



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD**

TESIS

**EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL
HIPERTERMICA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA
INTEGRIDAD DE LA ANASTOMOSIS COLONICA: ESTUDIO
EXPERIMENTAL EN RATAS TIPO WISTAR.**

PRESENTA

JOSE ANTONIO VAZQUEZ GARCIA

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD DE CIRUGIA GENERAL

TUTOR

M.C. DR. EFREN FLORES ALVAREZ

AGUASCALIENTES, AGS. ENERO 2015



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

JOSÉ ANTONIO VÁZQUEZ GARCÍA
ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA GENERAL
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“EFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA INTEGRIDAD DE LA ANASTOMOSIS COLONICA: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS TIPO WISTAR.”

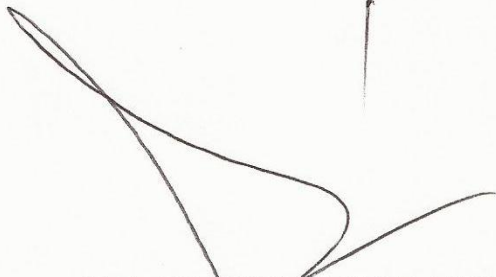
Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Cirugía General

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 19 de Enero de 2015.

DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARTA DE APROBACION



M.C. DR EFREN FLORES ALVAREZ

JEFE DE LA UNIDAD DE ONCOLOGIA Y RADIOTERAPIA DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE CIRUGIA GENERAL
ASESOR DE TESIS Y METODOLOGICO



DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMAN SEVILLA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DEL CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES



**100 AÑOS
POSADA**

Aguaascalientes, Ags; Enero del 2015

DR. FELIPE DE JESUS FLORES PARKMANN SEVILLA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

ASUNTO: Autorización de impresión de tesis

Por medio de la presente, se autoriza la impresión de la tesis titulada **EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTERMICA COMO FACTOR DE RIESGO EN LA INTEGRIDAD DE LA ANASTOMOSIS COLONICA: ESTUDIO EXPERIMENTAL EN RATAS TIPO WISTAR**, realizada por el Dr. José Antonio Vázquez García, residente de cuarto año, de la especialidad de Cirugía General en dicha institución. El trabajo ha recuperado las últimas observaciones realizadas por el comité de tutores, por lo que se encuentra en condiciones de presentarla para su defensa.

Sin más por el momento, me despido y envié un cordial saludo.

ATENTAMENTE

M.C. DR EFREN FLORES ALVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CIRUGIA GENERAL
ASESOR DE TESIS Y METODOLOGICO

DRA. MARIA DEL CARMEN VALLE GONZALEZ
Jefa DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGIA GENERAL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DR. ENRIQUE GIL GUZMAN
JEFE DE DIVISION DE CIRUGIA
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO



AGRADECIMIENTO

Mi más sincero agradecimiento a mis maestros adscritos y subespecialistas del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y de las rotaciones, quienes a lo largo de los cuatro años y a través de sus conocimientos y enseñanzas, hicieron de mi un profesional lleno de aprendizajes y habilidades, que formaron a un especialista con elementos para enfrentar los desafíos futuros, con bases teóricas y prácticas, con espíritu de servicio y con empatía hacia mis pacientes.... ¡Gracias!

A mis compañeros y amigos de generación, Claudia Barba por tan inseparable compañía y apoyo, Jorge Ocón por esa alegría y desinterés hacia los demás, Baltazar López por esa ingenuidad que te caracteriza y Abraham Solís; gracias por su amistad, por su compañía y por el diario convivir, a mis compañeros de residencia les deseo para su futuro el mejor de los éxitos.

A los pacientes que tuve el privilegio de atender, de escuchar o simplemente acompañar en algún momento difícil, porque sin ellos nada de lo que soy hubiera sido posible.

AGRADECIMIENTO ESPECIAL

CIRUGIA GENERAL

DRA. MA DEL CARMEN VALLE GONZALEZ
DR. JORGE LUIS LOPEZ RODRIGUEZ
DR. JOSE CRUZ DE LA TORRE
DR. FRANCISCO FRANCO LOPEZ
DR CARLOS MARTIN GAITAN MERCADO
DR DAVID REYNOSO TALAMANTES
DR. GUSTAVO SAUCEDO RUIZ
DR. JESUS GALLEGOS ORTEGA
DR. HUGO MEDRANO
DR. ARIEL MENDOZA SANCHEZ
DR. BENITO FEMAT
DR. MANUEL GUDIÑO AMEZCUA
DR. JOSE LUIS LOPEZ SANCHEZ
DR. JUAN RAMON DE VELASCO
DRA. LORENA FIGUEROA BALDERAS
DR. VICTOR ALEJANDRO GALLEGOS SAUCEDO
DR. ALEJANDRO ALMANZA VAZQUEZ

SUBESPECIALISTAS

DR. SERGIO DE LA CRUZ
DR. ENRIQUE GIL GUZMAN
DR. JAVIER ESPARZA PANTOJA
DR. JAIME RANGEL
DR. EFREN FLORES ALVAREZ
DR. ARMANDO RAMIREZ LOZA
DR. JORGE MAYORGA ACUÑA
DR JOSE JUAN RAMIREZ JAIME

DEDICATORIA

A Dios que me concedió la vida y quien a través de los que me rodean, me ha fortalecido y guiado en momentos difíciles y que me acompaña en cada momento.

A mi familia que durante mi larga carrera Universitaria me ha acompañado incondicionalmente, en **especial a mi madre** Marisela García Bretón, todo lo que soy se lo debo a ella, atribuyo todos mis éxitos en esta vida a la enseñanza moral, intelectual y física que recibí de ella, a mis abuelos Beatriz, Martin y Margarita que la llevo en mi corazón y a mis hermanas Cynthia, Nancy y Jennifer, a quienes amo y les brindo este triunfo tan importante en mi vida.

A mi novia y compañera de estos 9 años y los que faltan, que me acompaña y motiva todos los días, gracias Claudia E. Gómez López por estar siempre conmigo, ayudarme y aconsejándome para enfrentar los desafíos que se presentan.

A **mis maestros** y personas que contribuyeron a mi aprendizaje y por quienes hoy soy una mejor persona con nuevas habilidades y conocimientos, en especial al Dr. Efrén Flores Álvarez "profesor-tata" y al Dr. Jorge Luis López Rodríguez.

INDICE GENERAL

INDICE DE GENERAL	1
- INDICE DE TABLAS	3
- INDICE DE GRAFICOS	4
- INDICE DE FIGURAS	5
RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCION	8
1. MARCO TEORICO	9
o CAPITULO I CITORREDUCCION	13
o CAPITULO II TECNICA QUIRURGICA	14
o CAPITULO III QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	16
o CAPITULO IV HIPERTERMIA	18
o CAPITULO V MORBI-MORTALIDAD	21
2. METODOLOGIA	
o PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
o JUSTIFICACION	23
o HIPOTESIS	24
o OBJETIVO	25
o TIPO Y DISEÑO DE ESTUDIO	26
o UNIVERSO DE ESTUDIO	27
o CRITERIOS	27
o METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	28
o DEFINICION DE VARIABLES	28
3. MATERIAL Y METODOS	29
o METODO ANESTESICO	29
o TECNICA QUIRURGICA	30
o MODELO DE PERFUSION	31
o EVALUACION	32
o RESISTENCIA DE LA ANASTOMOSIS	34
4. ANALISIS ESTADISTICO	35

5. RECURSOS Y LOGISTICA	35
6. RESULTADOS	36
7. DISCUSION	43
8. CONCLUSION	45
9. BIBLIOGRAFIA	46



INDICE DE TABLAS

TABLA 1. ESCALA DE GRANATH (EVALUA LOCALIZACION DE ADHERENCIAS PERITONEALES)	37
TABLA 2. ESCALA DE MAZUJI (EVALUA SEVERIDAD DE LAS ADHERENCIAS PERITONEALES)	39
TABLA 3. PRESION DE ESTALLAMIENTO POR TIPO DE ESTUDIO	41



INDICE DE GRAFICOS

GRAFICA 1. DISTRIBUCION DE PESO POR GRUPOS	36
GRAFICA 2. ESCALA DE GRANATH POR TIPO DE ESTUDIO	38
GRAFICA 3. ESCALA DE MAZUJI POR TIPO DE ESTUDIO	40
GRAFICA 4. PRESION DE ESTALLAMIENTO POR TIPO DE ESTUDIO	42



INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. INDICE DE CANCER PERITONEAL	11
FIGURA 2. SISTEMA DE QUIMIOPERFUSION	20
FIGURA 3. ADHERENCIA TIPO 3 DE GRANATH	38
FIGURA 4. ADHERENCIA TIPO 4 DE GRANATH	38
FIGURA 5. ADHERENCIA TIPO 5 DE GRANATH	38
FIGURA 6. ADHERENCIA TIPO 2 DE MAZUJI	40
FIGURA 7. ADHERENCIA TIPO 3 DE MAZUJI	40
FIGURA 8. ADHERENCIA TIPO 4 DE MAZUJI	40
FIGURA 9. SEGMENTO ANASTOMOSADO	41
FIGURA 10. SEGEMENTO CANULADO	41
FIGURA 11. RESISTENCIA DE LA ANASTOMOSIS	41

RESUMEN

Definición del problema: ¿Es la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica un factor de riesgo en la integridad de la anastomosis colónica?

Introducción: La enfermedad peritoneal maligna (EPM), presenta una incidencia en tumores del tracto digestivo entre el 7 % y 10%, y constituye un lugar frecuente de recidiva de tumores de origen digestivo y ginecológico del 20% al 40%. La morbi-mortalidad en el tratamiento de la EPM, puede deberse, a efectos de la quimioterapia locorregional e hipertermia, agresividad biológica de las enfermedades neoplásicas y la magnitud del trauma quirúrgico.

Fugas en las anastomosis del colon son un problema importante en cirugía colorrectal, responsables de numerosas complicaciones y un 25-37% de muertes en el postoperatorio. Estudios anteriores, han demostrado histológicamente, deficiencia en la cicatriz de las anastomosis, posterior a la administración intraperitoneal de citostáticos e hipertermia, pero no se ha asociado con fuga de anastomosis, mediante la medición de la presión de estallamiento.

