

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

**CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA POR
CARCINOMATOSIS PERITONEAL. EXPERIENCIA EN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

PRESENTADA POR

Ricardo Vázquez Díaz De León

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL

ASESOR

M. en C. Dr. Efrén Flores Álvarez

Aguascalientes, Ags., febrero del 2020.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

RICARDO VÁZQUEZ DÍAZ DE LEÓN
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:

**"CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA
POR CARCINOMATOSIS PERITONEAL. EXPERIENCIA EN CENTENARIO HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO"**

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., a 6 de Febrero de 2020.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD



CHMH
CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
Contigo al 100

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CEI/95/19

Aguascalientes, Ags., a 26 de Noviembre de 2019.

DR. RICARDO VAZQUEZ DIAZ DE LEON
INVESTIGADOR PRINCIPAL

En cumplimiento con las Buenas Prácticas Clínicas y la Legislación Mexicana vigente en materia de investigación clínica, el Comité de Ética en Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, en su reunión del 14 de Noviembre de 2019, con número de registro **2019-R-46**, revisó y decidió Aprobar el proyecto de investigación retrospectivo, para llevar a cabo en este Hospital, titulado:

"CIRUGIA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA POR CARCINOMATOSIS PERITONEAL. EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE ONCOLOGICA DEL CHMH"

Se solicita a los investigadores reportar avances y en su caso los resultados obtenidos al finalizar la investigación. En caso de existir modificaciones al proyecto es necesario que sean reportadas al Comité.

Sin otro particular, le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DR. JOSÉ MANUEL ARREOLA GUERRA
SECRETARIO TÉCNICO DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



JMAG/cmva*

Av. Gómez Morín s/n, Col. La Estación la Alameda C.P. 20259
Aguascalientes, Ags.

T. 449 994 67 20
www.chmh.gob.mx

Aguascalientes, Ags., a noviembre del 2019.

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
MIEMBRO DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.
P R E S E N T E.

Por medio de la presente, declaro que he participado con el DR. RICARDO VÁZQUEZ DÍAZ DE LEÓN, en el asesoramiento y creación de su trabajo de tesis titulado:

**CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA POR
CARCINOMATOSIS PERITONEAL. EXPERIENCIA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

Manifiesto que una vez leído y corregido el documento, considero que cumple con los requisitos para su impresión y presentación ante COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE INVESTIGACIÓN; con la finalidad de evaluarlo como protocolo de investigación para la creación de su tesis de grado. Sin mas por el momento, le envío un saludo cordial.

ATENTAMENTE


M. en C. DR EFRÉN FLORES ÁLVAREZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA.
PROFESOR TITULAR DEL POSTGRADO EN CIRUGÍA GENERAL.
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.

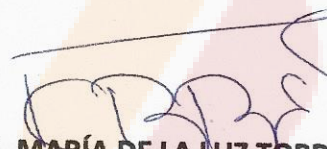
c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación
c.c.p. Dr. José Manuel Arreola Guerra. Coordinación de Investigación.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Postgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo.

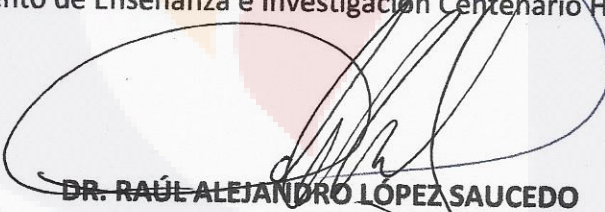
CARTA DE ACEPTACIÓN


**CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA POR
CARCINOMATOSIS PERITONEAL. EXPERIENCIA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL
HIDALGO**

TESIS PRESENTADA POR

**DR. RICARDO VÁZQUEZ DÍAZ DE LEÓN.
PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA GENERAL**


DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
Jefa del Departamento de Enseñanza e Investigación Centenario Hospital Miguel Hidalgo


DR. RAÚL ALEJANDRO LÓPEZ SAUCEDO
Cirujano oncólogo
Jefe de la División Quirúrgica Centenario Hospital Miguel Hidalgo


