in the 4 study groups (10 gNOTES, 10 rNOTES, 10 vNOTES, and 10 LAP), and 39 procedures were completed as initially planned. The remaining animal from the rNOTES group had to be sacrificed after the surgery because of severe bleeding caused by an iliac artery lesion. The median time for surgical procedure was longer in gNOTES (59 minutes, range 47–109) and vNOTES (55 minutes, range 40–79) than in LAP (33 minutes, range 32–36) ( $p < .05$  and  $p < .01$ ), and this increase was related to a longer incision and closure time. We had 12 mild complications during surgery; 3 of them related to the Veress needle placement (1 colonic injury and 2 spleen lacerations).

Thirty-nine animals survived until day 14, and 36 gained weight with no difference between groups (gNOTES: 4.5 kg [range -2.0, 7.7]; rNOTES: 3.9 kg [range -1.0, 5.9]; vNOTES: 6.2 kg [range 2.0, 11.4]; and Lap: 4.7 kg [range -3.0, 9.8];  $p = .176$ ). None of the animals had development of clinical signs of infection (fever, diminished activity level, changes in bowel habit, increased respiratory rate) during follow-up. In all animals, necropsy confirmed complete healing of NOTES incisions, but two in the LAP group had small abscesses at the level of abdominal incisions. Skin abscesses were also seen in the neck around the venous catheter in 0, 1, 2, and 2 animals in each group, respectively ( $p = .491$ ). There were no statistical differences in the presence of peritoneal adhesions (4, 5, 2, and 2 animals in each group, respectively;  $p = .284$ ).

Positive culture results were seen in all groups at the end of the procedure and in all animals at necropsy (Table 1), but this did not lead to clinical signs of gross infection. The number of positive culture results was significantly lower at the end of the surgery in the laparoscopic group, in which all the procedure was performed under sterile conditions. In all the animals in gNOTES and rNOTES groups, 2 or more species were isolated. The most common organisms that colonized the peritoneum were gram-positive cocci and gram-negative bacilli. Detailed results of the species

Table 2	
Culture results of animals in the 4 study groups	
	No.
gNOTES	
Intraoperative	
<i>Streptococcus bovis</i>	2
<i>Streptococcus viridans</i>	1
<i>Enterococcus</i> sp	3
<i>Enterococcus</i> spp	1
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
<i>Pseudomonas</i> sp	1
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	1
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1
At necropsy	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Streptococcus viridians</i>	4
<i>Enterococcus</i> sp	3
<i>Bacillus</i> sp	1
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Clostridium</i> sp	1
rNOTES	
Intraoperative	
<i>Enterococcus</i> sp	5
<i>Enterococcus</i> spp	1
<i>Lactobacillus</i> sp	1
<i>Bacillus</i> sp	1
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Citrobacter</i> sp	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1
<i>Bacteroides fragilis</i>	1
At necropsy	
<i>Staphylococcus aureus</i>	2
<i>Streptococcus viridians</i>	3
<i>Enterococcus</i> sp	4
<i>Enterococcus</i> spp	1
<i>Escherichia coli</i>	5
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Raoultella ornithinolytica</i>	1
vNOTES	
Intraoperative	
<i>Enterococcus</i> sp	2
<i>Corynebacterium</i> sp	1
<i>Peptostreptococcus</i> sp	2
<i>Escherichia coli</i>	2
At necropsy	
<i>Staphylococcus aureus</i>	6
<i>Streptococcus viridians</i>	2
<i>Enterococcus</i> sp	4
<i>Enterococcus</i> spp	1
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1

(Continued)

Table 2	
Continued	
	No.
LAP	
Intraoperative	
<i>Staphylococcus CN</i>	2
At necropsy	
<i>Staphylococcus aureus</i>	3
<i>Streptococcus</i> sp	1
<i>Streptococcus viridians</i>	1
<i>Enterococcus</i> sp	6
<i>Enterococcus faecalis</i>	1
BGN	
<i>Escherichia coli</i>	6
<i>Proteus vulgaris</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1

identified are described in Table 2. Most of the bacteria isolated in the peritoneal cavity in our study are part of the normal oral, gastrointestinal, and urogenital flora in swine (<http://www.bacterio.cict.fr/bacdico/>).

## Discussion

Adherence to strict antiseptic conditions is difficult when performing animal experiments, and the results reported are controversial, including no infection or 100% infection in those studies performed in nonsterile settings [4,16]. The results of our study indicate that contamination of the peritoneal cavity is frequent during NOTES procedures, even when performed under strict aseptic conditions. To our knowledge, this is the first randomized animal survival study comparing the frequency of septic complications of different NOTES accesses to the peritoneal cavity with laparoscopy.

In this study, the only difference between the NOTES and laparoscopy groups was that endoscopes and endoscopic accessories were nonsterile but highly disinfected. Our study demonstrated no signs of intraperitoneal infection at necropsy despite bacterial culture results that were positive in all animals at day 14. These results are similar to those obtained in other studies with transgastric and transrectal approaches in which the presence of bacterial growth was not associated with gross evidence of intraperitoneal infection [19–23].

In 2 previously reported studies, intraperitoneal septic complications were caused by inadequate closure of the luminal wall incision [8,9]. We assessed the tightness of gastric and colonic incision closure by means of air insufflation and the ability to maintain gastric and colonic distension with stability in peritoneal pressure. Moreover, the complete healing of the incisions was confirmed at necropsy.

The impact of bacterial contamination of the peritoneal cavity during surgery in human beings has already been addressed. Although there is some risk during the normal course of a laparoscopic or open abdominal procedure, these

positive bacterial cultures rarely develop into clinically significant infections. The study by Narula et al [21] demonstrated that, even though the number of bacteria in the peritoneal cavity increased from 0 to 24 720 colony-forming units at the end of laparoscopic gastric bypass, there were no clinically significant infections. Similarly, the same group studied the bacterial load and contamination in patients undergoing diagnostic transgastric endoscopic peritoneoscopy and Roux-en-Y gastric bypass [22,23]. There was no clinically significant contamination. In these studies, gastric decontamination was not performed, and the pathogens found in the peritoneal cavity at the end of the surgery were attributed to the stomach. Because none of the species isolated led to a clinically significant infection in the postoperative period, the authors concluded that antibiotic irrigation of the stomach is unnecessary in the clinical setting.

Most of the bacteria that grew in the peritoneal cultures are part of the normal flora in swine. This finding highlights the important role of the normal flora in the genesis of peritoneal contamination during transluminal procedures and raises questions about the usefulness of local decontamination. Even though we performed decontamination, culture results were positive in all the animals in both transgastric and transrectal groups. As suggested in a previous report, transvaginal access seems to produce less intraabdominal contamination than the transgastric approach [24]. It is also important to notice that the number of positive culture results was significantly lower at the end of the surgery in the laparoscopic group in which all the procedure was performed under sterile conditions. However, this did not have a clinical impact in any of the groups.

One limitation of the study is the use of continued antibiotics for 3 days after surgery. Even though this is not the standard of practice for laparoscopic surgery, other authors have used similar prophylaxis for animal survival studies, mainly when the colonic access is used [9,10,25–27]. We decided to treat all groups with the same preoperative and postoperative protocol, including antibiotic prophylaxis, to eliminate possible confusion factors between groups.

In conclusion, in these small series of animals, and with the careful lavage and preparation used, NOTES appeared to be comparable to laparoscopy in terms of peritoneal contamination and clinical infection. Despite the adherence to a strict antiseptic protocol, peritoneal contamination occurs but does not lead to septic complications in the swine. Further studies in human beings should be performed to understand the significance of peritoneal contamination.

## References

- Kaloo AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc.* 2004;60:114–117.
- Jagannath SB, Kantsevov SV, Vaughn CA, et al. Per-oral transgastric ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:449–453.
- Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, et al. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2005;62:287–292.
- Park PO, Bergstrom M, Ikeda K, et al. Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis. *Gastrointest Endosc.* 2005;61:601–606.
- Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3:892–896.
- Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:473–478.
- Kantsevov SV, Hu B, Jagannath SB, et al. Transgastric endoscopic splenectomy: is it possible? *Surg Endosc.* 2006;20:522–525.
- Merrifield BF, Wagh MS, Thompson CC. Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. *Gastrointest Endosc.* 2006;63:693–697.
- Pai RD, Fong DG, Bundga ME, et al. Transcolonic endoscopic cholecystectomy: a NOTES survival study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc.* 2006;64:428–434.
- Fong DG, Pai RD, Thompson CC. Transcolonic endoscopic abdominal exploration: a NOTES survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:312–318.
- Dallemagne B, Perretta S, Allemann P, et al. Transgastric hybrid cholecystectomy. *Br J Surg.* 2009;96:1162–1166.
- Hazey JW, Narula VK, Renton DB, et al. Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: initial clinical trial. *Surg Endosc.* 2008;22:16–20.
- Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, et al. Hybrid vaginal MA-NOS sleeve gastrectomy: technical note on the procedure in a patient. *Surg Endosc.* 2009;23:1130–1137.
- Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, et al. MA-NOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human. *Surg Endosc.* 2008;22:1717–1723.
- Kaouk JH, White WM, Goel RK, et al. NOTES transvaginal nephrectomy: first human experience. *Urology.* 2009;74:5–8.
- Giday SA, Dray X, Magno P, et al. Infection during natural orifice transluminal endoscopic surgery: a randomized, controlled study in a live porcine model. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:812–816.
- Guamer-Argente C, Córdova H, Martínez-Pallí G, et al. Gastrotomy closure with a new tissue anchoring device: a survival porcine study. *World J Gastroenterol.* 2011;17:1732–1738.
- Guamer-Argente C, Córdova H, Martínez-Pallí G, et al. Reliable colonic closure with the Padlock-G clip in a survival porcine study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010;72:841–844.
- Bachman SL, Sporn E, Furrer JL, et al. Colonic sterilization for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) procedures: a comparison of two decontamination protocols. *Surg Endosc.* 2009;23:1854–1859.
- Yang QY, Zhang GY, Wang L, et al. Infection during transgastric and transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery in a live porcine model. *Chin Med J.* 2011;124:556–561.
- Narula VK, Hazey JW, Renton DB, et al. Transgastric instrumentation and bacterial contamination of the peritoneal cavity. *Surg Endosc.* 2008;22:605–611.
- Memark VC, Anderson JB, Nau PN, et al. Transgastric endoscopic peritoneoscopy does not lead to increased risk of infectious complications. *Surg Endosc.* 2011;25:2186–2191.
- Narula VK, Happel LC, Volt K, et al. Transgastric endoscopic peritoneoscopy does not require decontamination of the stomach in humans. *Surg Endosc.* 2009;23:1331–1336.
- Lomanto D, Chua HC, Myatt MM, et al. Microbiological contamination during transgastric and transvaginal endoscopic techniques. *J Laparoendosc Adv Surg TECH A.* 2009;19:465–469.



25. McGee MF, Marks JM, Onders RP, et al. Infectious implications in the porcine model of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) with PEG-tube closure: a quantitative bacteriologic study. *Gastrointest Endosc.* 2008;68:310–318.
26. Pham BV, Morgan K, Romagnuolo J, et al. Pilot comparison of adhesion formation following colonic perforation and repair in a pig model using a transgastric, laparoscopic, or open surgical technique. *Endoscopy.* 2008;40:664–669.
27. Dubcenco E, Grantcharov T, Streutker CJ, et al. The development of a novel intracolonic occlusion balloon for transcolonic natural orifice transluminal endoscopic surgery: description of the technique and early experience in a porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc.* 2008;68:760–766.

## Estudi 3:

**Guarner-Argente C**, Córdova H, Martínez-Pallí G, Navarro R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Lacy AM, Cuatrecasas M, Ginès MA, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. Yes, we can: Reliable colonic closure with the Padlock-G clip in a survival porcine study (with video). *Gastrointest Endosc.* 2010 Oct;72(4):841-4.



## Yes, we can: reliable colonic closure with the Padlock-G clip in a survival porcine study (with video)

Carlos Guarner-Argente, MD, Henry Córdova, MD, Graciela Martínez-Pallí, MD PhD, Ricard Navarro, MD, Miriam Cuatrecasas, MD PhD, Cristina Rodríguez de Miguel, Mireia Beltrán, Antonio M. Lacy, MD PhD, Angels Ginès, MD PhD, Maria Pellisé, MD PhD, Josep Llach, MD PhD, Glòria Fernández-Esparrach, MD PhD  
Barcelona, Spain

**Background:** Secure closure of the colonic access site is one of the most important issues for the development of natural orifice transluminal endoscopic surgery.

**Objective:** To evaluate the feasibility, reproducibility, and efficacy of a new over-the-scope clip.

**Design:** Descriptive study, in vivo porcine colon.

**Intervention:** In 10 female Yorkshire pigs weighing 30 to 35 kg, a 10-mm colotomy was performed by using a needle-knife and advancing the endoscope to the peritoneal cavity. Colonic closure was performed by using the Padlock-G clip (Aponos Medical, Kingston, NH) delivered with the Lock-It system (Aponos).

**Main Outcome Measurements:** Animals were monitored daily for signs of peritonitis and sepsis over a period of 14 days. During necropsy, the peritoneal cavity was examined, and the colon segment containing the incision was excised for pathological study.

**Results:** Closure was achieved in all cases. Nine of 10 pigs survived 14 days without complications, but 1 pig was killed immediately after the procedure because of severe bleeding during the colonic incision. The median closure time was 8 minutes (range 1-30 minutes). At necropsy, adhesions were observed in 5 cases. The incision was hardly visible at the serosa side in 3 cases and was not identified in 6 cases. In 6 cases, the clip was still slightly attached to the mucosa, and it was not found in 3 cases. The pathological study revealed a complete remodeling of the colonic wall in all cases.

**Limitations:** Animal model, noncomparative study.

**Conclusion:** The Padlock-G clip procedure is feasible, reproducible, effective, and easy to perform, and it provides a reliable colonic closure.

DISCLOSURE: G.F.-E. had a grant PI08/90026 from the Instituto de Salud Carlos III. G.F.-E. thanks the Generalitat de Catalunya (AGAUR, BE-100022) and the Societat Catalana de Digestologia for supporting her training in NOTES. The authors would like to thank Olympus Medical Europe (Hamburg, Germany) for providing with the equipment free of charge for this study. No other financial relationships relevant to this publication were disclosed.

Copyright © 2010 by the American Society for Gastrointestinal Endoscopy  
0016-5107/\$36.00

doi:10.1016/j.gie.2010.06.054

Received May 12, 2010. Accepted June 14, 2010.

Current affiliations: Endoscopy Unit (C.G.-A., H.C., C.R.d.M., M.B., A.G., M.P., J.L., G.F.-E.), Anesthesiology Department (G.M.-P., R.N.), Pathology Department, CDB (M.C.), Surgical Department (A.M.L.), Hospital Clinic, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBEREHD, Barcelona, Spain.