Material y métodos: Estudio experimental, prospectivo, comparativo, descriptivo y analítico. Se incluyeron 16 ratas, divididas en dos grupos, se les realizó resección de intestino y posterior anastomosis termino-terminal. El grupo control se mantuvo con abdomen abierto durante 60 minutos y al experimental se instaló un sistema de quimioperfusión con cisplatino por 60 minutos, a una temperatura entre 40.5 y 41 °C. Posteriormente se realizó cierre de cavidad en ambos grupos, con revisión de cavidad a los 4 días, para valorar cavidad, anastomosis y grados de adherencias; y medición de presión de estallamiento a los 10 días.

Resultados: Las adherencias fueron más severas, con grados de adhesión mayor y asociadas con lesión de serosa en el grupo experimental, así como la formación de abscesos. Se evaluó la presión de estallamiento, con disminución en el grupo experimental vs control, con una $p=0.046$.

Conclusión: La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) es un factor de riesgo para fuga de anastomosis, y aumenta el riesgo de complicaciones sépticas.

ABSTRACT

Problem definition: Is the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy a risk factor in the integrity of the colonic anastomosis?

Introduction: Malignant peritoneal disease (EPM), has an incidence in tumors of the digestive tract between 7% and 10%, and is a frequent site of tumor recurrence of gastrointestinal and gynecological origin of 20% to 40%. The morbidity and mortality in the treatment of EPM, maybe due to effects of locoregional chemotherapy and hyperthermia, biological aggressiveness of neoplastic diseases and magnitude of surgical trauma.

Leaking anastomosis of the colon is a major problem in colorectal surgery, responsible for numerous complications and 25-37% of deaths in the postoperative period. Previous studies have demonstrated histologically, deficiency in the scar of the anastomosis, after intraperitoneal administration of cytostatics and hyperthermia, but have not been associated with anastomotic leakage by measuring bursting pressure.

Material and methods: experimental, prospective, comparative, descriptive and analytical study. 16 rats were divided into two groups were included, underwent bowel resection and subsequent end to end anastomosis. The control group remained open abdomen for 60 minutes and the experimental group system chemoperfusion cisplatin was installed for 60 minutes at a temperature between 40.5 and 41 ° C. Subsequently closing cavity in both groups was performed with revision of cavity 4 days to assess cavity, anastomosis and adhesions degree; and bursting pressure measurement at 10 days.

Results: Adhesions were more severe, with higher degrees of membership and associated with serous injury in the experimental group and abscess formation. Bursting pressure was evaluated, with a decrease in the experimental group vs. control, $p = 0.046$.

Conclusion: hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a risk factor for anastomotic leakage, and increased risk of septic complications.

INTRODUCCION

La enfermedad peritoneal maligna (EPM), se manifiesta por la presencia de nódulos tumorales de tamaño y distribución variables, sobre la serosa del peritoneo, asociados o no a la infiltración tumoral de las estructuras anatómicas vecinas, con una incidencia en tumores del tracto digestivo entre el 7 % y 10%, y un lugar de recidiva en tumores de origen digestivo y ginecológico del 20% al 40%.

El tratamiento regional fue desarrollado a principios de la década de 1980, este consistía en una citorreducción dirigida a tratar la enfermedad macroscópica y administración de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria dirigida a tratar la enfermedad residual, con aumento en la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

La morbi-mortalidad en el tratamiento de la EPM, puede deberse, a efectos de la quimioterapia locorregional e hipertermia, agresividad biológica de las enfermedades neoplásicas y la magnitud del trauma quirúrgico.

Las fugas en las anastomosis del colon son un problema importante en cirugía colorrectal, responsables de numerosas complicaciones y un 25-37% de muertes en el postoperatorio.

Estudios anteriores, han demostrado histológicamente, deficiencia en la cicatriz de las anastomosis posterior a la administración intraperitoneal de citostáticos e hipertermia, pero no se ha asociado con fuga de anastomosis, mediante la medición de la presión de estallamiento.

MARCO TEORICO

La enfermedad peritoneal maligna (EPM) es la presencia de tejido maligno en la superficie peritoneal y puede tener un origen primario mesotelial o ser secundaria a propagación de tumores malignos de origen digestivo, ginecológico o tumores retroperitoneales.

La incidencia se presentó en el diagnóstico inicial de tumores del tracto digestivo entre el 7 % al 10% y constituye un lugar frecuente de recidiva de tumores de origen digestivo y ginecológico con valores que oscilan entre el 20% al 40% (1), constituye uno de los principales patrones tras cirugía en los tumores abdominales y pélvicos. Ha sido considerado como un signo de enfermedad generalizada, tratada de forma paliativa y de desenlace fatal. (2)

Sampson en 1931, utilizo el termino EPM en un modelo por cáncer epitelial de ovario, como una enfermedad local con diseminación regional, concepto que es válido hasta la actualidad (3). Se manifiesta por la presencia en la serosa peritoneal de nódulos tumorales de tamaño y distribución variable, asociados o no a la infiltración tumoral de las estructuras anatómicas vecinas.

Los mecanismos involucrados en la diseminación regional, se inician a partir de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, ya sea secundaria a descamación espontánea o iatrogénica desde tumores que invaden la serosa, o a la desdiferenciación y malignización de células mesoteliales peritoneales (4).

La diseminación hematógena hacia el peritoneo es rara y propia de algunos tumores, cómo el de mama y el melanoma maligno, con especial tropismo por el tejido peritoneal y con mecanismos altamente específicos mediados por moléculas de adherencia (4, 6).

Una vez extirpado el tumor primario, los factores de crecimiento celular involucrados en la cicatrización, estimulan el crecimiento celular de las células malignas viables atrapadas o en coágulos sanguíneos intraabdominales, o por la fibrina en superficies peritoneales traumatizadas. Paralelamente, el atrapamiento de dichas células dificulta el acceso a ellas de la quimioterapia sistémica, disminuyendo o anulando su eficacia. (5)

Constituye así el estadio terminal, presentando una elevada mortalidad con los tratamientos habituales y supervivencias medias que alcanzan en el mejor de los casos seis meses.

En el cáncer epitelial de ovario la diseminación peritoneal está presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad en el 70%-75% de las pacientes (7), en el cáncer colorrectal en 10% de los pacientes, presentando recidiva 40-70% de los pacientes tratados en una o varias localizaciones y 10-35% de forma exclusiva en el peritoneo (9). Diseminación en cáncer gástrico puede estar presente en 15-50%. (10,11)

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad peritoneal maligna no son específicas y por lo general comienza con un aumento de la circunferencia abdominal como la expresión de la acumulación de ascitis, mucina o tumor, insuficiencia respiratoria debido al aumento de la presión intraabdominal y limitación del movimiento del diafragma, dolor abdominal, obstrucción intestinal total o parcial, y malnutrición. La mediana de supervivencia de los pacientes después del diagnóstico de EPM es entre 3 y 6 meses. (2,4)

Los estadios de carcinomatosis peritoneal descritos por Gilly et al (2) en 1994

Estadio 0: no enfermedad macroscópica

Estadio I: Granulaciones malignas de menos de 5 mm en su diámetro mayor localizada en una parte del abdomen

Etapa II: Granulaciones malignos menos de 5 mm en su diámetro mayor.
Difuso en todo el abdomen

Etapa III: Granulaciones malignas 5 mm a 2 cm en su diámetro mayor.

Etapa IV: Pasteles malignos grandes (más de 2 cm en su dimensión mayor)

Sin embargo esta clasificación no es lo suficientemente detallada acerca de la distribución de las lesiones.

La clasificación de Sugarbaker es más útil para la determinación del pronóstico y la investigación, se basa en el índice de cáncer peritoneal

El abdomen se divide en 9 sectores y el intestino delgado en 4 partes más, cada sector se asigna una puntuación en relación con la enfermedad real. El total de las puntuaciones de todos los sectores da el índice de cáncer peritoneal que va de 0 a 39. (12) (Fig. 1)

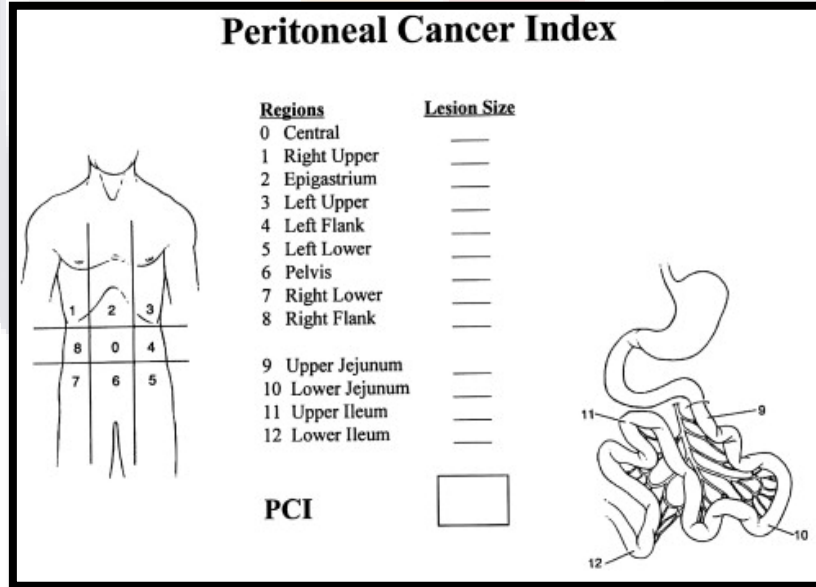


FIGURA 1: Peritoneal cancer index.
(Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. Int Semin Surg Oncol 2005; 2(1):3;)

En la reunión de consenso Internacional Workshop of Peritoneal Surface Malignancy, realizada en Milán en 2006, fue considerado el sistema más útil y fiable para clasificar el volumen de la CP.

El Completeness Cytoreductive Score (CCS) toma en consideración el tamaño del nódulo tumoral residual después de la cirugía, y establece que:

- citorreducción es completa cuando el resto tumoral no es visible (CC0)
- o es inferior a 0.25 cm (CC1);
- e incompleta cuando el tumor residual es de 0.25 a 2.5 cm (CC2)
- o superior a 2.5 cm (CC3). (13)

A principios de la década de 1980 el concepto en el tratamiento regional fue desarrollado para el tratamiento de EPM. Éste consistía en una citorreducción dirigida a tratar la enfermedad macroscópica y administración de la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria dirigido a tratar la enfermedad microscópica residual [6].

Citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria es el tratamiento de elección para la EPM del cáncer apendicular, colorrectal, mesotelioma y el cáncer epitelial de ovario. Esta es también eficaz ante dicha problemática y seguro para extensiones peritoneales de cáncer gástrico y sarcomatosis peritoneal [1].