MC. DR. EFRÉN FLORES ÁLVAREZ
Cirujano oncólogo
Maestro en ciencias médicas
Profesor Titular de Posgrado en Cirugía General Centenario Hospital Miguel Hidalgo
Asesor Metodológico de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Al Centenario Hospital Miguel Hidalgo por abrirme las puertas y facilitar mi realización personal mediante la atención al enfermo y las experiencias que permiten el aprendizaje, pero sobre todo, el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, la rehabilitación de la misma y el manejo de sus secuelas. Agradezco a la Universidad Autónoma de Aguascalientes, por el apoyo, el fundamento científico y educacional involucrado en la especialidad; así como la certificación y las diversas capacitaciones ofertadas.

A todos los médicos de base que favorecieron el desarrollo profesional y personal, directa o indirectamente.

A mis grandes maestros, gracias, por creer en mí, por enseñarme una parte pequeña del apasionante mundo de la cirugía; principalmente al Dr. Flores Álvarez, al Dr. Ramírez Jaime, Dr. López Saucedo, la Dra. Valle González, el Dr. Esparza Pantoja, al Dr. Gil Guzmán, al Dr. Ruíz Romero, al Dr. Franco López, Dr. Sánchez Anaya, Dr. Rangel Jiménez, Dr. Romo Franco, Dr. Reyes Acevedo, Dr. Gómez Arámbulo, Dr. Nava Román, Dr. López Sánchez, Dr. Gudiño Amezcua, Dr. Gallegos Saucedo, Dr. Ramírez Gómez, Dr. Alemán Guzmán.

A Thalía, Ángelo, Marín, Grillo; por su apoyo, su abrazo, su hombro y por creer en mí. A mis otros compañeros, los que me brindaron su amistad, su lealtad, sus consejos.

A mi Madre y a mi hermana; mi más grande apoyo, ambas son mi motor; las únicas personas que realmente tengo; les agradezco su amor, su comprensión, su aceptación, su estímulo, sus fuerzas; sin ustedes, no sería quién soy. A mi Kitty y a mi Godo, que me faltan, pero que me acompañan diario; también a ustedes les agradezco lo que soy. Estoy en deuda, con mi amada familia. A Jerónimo, que no conozco aún, pero que me hace sonreír diario, mi sobrino. A la Charlotte y a la Coco, por alimentar mi amor por el mundo en general. A Fer, por su apoyo y ayuda.

A Dios, por permitirme ver quién soy y lo que puedo lograr. Gracias por acompañarme y jamás dejarme.

DEDICATORIA

A mi madre, a mi hermana, a Godo, a Kitty, a Jerónimo, a mí mismo. Nos dedico, no solo la tesis, si no la residencia y cada uno de los sacrificios y ratos complejos vividos; pero, sobre todo, mi logro.



INDICE GENERAL

	Págs.
INDICE GENERAL.....	1
ÍNDICE DE FIGURAS.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
MARCO TEÓRICO	6
CAPÍTULO I. Carcinomatosis peritoneal o enfermedad peritoneal maligna.....	8
Peritoneo normal y cavidad peritoneal	8
Fisiopatología de la carcinomatosis peritoneal.....	11
Etiología de la carcinomatosis peritoneal.....	12
Manifestaciones clínicas de la carcinomatosis peritoneal.	13
CAPÍTULO II. Tratamiento regional para la enfermedad peritoneal maligna	14
Tratamiento curativo combinado de las carcinomatosis peritoneal. La CCR + HIPEC.....	14
Indicaciones.....	14
Selección del paciente.....	16
CAPÍTULO III. Cirugía citorreductora (CCR)	20
CAPÍTULO IV. Quimioterapia intraperitoneal (QIP) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC).....	26
Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (EPIC)	27
Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC- <i>hyperthermic intraperitoneal chemotherapy</i>)	27
CAPÍTULO V. Morbi – mortalidad y resultados de la CCR & HIPEC	29
CAPÍTULO VI. Las anastomosis intestinales (AI). Fugas y dehiscencia de las anastomosis intestinales en condiciones esperadas y en CCR + HIPEC.....	34
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.....	36
Pregunta de investigación	36
JUSTIFICACIÓN.....	36
OBJETIVO	36
MATERIALES Y MÉTODOS	36