Reprint requests: Glòria Fernández-Esparrach, MD, PhD, Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Clinic, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain.

Natural orifice transluminal endoscopic surgery holds great appeal as a less-invasive alternative to laparoscopic surgery. As natural orifice transluminal endoscopic surgery heads toward human trials, it is crucial to have a safe, fast, and reproducible method that allows the performance and closure of transluminal incisions.<sup>1-3</sup> The colon is a potential gateway that can be used in the general population, and its use as a portal may allow better vision and mobility in the upper abdominal cavity. Several closure techniques have been tested in the colon, including clips<sup>4-9</sup> and T-tags<sup>10</sup> as well as more complex suturing devices.<sup>11</sup> However, most of these devices are time-consuming and often are difficult to implement endoscopically. Current data do not allow definitive conclusions regarding the different options for this indication.

The aim of this study was to evaluate the feasibility, reproducibility, and efficacy of the Padlock-G clip (Aponos Medical, Kingston, NH) for colonic closure in a survival porcine model.



**Figure 1.** Padlock-G clip. Once deployed, the nitinol clip (which is deformed to fit the cap) recovers its habitual shape, approaching and tightening the grasped tissues.

## MATERIALS AND METHODS

### Animals

Ten female Yorkshire pigs weighing 30 to 35 kg were included in the study. All procedures were performed with pigs under general anesthesia with endotracheal intubation and mechanical ventilation.

The study was conducted at the University of Barcelona Medical School's animal facilities. The protocol was approved by the University of Barcelona's Animal Ethics Committee.

### The Padlock-G clip

The Padlock-G clip is a hexagonal nitinol ring with 6 inner needles (Fig. 1), and it is delivered by the Lock-It delivery system (Aponos) (Fig. 2).

### Procedure

All colons were prepared with water enemas until clear visualization with a nonsterile endoscope (GIF 160; Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany). Afterward, an iodated solution followed by ceftriaxone suspension was instilled. From this point on, all the instruments used were sterile or high-level disinfected. With a regular endoscope, a 10-mm incision was made at 15 to 20 cm of the anal verge with a needle-knife; afterward, and using the needle-knife as a guide-wire the scope was advanced into the abdominal cavity.

The scope was retrieved, and the deployment cap with the Padlock-G clip was placed at the tip. The incision was identified, and the margins were introduced inside the cap

### Take-home Message

- Secure closure of the access site is one of the most important issues for the development of natural orifice transluminal endoscopic surgery. However, most new devices are time-consuming and often difficult to implement endoscopically. The Padlock-G clip (Aponos Medical, Kingston, NH) is an over-the-scope clip, and because of its simplicity and efficacy, the authors believe it might be a good solution for both iatrogenic and intentional perforations of the colon wall. Further studies are warranted to confirm our results and to evaluate long-term complications before expanding use of the procedure to humans.

with graspers or suction. The nitinol ring was immediately released pushing the handle, forming a pseudopolyp that included the incision (Video 1, available online at [www.giejournal.org](http://www.giejournal.org)) (Fig. 3).

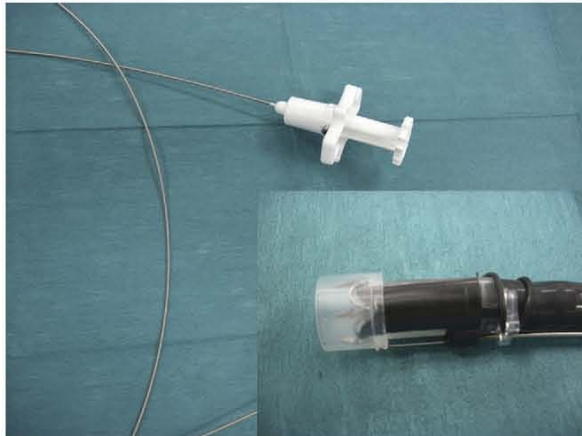
The tightness of the closure was confirmed by means of air insufflation and the ability to maintain colonic distension with stable peritoneal pressure.

### Postoperative care and necropsy

All animals received intravenous ceftriaxone, 1 g daily during 3 days, and were monitored daily for signs of sepsis during the next 14 days. During necropsy, the peritoneal cavity was examined for signs of peritonitis or other complications. The colonic access segment was examined and excised for pathological study.

## RESULTS

The complete cleansing of the pigs' colons was difficult with the presence of fecal content. In two cases, the clip was blocked inside the delivering system, and we had to use a second one, so we used 12 clips for 10 closures. In 2 of 3 initial cases in which the incision was pulled with graspers, one standard endoclip was placed as an adjunctive closure method. The median time for closure, including the identification of the incision site, was 8.5 minutes (range 1-30 minutes). Nine of 10 animals survived for 2 weeks without apparent complications, whereas one had to be killed immediately after the procedure because of severe bleeding during the incision. At necropsy, adhesions were found in 5 cases, but no signs of peritonitis or bleeding were observed in any case. The ring was still slightly attached to the mucosa in 6 cases. There were no macroscopic ulcerations at the implantation site in any case. The pathologic study revealed a complete rebuilding of the colonic wall in all cases (Fig. 4). We identified two main patterns according to fibrosis or inflammation predominance. The fibrotic group (n = 5) showed an almost complete architectural restoration of the colonic wall with increased wall thickness related to an enlarged width of



**Figure 2.** The Lock-It delivery system (Aponos Medical, Kingston, NH) consists of a transparent application cap that is located at the tip of the endoscope and a trigger cable parallel to the scope that connects to a handle, which delivers the clip with a push maneuver.



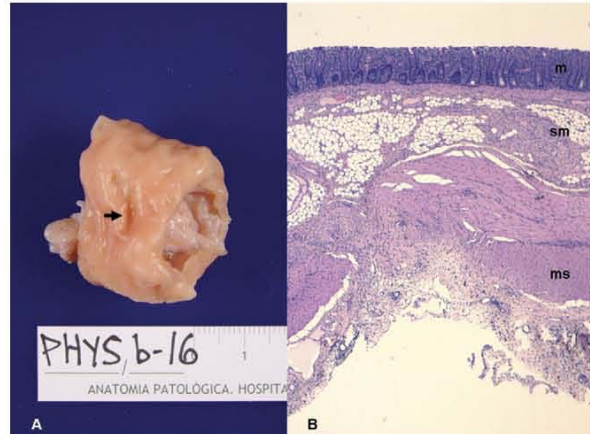
**Figure 3.** Endoscopic view of a Padlock-G clip (Aponos Medical, Kingston, NH) deployed: a pseudopolyp is created that contains the incision in the center.

the muscularis propria. The inflammatory group ( $n = 4$ ) showed mucosal ulceration with granulation tissue, microabscesses, and foreign-body granulomas with abundant food material in all the wall layers and a total disruption of the muscularis propria.

## DISCUSSION

In this pilot study, we present our results with the use of the Padlock-G clip for colotomy closure, and we demonstrate its effectiveness for a secure closure.

The use of this device already has been reported in explanted and *in vivo* porcine stomachs,<sup>12,13</sup> but this is the first description of its use for colonic closure. The design of the delivery system has been improved, and the current



**Figure 4.** **A,** A macroscopic view of the incision (*arrow*) at the serosa side. **B,** The microscopic view shows complete healing of the mucosa (*m*) and submucosa (*sm*) layers, whereas the muscularis propria (*ms*) shows architectural distortion with fibrosis substitution and chronic inflammation (H&E, orig. mag.  $\times 20$ ).

transparent application cap allows better visualization than did the former metallic pod. Another considerable difference as compared with previous reports is that we do not use T-tags before the application of the clip, which translates into a significant reduction of procedure time.

Another over-the-scope clip system has been evaluated in the porcine model,<sup>8,9,14-16</sup> and it already has been used in clinical practice for the treatment of GI bleeding and colonic perforations.<sup>17,18</sup> The Padlock-G clip has some attributes that are advantageous. First, the delivery system is located parallel to the endoscope, it does not use the working channel, and its handle is not attached to the endoscope handle, allowing more maneuverability. Second, the hexagonal shape of the nitinol ring might reduce the risk of mucosal trauma associated with other systems. Prospective trials comparing these devices are needed in order to evaluate these potential advantages.

Little is known about the early healing stages of trans-visceral access sites. In the majority of studies, healing of the gastric or colonic access site was assessed only by visual inspection of the serosal surface.<sup>11</sup> In our study, we assessed macroscopic and microscopic healing of colonic access sites at day 14. We found that all incisions were effectively closed and healed at macroscopic inspection with no spillage into the peritoneal cavity. Moreover, the pathological study revealed a complete reconstruction of the colonic wall in all cases. Most of the incisions had imperceptible macroscopic lesions and very subtle histologic fibrous changes. Some inflammatory cases had architectural alterations, but no transmural necrosis or perforation was seen in any case. These results are very different from those described with use of an endoloop, another endoscopic method for closure. With an endoloop, animals showed substantial granulation tissue fill,

with fibrin deposition bridging the tissue defect and transmural ulcerations on day 7.<sup>19</sup> The absence of ulcerations in most cases with the Padlock-G clip reflects adequate tissue perfusion with minimal wound tension.

The method used for introducing the incision inside the cap was suction in 7 cases, and although we were very concerned about the possibility of catching adjacent organs into the closure, we did not find this complication in any of the cases.

The present study has some limitations. First, we did not include a control group in which conventional clipping techniques were used. Second, the use of an animal model cannot completely simulate how the device would act in the human colon. Third, the study size is small, but because it was not a comparative study, we did not attempt to power it statistically.

In conclusion, the use of the Padlock-G clip for colonic closure in a porcine model is easy, fast, effective, and reproducible. We believe this novel endoscopic device might be a reliable treatment for either intentional colonic incision or iatrogenic perforations of the colon wall. Further studies are warranted to confirm our results before the procedure is expanded to use in humans.

## REFERENCES

1. Kallou AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004;60:114-7.
2. Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, et al. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005;62:287-92.
3. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 2006;63:199-203.
4. Devereaux CE, Binmoeller KF. Endoclip: closing the surgical gap. *Gastrointest Endosc* 1999;50:440-2.
5. Raju GS, Ahmed I, Shibukawa G, et al. Endoluminal clip closure of a circular full-thickness colon resection in a porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007;65:503-9.
6. Raju GS, Ahmed I, Xiao SY, et al. Controlled trial of immediate endoluminal closure of colon perforations in a porcine model by use of a novel clip device (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;64:989-97.
7. Sporn E, Miedema BW, Bachman SL, et al. Endoscopic colotomy closure after full thickness excision: comparison of T fastener with multiclip applier. *Endoscopy* 2008;40:589-94.
8. Schurr MO, Arezzo A, Ho CN, et al. The OTSC clip for endoscopic organ closure in NOTES: device and technique. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2008;17:262-6.
9. von Renteln D, Schmidt A, Vassiliou MC, et al. Endoscopic closure of large colonic perforations using an over-the-scope clip: a randomized controlled porcine study. *Endoscopy* 2009;41:481-6.
10. Park PO, Bergström M, Rothstein R, et al. Endoscopic sutured closure of a gastric natural orifice transluminal endoscopic surgery access gastrotomy compared with open surgical closure in a porcine model: a randomized, multicenter controlled trial. *Endoscopy* 2010;42:311-7.
11. Pham BV, Raju GS, Ahmed I, et al. Immediate endoscopic closure of colon perforation by using a prototype endoscopic suturing device: feasibility and outcome in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;64:113-9.
12. Romanelli JR, Desilets DJ, Earle DB. Natural orifice transluminal endoscopic surgery gastrotomy closure in porcine explants with the Padlock-G clip using the Lock-It system. *Endoscopy* 2010;42:306-10.
13. Desilets DJ, Romanelli JR, Surti VC, et al. The ties that bind: durable, transmural, purse-string-like gastrotomy closure using a novel device [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2007;65:AB292.
14. von Renteln D, Rudolph HU, Schmidt A, et al. Endoscopic closure of duodenal perforations by using an over-the-scope clip: a randomized, controlled porcine study. *Gastrointest Endosc* 2010;71:131-8.
15. von Renteln D, Vassiliou MC, Rothstein RI. Randomized controlled trial comparing endoscopic clips and over-the-scope clips for closure of natural orifice transluminal endoscopic surgery gastrotomies. *Endoscopy* 2009;41:1056-61.
16. Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA, et al. Novel over-the-scope-clip system for gastrotomy closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): an ex vivo comparison study. *Endoscopy* 2009;41:1052-5.
17. Kirschniak A, Kratt T, Stuker D, et al. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest Endosc* 2007;66:162-6.
18. Repici A, Arezzo A, De Caro G, et al. Clinical experience with a new endoscopic over-the-scope clip system for use in the GI tract. *Dig Liver Dis* 2009;41:406-10.
19. Mathews JC, Chin MS, Fernández-Esparrach G, et al. Early healing of transcolonic and transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery access sites. *J Am Coll Surg* 2010;210:480-90.

## **Estudi 4:**

**Guarner-Argente C**, Córdova H, Martínez-Pallí G, Navarro R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Lacy AM, Ginès MA, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. Natural Orifice Endoscopic Surgery gastrotomy closure with a new tissue anchoring device: a survival porcine study. *World J Gastroenterol.* 2011 Apr 7;17(13):1732-8.







Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/office>  
 wjg@wjgnet.com  
 doi:10.3748/wjg.v17.i13.1732

World J Gastroenterol 2011 April 7; 17(13): 1732-1738  
 ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)  
 © 2011 Baishideng. All rights reserved.

BRJEF ARTICLE

## Gastrotomy closure with a new tissue anchoring device: A porcine survival study

Carlos Guarner-Argente, Henry Córdova, Graciela Martínez-Pallí, Ricard Navarro-Ripoll, Antonio Rodríguez-d'Jesús, Cristina Rodríguez de Miguel, Mireia Beltrán, Gloria Fernández-Esparrach

Carlos Guarner-Argente, Henry Córdova, Antonio Rodríguez-d'Jesús, Cristina Rodríguez de Miguel, Mireia Beltrán, Gloria Fernández-Esparrach, Endoscopy Unit, Hospital Clínic, CIBERehd, Barcelona 08026, Spain

Graciela Martínez-Pallí, Ricard Navarro-Ripoll, Anesthesiology Department, Hospital Clínic, CIBERehd, Barcelona 08026, Spain  
 Author contributions: Fernández-Esparrach G designed the research; Fernández-Esparrach G, Guarner-Argente C, Córdova H, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Rodríguez-d'Jesús A, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M performed the research, critically reviewed the article and approved the final version; Fernández-Esparrach G, Guarner-Argente C analyzed the data, drafted and wrote the paper.