Incluso con los mejores regímenes de quimioterapia sistémica, actualmente la mediana de supervivencia global actual y la supervivencia libre de enfermedad son sólo 20 y 10 meses, respectivamente [14], sin contar con la morbilidad agregada de la citorreducción.

El único ensayo aleatorio de fase III comparando citorreducción y HIPEC con el cuidado paliativo estándar encontró la mediana de supervivencia de 22.4 meses, en comparación con 12.6 meses en los pacientes tratados con el estándar de cuidados paliativos. Aunque estos resultados son ciertamente alentadores, no

queda claro si la combinación de citorreducción y HIPEC es de hecho requerida para lograr el beneficio de supervivencia (15), pero otros autores han demostrado que es resultado de la inhibición del crecimiento del tumor. (16)

CAPITULO I CITORREDUCCION

La técnica de citorreducción tiene como objetivo eliminar la mayor parte del tumor con un objetivo ideal de ninguna enfermedad residual. La cantidad de tumor residual es uno de los factores pronósticos más importantes para la supervivencia.

El procedimiento quirúrgico reduce la enfermedad peritoneal a un tamaño mínimo, se realiza adherenciólisis, creando condiciones para una mayor eficacia de los citostáticos; estos, potenciados por el calor de la quimioterapia, que también tiene efecto citotóxico por sí mismo, elimina el atrapamiento celular y se consiguen niveles altos de fármaco en la zona a tratar, imposibles de lograr por vía sistémica debido a su toxicidad. (15,17)

Cuando el diámetro del tumor residual es menor de 1 cm, la supervivencia tiende a ser más larga, y se considera también este hallazgo para indicar una reducción óptima. (18)

Un resultado óptimo de la cirugía citorreductora sigue siendo un tema de controversia, se define actualmente "óptima": con nódulos tumorales residuales de 1 cm o menos de diámetro máximo, con citorreducción completa o sin signos macroscópicos de enfermedad residual (19).

CAPITULO II TECNICA QUIRURGICA

Sugarbacker describió la técnica de peritonectomía para pacientes con carcinomatosis peritoneal. Se describen seis técnicas diferentes, estas dependiendo de la distribución y volumen de la carcinomatosis peritoneal.

El abordaje es a través de la línea media desde el apéndice xifoides hasta el pubis, resecaando todo el peritoneo parietal si este se encuentra afectado por implantes hasta las facias de Told de forma lateral, evaluando las 13 regiones en forma detallada.

1. OMENTECTOMIA MAYOR Y ESPLENECTOMIA: el epiplón mayor se eleva y separa del colon transverso, la disección continua por debajo del peritoneo que cubre mesocolon transverso si existen implantes en él y con exposición del páncreas. El epiplón se reseca hasta la curvatura mayor del estómago, vasos cortos y esplénicos son ligados y seccionados para resecaar el bazo.
2. PERITONECTOMIA DEBAJO HEMIDIAFRAGMA IZQUIERDO: se reseca la vaina posterior del recto, extracción debajo cúpula diafragmática izquierda exponer glándula suprarrenal izquierda, cara superior del páncreas y fascia de Gerota en sentido medial al dividir a lo largo la línea de Told.
3. PERITONECTOMIA DEL CUADRANTE SUPERIOR DERECHO: resecaando el peritoneo diafragmático derecho, así como la capsula de Gleason, separando de la bolsa de Morrison y el peritoneo del espacio subhepático, dejando descubierto la grasa perirrenal y la glándula suprarrenal. Si existe tumor en superficie del hígado se reseca con margen distal de 2cm.

4. COLECISTECTOMIA Y RESECCION OMENTO MENOR: las múltiples ramas del nervio vago al antro del estómago se dividen, con realización de piloroplastia o gastroyeyunostomia para permitir vaciamiento gástrico.
5. PELVIPERITONECTOMIA: involucra todo el peritoneo pélvico dejando expuesta la grasa prevesical, el uraco es el punto principal de esta disección, si la paciente es del sexo femenino se realiza una histerectomía extrafacial con salpingo-oforectomia bilateral en bloque con el peritoneo lateral, posterior y resección rectosigmoides por debajo de la reflexión peritoneal.
6. ANTRECTOMIA. Arteria gástrica izquierda se secciona. (20)

La citorreducción se considera completa (R0) cuando no hay implantes microscópicos residuales, si persisten y son menores de 25mm (R1) y si son mayores de este tamaño (R2).

El tumor peritoneal suele concentrarse fundamentalmente en el espacio retrovesical, el saco de Douglas, las correderas parietocólicas, el espacio subhepático derecho y las zonas subdiafragmáticas posteriores. También en la trascavidad de los epiplones, el compartimento retrogástrico y el hilio esplénico, así como en las hojas mesentéricas de los segmentos intestinales más fijos y con menos movilidad peristáltica (ángulo duodenoyeyunal, íleon distal y colon sigmoide). Los procesos cicatriciales y las estructuras con escaso retorno venoso (sacos herniarios) presentan especial predisposición al crecimiento tumoral.

Todos estos territorios anatómicos deben ser explorados rigurosamente por el cirujano.

Las indicaciones para el tratamiento de carcinomatosis peritoneal con citorreducción y HIPEC están validados para varias enfermedades: mesotelioma peritoneal, pseudomixoma peritoneal, carcinomatosis peritoneal del apéndice, cáncer colorrectal y cáncer de ovario. (21)

Sólo después de lograda una cirugía radical CC0-CC1, está justificado continuar con el uso del tratamiento regional quimioterapéutico.

CAPITULO III QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

La quimioterapia regional pretende alcanzar concentraciones altas del agente citotóxico en un tumor localizado en un punto determinado del organismo.

Los principales estudios farmacológicos fueron realizados por dedrick et al en 1978, y en ellos encontraron que los fármacos citostáticos pueden mantener un gradiente de concentración significativo por la barrera peritoneo-plasmática cuando se añaden en la cavidad abdominal en grandes volúmenes (22), pero limitado por la escasa penetración de los fármacos en los tejidos tumorales.

La elección de medicamentos depende principalmente de su actividad conocida contra la enfermedad a tratar y de su idoneidad para la administración intraoperatoria con hipertermia (ciclo-no específico, método de acción, citotoxicidad-sinérgicos de calor, no vesicante). Fármaco único y regímenes de combinación de drogas están actualmente en uso.

Aunque existen diferentes soluciones portadoras con diferentes propiedades químicas han sido investigados [23], la solución de diálisis peritoneal 1.5% de dextrosa isotónica es el más ampliamente empleado.

En la actualidad se cree que la difusión de los citostáticos es máxima en 1-3mm en la periferia del tumor (24), la profundidad de penetración de fármacos que son entregados por vía intraperitoneal se estima en un máximo de 3 a 5 mm [25-27].

Debido a la barrera peritoneo-plasmática, las sustancias de alto peso molecular como mitomicina C, 5-fluorouracilo, cisplatino o doxorubicina, permanecen largo tiempo dentro del abdomen antes de su eliminación a través

de la sangre, lo que las hace especialmente indicadas en esta modalidad terapéutica.

El cisplatino ha demostrado ser un buen candidato para la administración intraperitoneal, ya que es muy soluble en agua, es un compuesto ionizado que se difunde lentamente desde la cavidad peritoneal, lo que resulta en una mayor concentración peritoneal que plasmática. (28).

Así pues, el peso molecular del fármaco, la liposolubilidad y la permeabilidad capilar determinan su paso a la circulación sistémica.

Otros requisitos a valorar en la elección del quimioterapéutico intraperitoneal son su rápida eliminación de la circulación sistémica, no ser ciclo-celular específico e incrementar su eficacia con la hipertermia.

Las concentraciones tisulares logradas con los quimioterapéuticos intraperitoneales son del orden de 20 a 400 veces superiores a las logradas mediante la administración intravenosa, y los gradientes peritoneo/plasmáticos, de 20:1 a 1.400:15.1 (29)

Esta es la razón por la cual una cirugía citorreductora adecuada debe preceder a la entrega de fármacos por vía intraperitoneal y por qué 2.5 mm de diámetro mayor se considera el umbral para el diámetro del nódulo tumoral residual en caso de una citorreducción es para ser considerada óptima ("citorreducción completa").

La quimioterapia intraperitoneal obtiene sus máximos beneficios cuando es administrada inmediatamente a la citorreducción quirúrgica, es decir, antes del "atrapamiento" celular tumoral por la fibrina y de la compartimentación por adherencias de la cavidad abdominal.

CAPITULO IV HIPERTERMIA

La quimioterapia hipertérmica se utiliza durante la operación después de una citorreducción completa; por si misma tiene un efecto citotóxico causado por las alteraciones en la reparación del DNA, la desnaturalización de las proteínas de shock térmicas, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis.

Spratt et al. Comenzaron los estudios experimentales para conseguir un tratamiento local en la carcinomatosis que combinara la quimioterapia con la hipertermia. (30,31). En estudios realizados con animales se ha demostrado el mayor beneficio terapéutico aportado por la quimiohipertermia frente a la hipertermia o la quimioterapia intraperitoneal administradas aisladamente. (32)

Jacquet y sus colegas demostraron que las temperaturas por encima de 42°C se asociaron con una mayor tasa de complicaciones (33), aunque existen reportes de que las células normales resisten temperaturas de hasta 45°C. (34)

El momento de la quimioterapia intraperitoneal se ha estudiado clínicamente : inducción (neoadyuvante) para el tratamiento de implantes pequeños, intraoperatorio se ha utilizado para el cáncer gástrico , el cáncer colorrectal, y los tumores malignos del apéndice , postoperatorio inmediato (1-5 días) pacientes con metástasis demostrada de las superficies abdominales y pélvicas de cáncer gastrointestinal sin sitios de la enfermedad en otros lugares y quimioterapia intraperitoneal tardía indeterminada utilizada después de una citorreducción importante [35].

En términos generales, hay dos métodos para la administración intraperitoneal de la quimioterapia hipertérmica: técnica del abdomen abierto y la técnica de abdomen cerrado.

El método abierto se realiza generalmente por la técnica de “Coliseo” tal como lo describe Sugarbaker (36):

Al término de la citorreducción se insertan tubos y drenajes necesarios para el sistema de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, se colocan 4 catéteres aferentes de succión, uno subhepático, uno debajo diafragma izquierdo, dos pélvicos y un catéter eferente como línea de entrada que pueden ser de diálisis peritoneal en región central del abdomen debajo de las asas de intestino delgado, todos suturados a la piel en bolsa de tabaco.