ANÁLISIS ESTADÍSTICO..... 37
RESULTADOS 38
DISCUSIÓN..... 43
CONCLUSION 46
BIBLIOGRAFÍA..... 47



ÍNDICE DE FIGURAS

	Págs.
Figura 1. Espacios virtuales del peritoneo y los sitios de fijación orgánica	9
Figura 2. Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP)	17
Figura 3. HIPEC	28
Figura 4. Fotografías de CCR + HIPEC con técnica cerrada, realizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo	29
Figura 5. Histología del tumor primario	39
Figura 6. Índice de carcinomatosis peritoneal (ICP) en el CHMH	40
Figura 7. Sangrado transoperatorio	41
Figura 8. Fármacos utilizados para HIPEC en el CHMH	41

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Principales fármacos citotóxicos utilizados con la HIPEC	27
Tabla 2. Tasas de morbi - mortalidad global después de la CCR + HIPEC	32
Tabla 3. Características generales de los pacientes	38
Tabla 4. Tratamiento oncológico previo a realización de CCR + HIPEC	39
Tabla 5. Complicaciones	41
Tabla 6. Seguimiento a un año	42
Tabla 7. Factores de riesgo relacionados con un aumento en la morbi – mortalidad de la CCR + HIPEC	44

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

Carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación peritoneal de células tumorales; enfermedad locorregional de mal pronóstico. El tratamiento oncológico convencional es ineficiente (supervivencia global < 5% a 5 años). El tratamiento combinado consiste en cirugía citorreductora (CCR) de la enfermedad macroscópica y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para la microscópica. Sus desventajas: pocos pacientes candidatos, alta morbilidad y complejidad. Ventajas: en CP sin enfermedad a distancia, predispone supervivencia del 30 - 80% a 5 años y curación peritoneal en 2/3 de los casos; dependiendo histopatología.

OBJETIVO

Analizar y describir la experiencia en CCR y HIPEC por CP en CHMH.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de CP, programados para CCR y HIPEC en CHMH de 2010 - 2019.

RESULTADOS

Resultan 35 pacientes con diagnóstico de CP de la búsqueda en archivo clínico. Solo 18 (51%) fueron candidatos a CCR y HIPEC. La mediana de edad de 55 años. El origen tumoral fue ovárico en 13 (72%). Previo a CCR y HIPEC, 88% había recibido tratamiento oncoquirúrgico y 95% quimioterapia. La mediana del sangrado transoperatorio fue 500 ml. 7 pacientes (38%) sufren complicaciones, principalmente: perforación intestinal por isquemia (16.6 %), falla renal (16.6%), choque hipovolémico (11%) y lesión diafragmática (5.5%). En seguimiento: 7 pacientes vivos con enfermedad; 4 vivos sin enfermedad; 4 murieron y 3 pierden seguimiento.

CONCLUSIÓN

La CCR + HIPEC es factible en el CHMH, con beneficios y resultados similares a lo reportado en la literatura.

Palabras clave: Cirugía citorreductora, HIPEC, carcinomatosis peritoneal.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Peritoneal carcinomatosis (CP) is the peritoneal spread of tumor cells; locoregional disease with poor prognosis. Conventional cancer treatment is inefficient (overall survival <5% at 5 years). The combined treatment consists of cytoreductive surgery (CRC) of macroscopic disease and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (HIPEC) for microscopy. Its disadvantages: few candidate patients, high morbidity and mortality and complexity. Advantages: in PC without disease at a distance, it predisposes survival of 30 - 80% at 5 years and peritoneal healing in 2/3 of the cases; properly histopathology.