Supported by A Grant from the Instituto de Salud Carlos III (PI08/90026)

Correspondence to: Gloria Fernández-Esparrach, MD, PhD, Endoscopy Unit, Gastroenterology Department, Hospital Clínic, Villarroel 170, Barcelona 08026, Spain. [mgferman@clinic.ub.es](mailto:mgferman@clinic.ub.es)

Telephone: +34-93-2275513 Fax: +34-93-2275418

Received: November 9, 2010 Revised: December 1, 2010

Accepted: December 8, 2010

Published online: April 7, 2011

**RESULTS:** Transgastric access, closure and 14 d survival was achieved in all pigs. The mean closure time was  $18.1 \pm 19.2$  min and a mean of  $2.1 \pm 1$  devices were used. Supplementary clips were necessary in 2 cases. The closure time was progressively reduced ( $24.8 \pm 13.9$  min in the first 5 pigs vs  $11.4 \pm 5.9$  min in the last 5,  $P = NS$ ). At necropsy, the gastric access site was correctly closed in all cases with all brace-bars present. One device was misplaced in the mesocolon. Minimal adhesions were observed in 3 pigs and signs of mild peritonitis and adhesions in one.

**CONCLUSIONS:** The use of this new tissue anchoring device in porcine stomachs is feasible, reproducible and effective and requires a short learning curve.

© 2011 Baishideng. All rights reserved.

**Key words:** Gastrotomy; Closure; Suture; Survival; Porcine model; Notes

**Peer reviewer:** John K Marshall, MD, Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology (4W8), McMaster University Medical Centre, 1200 Main Street West, Hamilton, Ontario L8N 3Z5, Canada

Guarner-Argente C, Córdova H, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Rodríguez-d'Jesús A, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Fernández-Esparrach G. Gastrotomy closure with a new tissue anchoring device: A porcine survival study. *World J Gastroenterol* 2011; 17(13): 1732-1738 Available from: URL: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v17/i13/1732.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i13.1732>

### Abstract

**AIM:** To evaluate the feasibility, reproducibility and efficacy of a new tissue anchoring device in a porcine survival model.

**METHODS:** Gastrotomies were performed using a needle-knife and balloon dilator in 10 female Yorkshire pigs weighing 30-35 kg. Gastric closure was attempted using a new tissue anchoring device. The tightness of the closure was confirmed by means of air insufflation and the ability to maintain gastric distension with stability in peritoneal pressure measured with a Veress needle. All animals were monitored daily for signs of peritonitis and sepsis over 14 d. During necropsy, the peritoneal cavity and the gastric access site were examined.

### INTRODUCTION

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) has changed the approach to the peritoneum in the last



few years<sup>[1-5]</sup>. This novel technique permits access to the peritoneal organs through the mouth, rectosigmoid or vagina with diagnostic and therapeutic purposes. Numerous hybrid NOTES procedures (combining NOTES with laparoscopy) have been described in the last five years<sup>[6-9]</sup>, but it was not until 2007 that the first pure NOTES procedures in humans were reported<sup>[10-13]</sup>. Although the transluminal approach holds great potential, secure access site closure remains a critical issue<sup>[3,4]</sup>. In recent cases and series, endoscopic closure is substituted by use of rigid instruments, using the transvaginal access in almost all cases. However, this approach excludes the male population.

Considering the safety of laparoscopy, studies are mandatory to evaluate secure and reproducible closure methods in NOTES procedures<sup>[14]</sup>. Several closure techniques have been tested<sup>[15]</sup>, including clips<sup>[1,17-19]</sup>, septal occluders<sup>[20]</sup>, T-tags<sup>[21-23]</sup>, more complex suturing devices<sup>[24-26]</sup>, and linear endoscopic staplers<sup>[27]</sup>. T-tags have been tested recently to treat gastrogastic fistulas in humans<sup>[28]</sup>. However, most of these devices are time consuming and often difficult to implement endoscopically and the current data do not allow definitive conclusions regarding the different options<sup>[16,29]</sup>.

The aim of this study was to assess the feasibility, reproducibility and efficacy of a new tissue anchoring device as a gastric suture system in a porcine survival model.

## MATERIALS AND METHODS

### Animals

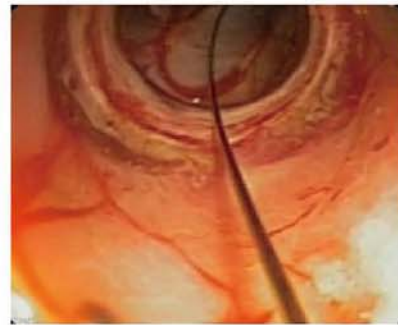
A total of ten female Yorkshire pigs weighing 30-35 kg were included in the study. Animals underwent a 3-d quarantine and acclimation period. During this period of time, veterinary personnel evaluated each animal to ensure baseline health. Animals were fed the same diet and had unlimited access to water. The study was conducted at the University of Barcelona Medical School's animal facilities. The protocol was approved by the University of Barcelona's Animal Ethics Committee.

### Preoperative care and anesthesia

Animals fasted from solids 24 h prior to the procedure. All procedures were performed with pigs under general anesthesia with endotracheal intubation and mechanical ventilation.

### Procedure

A non sterile endoscope (GIF 160, Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany) was first inserted through the pig's mouth and the esophagus and stomach were inspected. Afterwards, gastric lavage was performed with water until the stomach was free of solid particles. An iodated solution followed by an antibiotic suspension (ceftriaxone 1 g/300 mL saline solution) was instilled and the antibiotic solution was left in the stomach for 10 min. From this point on, all the instruments used were sterile or high level disinfected. With a regular endoscope, an overtube was inserted and a double channel gastroscope (GIF 2T160, Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany)



**Figure 1** The incision is enlarged with a balloon dilator. Through the balloon we can see peritoneal structures.

was used until the end of the peritoneoscopy. By external palpation, the anterior gastric wall was selected to perform the gastric access. A 5 mm incision was made with a needle-knife (KD-V451M, Olympus Europe, Hamburg, Germany) and it was subsequently dilated with an 18 mm balloon (CRE wire-guided balloon, Boston Scientific Microvasive, Natick, MA) (Figure 1). Then, the scope was passed through the gastric wall for a 30 min peritoneoscopy.

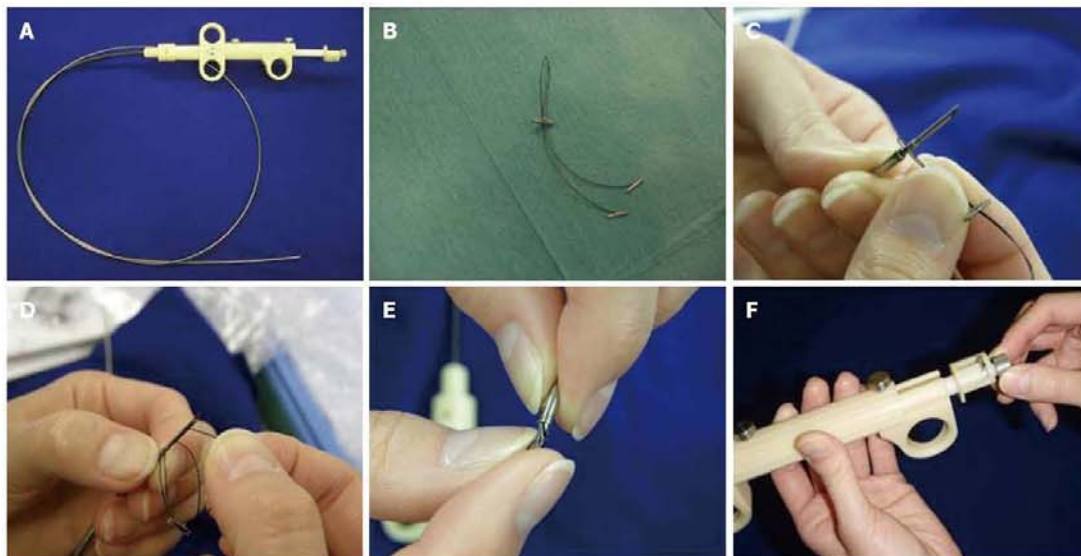
A Veress needle was placed at the lower left quadrant of the abdomen to control intraperitoneal pressure. To avoid respiratory compromise and impaired venous return, intraperitoneal pressures were monitored and maintained below 15 mm H<sub>2</sub>O. Pneumoperitoneum was maintained with CO<sub>2</sub> insufflation through the scope.

### Tissue-anchoring device

The tissue-anchoring device prototype is called brace-bar (Olympus Medical Systems, Europe, Hamburg, Germany) and is an evolution of a former prototype<sup>[31]</sup>. It consists of a single 18-gauge flexible needle catheter (Figure 2A), and a bifurcated nylon thread ("Y" shaped) with 3 small tags (2 regular tags fixed at both bifurcated distal ends and the other tag stopper at the single proximal end, which will be used for tightening) (Figure 2B). The tag stopper is movable and can be slid forward for cinching of the other tissue-anchoring tags. The proximal end of the thread is fixed to the needle with a small metallic guide (Figure 2C). Before deployment, the device has to be extracorporeally loaded inside the needle catheter. The two distal tags are consecutively inserted into the needle (Figure 2D) and, finally, the needle is pulled back into the sheath inserting also the stopper tag (Figure 2E). Once inside the gastric cavity, the needle is pushed forward and the device is ready for use. The pusher button (Figure 2F) allows release of one tag at each side of the incision and the suture is tightened by pressing the tag Stopper with the needle sheath. Finally, the suture is released by extracting the metallic guide that fixed it to the needle.

The tightness of the closure was confirmed by means of air insufflation and the ability to maintain gastric distension with stability in peritoneal pressure measured with the Veress needle.

Guarner-Argente C *et al.* Gastrotomy closure in a porcine survival model



**Figure 2** Description of the tissue anchoring device. A: Single 18-gauge flexible needle catheter; B: Bifurcated nylon thread ("Y" shaped) with 3 small tags (2 regular tags fixed at both bifurcated distal ends and the other tag stopper at the single proximal end, which is used for tightening); C: The proximal end of the thread is fixed to the needle with a small metallic guide; D: The two distal tags are consecutively inserted into the needle; E: The needle is pulled back into the sheath inserting also the stopper tag; F: The pusher button allows releasing one tag at each side of the incision.



**Figure 3** The incision looks completely sealed after the insertion of one brace-bar and the stomach is able to maintain air distension.

A single channel scope (Olympus GIG 160) was only used for the suture. Endoclips were added when the sutures were not placed at the middle of the incision and one of the sides seemed not completely sealed.

#### Postoperative care and necropsy

Water was immediately allowed and food was allowed after 24 h. All animals received intravenous ceftriaxone 1 g daily for 3 d and they were monitored daily for signs of peritonitis and sepsis during the next 14 d. Weight was controlled prior to surgery and necropsy. During necropsy, the peritoneal cavity and the gastric access site were examined for signs of peritonitis (exudates, abscesses) or other complications.

#### Statistical analysis

Data were expressed as mean  $\pm$  SD or range. Results were analyzed using the  $\chi^2$  test with Yates correction and Fisher exact test for qualitative variables and Mann-Whitney test for quantitative parameters. A  $P$  value  $< 0.05$  was considered statistically significant. Statistical analysis was performed with SPSS Statistical Package (version 17.0, SPSS Inc., Chicago, IL).

## RESULTS

All transgastric accesses were achieved with no difficulties and a mean time of  $5.7 \pm 3.6$  min (range 2-14). No major complications occurred. Minor complications included an accidental injury to the anterior abdominal wall and 4 minor bleedings during the use of the needle-knife. A 30 min peritoneoscopy was possible in all animals.

The brace-bar was used in all cases and closure was easily achieved in  $18.1 \pm 19.2$  min. This time was reduced to  $11.4 \pm 5.9$  min when considering only the last 5 cases and was less than 9 min in the last 3 cases, whereas it was  $24.8 \pm 13.9$  min in the first 5 ( $P = 0.1$ ). Details of all procedures are described in Table 1. A total of 21 sets of sutures (mean  $2.1 \pm 1$ , range 1-4) were used to achieve closure but only 15 (mean  $1.5 \pm 0.5$ , range 1-2) could be completely tightened. Therefore, in 5 cases, the incision was closed with only 1 suture (Figure 3), but in two of them 1 and 3 clips respectively, were added.

In total, 6 sutures (29%) were ineffectively positioned. In 5 attempts one of the tags did not stay attached to the

Table 1 Summary of procedure details

Case	Number of brace-bars used	Number of brace-bars correctly placed	Cause of Misplaced brace-bar	Adjunctive method	Closure time (min)	Endoscopic view
1	2	2		Omental patch	8	Correct
2	1	1		3 endoclips	42	Correct
3	4	2	1 tag detached 1 brace-bar not tightened	None	36	Correct
4	2	2		None	19	Correct
5	2	1	1 tag detached	1 endoclip	19	Correct
6	3	2	1 tag detached	None	15	Correct
7	3	1	2 tags detached	None	20	Correct
8	2	2		None	9	Correct
9	1	1		None	7	Correct
10	1	1		None	6	Correct

Table 2 Summary of necropsy findings

Case	Weight gain (kg)	Abdominal cavity	Incision	Location of tags
1	6.85	Minimal adhesions	Totally closed	1 tag at mesocolon 3 tags at gastric serosa 2 tag stoppers at gastric mucosa
2	6.90	Normal	Totally closed	2 tags at gastric serosa. 1 tag stopper at gastric mucosa
3	5.00	Minimal adhesions	Totally closed	4 tags at gastric serosa 2 tag stoppers at gastric mucosa
4	3.70	Normal	Totally closed	4 tags inside gastric wall 2 tag stoppers at gastric mucosa
5	1.90	Normal	Totally closed	1 tag at gastric serosa 1 tag inside gastric wall 1 tag stopper at gastric mucosa
6	3.74	Small clot	Totally closed	3 tags at gastric serosa 1 tag inside gastric wall 1 tag stopper at gastric mucosa
7	0.90	Normal	Totally closed	1 tag at gastric serosa 1 tag at gastric wall 1 tag stopper at gastric mucosa
8	0.00	Normal	Totally closed	1 tag at gastric serosa 3 tags at gastric wall 2 tag stoppers at gastric mucosa
9	-2.78	Fibrin exudates Minimal adhesions	Totally closed	2 tags at gastric wall 1 tag stopper at gastric mucosa
10	6.42	Minimal adhesions	Totally closed	2 tags at gastric wall 1 tag stopper at gastric mucosa

mucosa either immediately after the tag release or when tightening the suture. The remaining failure was caused by a thread rupture after steady tightening.

Immediately after gastrotomy closure, all brace-bars seemed well positioned and gastric distension with air was possible in all cases without changes in intraperitoneal pressure, suggesting the closure was correct (mean peritoneal pressure before and after the closure:  $14.3 \pm 3.3$  mmHg, range 3-15).