También son colocados tres sensores de temperatura (termómetros intraperitoneales) uno subdiafragmático, otro en la región central del abdomen y el último en la región pélvica para monitorizar la temperatura durante todo el procedimiento.

Por los catéteres eferentes la quimioterapia se dirige a la cavidad abdominal a la bomba de rodillo, de aquí va al intercambiador de calor, luego nuevamente a la bomba de rodillo para regresar a la cavidad peritoneal.

Durante 30 – 90 min de perfusión, todas las estructuras anatómicas dentro de la cavidad están expuestas al calor y quimioterapia de manera uniforme, con una tasa de flujo de 1 l/min.

Un intercambiador de calor mantiene al fluido que está siendo infundido a 43-45°C de modo que se mantiene el líquido intraperitoneal a 41-43°C. (Fig.2)

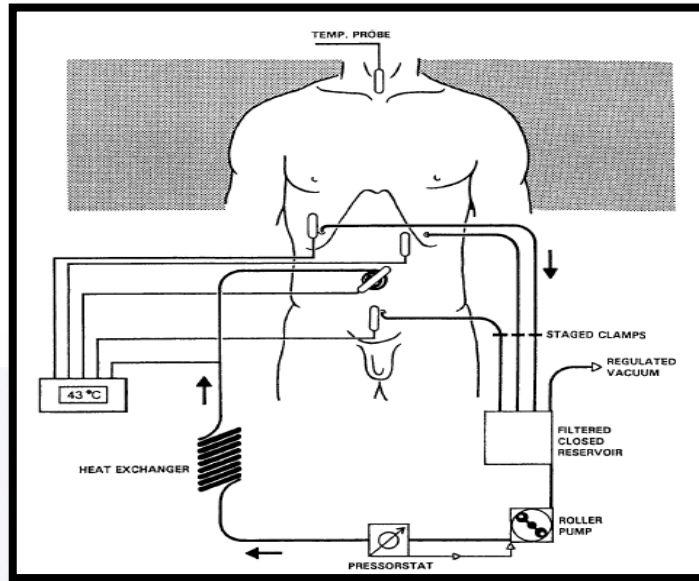


Figura 2 Sistema de Quimioperfusión.

De Bree E, Witkamp A, Zoetmulder FAN. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. J Surg Oncol 2002; 79: 46-61.

La principal ventaja de la técnica de Coliseum es que la quimioterapia climatizada se distribuye en toda la cavidad y que no haya absorción de la temperatura o la quimioterapia. Desventaja que hace que sea más difícil de lograr inicialmente un estado de hipertermia.

Los efectos secundarios de HIPEC parecen estar principalmente relacionadas con la magnitud de la cirugía (37).

En la técnica cerrada, las sondas de temperatura están colocadas de la misma manera pero los bordes de la piel se suturan de forma hermética. La pared abdominal se agita manualmente durante el periodo de perfusión en un intento de promover la distribución uniforme del calor. Después de la perfusión, el abdomen se vuelve a abrir y se evacua el líquido.

Anastomosis apropiadas se llevan a cabo y se cierra el abdomen en el modo estándar.

CAPITULO V MORBI-MORTALIDAD

Las complicaciones pueden derivarse directamente de la cirugía, de la quimioterapia, de la hipertermia o de la suma de todas ellas.

La morbilidad quirúrgica específica es del 30% y corresponde fundamentalmente a dehiscencias de suturas digestivas, perforaciones y fístulas intestinales, colecciones, abscesos intraabdominales y sangrados postquirúrgicos, responsables todos ellos de que el 10% de los pacientes requieran una o varias reintervenciones quirúrgicas. (37)

La tasa de mortalidad varía de 0 a 20 %, independientemente de la técnica y la indicación utilizada. La mortalidad parece estar relacionado con una mayor edad y mayor temperatura intraabdominal (> 41.5°C). (33)

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis, mientras que la insuficiencia renal es probablemente debido al estado de perfusión renal bajo perioperatorio en combinación con la absorción de citotóxicos nefrotóxicos utilizados como el cisplatino y mitomicina (47)

La mayoría de las complicaciones, sin embargo puede ser atribuida a la extensa cirugía realizada, sobre todo cuando el paciente tenía múltiples operaciones anteriores (38). Duración de la operación, el número de procedimientos y resecciones peritonectomía y el número de líneas de sutura están asociados con la morbilidad. (37)

La complicación intestinal importante después de HIPEC sigue siendo la perforación del intestino, lo que probablemente es causada por un traumatismo quirúrgico de la superficie del intestino en combinación con el daño térmico y quimioterapéutico (33).

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Fugas en las anastomosis del colon son un problema importante en cirugía colorrectal. Responsables de numerosas complicaciones y un tercio de muertes en el postoperatorio están asociados y representan 25-37% (39,40).

La dehiscencia es mucho más común en anastomosis colónica comparada con las de intestino delgado (41) con una incidencia de 4-30% (3, 42) Con una morbilidad aproximadamente del 70%, incluyendo efectos de la quimioterapia locorregional e hipertermia, agresividad biológica de las enfermedades neoplásicas y la magnitud del trauma quirúrgico como factores de riesgo para dicha complicación. (43)

Sin embargo, estudios experimentales anteriores, han demostrado que en el postoperatorio inmediato la administración intraperitoneal de citostáticos tiene un efecto adverso sobre la cicatrización de las anastomosis del colon (44,45)

Defecto en la cicatrización anastomótica se ha observado que aumenta la estancia hospitalaria y mortalidad perioperatoria al doble y triple (46).

La toxicidad hematológica está relacionada con la dosis mientras que la insuficiencia renal es probablemente debido al estado de perfusión renal bajo perioperatorio en combinación con la absorción de citotóxicos nefrotóxicos utilizados como el cisplatino y mitomicina. (47)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los efectos de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica sobre la pared intestinal y como factor de riesgo en la integridad de la anastomosis colónica?

JUSTIFICACION

Aunque en la literatura existen reportes sobre efectos y secuelas sobre efectos en la pared intestinal y órganos intra-abdominales ocasionados por la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, no se ha demostrado con certeza las características y asociación con fuga de anastomosis.

Por lo anterior consideramos evaluar y demostrar la integridad de la anastomosis colónicas, secundarias al uso de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en ratas wistar sanas.

HIPOTESIS

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con cisplatino ocasiona fuga de anastomosis colónica.

HIPOTESIS NULA

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con cisplatino no ocasiona fuga de anastomosis colónica.



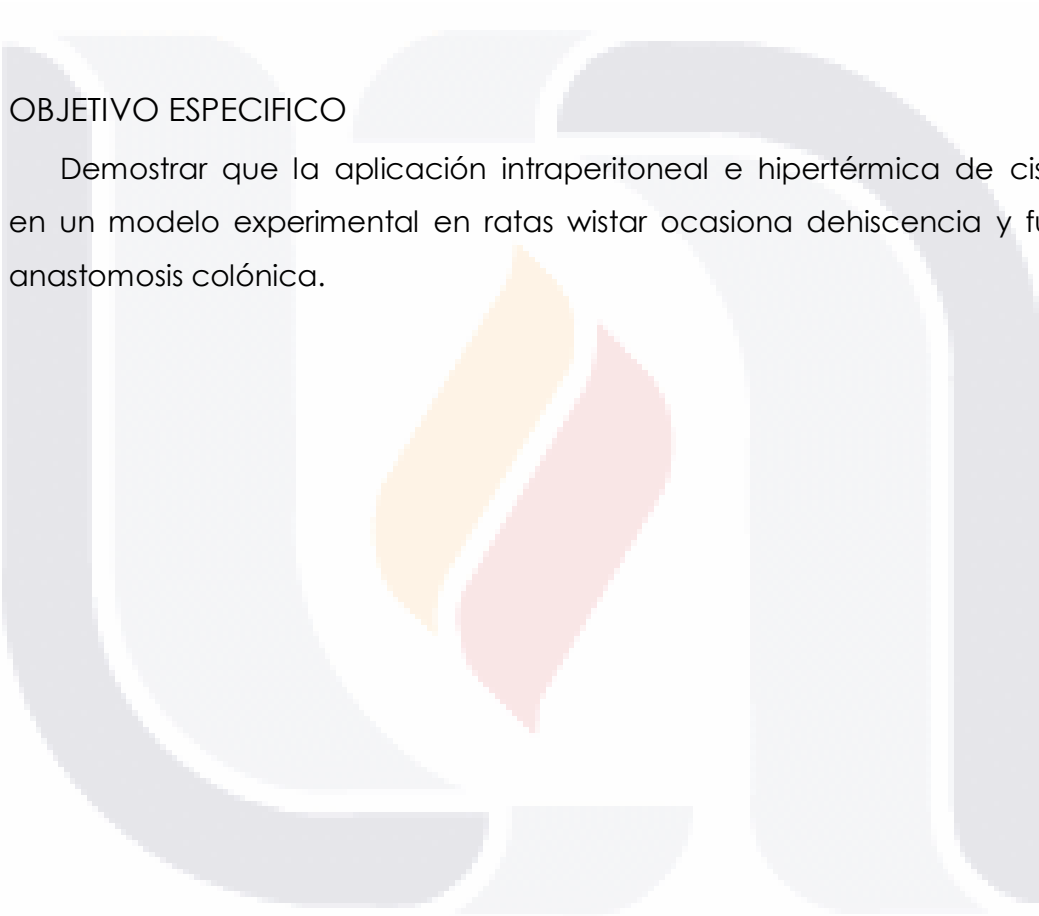
OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Demostrar que la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica produce efectos intestinales que ocasionan dehiscencia y fuga de anastomosis colónica.

OBJETIVO ESPECIFICO

Demostrar que la aplicación intraperitoneal e hipertérmica de cisplatino en un modelo experimental en ratas wistar ocasiona dehiscencia y fuga de anastomosis colónica.



TIPO DE ESTUDIO

Experimental

DISEÑO:

- Prospectivo
- Comparativo
- Descriptivo
- Transversal
- Analítico



UNIVERSO DE ESTUDIO

16 Ratas wistar sanas del Bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Se conforma de 2 grupos, uno control y otro experimental con realización de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con cisplatino, ambos con resección y anastomosis colónica termino-terminal.