OBJECTIVE

Analyze and describe the experience in CCR and HIPEC by CP in CHMH.

METHODOLOGY

Retrospective, observational, descriptive and longitudinal study of patients with a diagnosis of PC, scheduled for CCR and HIPEC in CHMH from 2010 - 2019.

RESULTS

There are 35 patients with a diagnosis of PC from the clinical file search. Only 18 (51%) were candidates for CCR and HIPEC. The median age of 55 years. The tumor origin was ovarian in 13 (72%). Prior to CCR and HIPEC, 88% had received onco-surgical treatment and 95% chemotherapy. The median intraoperative bleeding was 500 ml. 7 patients (38%) patients with complications, mainly: intestinal perforation due to ischemia (16.6%), renal failure (16.6%), hypovolemic shock (11%) and diaphragmatic lesion (5.5%). In follow-up: 7 living patients with disease; 4 alive without disease; 4 died and 3 lose follow-up.

CONCLUSION

The CCR + HIPEC is feasible in the CHMH, with benefits and results similar to that reported in the literature.

Keywords: Cytoreductive surgery, HIPEC, peritoneal carcinomatosis.

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La carcinomatosis peritoneal (CP) o enfermedad peritoneal maligna (EPM) es la invasión por células neoplásicas del peritoneo parietal y visceral, incluyendo, frecuentemente, a los órganos intraabdominales; dichas células provienen de tumores peritoneales primarios o de tumores en órganos intrabdominales, que al invadir sus paredes y esfacelarse con la consecuente infiltración tumoral.¹⁻³ Asociada a mal pronóstico por la afectación multiorgánica y por las alteraciones digestivas, nutricias, hidroelectrolíticas y metabólicas implicadas. La media de sobrevida de pacientes con CP, sin tratamiento, es entre 3 – 6 meses.

Los tratamientos oncológicos convencionales son ineficaces, paliativos y el paciente suele morir por obstrucción intestinal o sus consecuencias. La quimioterapia sistémica, en las CP de origen digestivo, permite una supervivencia global inferior al 5% a los 5 años. La cirugía por si sola, conlleva alta probabilidad de recurrencia. Cabe destacar que en presencia de CP pero sin enfermedad a distancia, es considerada una enfermedad locorregional. En el 20% de los pacientes, la CP se encuentra exclusivamente en cavidad abdominal.²⁻⁴

Se desarrolló una modalidad terapéutica regional combinada: La cirugía de citorreducción (CCR) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, por sus siglas en inglés). Fue descrita por Paul H. Sugarbaker et al en 1985; consiste en la resección de la enfermedad macroscópica, mediante procedimientos de citorreducción descritos por él mismo, y la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; dirigida al control local de la enfermedad residual microscópica. Con ello existió un aumento en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad.^{1,3}

La desventaja de esta modalidad terapéutica es la alta morbilidad que implica, que puede derivar de la CCR y su magnitud; de los fármacos quimioterapéuticos; de la hipertermia o de la suma de los elementos agresores. La morbilidad quirúrgica específica es del 30%. En el 10 % de estos pacientes es necesaria una re intervención quirúrgica. La morbilidad de la terapia combinada (CR + HIPEC) es de entre el 31 y el 65%. Las complicaciones médicas también se presentan. La mortalidad oscila de un 0 a un 20%, independientemente del procedimiento quirúrgico y el

agente citotóxico utilizado.^{2, 5-7}

Está demostrado el beneficio en la sobrevida de pacientes muy seleccionados con CP, sometidos a CCR + HIPEC. Se han establecido centros de tratamiento en diferentes países, como: México, Italia, Estados Unidos y Japón. Dicha técnica ha permitido obtener una mejora evidente de la supervivencia global oscilando del 30 al 80% a los 5 años, dependiendo del origen de la CP. Estos resultados se pueden lograr solamente si se cumplen las indicaciones precisas y con una selección rigurosa de los pacientes, así como con una preparación preoperatoria y una técnica adecuada. Este tratamiento permite lograr una curación de la enfermedad peritoneal en casi dos tercios de los casos.^{8 - 10}