The mean procedure time, including gastric access creation, peritoneoscopy and gastrotomy suture, was  $63.7 \pm 18.2$  min.

All the pigs completed the 14 d follow-up period. They had a weight gain of  $3.3 \pm 3.2$  kg. At necropsy, the gastric access site was completely closed in all cases and all brace-bars were present (Table 2). The tags were usually attached

at the gastric serosa ( $n = 15$ ) or inside the gastric wall ( $n = 14$ ). In the first case, 1 tag was misplaced inside the mesocolon. In this case, an omental patch had been added to the suture pulling the omentum inside the stomach through the incision. Minimal adhesions were observed in 3 pigs and signs of mild peritonitis and adhesions in one.

## DISCUSSION

NOTES holds great appeal as a less invasive alternative to laparoscopic surgery. As NOTES heads toward human trials, it is essential that the creation and closure of transluminal incisions be performed in a safe, rapid, and reproducible manner<sup>[14-16,28]</sup>.

In this study, we assessed the feasibility of a new generation tissue anchoring device with relatively good results.

Guarner-Argente C *et al.* Gastrotomy closure in a porcine survival model

Moreover, it turned out to be easy and intuitive to use and the time for placement was short and progressively reduced. It was not necessary to use complementary clips when we gained experience with the system. One of the advantages of this device (and the main difference with the former prototype used by Sumiyama *et al.*<sup>[22]</sup>) is that it can be used with a single channel endoscope. The same needle catheter is used for releasing the tags and tightening them later without need for a different forceps grasper, and this makes the procedure shorter. Furthermore, the depth of the needle insertion is limited to 20 mm and this might decrease the risk of complications.

However, we still found some problems with the device: the needle had to be loaded extracorporeally after each set of tissue anchors was applied and this prevented sequential stitching. Moreover, we observed a dysfunction of the needle after several attempts which could explain the high rate of sutures being ineffectively positioned because the tags could not be released deeply enough. We think that pre-charged and non-reusable devices might improve the procedure time and security. On the other hand, we did not drop any tags in the peritoneal cavity and, since each pair of tags is attached to a thread, we think that the possibility of dropping one in the peritoneum is extremely low.

The possibility of an inadvertent injury of organs and structures outside of the gut wall has been described as a possible limitation of T-tag based systems<sup>[30,31]</sup>. Sumiyama *et al.*<sup>[22]</sup> produced 12 gastric perforations in 6 pigs that were closed with 48 tissue anchor sets and three of the 24 used in the anterior gastric wall (12.5%) penetrated surrounding organs (2 penetrated the liver and 1 the anterior abdominal wall). However, as mentioned above, with the new brace-bar prototype the depth of the needle insertion is limited to 20 mm and this fact was crucial in the low incidence of surrounding structure injuries in our series (1 tag out of 21 sets, 4.8%). This was the first case and we tried to perform an omental patch pulling the omentum through the incision. During this maneuver, the mesocolon was probably unsafely moved towards the gastric wall causing this complication. In the remaining cases in which the omental patch was not attempted no lesions occurred at the adjacent structures. The importance of the depth of the needle to avoid complications has been demonstrated very recently by Park *et al.*<sup>[32]</sup> These authors performed needle punctures of 1-1.5 mm using a different anchor-based endoscopic system (the TAS o tissue apposition system) and they did not have any adjacent organ penetration with a 100% of closure effectiveness.

Although the ex-vivo study of Voermans *et al.*<sup>[33]</sup> suggested that t-tag based methods do not permit the serosa to serosa approach and leaking pressure is lower than with other devices, the surviving pigs showed a good post-operative course. This fact could be explained because physiological intraluminal pressures are much lower than pressures obtained in acute bursting tests and, therefore, might not be a necessary objective test for viscerotomy closure<sup>[34]</sup>. From a clinical standpoint, the critical test for a

gastric closure is animal survival without clinical signs of leakage or complications.

Previous studies have demonstrated that peritoneal contamination occurs when using transgastric access. A conservative interpretation of these findings is that the current "aseptic" technique may require further refinement, as suggested by Rolanda *et al.*<sup>[18]</sup> and Ryou *et al.*<sup>[65]</sup>. In fact, we had some difficulties in completely cleaning some of the stomachs and it was very common to notice residual liquid near the incision. Only one pig did not have a satisfactory recovery and the necropsy showed the presence of fibrin exudates in the upper abdomen. Although the incision site was seen completely sealed at necropsy, we cannot totally exclude the possibility that an initial suture failure occurred but it could be also related with a potential contamination of the abdominal cavity by the stomach content. Because in this case we used only one brace-bar, we now consider it prudent to use two devices to ensure a safer closure.

The present study has some limitations: first, the number of cases is low and we did not include a control group. Second, the 14 d survival period might be short to evaluate late complications. Finally, the use of complementary clips in two cases might modify the results of the study.

In conclusion, the use of a brace-bar in a gastric porcine model is easy, fast, and reproducible after a short learning curve and permits the use of a single channel endoscope. We believe this tissue anchoring system holds tremendous potential as a suturing method for both iatrogenic and intentional perforations of the gastric wall. Unfortunately, it is still far from a safe application in humans. Further studies and more technological improvements are still mandatory before expanding its use to humans.

## ACKNOWLEDGMENTS

Dr. Fernández-Esparrach thanks the Generalitat de Catalunya (AGAUR, BE-100022) and the Societat Catalana de Digestologia for supporting her training and research in NOTES. The authors would like to thank Olympus Europe (Hamburg, Germany) for providing with endoscopic closure devices for free for this study.

## COMMENTS

### Background

Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) has changed the approach to the peritoneum in the last few years. Secure closure of the gastrotomy access is one of the most important issues for the development of NOTES. However, most new suturing devices are time consuming and often difficult to implement endoscopically.

### Research frontiers

T-tag based systems have already been used with variable results. The possibility of an inadvertent injury of organs and structures outside of the gut wall has been described as a possible limitation of these devices. In this study, the authors demonstrate the usefulness and safety of a new tissue-anchoring device prototype.

### Innovations and breakthroughs

One of the advantages of this device (and the main difference with the former prototype) is that it can be used with a single channel endoscope. On the other hand, the same needle catheter is used for releasing the tags and tightening

them later without need for a different forceps grasper, and this makes the procedure shorter. Furthermore, the depth of the needle insertion is limited to 20 mm and this might decrease the risk of complications.

#### Applications

Because the use of the brace-bar is easy, fast, and reproducible after a short learning curve, we believe this tissue anchoring system holds tremendous potential as a suturing method for both iatrogenic and intentional perforations of the gastric wall.

#### Terminology

Natural orifice transluminal endoscopic surgery permits access to the peritoneal organs without the need of skin incisions. Tissue-anchoring devices are endoscopic suturing devices based on a nylon thread and a small tag at the distal end that are deployed within the gastric wall. When two or more of them are tight together, the margins of the incision approach and the incision is sealed.

#### Peer review

This is well written and succinct with appropriate interpretation and caution in the discussion.

## REFERENCES

- Kaloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004; **60**: 114-117
- Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Magee CA, Vaughn CA, Barlow D, Shimonaka H, Kaloo AN. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 287-292
- Merrifield BF, Wagh MS, Thompson CC. Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. *Gastrointest Endosc* 2006; **63**: 693-697
- Jagannath SB, Kantsevov SV, Vaughn CA, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Pasricha PJ, Scorpio DG, Magee CA, Pipitone LJ, Kaloo AN. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; **61**: 449-453
- Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2006; **63**: 473-478
- Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007; **142**: 823-826; discussion 826-827
- Zornig C, Emmernann A, von Waldenfels HA, Mofid H. Laparoscopic cholecystectomy without visible scar: combined transvaginal and transumbilical approach. *Endoscopy* 2007; **39**: 913-915
- Zorrón R, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Lopes Carvalho G, Lacerda Oliveira A. NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case. *Surg Innov* 2007; **14**: 279-283
- Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, Ibarzabal A, Fernandez-Esparrach G, Taura P. Hybrid vaginal MA-NOS sleeve gastrectomy: technical note on the procedure in a patient. *Surg Endosc* 2009; **23**: 1130-1137
- Marks JM, Ponsky JL, Pearl JP, McGee MF. PEG "Rescue": a practical NOTES technique. *Surg Endosc* 2007; **21**: 816-819
- Rao GV, Reddy DN, Banerjee R. NOTES: human experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008; **18**: 361-370; x
- Bernhardt J, Gerber B, Schober HC, Kähler G, Ludwig K. NOTES--case report of a unidirectional flexible appendectomy. *Int J Colorectal Dis* 2008; **23**: 547-550
- Voermans RP, Sheppard B, van Berge Henegouwen MI, Fockens P, Faigel DO. Comparison of Transgastric NOTES and laparoscopic peritoneoscopy for detection of peritoneal metastases. *Ann Surg* 2009; **250**: 255-259
- ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 2006; **63**: 199-203
- Flora ED, Wilson TG, Martin JJ, O'Rourke NA, Maddem GJ. A review of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) for intra-abdominal surgery: experimental models, techniques, and applicability to the clinical setting. *Ann Surg* 2008; **247**: 583-602
- Teoh AY, Chiu PW, Ng EK. Current developments in natural orifices transluminal endoscopic surgery: an evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2010; **16**: 4792-4799
- Schurr MO, Arezzo A, Ho CN, Anhoeck G, Buess G, Di Lorenzo N. The OTSC clip for endoscopic organ closure in NOTES: device and technique. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2008; **17**: 262-266
- Rolanda C, Lima E, Silva D, Moreira I, Pêgo JM, Macedo G, Correia-Pinto J. In vivo assessment of gastrotomy closure with over-the-scope clips in an experimental model for varicolectomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2009; **70**: 1137-1145
- Arezzo A, Kratt T, Schurr MO, Morino M. Laparoscopic-assisted transgastric cholecystectomy and secure endoscopic closure of the transgastric defect in a survival porcine model. *Endoscopy* 2009; **41**: 767-772
- Perretta S, Sereno S, Forgiione A, Dallemagne B, Coumaros D, Boosfeld C, Moll C, Marescaux J. A new method to close the gastrotomy by using a cardiac septal occluder: long-term survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2007; **66**: 809-813
- Bergström M, Swain P, Park PO. Early clinical experience with a new flexible endoscopic suturing method for natural orifice transluminal endoscopic surgery and intraluminal endosurgery (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; **67**: 528-533
- Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Deters JL, Knipschildt MA. Endoscopic full-thickness closure of large gastric perforations by use of tissue anchors. *Gastrointest Endosc* 2007; **65**: 134-139
- Dray X, Gabrielson KL, Buscaglia JM, Shin EJ, Giday SA, Surti VC, Assumpcao L, Marohn MR, Magno P, Pipitone LJ, Redding SK, Kaloo AN, Kantsevov SV. Air and fluid leak tests after NOTES procedures: a pilot study in a live porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 513-519
- Chiu PW, Lau JY, Ng EK, Lam CC, Hui M, To KF, Sung JJ, Chung SS. Closure of a gastrotomy after transgastric tubal ligation by using the Eagle Claw VII: a survival experiment in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2008; **68**: 554-559
- McGee MF, Marks JM, Onders RP, Chak A, Jin J, Williams CP, Schomisch SJ, Ponsky JL. Complete endoscopic closure of gastrotomy after natural orifice transluminal endoscopic surgery using the NDO Plicator. *Surg Endosc* 2008; **22**: 214-220
- Bardaro SJ, Swanström L. Development of advanced endoscopes for Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES). *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006; **15**: 378-383
- Magno P, Giday SA, Dray X, Chung SS, Cotton PB, Gostout CJ, Hawes RH, Kaloo AN, Pasricha PJ, White JJ, Assumpcao L, Marohn MR, Gabrielson KL, Kantsevov SV. A new stapler-based full-thickness transgastric access closure: results from an animal pilot trial. *Endoscopy* 2007; **39**: 876-880
- Spaun GO, Martinec DV, Kennedy TJ, Swanström LL. Endoscopic closure of gastrogastric fistulas by using a tissue apposition system (with videos). *Gastrointest Endosc* 2010; **71**: 606-611
- Arezzo A, Morino M. Endoscopic closure of gastric access in perspective NOTES: an update on techniques and technologies. *Surg Endosc* 2010; **24**: 298-303
- Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mills T, Tajiri H, Swain CP. Endoscopic full-thickness resection with sutured closure in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005; **62**: 122-129



Guarner-Argente C *et al.* Gastrotomy closure in a porcine survival model

- 31 **Kantsevoy SV.** Endoscopic full-thickness resection: new minimally invasive therapeutic alternative for GI-tract lesions. *Gastrointest Endosc* 2006; **64**: 90-91
- 32 **Park PO, Bergström M, Rothstein R, Swain P, Ahmed I, Gomez G, Raju GS.** Endoscopic sutured closure of a gastric natural orifice transluminal endoscopic surgery access gastrotomy compared with open surgical closure in a porcine model. A randomized, multicenter controlled trial. *Endoscopy* 2010; **42**: 311-317
- 33 **Voermans RP, Worm AM, van Berge Henegouwen MI, Breedveld P, Bemelman WA, Fockens P.** In vitro comparison and evaluation of seven gastric closure modalities for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Endoscopy* 2008; **40**: 595-601
- 34 **Trunzo JA, Schomisch SJ, Mishra T, Andrews J, Ponsky JL, Marks JM.** The validity of busting pressure as an objective measure in Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) closure testing. *Gastrointest Endosc* 2009; **69**: AB169
- 35 **Ryou M, Fong DG, Pai RD, Tavakkolizadeh A, Rattner DW, Thompson CC.** Dual-port distal pancreatectomy using a prototype endoscope and endoscopic stapler: a natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) survival study in a porcine model. *Endoscopy* 2007; **39**: 881-887

S- Editor Tian L L- Editor O'Neill M E- Editor Ma WH





## Resum dels resultats

En resum, els resultats més rellevants dels estudis són els següents:

### ESTUDIS 1 i 2

1. Dades quirúrgiques: es van incloure 40 animals (10 en cada grup) i es va poder realitzar la peritoneoscòpia en 39 d'ells.
  - a. El temps quirúrgic va ser superior en tots els grups de NOTES respecte a la laparoscòpia: 59 (47-109) minuts a gNOTES, 49 (33-68) a rNOTES, 55 (40-79) a vNOTES i 33 (32-36) a la laparoscòpia ( $p=0,0001$ ). Aquest temps es va relacionar directament a un temps d'incisió i/o de sutura superiors en els grups NOTES. Pel que fa al tancament, el grup gNOTES va requerir un temps superior que va ser estadísticament significatiu comparat amb els grups vNOTES i laparoscòpia.
  - b. La pressió mitjana del pneumoperitoni va ser inferior en tots els grups NOTES respecte a la laparoscòpia: 8,8 (5-13,5) mmHg a gNOTES, 7 (4,7-9) a rNOTES, 5,5 (4-9,3) a vNOTES i 14 a la laparoscòpia ( $p=0,0001$ ).
  - c. No es van observar diferències en l'aparició de complicacions quirúrgiques intraoperatòries en els diferents grups.