CRITERIOS

CRITERIOS DE INCLUSION

- Ratas wistar sanas.
- Peso de 150-250gr.
- De 6 meses de edad.
- Pertenecientes al bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Ratas que fallecieron durante el proceso anestésico y/o quirúrgico.

METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

No probabilístico

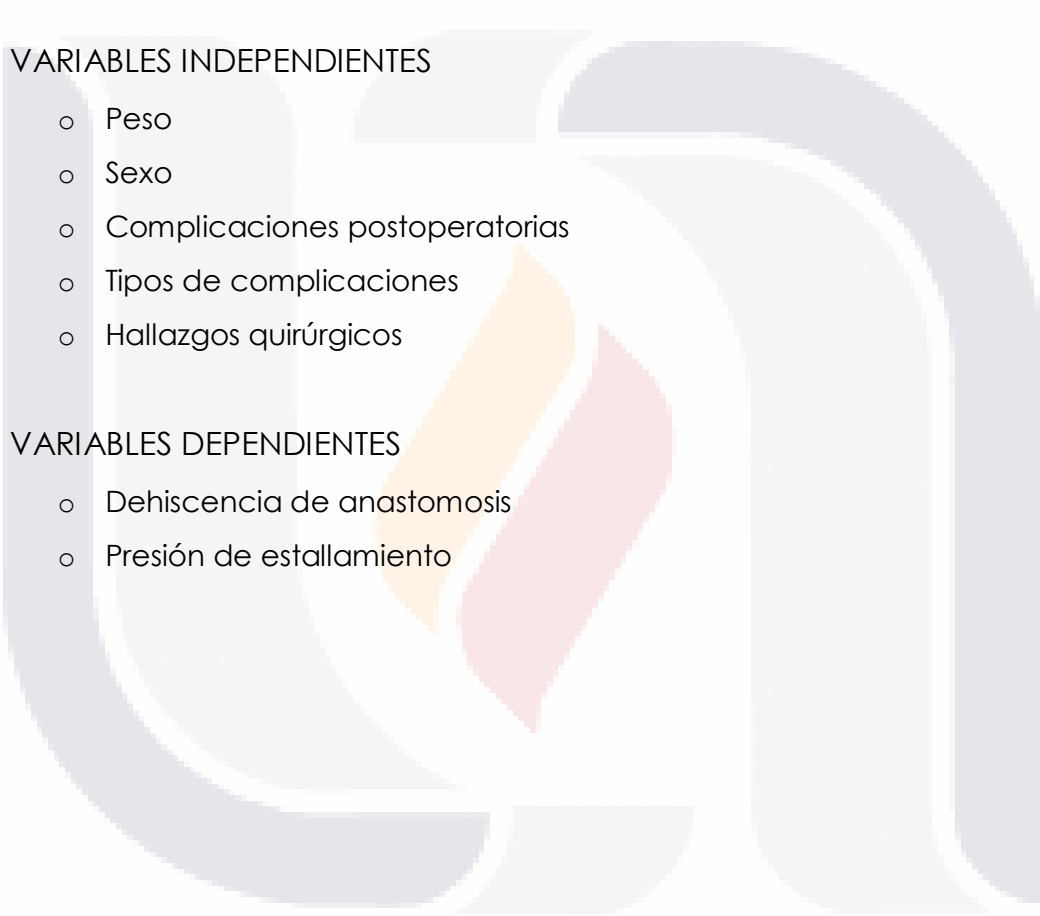
VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Peso
- Sexo
- Complicaciones postoperatorias
- Tipos de complicaciones
- Hallazgos quirúrgicos

VARIABLES DEPENDIENTES

- Dehiscencia de anastomosis
- Presión de estallamiento



MATERIAL Y METODOS

16 ratas wistar libres de patógenos, con peso entre 150-250gr, obtenidos del Bioterio de la Universidad Autónoma de Aguascalientes.

Los animales se mantienen por separado, con 12 hrs de luz por día, alimentados con una dieta estándar de laboratorio y agua corriente a libre demanda.

Mantenimiento y el cuidado de los animales de experimentación se llevaron a cabo de acuerdo con la norma oficial mexicana (NOM-062-200-1999), sobre especificaciones técnicas para la producción, cuidado y uso de los animales de laboratorio.

METODO ANESTESICO

Los animales se anestesiaron con Zoletil *50 a dosis de 20-30mg/kg IM, con tiempo promedio de inducción de 3-5 minutos, previo a la realización de tiempo quirúrgico.

ZOLETIL

Se puede utilizar como agente inductor, sedante y anestésico. Mejora el grado de tranquilidad e inconsciencia y promueve una recuperación más suave.

Promueve un buen estado anestésico, relajación muscular instantánea, inmediata analgesia superficial, suave despertar entre 30 minutos y 2 horas. Su vía de administración puede ser intramuscular o intravenosa.

EFFECTOS SECUNDARIOS: No causa depresión respiratoria, no produce efecto epiléptico por su combinación, disminuye la temperatura corporal transitoriamente, no hay toxicidad hepática o renal, se mantienen reflejos laríngeos, podal y palpebral, puede ser utilizado en animales gestantes.

EFECTIVIDAD: Rápido inicio de acción: alrededor de un minuto vía intravenosa y de 3-5 minutos por vía intramuscular, buen estado anestésico, relajación muscular instantánea, inmediata analgesia superficial, suave despertar entre 30 minutos y 2 horas.

A dosis bajas se utiliza como inductor de anestesia inhalada y como sedante para facilitar el manejo de pacientes agresivos y nerviosos, así como manipulaciones dolorosas como toma radiológica o curación de heridas. Su vía de administración es intravenosa e intramuscular.

TECNICA QUIRURGICA

Se prefabricó e instaló una mesa quirúrgica.

En condiciones semi-estériles, se colocó iodopovidona en abdomen, para realizar laparotomía media de aproximadamente 5 cm.

A partir de entonces, los animales se asignaron al azar en dos diferentes grupos de 8 ratas cada uno.

- Grupo I, control (n=8): se realizó resección de intestino proximal al ciego y anastomosis termino-terminal y se mantuvo el abdomen abierto durante 60 min.
- Grupo II, experimental (n=8): resección y anastomosis termino-terminal con posterior perfusión de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con cisplatino (20mg/m²) durante 60 minutos.

Todos los tratamientos se realizaron por el mismo investigador.

En la resección del segmento de intestino, en grupo I (control) y II (experimental), se resecaron 2 cm proximal al ciego de la rata y se reinstaló el tránsito intestinal para lograr la continuidad del mismo, con anastomosis termino-terminal mediante el uso de una sola capa puntos simples continuos con suturas polipropileno (7 / 0) .

MODELO DE PERFUSION

CISPLATINO

Solución inyectable, frasco ampola 10mg de cisplatino.

INDICACIONES: tumor testicular y de ovario metastásico, cáncer vesical avanzado. La vía de administración intravenosa es como monoterapia, dosis única: 50-120 mg/m² en perfusión de 6 a 8 horas, cada 3-4 semanas, ó 15-20mg/m²/día por 5 días cada 3-4 semanas.

MECANISMO DE ACCION: inhibe la síntesis de ADN produciendo enlaces cruzados dentro y entre las cadenas de ADN. La síntesis de proteínas y ARN es inhibida en menor grado, también ofrece propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas.

CONTRAINDICACIONES: hipersensibilidad, disfunción renal, deshidratación, mielosupresión, deterioro auditivo, neuropatía, embarazo y lactancia, y fenitoína como uso profiláctico.

EFFECTOS ADVERSOS: infección, sepsis, leucopenia, trombocitopenia, anemia dosis-dependiente, neuropatía periférica (bilateral y sensorial), sordera, toxicidad vestibular combinadas con vértigo, arritmias cardiacas, flebitis, disnea, neumonía, fallo respiratorio, anorexia, nausea, vómito, diarrea, función hepática anormal, eritema, ulceración piel, falla renal.

El modelo de perfusión se realizó como se ha descrito previamente (36,53).

El equipo consiste en una bomba de infusión volumétrica B-Braun modelo 8713050 y una bomba de rodillos ENDOMAT LC modelo 203303 20. El sistema es un HIPEC de circuito cerrado que permite la circulación de líquido de perfusión con un flujo dinámico de 50 ml/min. El líquido perfundido se calentó (500 ml de solución salina) y después es impulsado por una bomba de infusión de forma sincrónica, con un flujo de entrada y uno de salida mediante la bomba de rodillos.

Un catéter de flujo de entrada se insertó en la parte superior del abdomen entre el borde hepático y la superficie diafragmática y un catéter de flujo saliente se coloca en el fondo de saco de Douglas.

La temperatura intraperitoneal se mantuvo entre 40.5 °C y 41 °C. La temperatura de línea de base se registró 5 minutos antes del tratamiento y durante la perfusión.

Para la medición de la temperatura durante la perfusión, se colocaron 3 termómetros manuales de mercurio (intraperitoneal cerca de la anastomosis, transrectal y en depósito hipertérmico).

La perfusión se realizó durante 60 min (como la situación clínica) desde el punto, que el fluido de perfusión alcanza la temperatura requerida.

Para el sistema en una dosis de la droga, de 20mg/m². Se calculó mediante la fórmula de Dubois: (19)

- **$A(m^2) = 1k0.425 \times mk0.725 \times 0.007184;$**

m² de superficie corporal; mk= longitud cuerpo; 1K =peso, con una superficie corporal total que fue promedio de 0.0185 m²SC.

Después de la perfusión, el perfundido se aspiró, se secó el abdomen con una gasa estéril y el abdomen se cerró en dos capas, con vycril 000 y polipropileno 0000. No se aplicaron antibióticos perioperatorios.

EVALUACION

Las ratas se mantuvieron bajo condiciones estándar, se inicia vía oral con solución glucosada al 10% a libre demanda los 40 minutos posteriores al procedimiento.

A los 4 días después de la primer cirugía, las ratas se reintervinieron para evaluar anastomosis, grado de adherencias y formación de absceso con el mismo protocolo anestésico y quirúrgico; y a los 10 días se sacrificaron y se sometieron a autopsia.