La calidad de vida a corto plazo, será determinada por la morbilidad. Se describe que la calidad de vida empeora inmediatamente después de CCR + HIPEC y que la habilidad para la realización de las actividades de la vida diaria y la sensación de bienestar regresa en 3 a 12 meses. Cerca del 74% de los pacientes, regresa al 50% de sus actividades durante el primer año de la cirugía; el 94% a los 3 años, sin limitaciones en actividades moderadamente intensas.^{11 - 17, 19 - 30, 49 -55.}

Disminuir las complicaciones asociadas puede representar un mejor pronóstico para esos pacientes. Por tal motivo, analizar y describir los factores de riesgo de morbi-mortalidad de pacientes sometidos a CCR y HIPEC, en nuestro centro, podría orientar los esfuerzos encaminados en la selección adecuada de pacientes candidatos y en estrategias de prevención, para las complicaciones.

CAPÍTULO I. Carcinomatosis peritoneal o enfermedad peritoneal maligna

La carcinomatosis peritoneal (CP) o enfermedad peritoneal maligna, deriva de la diseminación e invasión, por células neoplásicas, del peritoneo parietal y visceral, con o sin invasión de los órganos intrabdominales. Dichas células provienen de tumores peritoneales primarios o por diseminación de tumores en órganos intrabdominales (principalmente colorrectales y ginecológicos); forman tumores de tamaño, distribución y patrón variable. Asociada a mal pronóstico por la afectación multiorgánica y por las alteraciones digestivas, nutricias y metabólicas implicadas.

Los tratamientos oncológicos convencionales suelen ser ineficaces, paliativos y el paciente suele morir por inanición secundaria a obstrucción intestinal. La quimioterapia sistémica, en las CP de origen Digestivo, permite una supervivencia global inferior al 5% a los 5 años. Cabe destacar que en presencia de CP pero sin enfermedad a distancia, es considerada una enfermedad locorregional. En el 20% de los pacientes, la CP se encuentra exclusivamente en cavidad abdominal.¹⁻⁴

La cirugía de citorreducción (CCR) y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) son un tratamiento multimodal regional, enfocado en la eliminación quirúrgica de la enfermedad macroscópica mediante la CCR y la eliminación de la enfermedad microscópica residual (células malignas libres en la cavidad y en la superficie peritoneal), mediante HIPEC. Dicho tratamiento multimodal puede modificar la historia natural de la EPM, con mejora en la supervivencia global, el periodo libre de enfermedad y, en casos muy seleccionados, la curación.⁶

Peritoneo normal y cavidad peritoneal

El peritoneo, del griego *periteino*, que significa “extenderse alrededor de”, es una membrana serosa que recubre la cavidad abdominopélvica y las vísceras. Su función es la depuración de secreciones, células y/o microorganismos desde la cavidad peritoneal al sistema linfático y vascular; además, permite la llegada de células inflamatorias, leucocitos y mediadores de inflamación a la cavidad.³ Está formado por una hoja parietal y una visceral. La parietal reviste la

cavidad abdomino - pélvica; la hoja visceral cubre la cara superficial de las vísceras abdominales. Estas dos hojas delimitan la cavidad peritoneal. El peritoneo parietal posterior, separa un espacio que se llama retroperitoneo; en éste se alojan, en la línea media la aorta y sus afluentes principales, la vena porta y vena cava; a los lados, riñones, glándulas suprarrenales y uréteres; también recubre porciones de algunas vísceras intraperitoneales. El peritoneo parietal pélvico cubre la cavidad pélvica, separado de su piso por un amplio espacio que se designa espacio subperitoneal; dónde se alojan los vasos ilíacos, los órganos genitales internos, la vejiga, la parte terminal de los uréteres y el recto. El peritoneo visceral tapiza la cara superficial de las diferentes vísceras; formando parte de su pared. Las hojas parietal y visceral se encuentran en perfecta continuidad, unen las vísceras abdominales a la pared y colaboran con su vascularización. La zona parietal posterior, constituye la raíz de inserción del mesenterio y la longitud de éste proporciona a cada órgano su movilidad. Desde un punto de vista quirúrgico, las fascias son planos de disección avasculares, cuya liberación, cuando están fijos, le brinda movilidad a las vísceras.^{2,3}