## 2. Evolució inflamatòria postoperatòria:

- a. Es va produir un augment dels nivells de TNF $\alpha$  a les 2 hores post-cirurgia en tots els grups que va ser estadísticament significatiu respecte del basal.
- b. Els nivells basals i postquirúrgics (tant en sang com en líquid peritoneal) de TNF $\alpha$  no van ser diferents entre els quatre grups d'estudi ni a l'avaluar tots els grups de NOTES junts respecte a la laparoscòpia.
- c. Al avaluar els nivells de TNF $\alpha$  en sang com a diferència respecte els valors basals, els nivells en el grup vNOTES van ser els més baixos de tots els grups i inferiors de forma estadísticament significativa a les 2 i 8 hores respecte al grup rNOTES, que va presentar els valors més alts.
- d. No hi va haver diferències en les comparacions en els altres temps ni entre grups específics ni en la comparació entre tots els grups NOTES junts i la laparoscòpia.
- e. L'impacte inflamatori no es va poder avaluar mitjançant els nivells de IL-1 $\beta$  i IL-6 donat l'elevat nombre de mostres amb nivells indetectables en sèrum (91% i 76.5%, respectivament).

3. Episodis infecciosos:

- a. Els diferents accessos NOTES semblen comparables a la laparoscòpia en termes d'episodis infecciosos amb repercussió clínica.
- b. Malgrat l'adherència a un estricte protocol d'antisèpsia, es van observar cultius en sang positius en tots els grups d'estudi durant la cirurgia i a tots els animals en el moment de la necròpsia.
- c. El nombre de cultius positius durant la cirurgia va ser, però, inferior en el grup de la laparoscòpia (25% vs 88% en NOTES;  $p=0,001$ ).
- d. En dos animals del grup laparoscòpia es van observar petits abscessos a la zona de la ferida quirúrgica, mentre que no es va observar cap als grups NOTES ( $p=0,06$ ).
- e. Els organismes aïllats més freqüentment van ser cocs gram positius i bacils gram negatius. La majoria dels bacteris aïllats formen part de la flora normal de la cavitat oral, tracte gastrointestinal o vagina del porc.

4. La recuperació postoperatòria no és diferent entre els grups NOTES i la laparoscòpia pel que fa al increment de pes, conducta i restabliment dels hàbits fisiològics durant el període de seguiment de dues setmanes.
5. Al final del període de seguiment no es van observar diferències en quant a la presència d'adherències o abscessos detectats a la necròpsia.

### ESTUDI 3

6. El sistema de clip Padlock-G® es va utilitzar en deu animals pel tancament de la incisió colònica, però els resultats es van avaluar en nou donat que un dels animals es va haver de sacrificar per una complicació intraoperatòria (hemorràgia durant l'accés).
  - a. El tancament va ser possible en tots els casos amb una mitjana de temps de tancament de 8,5 minuts (rang 1-30).
  - b. Els animals es van recuperar sense cap incidència i van guanyar pes adequadament.
  - c. Als 14 dies, la necròpsia va demostrar petites adhesions intraperitoneals en cinc casos. No es van trobar abscessos, ni hi va haver signes de complicacions sèptiques. En 4 casos, el clip ja havia estat eliminat. No es van observar úlceres ni altres lesions macroscòpiques a la zona de la sutura.

- d. L'estudi anatomopatològic va mostrar un tancament de totes les capes de la paret colònica en cinc casos i disrupció de la capa muscular en els altres quatre.

#### ESTUDI 4

- 7. El sistema de tancament Brace Bar® es va estudiar en deu animals pel tancament de la incisió gàstrica.
  - a. El tancament va ser possible en tots els casos amb una mitjana de temps de tancament de 17 minuts (rang 6-42). Aquest temps es va reduir en els darrers cinc casos (9 minuts; rang 6-20) i va ser sempre inferior a 9 minuts en els darrers tres.
  - b. Es van intentar col·locar un total de 21 parelles d'ancoratge, però sis (29%) no van funcionar: l'ancoratge es va despendre de la paret intestinal en cinc casos i el fil de sutura es va trencar en un altre.
  - c. El tancament es va considerar complet amb dues sutures en cinc casos i amb una en els altres cinc. En dos dels casos tancats amb una sola sutura es van afegir clips endoscòpics.
  - d. Els animals es van recuperar sense cap incidència i van guanyar pes adequadament.

- e. Als 14 dies, la necròpsia va demostrar que les peces metàl·liques dels ancoratges estaven situades a la serosa de l'estómac (n=15) o a dintre de la paret gàstrica (n=14). Només una peça estava situada fora de l'estómac (mesocòlon). A més, es van observar adhesions en 3 casos i signes de peritonitis i adhesions en un altre.

## **VI. DISCUSSIÓ**





## VI. DISCUSSIÓ

En aquesta tesis hem avaluat per primera vegada l'impacte fisiològic de les 3 vies d'accés més utilitzades per a la NOTES i les hem comparat amb la laparoscòpia. La hipòtesi de que la NOTES és menys invasiva que la laparoscòpia no ha estat encara totalment demostrada<sup>127-129,131,132</sup>. Alguns estudis han avaluat l'accés transgàstric, però els altres accessos han estat poc estudiats des del punt de vista fisiològic. El TNF $\alpha$  és un mediador pro inflamatori que inicia la fase aguda de la resposta inflamatòria després de qualsevol estrès i ha estat àmpliament estudiat en la cirurgia. En el nostre estudi, comparat amb els nivells basals, el TNF $\alpha$  en sèrum augmenta a les 2 i 8 hores després de la cirurgia i es normalitza paulativament. Aquesta resposta, però, no difereix entre els grups NOTES i la laparoscòpia. En estudis previs que comparaven concentracions de TNF $\alpha$  després d'una peritoneoscòpia transgàstrica amb la laparoscòpia i la cirurgia oberta, es van obtenir resultats similars<sup>127,128</sup>. En un d'ells es va observar, a més, un descens tardà de TNF $\alpha$  que no es va confirmar posteriorment en cap més estudi<sup>127</sup>. Malgrat que no hem pogut demostrar diferències significatives dels nivells de TNF $\alpha$  entre NOTES i laparoscòpia, el fet de que el temps quirúrgic és més llarg en la NOTES podria indicar un menor estrès quirúrgic que seria més marcat en procediments més complexes i llargs. De fet, en un estudi recent que compara la colecistectomia transvaginal i la laparoscòpica, es van observar nivells inferiors de TNF $\alpha$  durant el primer dia del postoperatori en el grup NOTES<sup>132</sup>.

Contràriament, en un estudi de Freeman i col·laboradors<sup>129</sup> es descriu un major dany tissular després de la ooforectomia transgàstrica que en la laparoscòpia en gosses, avaluat per un increment en la IL-6 i el cortisol en sèrum. Els nostres resultats mostren, però, que no tots els accessos NOTES són iguals i que l'accés transrectal provoca una resposta inflamatòria més important que el transvaginal. Altres manuscrits han avaluat els nivells de citocines o d'interleucines en el peritoneu d'animals<sup>122,133</sup> i humans<sup>122,123,133</sup>. Igual que en el nostre estudi, Trunzo i col·laboradors<sup>131</sup> no van demostrar diferències en els nivells de TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , i IL-6 en líquid peritoneal.

Un altre factor que podria influir en la resposta inflamatòria ocasionada per la NOTES és el manteniment del pneumoperitoneu. En tots els grups, tant NOTES com laparoscòpia, es va utilitzar la insuflació amb CO<sub>2</sub>, donat que el seu efecte beneficiós en la modulació de la cirurgia mínimament invasiva ha estat àmpliament estudiat<sup>134,135</sup>. D'altra banda, la pressió amb que es manté el pneumoperitoneu també pot alterar la immunomodulació, independentment del tipus de cirurgia. En els estudis previs en NOTES, el pneumoperitoneu es mantenia en funció de la correcta visualització dels òrgans sense monitorització de la pressió<sup>127,128,131</sup>, o amb pressió constant de 12 mmHg<sup>136</sup>. En el nostre estudi, la insuflació de CO<sub>2</sub> a través de l'endoscopi es va realitzar a demanda però la pressió intraabdominal es va mantenir sempre per sota de 15 mmHg. Com a resultat, la pressió intraabdominal

mediana va ser inferior a la de la laparoscòpia però no va impedir la correcta visualització de tots els òrgans.

Tot i que la NOTES evita les incisions externes i les sutures de la pell, en produeix a les vísceres, pel que el pas de patògens o irritants químics (com la bilis, l'àcid gàstric o la femta) des del tracte gastrointestinal o la vagina a la cavitat peritoneal podria ser responsable d'un increment de la resposta inflamatòria. En un estudi recent de Narula i col·laboradors<sup>93</sup> es va descriure que el nombre de bacteris a la cavitat peritoneal després d'una cirurgia laparoscòpica de *by-pass* gàstric en humans augmentava de 0 a 24.720 unitats formadores de colònies. En el model porcí, Giday i col·laboradors<sup>92</sup> van demostrar que l'ús de condicions no estèrils comportava la infecció intraabdominal en el 100% de casos de NOTES transgàstrica. En el nostre estudi, els procediments NOTES es van realitzar en condicions d'esterilització i asèpsia, excepte pels endoscòpis i el material endoscòpic que es va tractar amb desinfecció d'alt nivell. Els resultats observats indiquen que la contaminació de la cavitat peritoneal o la presència de cultius de sang positius és molt freqüent en el model porcí, fins i tot sota condicions estrictes d'asèpsia com en el cas del grup laparoscòpic. Tot i això, no es van observar signes d'infecció sistèmica en cap cas. Resultats similars s'han observat en altres estudis amb accés NOTES transcolònic, transvaginal o transgàstric, en els que la presència de creixement bacterià no es va correlacionar amb l'aparició de complicacions infeccioses intraabdominals o sistèmiques<sup>93,94,137,138</sup>.

Contràriament, en un altre estudi realitzat en condicions d'asèpsia es va descriure l'aparició de peritonitis, abscessos i adhesions amb cultiu positiu per E. Coli en la necròpsia de 3 de 6 porcs als que s'havia realitzat una ooforectomia i lligadura de trompes transgàstrica mentre que no es va observar cap signe d'infecció en els 5 animals als que es va realitzar una colecistectomia transvaginal<sup>139</sup>. L'esterilització i la sutura de la vagina és més senzilla que a l'estómac o al còlon i, a més, és molt probable que els irritants químics siguin menys importants en aquesta zona. Això podria justificar el menor impacte infecciós i inflamatori que s'ha suggerit en la via vaginal<sup>132,139</sup>.

En el nostre estudi, pel tancament del còlon vàrem fer servir un prototip de clip endoscòpic encara no disponible comercialment (Padlock-G). Ja existien dues referències prèvies sobre l'ús d'aquest sistema *in vivo* a l'estómac animal<sup>84,85</sup>, però la nostra és la primera descripció al còlon. A més, el disseny del sistema d'alliberació del clip presentava algunes millories respecte als previs: primer, el caputxó és transparent i permet una millor visualització de la zona a tractar; segon, no va ser necessari utilitzar cap sistema d'ancoratge prèviament a la col·locació del clip. Aquestes dues variacions van permetre reduir de forma molt important el temps necessari per a la realització del tancament. Existeix un altre model de clip (OTSC) que també es col·loca a l'extrem de l'endoscopi i que s'ha avaluat àmpliament en el model porcí<sup>61,65,140-143</sup> i, fins i tot, s'ha utilitzat a la pràctica clínica pel tractament de

l'hemorràgia digestiva i de perforacions colòniques o gàstriques<sup>79,80,83</sup>. El clip Padlock-G té algunes propietats que podrien aportar avantatges sobre el OTSC. Primer, el sistema d'alliberació està localitzat en paral·lel a l'endoscopi, sense ocupar el canal de treball i, a més, el seu mànec no s'adhereix al mànec de l'endoscopi, el que podria facilitar el maneig. En segon lloc, l'anell de nitinol hexagonal podria disminuir el risc de lesió de la mucosa per traumatisme que s'ha associat a altres sistemes. Són necessaris estudis prospectius i comparatius amb aquests dos sistemes per avaluar aquestes possibles avantatges.

La cicatrització de la incisió ha estat poc avaluada ja que en la majoria dels altres estudis es va realitzar únicament una inspecció visual del lloc de sutura<sup>78</sup>. Nosaltres vam avaluar l'aspecte macroscòpic i microscòpic de la incisió el dia 14. Totes les incisions estaven correctament tancades i curades a la inspecció macroscòpica. A més, l'estudi anatomopatològic va demostrar una reconstrucció completa de la capa mucosa en tots els casos i de tota la paret en la majoria. En alguns casos varem observar la persistència d'alteracions inflamatòries de l'arquitectura parietal, sense signes de necrosis transmural ni de perforació. Aquests resultats contrasten amb els observats amb altres mètodes de sutura colònica com l'*endoloop*, que provoca teixit de granulació molt abundant, amb dipòsits de fibrina i ulceracions transmural al dia 7<sup>144</sup>. L'absència d'aquestes úlceres demostra que el clip Padlock és poc traumàtic i permet una adequada perfusió del teixit amb mínima tensió de la

sutura. A més, és un mètode senzill, ràpid i reproduïble. En la nostra opinió, aquest podria ser un bon mètode tant pel tancament d'incisions intencionades com de perforacions accidentals de la paret colònica.

Pel que fa al segon mètode endoscòpic de tancament utilitzat a l'estómac (Brace-bar), es tractava també d'una evolució d'un prototip anterior i va resultar més senzill i intuïtiu que els seus predecessors. Una de les seves avantatges (i la principal diferència amb el prototip inicial) és que pot ser utilitzat amb un endoscopi estàndard d'un sol canal de treball<sup>66</sup>. A més, el mateix instrument serveix per fer la punció, deixar anar les peces d'ancoratge i ajustar la sutura, el que es tradueix en un temps de tancament més curt. Addicionalment, la profunditat d'inserció de l'agulla de punció està limitada a 20 mm, el que també podria disminuir el risc de lesió d'altres òrgans o estructures peritoneals<sup>145,146</sup>. A l'estudi de Sumiyama i col·laboradors<sup>66</sup> es va descriure la inserció accidental de les peces d'ancoratge al fetge en dos casos i a la paret abdominal anterior en un. Nosaltres només vàrem observar una peça d'ancoratge en el mesocòlon de 21 sets utilitzats (4,8%). Cal remarcar que aquesta complicació es va presentar en el primer cas, en el que vam intentar realitzar un pegat d'oment. En la maniobra de tibar l'oment a dintre la cavitat gàstrica, probablement es va apropar el mesocòlon a la paret gàstrica i això va provocar la complicació descrita. En la resta de casos, en els que es va evitar la realització del pegat d'oment, no es va observar cap lesió de les estructures

adjacents. La importància de la profunditat de la inserció de l'agulla també ha estat avaluada recentment per Park i col·laboradors<sup>70</sup>. Aquests autors no van observar cap punció d'estructures adjacents utilitzant un altre sistema de sutura basat en ancoratges (el TAS o *tissue apposition system*) amb una profunditat de punció de 10-15 mm. L'efectivitat de la sutura també va ser del 100%.