El siguiente sistema de clasificación se utilizó para valorar el grado de adherencias:

ESCALA DE GRANAT

EVALUAR LA LOCALIZACION DE LAS ADHERENCIAS PERITONEALES

GRADO	DESCRIPCION
1	Sin adherencias
2	Adherencias delgadas, filamentosas y fácilmente separables
3	Adherencias firmes y organizadas, confinadas a un área, incluye adherencias únicas de pared
4	Adherencias firmes y organizadas diseminadas en más de un área
5	Adherencias grado III mas adherencias de órganos abdominales a la pared abdominal anterior

LOERA-TORRES et al (48)

ESCALA DE MAZUJI

EVALUAR LA SEVERIDAD DE LAS ADHERENCIAS PERITONEALES

GRADO	CARACTERISTICAS DE LAS ADHERENCIAS
0	Sin adherencias
1	Adherencias leves que pueden ser separadas mediante disección roma
2	Adherencias moderadas en las cuales la mayoría puede ser separada mediante disección roma, pero se requiere disección cortante en menos del 50% de los segmentos adheridos
3	Adherencias severas que requieren disección cortante en más del 50% de los segmentos adheridos
4	Adherencias severas asociadas a lesiones de serosa
5	Adherencias severas asociadas a lesiones de espesor total de la pared intestinal o parénquima del órgano

GONZALEZ et al (49)

Formación de abscesos se tradujo como presente o ausente. La anastomosis colónica se retiró y se evaluó cualitativa y cuantitativamente.

RESISTENCIA DE LA ANASTOMOSIS

Se realizó sección intestinal de la anastomosis (márgenes de 2 cm en sentido proximal y distal). Uno de los extremos del segmento de colon se canuló con un registrador de presión. A continuación, se insertó una cánula en el lumen intestinal del otro extremo. La cánula se conectó con una bomba de infusión llena de solución salina. La presión intra-colónica se elevó con una velocidad de infusión de 50 ml/min y se registró. La presión de estallamiento se registró inmediatamente antes de la pérdida repentina de la presión (42).

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó una base de datos en el programa operativo SPSS versión 21 y se efectuó un análisis descriptivo de cada una de las variables estudiadas.

Para las variables cuantitativas se emplearon medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la distribución de datos.

Para las variables cualitativas se emplearon frecuencias y porcentajes.

La significación de las diferencias se evaluó mediante la prueba de U de Mann-Whitney.

Las diferencias se consideraron como significativo un valor de p calculado de menos 0.05.

RECURSOS Y LOGISTICA

RECURSOS HUMANOS

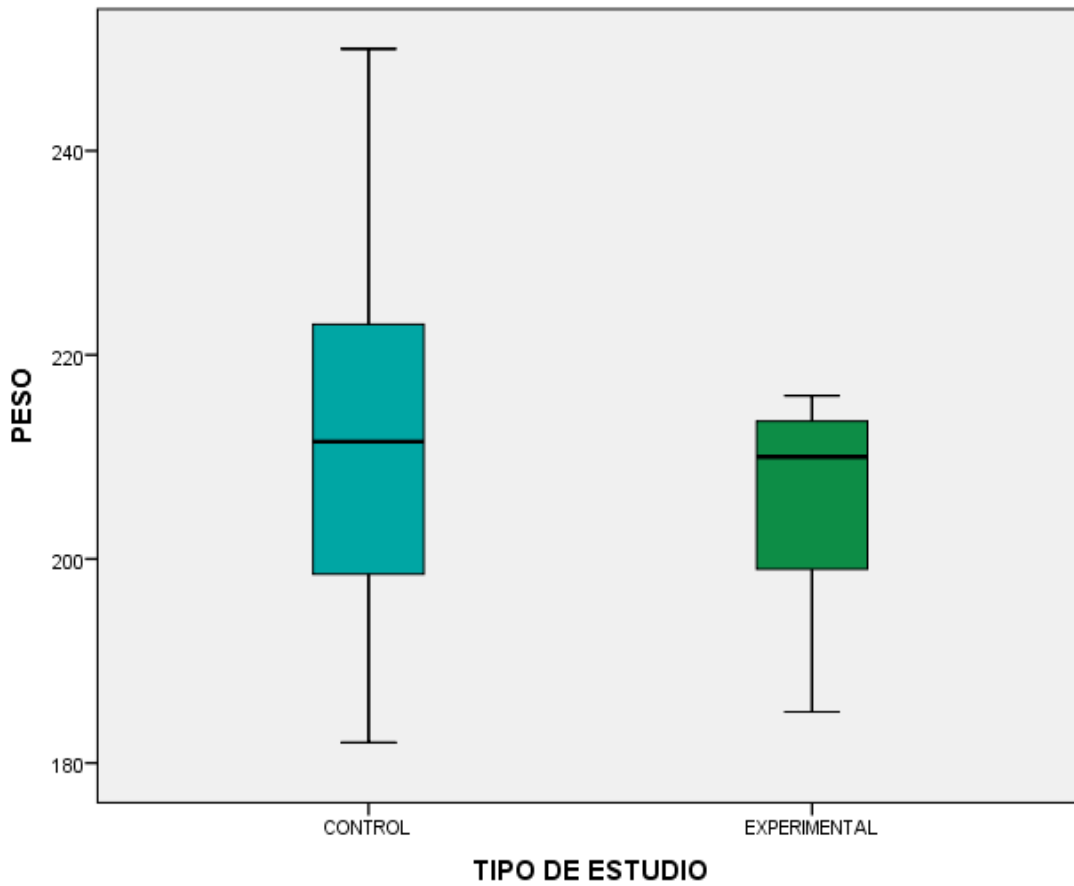
- Los propios de los autores del estudio
- Ratas wistar sanas del Bioterio de la universidad Autónoma de Aguascalientes.

RECURSOS MATERIALES

- Los propios de la unidad y de los autores del estudio.
- Bomba de rodillos ENDOMAT LC con SCB marca KARL-STORZ, modelo 203303 20-1 y bomba de infusión volumétrica B-BRAUN, modelo 87133050 proporcionado por el Centenario Hospital "Miguel Hidalgo"

RESULTADOS

El estudio incluyó 18 ratas tipo Wistar de 6 meses de edad, 4 machos (n=25%) y 12 hembras (n=75%), peso con una mediana de 210gr (r= 68, 182-250; Grafica 1), divididos en dos grupos de 8 ratas cada uno (n=8 control, n=8 experimental), todos sobrevivieron al procedimiento quirúrgico y anestésico, fueron evaluados a los 4 y 10 días después de la primer cirugía.



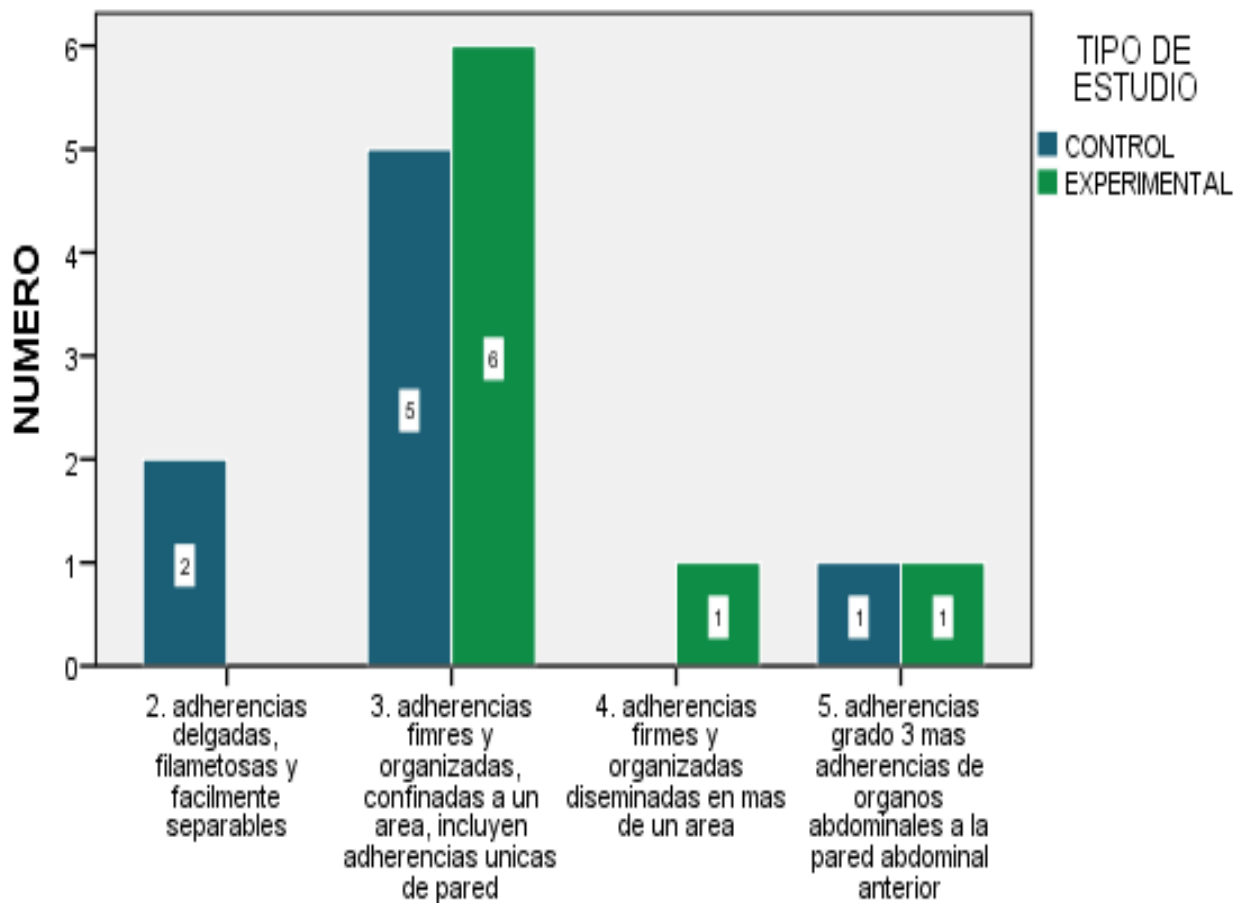
GRAFICA 1. Distribución de peso por grupos

En la primera revisión al cuarto día postoperatorio, se observaron complicaciones postquirúrgicas, en el 6.2% (n=1) se presentó dehiscencia de anastomosis en el grupo control y 18.8% (n=3) con la formación de absceso intraabdominal; uno en grupo control y dos en experimental, del total de la muestra.

Se observaron los grados de adherencias mediante la escala de Granath (fig. 4), presentando mayor porcentaje en adherencias grado 3 (62% y 75% respectivamente) en ambos grupos (p=0.378).