En la cavidad peritoneal, es el espacio virtual que se encuentra entre peritoneo parietal y visceral; en ella se localizan varios espacios virtuales, los cuales son: subfrénicos derecho (SD) e izquierdo

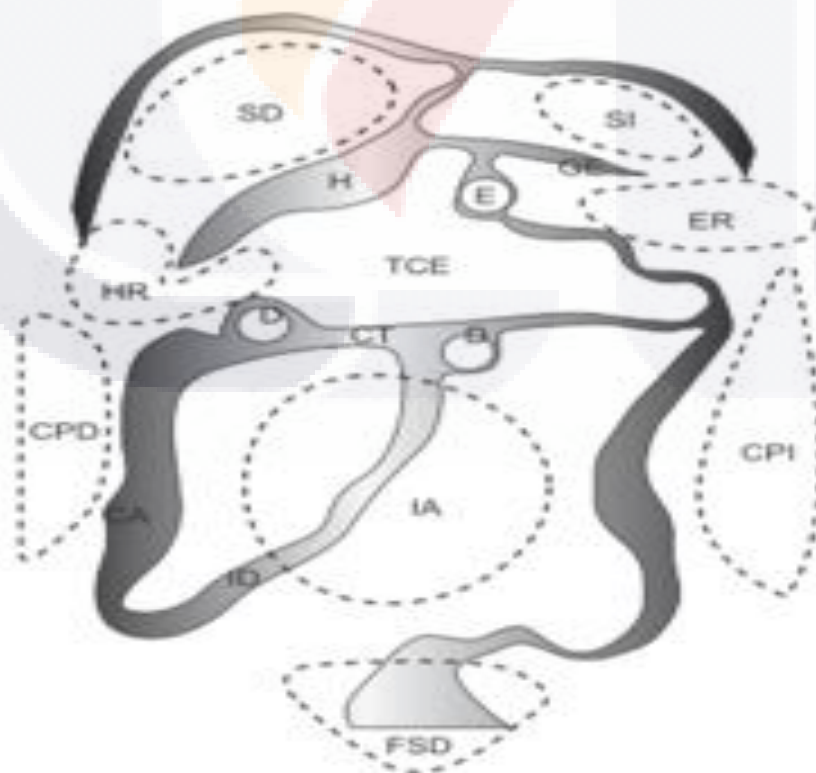


Figura 1. Espacios virtuales del peritoneo y los sitios de fijación de los órganos. Tomado de: Ocampo R, Castañeda D, Pinal DF. Tratado de Cirugía General. 3ª edición. México: El Manual Moderno; 2017. p 1721 – 1731