Amb tot, el Brace-bar encara presenta una limitació important: cal carregar l'agulla a l'exterior amb una nova sutura cada vegada, el que alenteix i dificulta la sutura seqüencial. A més, l'agulla perd funcionalitat amb la reutilització i les sutures queden mal col·locades amb el consegüent risc de pèrdua d'eficàcia. En la nostra opinió, l'ús de sutures prèviament carregades i no reutilitzables podria reduir el temps de tancament.

En resum, el Brace-bar és un mètode de sutura relativament senzill, ràpid i reproducible després d'una corba d'aprenentatge curta. Encara que aquest sistema té un bon potencial calen més estudis i millores tecnològiques per a poder recomanar el seu ús en humans.

Els estudis que constitueixen aquesta tesi tenen algunes limitacions que cal tenir en compte:

1. El nombre d'animals inclosos és relativament baix i són animals sans. No hi ha cap evidència que permeti determinar quants animals o quants intents calen per estudiar tècniques de NOTES en el model



animal però per raons òbvies el nombre és limitat<sup>147</sup>. Per aquesta raó, es va realitzar el càlcul de la mostra en funció de la probabilitat de detectar complicacions infeccioses.

2. No es van detectar nivells plasmàtics mesurables de IL-1 $\beta$  i IL-6 en la majoria de mostres i, per tant, l'estudi d'impacte inflamatori es basa només en els nivells de TNF $\alpha$ . A més, la tècnica quirúrgica avaluada és una peritoneoscòpia de 30 minuts de durada i cirurgies més complexes probablement haurien tingut resultats diferents<sup>129,132</sup>.
3. Degut a que el temps d'accés i tancament va ser superior en els grups NOTES, el temps total de cirurgia i d'anestèsia van ser finalment diferents entre els grups i això podria haver influït en la resposta inflamatòria obtinguda. Es podria especular que els procediments NOTES són menys invasius que la laparoscòpia, però que l'estrès inflamatori és similar a causa d'aquest major temps. Potser les evolucions tècniques permetran disminuir el temps quirúrgic de la NOTES però, actualment, diversos estudis han demostrat que els procediments NOTES tenen una duració mitjana superior a la laparoscòpia en humans<sup>27,35,37</sup>.
4. En el postoperatori, es va continuar l'administració d'antibiòtic profilàctic durant 3 dies després de tots els procediments. Malgrat que aquesta no és la pràctica habitual en laparoscòpia, altres autors han utilitzat una profilaxis similar en l'accés colònic<sup>17,18,148-150</sup>. El motiu

principal és el considerar aquest accés com una perforació. Nosaltres vam decidir tractar tots els grups amb el mateix protocol de profilaxis per eliminar factors de confusió entre grups.

5. En l'avaluació dels sistemes de tancament, no es va incloure un grup control amb un sistema de sutura prèviament avaluat i considerat el patró or en NOTES.
6. Finalment, el període de supervivència de 14 dies podria ser curt per avaluar possibles complicacions tardanes, tant de la cirurgia pròpiament com dels sistemes de tancament.



## **VII. CONCLUSIONS**



## VII. CONCLUSIONS

Tenint em compte els objectius d'aquesta tesis, les conclusions dels estudis són les següents:

**Objectiu 1:** Avaluar l'impacte fisiològic de la NOTES utilitzant 3 vies diferents d'accés a la cavitat peritoneal (estómac, recte i vagina) mitjançant la medicació de paràmetres inflamatoris i comparar-lo amb la laparoscòpia.

- L'impacte fisiològic de la peritoneoscòpia realitzada per NOTES en qualsevol dels accessos estudiats (gàstric, rectal o vaginal), avaluat mitjançant la resposta de  $TNF\alpha$ , és comparable al de la laparoscòpia.
- L'accés transvaginal podria tenir un impacte fisiològic inferior, com a mínim respecte a l'accés transrectal.

**Objectiu 2:** Avaluar l'aparició de bacterièmia i complicacions infeccioses durant i després de la cirurgia NOTES utilitzant les diferents vies d'accés i comparar-lo amb la laparoscòpia.

- Els diferents accessos NOTES semblen comparables a la laparoscòpia en termes d'episodis infecciosos amb repercussió clínica: malgrat l'adherència un estricte protocol d'antisèpsia, es van observar cultius en sang positius en tots els grups d'estudi. Tot i això, no es van observar signes clínics d'infecció en cap animal durant tot el seguiment.

**Objectiu 3:** Valorar la seguretat i eficàcia de sistemes de sutura per a l'accés transgàstric i transrectal.

- L'ús del Padlock-G® pel tancament d'una incisió colònica en el model porcí és senzill, ràpid, efectiu i reproduïble. Aquest pot ser un dels millors sistemes pel tancament de incisions colòniques en NOTES o per perforacions accidentals durant la colonoscòpia. Calen estudis amb major nombre de casos i amb seguiment a llarg termini per confirmar la seva seguretat.
- L'ús del Brace Bar® permet el tancament d'una incisió gàstrica amb un endoscopi d'un canal i és senzill i reproduïble. El seu maneig i temps de sutura millora amb una corba d'aprenentatge curta. El sistema pot tenir un gran potencial però encara estem lluny de la seva utilització segura en humans a causa de les complicacions observades. Models amb unitats prèviament carregades i d'un sol ús podrien millorar aquests resultats.

**Objectiu 4:** Comparar els detalls tècnics de la NOTES utilitzant diferents vies d'accés (durada del procediment, nombre d'òrgans identificats durant la peritoneoscòpia, temps per a la realització de la peritoneoscòpia, complicacions intraoperatòries i postoperatòries) i amb la laparoscòpia.

- La peritoneoscòpia per NOTES requereix un temps quirúrgic més llarg respecte a la laparoscòpia, principalment a causa dels temps d'accés i tancament.
- Amb els mètodes de sutura estudiats, el temps de tancament és especialment llarg a l'accés transgàstric.
- Tot i això, no s'observen diferències estadísticament significatives en l'aparició de complicacions en els diferents grups.

**Objectiu 5:** Comparar la recuperació funcional de la NOTES utilitzant diferents vies d'accés i la laparoscòpia.

- El postoperatori de la peritoneoscòpia realitzada per NOTES en qualsevol del accessos estudiats (gàstric, rectal o vaginal) és comparable al de la laparoscòpia en quant a guany de pes i recuperació funcional en el model porcí.





## **VIII. BIBLIOGRAFIA**



**VIII. BIBLIOGRAFIA**

1. Mouret P. From the first laparoscopic cholecystectomy to the frontiers of laparoscopic surgery: the future perspectives. 1991;8:124-125.
2. Dubois F, Icard P, Berthelot G, Levard H. Coelioscopic cholecystectomy. Preliminary report of 36 cases. *Ann Surg* 1990;211:60-62.
3. Banta HD. Minimally invasive surgery. Implications for hospitals, health workers, and patients. *BMJ* 1993;307:1546-1549.
4. Mack MJ. Minimally invasive and robotic surgery. *JAMA* 2001;285:568-572.
5. Ponsky JL. Endoluminal surgery: past, present and future. *Surg Endosc* 2006;20 Suppl 2:S500-2.
6. Martinez-Serna T, Filipi CJ. Endoluminal surgery. *World J Surg* 1999;23:368-377.
7. Shafi BM, Mery CM, Binyamin G, Dutta S. Natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Semin Pediatr Surg* 2006;15:251-258.
8. Kalloo AN, Singh VK, Jagannath SB, et al. Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity. *Gastrointest Endosc* 2004;60:114-117.
9. Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mukherjee D, et al. Transgastric gastropexy and hiatal hernia repair for GERD under EUS control: a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2004;59:89-95.
10. Jagannath SB, Kantsevov SV, Vaughn CA, et al. Peroral transgastric endoscopic ligation of fallopian tubes with long-term survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005;61:449-453.
11. Kantsevov SV, Jagannath SB, Niiyama H, et al. Endoscopic gastrojejunostomy with survival in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005;62:287-292.
12. Park PO, Bergstrom M, Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Swain P. Experimental studies of transgastric gallbladder surgery: cholecystectomy and cholecystogastric anastomosis (videos). *Gastrointest Endosc* 2005;61:601-606.

13. Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Endoscopic transgastric abdominal exploration and organ resection: initial experience in a porcine model. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:892-896.
14. Wagh MS, Merrifield BF, Thompson CC. Survival studies after endoscopic transgastric oophorectomy and tubectomy in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2006;63:473-478.
15. Kantsevoy SV, Hu B, Jagannath SB, et al. Transgastric endoscopic splenectomy: is it possible? *Surg Endosc* 2006;20:522-525.
16. Merrifield BF, Wagh MS, Thompson CC. Peroral transgastric organ resection: a feasibility study in pigs. *Gastrointest Endosc* 2006;63:693-697.
17. Pai RD, Fong DG, Bundga ME, Odze RD, Rattner DW, Thompson CC. Transcolonic endoscopic cholecystectomy: a NOTES survival study in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;64:428-434.
18. Fong DG, Pai RD, Thompson CC. Transcolonic endoscopic abdominal exploration: a NOTES survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2007;65:312-318.
19. Ryou M, Fong DG, Pai RD, Tavakkolizadeh A, Rattner DW, Thompson CC. Dual-port distal pancreatectomy using a prototype endoscope and endoscopic stapler: a natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) survival study in a porcine model. *Endoscopy* 2007;39:881-887.
20. Isariyawongse JP, McGee MF, Rosen MJ, Cherullo EE, Ponsky LE. Pure natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) nephrectomy using standard laparoscopic instruments in the porcine model. *J Endourol* 2008;22:1087-1091.
21. Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Dallemagne B, Marescaux J. Adrenalectomy using natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a transvaginal retroperitoneal approach. *Surg Endosc* 2009;23:1390.
22. Marescaux J, Dallemagne B, Perretta S, Wattiez A, Mutter D, Coumaros D. Surgery without scars: report of transluminal cholecystectomy in a human being. *Arch Surg* 2007;142:823-6; discussion 826-7.
23. Zorron R, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Lopes Carvalho G, Lacerda Oliveira A. NOTES. Transvaginal cholecystectomy: report of the first case. *Surg Innov* 2007;14:279-283.

24. Gettman MT, Blute ML. Transvesical peritoneoscopy: initial clinical evaluation of the bladder as a portal for natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Mayo Clin Proc* 2007;82:843-845.
25. Dolz C, Noguera JF, Martin A, Vilella A, Cuadrado A. Transvaginal cholecystectomy (NOTES) combined with minilaparoscopy]. *Rev Esp Enferm Dig* 2007;99:698-702.
26. Hazey JW, Narula VK, Renton DB, et al. Natural-orifice transgastric endoscopic peritoneoscopy in humans: Initial clinical trial. *Surg Endosc* 2008;22:16-20.
27. Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, Almenara R, Blasi A, Llach J. MA-NOS radical sigmoidectomy: report of a transvaginal resection in the human. *Surg Endosc* 2008;22:1717-1723.
28. Ramos AC, Zundel N, Neto MG, Maalouf M. Human hybrid NOTES transvaginal sleeve gastrectomy: initial experience. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:660-663.
29. Zorron R, Soldan M, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Oliveira AL. NOTES: transvaginal for cancer diagnostic staging: preliminary clinical application. *Surg Innov* 2008;15:161-165.
30. Zornig C, Mofid H, Siemssen L, et al. Transvaginal NOTES hybrid cholecystectomy: feasibility results in 68 cases with mid-term follow-up. *Endoscopy* 2009;41:391-394.
31. Decarli LA, Zorron R, Branco A, et al. New hybrid approach for NOTES transvaginal cholecystectomy: preliminary clinical experience. *Surg Innov* 2009;16:181-186.
32. Gumbs AA, Fowler D, Milone L, et al. Transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery cholecystectomy: early evolution of the technique. *Ann Surg* 2009;249:908-912.
33. Auyang ED, Hungness ES, Vaziri K, Martin JA, Soper NJ. Human NOTES cholecystectomy: transgastric hybrid technique. *J Gastrointest Surg* 2009;13:1149-1150.
34. Horgan S, Mintz Y, Jacobsen GR, et al. Video. NOTES: transvaginal cholecystectomy with assisting articulating instruments. *Surg Endosc* 2009;23:1900.
35. Kaouk JH, White WM, Goel RK, et al. NOTES transvaginal nephrectomy: first human experience. *Urology* 2009;74:5-8.

36. Fischer LJ, Jacobsen G, Wong B, et al. NOTES laparoscopic-assisted transvaginal sleeve gastrectomy in humans--description of preliminary experience in the United States. *Surg Obes Relat Dis* 2009;5:633-636.
37. Lacy AM, Delgado S, Rojas OA, Ibarzabal A, Fernandez-Esparrach G, Taura P. Hybrid vaginal MA-NOS sleeve gastrectomy: technical note on the procedure in a patient. *Surg Endosc* 2009;23:1130-1137.
38. Targarona EM, Gomez C, Rovira R, et al. NOTES-assisted transvaginal splenectomy: the next step in the minimally invasive approach to the spleen. *Surg Innov* 2009;16:218-222.
39. Dallemagne B, Perretta S, Allemann P, Asakuma M, Marescaux J. Transgastric hybrid cholecystectomy. *Br J Surg* 2009;96:1162-1166.
40. Alcaraz A, Peri L, Molina A, et al. Feasibility of transvaginal NOTES-assisted laparoscopic nephrectomy. *Eur Urol* 2010;57:233-237.
41. Zorron R, Goncalves L, Leal D, Kanaan E, Cabral I, Saraiva P. Transvaginal hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery retroperitoneoscopy--the first human case report. *J Endourol* 2010;24:233-237.
42. Linke GR, Tarantino I, Hoetzel R, et al. Transvaginal rigid-hybrid NOTES cholecystectomy: evaluation in routine clinical practice. *Endoscopy* 2010;42:571-575.
43. Nikfarjam M, McGee MF, Trunzo JA, et al. Transgastric natural-orifice transluminal endoscopic surgery peritoneoscopy in humans: a pilot study in efficacy and gastrotomy site selection by using a hybrid technique. *Gastrointest Endosc* 2010;72:279-283.
44. Cuadrado-Garcia A, Noguera JF, Olea-Martinez JM, et al. Hybrid natural orifice transluminal endoscopic cholecystectomy: prospective human series. *Surg Endosc* 2011;25:19-22.
45. Noguera JF, Cuadrado A, Sanchez-Margallo FM, et al. Emergency transvaginal hybrid natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Endoscopy* 2010;.
46. Niu J, Song W, Yan M, et al. Transvaginal laparoscopically assisted endoscopic cholecystectomy: preliminary clinical results for a series of 43 cases in China. *Surg Endosc* 2010;.
47. Rao GV, Reddy DN, Banerjee R. NOTES: human experience. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2008;18:361-70; x.