TABLA I. ESCALA GRANATH * TIPO DE ESTUDIO
 EVALUA LA LOCALIZACION DE ADHERENCIAS PERITONEALES

		TIPO DE ESTUDIO		Total
		CONTROL	EXPERIMENTAL	
ESCALA GRANATH	2. adherencias delgadas, filamentosas y fácilmente separables	2 (25%)	0	2 (12.5%)
	3. adherencias firmes y organizadas, confinadas a un área, incluyen adherencias únicas de pared	5 (62.5%)	6 (75%)	11 (69%)
	4. adherencias firmes y organizadas diseminadas en más de un área	0	1 (12.5%)	1 (6%)
	5. adherencias grado 3 más adherencias de órganos abdominales a la pared abdominal anterior	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
Total		8	8	16



ESCALA GRANATH

GRAFICA 2. Escala de Granath por tipo de estudio

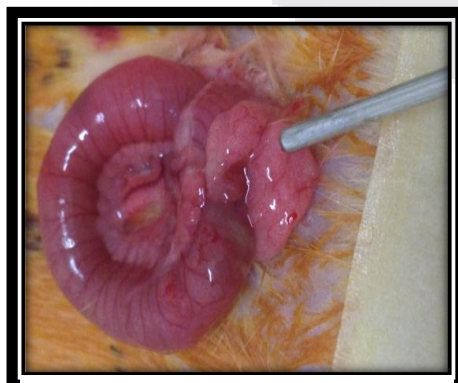


FIGURA 3. Adherencia tipo 3 de Granath



FIGURA 4. Adherencia tipo 4 de Granath

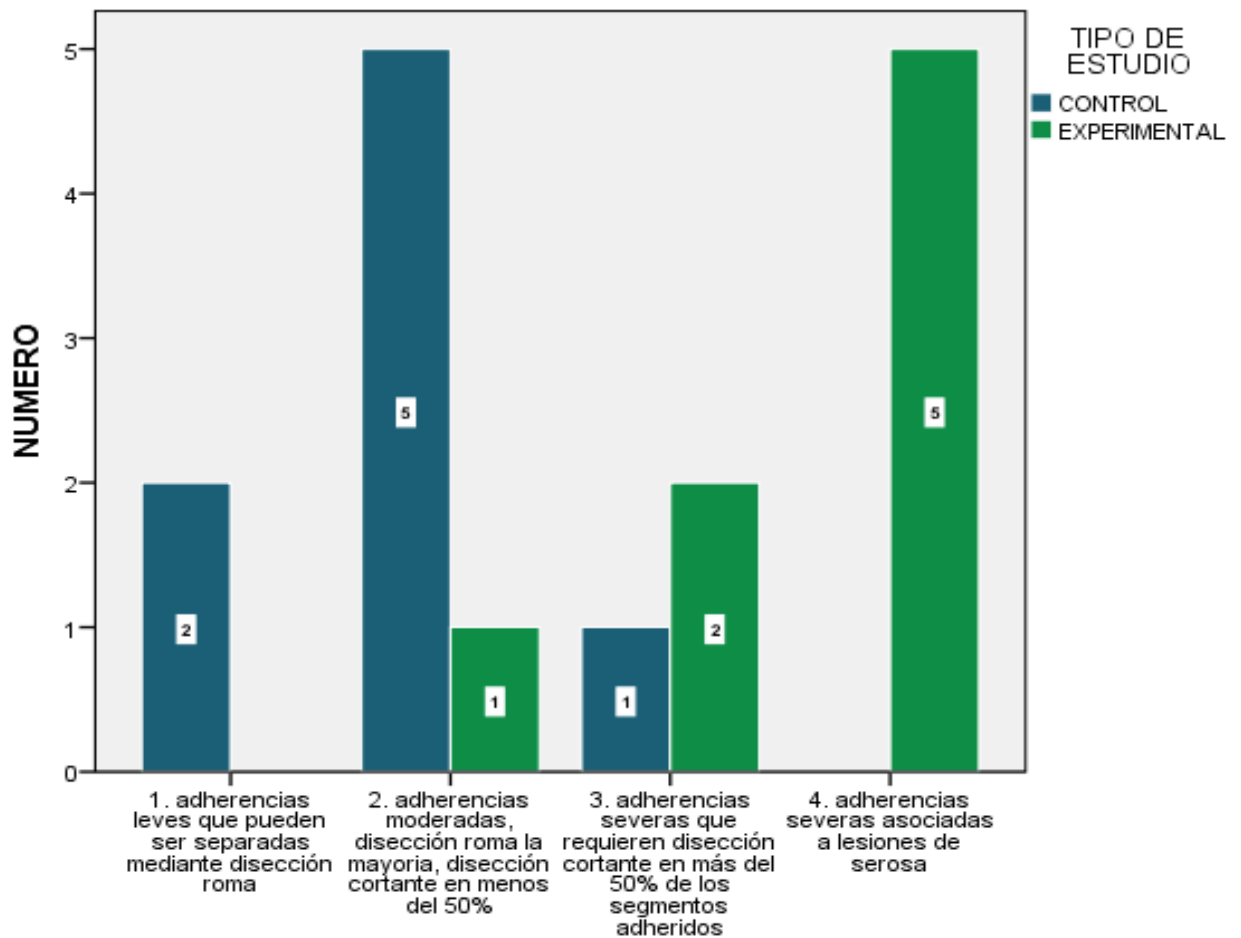


FIGURA 5. Adherencia tipo 5 de Granath

En la escala de Mazuji (Fig. 5) existiendo mayor grado de adherencias tipo 1 y 2 para el grupo control, 3 y 4 para el experimental ($p=0.019$), observando mayor formación de adherencias y complicación de este último.

TABLA 2. ESCALA MAZUJI * TIPO DE ESTUDIO
 EVALUA LA SEVERIDAD DE LAS ADHERENCIAS PERITONEALES

		TIPO DE ESTUDIO		Total
		CONTROL	EXPERIMENTAL	
ESCALA MAZUJI	1. adherencias leves que pueden ser separadas mediante disección roma	2 (25%)	0	2 (12.5%)
	2. adherencias moderadas, disección roma la mayoría, disección cortante en menos del 50%	5 (62.5%)	1 (12.5%)	6 (37.5%)
	3. adherencias severas que requieren disección cortante en más del 50% de los segmentos adheridos	1 (12.5%)	2 (25%)	3 (19%)
	4. adherencias severas asociadas a lesiones de serosa	0	5 (62.5%)	5 (31%)
Total		8	8	16



ESCALA MAZUJI

GRAFICA 3. Escala de Mazuji por tipo de estudio



FIGURA 6. Adherencia tipo 2 de Mazuji

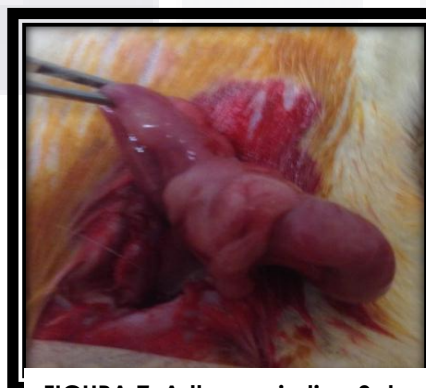


FIGURA 7. Adherencia tipo 3 de Mazuji



FIGURA 8. Adherencia tipo 4 de Mazuji

En la formación de abscesos se observó 12.5% (n=1) del grupo control y 25% (n=2) del grupo experimental.

En el décimo día, después de la primer cirugía, se evaluó la integridad de la anastomosis, se realiza resección de 2cm proximal y distal a anastomosis, con medición de presión de estallamiento (Fig. 6), observando presiones más elevadas para el grupo control con respecto al experimental (p=0.046).

El sitio de ruptura, dentro o fuera de la anastomosis fue determinado por observación del punto específico donde se presentó la fuga, observando dentro de la anastomosis en la totalidad de los casos.

TABLA 3. PRESION DE ESTALLAMIENTO

GRUPO	CONTROL Mediana (rango, min-máx.)	EXPERIMENTAL Mediana (rango, min-máx.)
Presión estallamiento	266 (75, 205-280)	228 (46, 212-258)

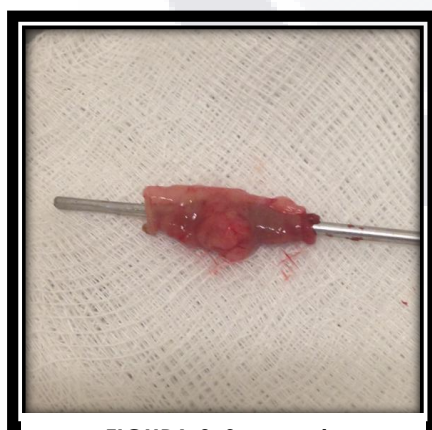


FIGURA 9. Segmento anastomosado

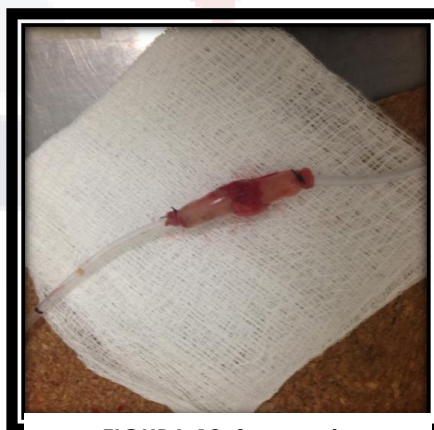
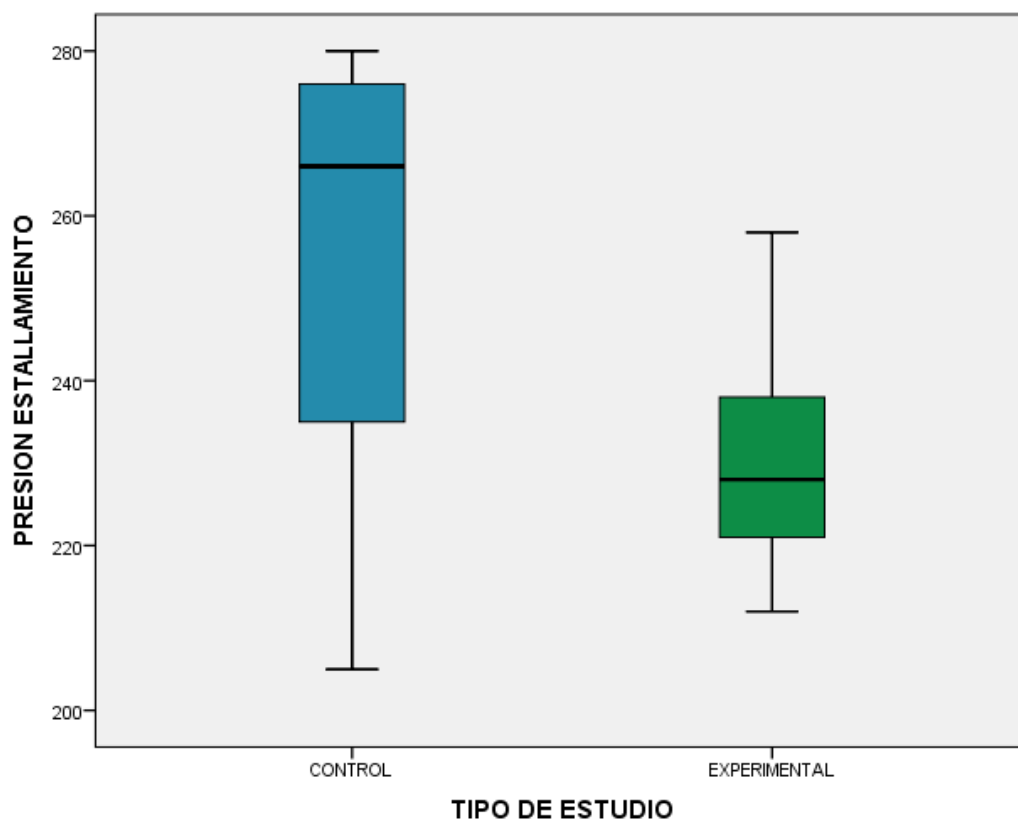