(SI); siguiendo del lado derecho el espacio de Hepatorrenal (HR) o de Morrison que se comunica con la transcavidad de los epiplones (TCE) a través del hiato de Winslow; las correderas parietocólicas derecha (CPD) e izquierda (CPI), espacios interesa (IA), en el lado izquierdo espacio de Koller o Esplenorrenal (ER) y en pelvis el fondo de saco de Douglas (FSD); como demuestra la imagen 1. La relevancia clínica de dichos espacios radica en predisponer acúmulo de líquido hasta formar colecciones, por ser zonas declive. En condiciones normales la cavidad peritoneal contiene 100 mL de líquido seroso que semeja un ultrafiltrado plasmático. La gran superficie del peritoneo, que oscila alrededor de $1 - 2 \text{ m}^2$, favorece un intercambio de líquidos, lo que le da una gran aplicabilidad clínica (dialisis peritoneal, derivación ventrículo - peritoneal).^{2-5, 23- 28} Su función, se debe en gran medida a su estructura histológica. Consiste en una capa semipermeable de epitelio plano simple derivado del mesotelio, y subyacente a éste, se encuentra una red de vasos linfáticos y capilares sanguíneos. La barrera hemato – peritoneal consiste en una matriz extracelular dispuesta debajo del mesotelio; células musculares y el endotelio de vasos capilares, con sus glucoproteínas. Se ha descubierto la presencia de estomas linfáticos (poros peritoneales mayores o lagunas linfáticas);^{3,9,39} dispersos en el peritoneo, pero concentrados en mayor cantidad entre las células mesoteliales y las musculares del diafragma derecho; consisten en fenestraciones que se comunican de manera directa con los vasos linfáticos lacunares subperitoneales locales; de este sitio el flujo linfático es dirigido hacia los capilares de la pleura diafragmática y después a los linfáticos principales (conducto torácico) a través de los ganglios linfáticos subesternales. En condiciones normales una tercera parte de los líquidos de la cavidad peritoneal drena por esta vía. Los EL varían en tamaño de $4 \text{ a } 23 \mu\text{m}$. La acción del diafragma genera un flujo cefálico de líquido peritoneal hacia estomas linfáticos; la relajación del diafragma ocasiona una presión negativa que succiona las partículas dentro de los estomas; la contracción del diafragma cierra los estomas y envía el contenido linfático al mediastino. Se han descrito la presencia de agregados de células denominadas *taiches laiteuse*, *milky spots* o puntos blancos; que son el primer contacto de producción de macrófagos peritoneales, están constituidos por linfocitos y macrófagos localizados en capilares del epiplón en contacto con fibras nerviosas. Estos conglomerados son mayores en la infancia y disminuyen con la edad.^{3-9, 20-25}

El epiplón contribuye al proceso general de localización de enfermedades peritoneales, ya sean infecciosas, inflamatorias o neoplásicas. Compuesto por capa mesotelial de células del epiplón,

que encierra dos tipos distintos de tejidos: un área adiposa y una membranosa (delgada y translúcida). El área adiposa contiene los *milky spots*. La zona translúcida tiene en modo de red una estructura con múltiples fenestraciones, y su función se asocia con la regulación del transporte de fluidos. Las fenestraciones también facilitan la adhesión del epiplón a los órganos dañados o inflamados, dando las propiedades móviles del omento. Una vez localizado en el sitio de la enfermedad, el omento actúa absorbiendo microbios, detritos y contaminantes a través de sus estomas y secreta fagocitos a través de los puntos blancos. El epiplón promueve la curación a través de la expresión local de factores de crecimiento y la angiogénesis.^{10 – 15, 23, 29} Los abscesos se forman cuando falla este mecanismo de defensa para combatir por completo la contaminación bacteriana.

Fisiopatología de la carcinomatosis peritoneal

La CP resulta de varios mecanismos: desprendimiento y diseminación de células tumorales provenientes de tumores intraabdominales, a la circulación libre (dinámica) de las células tumorales, a la adhesión de células neoplásicas al mesotelio e invasión al tejido conectivo submesotelial y a la inducción de factores de crecimiento y angiogénicos permitiendo la implantación de células tumorales al peritoneo; resultando en el bloqueo del drenaje peritoneal y el consecuente incremento en la cantidad del líquido peritoneal. La implantación de dichas células, comienza en las regiones peritoneales ricas en estomas linfáticos y *puntos blancos* como son el epiplón, el peritoneo diafragmático y el peritoneo pélvico.^{1-10, 15, 20-28}

1) Mecanismo de desprendimiento y diseminación de células tumorales

El desprendimiento de células tumorales libres en el líquido peritoneal, obedece 3 fenómenos: 1) la reducción de moléculas de adhesión tisular en la superficie celular, 2) la ausencia de drenaje linfático del tumor con el consecuente aumento de la presión del espacio intersticial y 3) fenómenos isquémicos en la superficie del tumor.^{23, 28}