48. Marks JM, Ponsky JL, Pearl JP, McGee MF. PEG "Rescue": a practical NOTES technique. *Surg Endosc* 2007;21:816-819.
49. Bernhardt J, Gerber B, Schober HC, Kahler G, Ludwig K. NOTES--case report of a unidirectional flexible appendectomy. *Int J Colorectal Dis* 2008;23:547-550.
50. de Sousa LH, de Sousa JA, de Sousa Filho LH, et al. Totally NOTES (T-NOTES) transvaginal cholecystectomy using two endoscopes: preliminary report. *Surg Endosc* 2009;23:2550-2555.
51. Kaouk JH, Haber GP, Goel RK, et al. Pure natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) transvaginal nephrectomy. *Eur Urol* 2010;57:723-726.
52. McGee MF, Rosen MJ, Marks J, et al. A primer on natural orifice transluminal endoscopic surgery: building a new paradigm. *Surg Innov* 2006;13:86-93.
53. ASGE, SAGES. ASGE/SAGES Working Group on Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery White Paper October 2005. *Gastrointest Endosc* 2006;63:199-203.
54. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA, Marler RJ. Submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve. *Gastrointest Endosc* 2007;65:688-694.
55. Yoshizumi F, Yasuda K, Kawaguchi K, Suzuki K, Shiraishi N, Kitano S. Submucosal tunneling using endoscopic submucosal dissection for peritoneal access and closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery: a porcine survival study. *Endoscopy* 2009;41:707-711.
56. Pauli EM, Haluck RS, Ionescu AM, et al. Directed submucosal tunneling permits in-line endoscope positioning for transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Surg Endosc* 2010;24:1474-1481.
57. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Knipschild MA. Transesophageal mediastinoscopy by submucosal endoscopy with mucosal flap safety valve technique. *Gastrointest Endosc* 2007;65:679-683.
58. Teoh AY, Chiu PW, Ng EK. Current developments in natural orifices transluminal endoscopic surgery: an evidence-based review. *World J Gastroenterol* 2010;16:4792-4799.



59. Devereaux CE, Binmoeller KF. Endoclip: closing the surgical gap. *Gastrointest Endosc* 1999;50:440-442.
60. Kratt T, Kuper M, Traub F, et al. Feasibility study for secure closure of natural orifice transluminal endoscopic surgery gastrotomies by using over-the-scope clips. *Gastrointest Endosc* 2008;68:993-996.
61. Schurr MO, Arezzo A, Ho CN, Anhoeck G, Buess G, Di Lorenzo N. The OTSC clip for endoscopic organ closure in NOTES: device and technique. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2008;17:262-266.
62. Rolanda C, Lima E, Silva D, et al. In vivo assessment of gastrotomy closure with over-the-scope clips in an experimental model for varicocelectomy (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:1137-1145.
63. Arezzo A, Kratt T, Schurr MO, Morino M. Laparoscopic-assisted transgastric cholecystectomy and secure endoscopic closure of the transgastric defect in a survival porcine model. *Endoscopy* 2009;41:767-772.
64. Raju GS, Ahmed I, Shibukawa G, Poussard A, Brining D. Endoluminal clip closure of a circular full-thickness colon resection in a porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc* 2007;65:503-509.
65. von Renteln D, Schmidt A, Vassiliou MC, Gieselmann M, Caca K. Natural orifice transluminal endoscopic surgery gastrotomy closure with an over-the-endoscope clip: a randomized, controlled porcine study (with videos). *Gastrointest Endosc* 2009;70:732-739.
66. Sumiyama K, Gostout CJ, Rajan E, Bakken TA, Deters JL, Knipschild MA. Endoscopic full-thickness closure of large gastric perforations by use of tissue anchors. *Gastrointest Endosc* 2007;65:134-139.
67. Bergstrom M, Swain P, Park PO. Early clinical experience with a new flexible endoscopic suturing method for natural orifice transluminal endoscopic surgery and intraluminal endosurgery (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008;67:528-533.
68. Dray X, Gabrielson KL, Buscaglia JM, et al. Air and fluid leak tests after NOTES procedures: a pilot study in a live porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008;68:513-519.
69. Desilets DJ, Romanelli JR, Earle DB, Surti VC, Willingham FF, Brugge WR. Loop-anchor purse-string versus endoscopic clips for gastric closure: a natural orifice transluminal endoscopic surgery comparison study using burst pressures. *Gastrointest Endosc* 2009;70:1225-1230.

70. Park PO, Bergstrom M, Rothstein R, et al. Endoscopic sutured closure of a gastric natural orifice transluminal endoscopic surgery access gastrotomy compared with open surgical closure in a porcine model. A randomized, multicenter controlled trial. *Endoscopy* 2010;42:311-317.
71. Dray X, Krishnamurty DM, Donatelli G, et al. Gastric wall healing after NOTES procedures: closure with endoscopic clips provides superior histological outcome compared with threaded tags closure. *Gastrointest Endosc* 2010;72:343-350.
72. Perretta S, Sereno S, Forgione A, et al. A new method to close the gastrotomy by using a cardiac septal occluder: long-term survival study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2007;66:809-813.
73. Magno P, Giday SA, Dray X, et al. A new stapler-based full-thickness transgastric access closure: results from an animal pilot trial. *Endoscopy* 2007;39:876-880.
74. Meireles OR, Kantsevov SV, Assumpcao LR, et al. Reliable gastric closure after natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) using a novel automated flexible stapling device. *Surg Endosc* 2008;22:1609-1613.
75. Chiu PW, Lau JY, Ng EK, et al. Closure of a gastrotomy after transgastric tubal ligation by using the Eagle Claw VII: a survival experiment in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2008;68:554-559.
76. McGee MF, Marks JM, Onders RP, et al. Complete endoscopic closure of gastrotomy after natural orifice transluminal endoscopic surgery using the NDO Plicator. *Surg Endosc* 2008;22:214-220.
77. Bardaro SJ, Swanstrom L. Development of advanced endoscopes for Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES). *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2006;15:378-383.
78. Pham BV, Raju GS, Ahmed I, et al. Immediate endoscopic closure of colon perforation by using a prototype endoscopic suturing device: feasibility and outcome in a porcine model (with video). *Gastrointest Endosc* 2006;64:113-119.
79. Kirschniak A, Kratt T, Stuker D, Braun A, Schurr MO, Konigsrainer A. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences. *Gastrointest Endosc* 2007;66:162-167.

80. Repici A, Arezzo A, De Caro G, et al. Clinical experience with a new endoscopic over-the-scope clip system for use in the GI tract. *Dig Liver Dis* 2009;41:406-410.
81. Iacopini F, Di Lorenzo N, Altorio F, Schurr MO, Scozzarro A. Over-the-scope clip closure of two chronic fistulas after gastric band penetration. *World J Gastroenterol* 2010;16:1665-1669.
82. Pohl J, Borgulya M, Lorenz D, Ell C. Endoscopic closure of postoperative esophageal leaks with a novel over-the-scope clip system. *Endoscopy* 2010;42:757-759.
83. Kirschniak A, Traub F, Kueper MA, Stuker D, Konigsrainer A, Kratt T. Endoscopic treatment of gastric perforation caused by acute necrotizing pancreatitis using over-the-scope clips: a case report. *Endoscopy* 2007;39:1100-1102.
84. Romanelli JR, Desilets DJ, Earle DB. Natural orifice transluminal endoscopic surgery gastrotomy closure in porcine explants with the Padlock-G clip using the Lock-It system. *Endoscopy* 2010;42:306-310.
85. Desilets DJ, Romanelli JR, Earle DB, Chapman CN. Gastrotomy closure with the lock-it system and the Padlock-G clip: a survival study in a porcine model. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2010;20:671-676.
86. Cios T, Reavis K, Renton D, et al. Successful closure of gastrotomy using bioabsorbable plugs in a canine model. *Surg Endosc* 2007;Supplement 1:S335.
87. Ryou M, Shaikh S, Yao M, et al. Next generation access and closure for NOTES: tissue-selective hydro-dissection for efficient gastric flap access with photochemical tissue bonding for secure closure. *Gastroenterology* 2008;134:A105.
88. Chiu PW, Hu B, Lau JY, Sun LC, Sung JJ, Chung SS. Endoscopic plication of massively bleeding peptic ulcer by using the Eagle Claw VII device: a feasibility study in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2006;63:681-685.
89. Sclabas GM, Swain P, Swanstrom LL. Endoluminal methods for gastrotomy closure in natural orifice transenteric surgery (NOTES). *Surg Innov* 2006;13:23-30.
90. Voermans RP, Worm AM, van Berge Henegouwen MI, Breedveld P, Bemelman WA, Fockens P. In vitro comparison and evaluation of

- seven gastric closure modalities for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Endoscopy* 2008;40:595-601.
91. Ryou M, Pai RD, Sauer JS, Rattner DW, Thompson CC. Evaluating an optimal gastric closure method for transgastric surgery. *Surg Endosc* 2007;21:677-680.
  92. Giday SA, Dray X, Magno P, et al. Infection during natural orifice transluminal endoscopic surgery: a randomized, controlled study in a live porcine model. *Gastrointest Endosc* 2010;71:812-816.
  93. Narula VK, Hazey JW, Renton DB, et al. Transgastric instrumentation and bacterial contamination of the peritoneal cavity. *Surg Endosc* 2008;22:605-611.
  94. Narula VK, Happel LC, Volt K, et al. Transgastric endoscopic peritoneoscopy does not require decontamination of the stomach in humans. *Surg Endosc* 2009;23:1331-1336.
  95. Spaun GO, Goers TA, Pierce RA, Cassera MA, Scovil S, Swanstrom LL. Use of flexible endoscopes for NOTES: sterilization or high-level disinfection? *Surg Endosc* 2010;24:1581-1588.
  96. Fritscher-Ravens A, Ghanbari A, Cuming T, et al. Comparative study of NOTES alone vs. EUS-guided NOTES procedures. *Endoscopy* 2008;40:925-930.
  97. Elmunzer BJ, Schomisch SJ, Trunzo JA, et al. EUS in localizing safe alternate access sites for natural orifice transluminal endoscopic surgery: initial experience in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2009;69:108-114.
  98. Estepar RS, Stylopoulos N, Ellis R, et al. Towards scarless surgery: an endoscopic ultrasound navigation system for transgastric access procedures. *Comput Aided Surg* 2007;12:311-324.
  99. Vosburgh KG, San Jose Estepar R. Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES): an opportunity for augmented reality guidance. *Stud Health Technol Inform* 2007;125:485-490.
  100. Yonezawa J, Kaise M, Sumiyama K, Goda K, Arakawa H, Tajiri H. A novel double-channel therapeutic endoscope ("R-scope") facilitates endoscopic submucosal dissection of superficial gastric neoplasms. *Endoscopy* 2006;38:1011-1015.

101. Neuhaus H, Costamagna G, Deviere J, et al. Endoscopic submucosal dissection (ESD) of early neoplastic gastric lesions using a new double-channel endoscope (the "R-scope"). *Endoscopy* 2006;38:1016-1023.
102. Lee SH, Gromski MA, Derevianko A, et al. Efficacy of a prototype endoscope with two deflecting working channels for endoscopic submucosal dissection: a prospective, comparative, ex vivo study. *Gastrointest Endosc* 2010;72:155-160.
103. Moyer MT, Haluck RS, Gopal J, Pauli EM, Mathew A. Transgastric organ resection solely with the prototype R-scope and the self-approximating transluminal access technique. *Gastrointest Endosc* 2010;72:170-176.
104. Dallemagne B, Marescaux J. The ANUBIS™ project. *Minim Invasive Ther Allied Technol* 2010;19:257-261.
105. Thompson CC, Ryou M, Soper NJ, Hungess ES, Rothstein RI, Swanstrom LL. Evaluation of a manually driven, multitasking platform for complex endoluminal and natural orifice transluminal endoscopic surgery applications (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:121-125.
106. Fernández-Esparrach G, Shaikh S, Soper N, et al. A new multitasking platform for advanced intraluminal and NOTES procedures: learning curve assessment and accuracy in an endoscopic mucosal resection model. *Gastrointest. Endosc.* 2008;67:AB146.
107. Spaun GO, Zheng B, Martinec DV, Cassera MA, Dunst CM, Swanstrom LL. Bimanual coordination in natural orifice transluminal endoscopic surgery: comparing the conventional dual-channel endoscope, the R-Scope, and a novel direct-drive system. *Gastrointest Endosc* 2009;69:e39-45.
108. Spaun GO, Zheng B, Swanstrom LL. A multitasking platform for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): a benchtop comparison of a new device for flexible endoscopic surgery and a standard dual-channel endoscope. *Surg Endosc* 2009;.
109. Swanstrom LL, Kozarek R, Pasricha PJ, et al. Development of a new access device for transgastric surgery. *J Gastrointest Surg* 2005;9:1129-36; discussion 1136-7.
110. Clark J, Sodergren M, Correia-Pinto J, et al. Natural orifice transluminal thoracoscopic surgery: does the slow progress and the

- associated risks affect feasibility and potential clinical applications? *Surg Innov* 2009;16:9-15.
111. Phee SJ, Ho KY, Lomanto D, et al. Natural orifice transgastric endoscopic wedge hepatic resection in an experimental model using an intuitively controlled master and slave transluminal endoscopic robot (MASTER). *Surg Endosc* 2010;24:2293-2298.
  112. Phee SJ, Low SC, Sun ZL, Ho KY, Huang WM, Thant ZM. Robotic system for no-scar gastrointestinal surgery. *Int J Med Robot* 2008;4:15-22.
  113. Phee SJ, Low SC, Huynh VA, Kencana AP, Sun ZL, Yang K. Master and slave transluminal endoscopic robot (MASTER) for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2009;2009:1192-1195.
  114. Ho KY, Phee SJ, Shabbir A, et al. Endoscopic submucosal dissection of gastric lesions by using a Master and Slave Transluminal Endoscopic Robot (MASTER). *Gastrointest Endosc* 2010;72:593-599.
  115. Abbott DJ, Becke C, Rothstein RI, Peine WJ. Design of an endoluminal NOTES robotic system. *Intelligent Robots and Systems, 2007. IROS 2007. IEEE/RSJ International Conference on* 2007;410-416.
  116. Karimyan V, Sodergren M, Clark J, Yang GZ, Darzi A. Navigation systems and platforms in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES). *Int J Surg* 2009;7:297-304.
  117. Tiwari MM, Reynoso JF, Lehman AC, Tsang AW, Farritor SM, Oleynikov D. In vivo miniature robots for natural orifice surgery: State of the art and future perspectives. *World J Gastrointest Surg* 2010;2:217-223.
  118. Lehman AC, Berg KA, Dumpert J, et al. Surgery with cooperative robots. *Comput Aided Surg* 2008;13:95-105.
  119. Lehman AC, Dumpert J, Wood NA, Visty AQ, Farritor SM, Oleynikov D. In vivo robotics for natural orifice transgastric peritoneoscopy. *Stud Health Technol Inform* 2008;132:236-241.
  120. Lehman AC, Dumpert J, Wood NA, et al. Natural orifice cholecystectomy using a miniature robot. *Surg Endosc* 2009;23:260-266.