FIGURA 10. Segmento canulado



FIGURA 11. Resistencia de la anastomosis



GRAFICA 4. Presión de estallamiento por tipo de estudio



DISCUSION

La carcinomatosis peritoneal es una de las más comunes rutas de diseminación de las neoplasias abdominales, pero puede estar presente al momento del diagnóstico del tumor primario y más frecuentemente surge como recurrencia tumoral después del tratamiento quirúrgico radical. (50)

Una estrategia de tratamiento localmente agresivo que implica cirugía citorreductora, peritonectomia y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para carcinomatosis peritoneal, se han establecido para reducir el grado del volumen tumoral (33); a pesar de estas ventajas, el tratamiento combinado puede comprometer aún más la curación anastomótica colónica, siendo la toxicidad aguda y las complicaciones quirúrgicas un motivo de preocupación. (51).

El presente modelo experimental, evaluó cualitativamente y cuantitativamente la anastomosis intestinal, evaluando la presión de estallamiento, la cual fue demostrada por la disminución de la misma en el grupo experimental, comparado con el control, con una $p=0.046$, siendo la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica un factor de riesgo en la integridad de la anastomosis intestinal.

Los fallos en el tratamiento pueden ser, en parte, a algunos problemas inherentes de la cirugía y a la QIH, aumentando la morbilidad en un 35% y la incidencia de perforación intestinal y fuga de anastomosis, secundaria a la superficie traumatizada en intestino delgado, por la resección quirúrgica y la citotoxicidad. (33)

Complicaciones sépticas como abscesos intraabdominales fueron observados por O. Glehen et al. También como causas de aumento de morbilidad, y tal vez causados por secuestro de líquido en cavidad peritoneal, los cuales se observaron en nuestro estudio en 2 casos del grupo experimental (25%). (52)

El número de resecciones, procedimientos, y especialmente la duración de la cirugía incrementan la formación de adherencias, las cuales se consideran como una complicación mayor de la cirugía abdomino-pelvica, que aunado a la disminución de la resistencia o fuga de anastomosis, aumenta la mortalidad de forma importante.

Nosotros encontramos en el grupo experimental adherencias severas asociadas con lesión de serosa en 62.5% en comparación con grupo control con adherencias moderadas con disección cortante en menos del 50% en el 62.5%, aunque en ambas se confinaron a un área en el 69% del total de la muestra, mostrando un grado de adhesión mayor en el grupo experimental.

CONCLUSION

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es un factor de riesgo para fuga de anastomosis por la disminución de la presión de estallamiento y aumenta el riesgo de complicaciones sépticas por la formación de abscesos intraabdominales.

Hasta que no exista un método preventivo de formación de adherencias peritoneales y reforzamiento de anastomosis, es fundamental la realización de estudios que permitan entender la cabalidad de eventos fisiopatológicos involucrados en la fuga de la anastomosis.

BIBLIOGRAFIA

1. Vázquez, González, García, González. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignant disease. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(12):794-804
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O et al (2000) Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 88:358–363
3. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. Sampson, JA. 1931, *Am J Pathol*, págs. 7:423-43.
4. Chu DZ, Lang NP, Thompson C et al (1989) Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 63:364–367
5. Paul H. Sugarbaker. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-261
6. Sugarbaker PH, Klecker RW, Gianola FJ, Speyer JL (1986) Prolonged treatment schedules with intraperitoneal 5-fluorouracil diminish the local regional nature of drug distribution. *Am J Clin Oncol* 9:1–7
7. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. *Cancer Statistics, 2005*. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30.
6. Poveda A. Ovarian cancer treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:241-50
8. Poveda A. Ovarian cancer treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:241-50
9. De Bree E, Witkamp A, Zoetmuler FA. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2002;79:46-61
10. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96-107.
11. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg*. 1990;77:436-9.
12. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol* 2005;2(1):3
13. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:128-33.
14. Haslinger M, Francescutti V, Attwood K, McCart JA, Fakih M, Kane JM, Skitzki JJ. A contemporary analysis of morbidity and outcomes in cytoreductive/hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion. *Cancer Medicine* 2013; 334-42
15. Verwall V, van Ruth S, de Bree E, van Slooten W, van Tinteren H, BoorH. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal

- chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:37-43
16. KlaverYLB, Hendriks T, Lomme RML, Rutten HJT, Bleichrodt . Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis in an experimental model. *British Journal of Surgery* 2010; 97: 1874–1880
 17. Takahashi T, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimach K. Clinical Application of hipertermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery* 2002; 131:573-84
 18. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF et al (1994) The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1994(170):974–980
 19. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R (2011) Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (8): CD007565
 20. Sugarbaker. Peritonectomy procedurs. *Annals of Surgery* 1995; 221: 29-42
 21. Cotte E, Passot G, Gilly FN, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies . *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Jan 15;2(1):31-5
 22. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, Devita Jr. Pharmacokinetic rationales drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Tret Rep.* 1978; 62: 1-9
 23. Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:813–824.
 24. Katz MH, Barone RM. The rationales of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface maloincancies. *Surg Oncol North Am.* 2003; 12: 673-88.
 25. El-Kareh AW, Secomb TW. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia.* 2004;6:117–127.
 26. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28:159–165.
 27. Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Nagano K, Kure M, Mutoh T, Ohkubo H. Cytohistologic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis. *Cancer.*1992;70:2754–2760
 28. Markman M: Intraperitoneal cisplatin chemotherapy in the management of ovarian carcinoma. *Sem Oncol* 16: 79-82, 1989.
 29. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the Management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001;1:142-8.
 30. Spratt JS, Adcock RA, Sherill W, Travathen S, Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res.* 1980; 40: 253-55.

31. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, Mckeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980; 40: 2563-655
32. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res.* 1984;44:1840-2.
33. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al: Analysis of morbidity and mortality of 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996;77:2622–2629.
34. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res.* 1984;44:605-12.
35. Averbach AM, Sugarbaker PH: Methodologic considerations in treatment using intraperitoneal chemotherapy. In Sugarbaker PH (ed): "Peritoneal carcinomatosis: principles of management." Boston: Kluwer; 1996. p. 289–310.
36. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy. 4th edition. Grand Rapids, Michigan: Iudan Company; 2005
37. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using coliseum technique. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:790-96.
38. Sebbag J, Yan H, Shmookler BM, et al.: Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg* 2000;87:1587±1593.
39. Kanellos I, Blouhos K, Demetriades H et al (2004) The failed intraperitoneal colon anastomosis after colon resection. *Tech Coloproctology* 8:53–56
40. Mann B, Kleinschmidt S, Stremmel W (1996) Prospective study of hand-sutured anastomosis after colorectal resection. *Br J Surg* 83:29–34
41. Villar JM, Martinez AP, Villegas MT, et al. Surgical options for malignant left-sided colonic obstruction. *Surg Today* 2005;35: 275.
42. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr., et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *J Am Coll Surg* 1997; 184:364.
43. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006; 106:1144–53.
44. Hananel N, Gordon PH (1995) Effect of 5-fluorouracil and leucovorin on the integrity of colonic anastomoses in the rat. *Dis Colon Rectum* 38:886–890
45. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H et al (2004) Healing of colon anastomosis covered with fibrin glue after immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-fluorouracil. *Dis Colon Rectum* 47:510–514

46. Blouhos K, Pramateftakis MG, Tsachalis T et al (2010) The integrity of colonic anastomoses following the intraperitoneal administration of oxaliplatin. *Int J Colorectal Dis.* 2010 Jul;25(7):835-41.
47. Loggie BW, Fleming RA: Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. *Cancer Treat Res* 1996; 82:221±233.
48. Loera-torres. Prevención de adherencias abdominales posoperatorias usando dextran -70 intraperitoneal en combinación con clorhidrato de difenhidramina y metilprednisolona intravenosos en un modelo experimental en ratas. *Rev. San Milit mex*, 2005; 59(5): 299-303
49. González TC, Uzcategui PE, Milano MM, et al. Prevención de adherencias peritoneales postoperatorias mediante uso de antagonista de receptores de neurokinina tipo 1. *Rev. Chilena de Cirugía* 2010; 62: 369-376.
50. Roviello F¹, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, Cioppa T, Nastri G, Giorgi G. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity.. *World J Surg.* 2006 30(11):2033-40.
51. El-Malt M, Ceelen W, van den Broecke C, Cuvelier C, Van Belle S, De Neve W, de Hemptinne B, Pattyn P. Healing of experimental colonic anastomoses: effects of combined preoperative high-dose radiotherapy and intraperitoneal 5-fluorouracil.. *Int J Cancer.* 2001; 96(5):297-304
52. Glehen O¹, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(8):863-9.
53. Joerg P, Joerg D, Werner H, Thomas M. A new survival model for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in tumor-bearing rats in the treatment of peritoneal carcinomatosis. *BMC Cáncer* 2005, 5:56