121. Delgado S, Lacy AM, Filella X, et al. Acute phase response in laparoscopic and open colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:638-646.
122. Matsumoto ED, Margulis V, Tunc L, et al. Cytokine response to surgical stress: comparison of pure laparoscopic, hand-assisted laparoscopic, and open nephrectomy. *J Endourol* 2005;19:1140-1145.
123. Jung IK, Kim MC, Kim KH, Kwak JY, Jung GJ, Kim HH. Cellular and peritoneal immune response after radical laparoscopy-assisted and open gastrectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;98:54-59.
124. Saenz J, Asuero MS, Villafruela J, et al. Immunohumoral response during laparoscopic and open living donor nephrectomy: an experimental model. *Transplant Proc* 2007;39:2102-2104.
125. Jurczok A, Zacharias M, Wagner S, Hamza A, Fornara P. Prospective non-randomized evaluation of four mediators of the systemic response after extraperitoneal laparoscopic and open retroperitoneal radical prostatectomy. *BJU Int* 2007;99:1461-1466.
126. Torres A, Torres K, Paszkowski T, Staskiewicz GJ, Maciejewski R. Cytokine response in the postoperative period after surgical treatment of benign adnexal masses: comparison between laparoscopy and laparotomy. *Surg Endosc* 2007;21:1841-1848.
127. McGee MF, Schomisch SJ, Marks JM, et al. Late phase TNF-alpha depression in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) peritoneoscopy. *Surgery* 2008;143:318-328.
128. Bingener J, Krishnegowda NK, Michalek JE. Immunologic parameters during NOTES compared with laparoscopy in a randomized blinded porcine trial. *Surg Endosc* 2009;23:178-181.
129. Freeman LJ, Rahmani EY, Al-Haddad M, et al. Comparison of pain and postoperative stress in dogs undergoing natural orifice transluminal endoscopic surgery, laparoscopic, and open oophorectomy. *Gastrointest Endosc* 2010;72:373-380.
130. Ramamoorthy SL, Lee JK, Luo L, et al. The inflammatory response in transgastric surgery: gastric content leak leads to localized inflammatory response and higher adhesive disease. *Surg Endosc* 2010;24:531-535.
131. Trunzo JA, McGee MF, Cavazzola LT, et al. Peritoneal inflammatory response of natural orifice transluminal endoscopic surgery

- (NOTES) versus laparoscopy with carbon dioxide and air pneumoperitoneum. *Surg Endosc* 2010;24:1727-1736.
132. Suzuki K, Yasuda K, Kawaguchi K, et al. Cardiopulmonary and immunologic effects of transvaginal natural-orifice transluminal endoscopic surgery cholecystectomy compared with laparoscopic cholecystectomy in a porcine survival model. *Gastrointest Endosc* 2010;72:1241-1248.
  133. Araujo Filho I, Honorato Sobrinho AA, Rego AC, et al. Influence of laparoscopy and laparotomy on gasometry, leukocytes and cytokines in a rat abdominal sepsis model. *Acta Cir Bras* 2006;21:74-79.
  134. Rotstein OD. Peritoneal host defenses: modulation by carbon dioxide insufflation. *Surg Infect (Larchmt)* 2001;2:163-8; discussion 168-70.
  135. Hanly EJ, Fuentes JM, Aurora AR, et al. Carbon dioxide pneumoperitoneum prevents mortality from sepsis. *Surg Endosc* 2006;20:1482-1487.
  136. von Delius S, Sager J, Feussner H, et al. Carbon dioxide versus room air for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) and comparison with standard laparoscopic pneumoperitoneum. *Gastrointest Endosc* 2010;72:161-9, 169.e1-2.
  137. Bachman SL, Sporn E, Furrer JL, et al. Colonic sterilization for natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) procedures: a comparison of two decontamination protocols. *Surg Endosc* 2009;23:1854-1859.
  138. Yang QY, Zhang GY, Wang L, et al. Infection during transgastric and transvaginal natural orifice transluminal endoscopic surgery in a live porcine model. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:556-561.
  139. Lomanto D, Chua HC, Myat MM, So J, Shabbir A, Ho L. Microbiological contamination during transgastric and transvaginal endoscopic techniques. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009;19:465-469.
  140. von Renteln D, Schmidt A, Vassiliou MC, Rudolph HU, Gieselmann M, Caca K. Endoscopic closure of large colonic perforations using an over-the-scope clip: a randomized controlled porcine study. *Endoscopy* 2009;41:481-486.
  141. von Renteln D, Rudolph HU, Schmidt A, Vassiliou MC, Caca K. Endoscopic closure of duodenal perforations by using an over-the-



142. von Renteln D, Vassiliou MC, Rothstein RI. Randomized controlled trial comparing endoscopic clips and over-the-scope clips for closure of natural orifice transluminal endoscopic surgery gastrotomies. *Endoscopy* 2009;41:1056-1061.
143. Voermans RP, van Berge Henegouwen MI, Bemelman WA, Fockens P. Novel over-the-scope-clip system for gastrotomy closure in natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES): an ex vivo comparison study. *Endoscopy* 2009;41:1052-1055.
144. Mathews JC, Chin MS, Fernandez-Esparrach G, et al. Early healing of transcolonic and transgastric natural orifice transluminal endoscopic surgery access sites. *J Am Coll Surg* 2010;210:480-490.
145. Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Mosse CA, Mills T, Tajiri H, Swain CP. Endoscopic full-thickness resection with sutured closure in a porcine model. *Gastrointest Endosc* 2005;62:122-129.
146. Kantsevoy SV. Endoscopic full-thickness resection: new minimally invasive therapeutic alternative for GI-tract lesions. *Gastrointest Endosc* 2006;64:90-91.
147. Ponchon T. Natural-orifice transluminal endoscopic surgery: from the laboratory to routine implementation--an editor's point of view. *Endoscopy* 2010;42:578-580.
148. McGee MF, Marks JM, Onders RP, et al. Infectious implications in the porcine model of natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) with PEG-tube closure: a quantitative bacteriologic study. *Gastrointest Endosc* 2008;68:310-318.
149. Pham BV, Morgan K, Romagnuolo J, et al. Pilot comparison of adhesion formation following colonic perforation and repair in a pig model using a transgastric, laparoscopic, or open surgical technique. *Endoscopy* 2008;40:664-669.
150. Dubcenco E, Grantcharov T, Streutker CJ, et al. The development of a novel intracolonic occlusion balloon for transcolonic natural orifice transluminal endoscopic surgery: description of the technique and early experience in a porcine model (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008;68:760-766.

# IX

## ALTRES ACTIVITATS CIENTÍFIQUES DERIVADES D'AQUESTA TESI



## IX. ALTRES ACTIVITATS CIENTÍFIQUES DERIVADES D'AQUESTA TESI

### PUBLICACIONS

- Navarro-Ripoll R, Martínez-Pallí G, Guarner-Argente C, Córdoba H, Martínez-Zamora MA, Comas J, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Rodríguez-D'Jesús A, Hernández-Cera C, Llach J, Balust J, Fernández-Esparrach G. "On-demand endoscopic CO<sub>2</sub> insufflation with feedback pressure regulation during natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) peritoneoscopy induces minimal hemodynamic and respiratory changes". *Gastrointest Endosc* 2011 (acceptat per publicació).
- Córdoba H, Guarner-Argente C, Martínez-Pallí G, Navarro R, Rodríguez-D'Jesús A, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Martínez-Zamora MA, Comas J, Lacy AM, Thompson CC, Fernández-Esparrach G. Gastric emptying is delayed in transgastric NOTES: a randomized study in swine. *J Surg Res* 2011 (acceptat per publicació)

### COMUNICACIONES A CONGRESSOS

- "Tratamiento endoscópico de una perforación de colon con un nuevo sistema de cierre". H. Córdoba, C. Guarner-Argente, M. Cuatrecases, C. Rodríguez de Miguel, A. Ginès, JM. Bordas, J. Llach, G. Fernández-

Esparrach. XIII Reunión Nacional de la AEG. Madrid, 11-12 de març de 2010.

- “Natural Orifice Endoscopic Surgery gastrotomy closure: a survival porcine study. Guarner-Argente C, Córdova H, Martinez-Pallí G, Navarro R, Rodriguez de Miguel C, Beltrán M, Llach J, Ginés A, Pellisé M, Sendino O, Bordas JM, Fernández-Esparrach G. DDW. New Orleans, May 2010”. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010;71:AB346.
- “Intermittent insufflation/desufflation during Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES®) can reduce wide variability on intraabdominal pressure, hemodynamics and respiratory function. Ricard Navarro-Ripoll, Graciela Martínez-Pallí, Carlos Guarner-Argente, Cristina Rodriguez de Miguel, Henry Cordova, Mireia Beltran, Gloria Fernández-Esparrach. DDW. New Orleans, May 2010”. *Gastrointestinal Endoscopy* 2010;71:AB349.
- “Intermittent insufflation/desufflation during Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery (NOTES) can reduce wide variability on intraabdominal pressure, hemodynamics and respiratory function. Graciela Martinez-Palli, Ricard Navarro, Gloria Fernandez-Esparrach, Henry Cordova and Carlos Guarner. European Society of

Anaesthesia Meeting, Helsinki, Finland, Junio 2010. Published in: Eur J Anaesthesiol 2010; 27 (Suppl 47): 4AP5-7"

- "Post-operative recovery after NOTES (transgastric, transcolonic and transvaginal) versus Laparoscopy. A Prospective and Comparative Study in a Survival Porcine Model". Córdoba H, Guarner-Argente C, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Comas J, Martínez-Zamora MA, Rodríguez A, Lacy A, Thompson CC, Fernández-Esparrach G. 19<sup>th</sup> Annual Congress of the European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). Barcelona, 29 setembre - 2 octubre de 2010. Premi "Raoul Palmer" a la millor comunicació oral.
- "Reliable colonic closure with the Padlock-G clip in a survival porcine study". Guarner-Argente C, Córdoba H, Martínez-Pallí G, Navarro R, Cuatrecasas M, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Lacy AM, Ginès MA, Pellisé M, Llach J, Fernández-Esparrach G. UEGW, Barcelona, 23-27 d'octubre de 2010.
- "Post-operative recovery after NOTES (transgastric, transcolonic and transvaginal) versus laparoscopy. A prospective and comparative study in a survival porcine model". Guarner-Argente C, Córdoba H, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M,

Comas J, Martínez MA, Rodríguez A, Lacy A, Thompson CC, Fernández-Esparrach G. UEGW, Barcelona, 23-27 d'octubre de 2010.

- “Tratamiento endoscópico de una perforación de colon con un nuevo sistema de cierre”. Rodríguez de Miguel C, Córdova H, Guarner-Argente C, Cuatrecases M, del Manzano S, Fernández-Esparrach G. II Congreso Nacional de Enfermería en Endoscopia Digestiva. Madrid, 12-13 de Noviembre 2010.
- "Estudio comparativo de la repercusión hemodinámica y respiratoria de la peritoneoscopia por NOTES versus Laparoscopia en un modelo porcino". Navarro-Ripoll R, Martínez-Pallí G, Córdova H, Rodríguez-D'Jesús A, Guarner-Argente C, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Comas J, Martínez MA, Delgado S, Lacy A, Thompson CC, Bordas JM, Llach J, Fernández-Esparrach G. XXXII Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. León, 26-27 de noviembre de 2010. *Endoscopy* 2010;42:1003.
- “Evolución post-operatoria después de una peritoneoscopia NOTES utilizando diferentes vías de acceso (transgástrica, transrectal y transvaginal) versus Laparoscopia. Estudio aleatorizado en un modelo porcino de supervivencia”. Guarner-Argente C, Córdova H, Martínez-

Pallí G, Navarro-Ripoll R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Comas J, Martínez MA, Rodríguez-D'Jesús A, Lacy A, Thompson CC, Ginès A, Pellisé M, González-Suárez B, Sendino O, Bordas JM, Llach J, Fernández-Esparrach G. XXXII Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. León 26-27 de noviembre de 2010. *Endoscopy* 2010;42:1003.

- "El vaciamiento gástrico está enlentecido en la NOTES transgástrica comparado con otros accesos de la NOTES y laparoscopia: estudio aleatorizado en un modelo porcino de supervivencia". Córdoba H, Rodríguez-D'Jesús A, Guarner-Argente C, Martínez-Pallí G, Navarro-Ripoll R, Rodríguez de Miguel C, Beltrán M, Comas J, Martínez MA, Delgado S, Lacy A, Thompson CC, Llach J, Fernández-Esparrach G. XXXII Jornada Nacional de la Sociedad Española de Endoscopia Digestiva. León, 26-27 de noviembre de 2010. *Endoscopy* 2010;42:1002.
- "El vaciamiento gástrico está enlentecido en la NOTES transgástrica comparado con otros accesos de la NOTES y laparoscopia: estudio aleatorizado en un modelo porcino de supervivencia". Gloria Fernández-Esparrach, Henry Córdoba, Carlos Guarner-Argente, Antonio Rodríguez-D'Jesús, Graciela Martínez-Pallí, Ricard Navarro-Ripoll, Cristina Rodríguez de Miguel, Mireia Beltrá, Jaume Comas, M



- “Comparative experimental study of hemodynamics and respiratory function changes during three different natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) accesses”. Navarro-Ripoll R, Martínez-Pallí G, Fernandez-Esparrach G, Cordova H, Guarner-Argente C. ESA Meeting. 11-14 Juny 2011, Amsterdam. European Journal of Anaesthesiology 2011; 28 (S48):68.