2) La dinámica de las células peritoneales en cavidad

La circulación libre de células tumorales en la cavidad peritoneal se debe a: 1) la fuerza de gravedad, 2) a los movimientos respiratorios del diafragma, que desplaza el líquido en sentido

cefálico y 3) a la reabsorción de las células tumorales y el líquido de ascitis en el epiplón y el peritoneo diafragmático. Estos mecanismos provocan un movimiento en sentido a las manecillas del reloj del líquido peritoneal; lo que explica el depósito tumoral en zonas de declive como el fondo de saco de Douglas, las correderas parietocólicas, el peritoneo diafragmático derecho y el omento mayor. Los *santuarios tumorales* son espacios viscerales perdidos, debido a adherencias; dónde las células tumorales son recubiertas por fibrina, aislándolas de la respuesta inmune celular y la quimioterapia sistémica. ²⁸

3) Adhesión de células tumorales

Las células tumorales libres en la cavidad peritoneal, pueden adherirse a las células mesoteliales que revisten el peritoneo sano; a la matriz extracelular o a estructuras especializadas como el epiplón mayor o el peritoneo diafragmático. Los mecanismos de adhesión tisular mediada por ligando – receptor, son los involucrados. Las células mesoteliales del peritoneo sano tienen moléculas de adhesión tisular, como son las VCAM -1, ICAM – 1, PECAM -1. En áreas sin células mesoteliales, la adhesión se logra por medio de proteínas de adhesión como las $\beta 1$ integrinas. ²⁸

4) Implantación

La capacidad invasiva de las células tumorales encontradas libres en el mesotelio peritoneal, es mediante los siguientes mecanismos: 1) Proliferación e hipoxia de células mesoteliales, que induce la producción de factores angiogénicos (como VEGF-A); 2) Disrupción de las uniones intercelulares en respuesta a los mediadores inflamatorios; 3) Degradación de la matriz extracelular mediante metaloproteinasas, y por último, 4) Inducción de la apoptosis de células mesoteliales y penetración en el espacio submestoeial. (Imagen 2).

Etiología de la carcinomatosis peritoneal.

Los tumores primarios del peritoneo son poco comunes e incluyen al mesotelioma maligno, el carcinoma peritoneal primario y el tumor desmoplásico de células redondas. El mesotelioma maligno peritoneal representa 10 a 20% de los casos. Los tumores primarios de peritoneo, como causa de CP, son infrecuentes. Los tumores de origen digestivo y ginecológico tienen una incidencia mayor como causa de EMP; la invasión por extensión directa es frecuente, pero la recurrencia peritoneal de tumor intrabdominal primario se presenta en el 20 - 40% de los casos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

(28) La causa más frecuente, de CP son los tumores colorrectales, ováricos, apendiculares, gástricos, pancreáticos.^{1,2,4,28,29}

Manifestaciones clínicas de la carcinomatosis peritoneal.

Son muy inespecíficas e insidiosas. La CP puede manifestarse como ascitis maligna; como nódulos tumorales pequeños; como masas tumorales de tamaños variables; como capas confluentes de tumor que envuelven las superficies peritoneales provocando obstrucción intestinal y/o como depósitos de mucina diseminados, conocidos como *Pseudomixoma peritonei*.¹ La más frecuente, es la distensión abdominal progresiva, no dolorosa, por líquido de ascitis, mucina o tumor. Progresivamente disnea por restricción respiratoria debida al aumento de la presión intraabdominal y limitación del movimiento diafragmático; dolor abdominal; síndrome de obstrucción intestinal parcial o total; caquexia. La media de sobrevida de pacientes con CP, sin tratamiento, es entre 3 – 6 meses.²⁸⁻³⁵

CAPÍTULO II. Tratamiento regional para la enfermedad peritoneal maligna

Previamente la EPM era considerada como una manifestación sistémica de tumores agresivos, con una expectativa de vida muy corta; solo susceptible a tratamiento paliativo. Actualmente se sabe que la CP puede estar presente aún sin diseminación linfática o hematológica; considerada en dichos casos como una enfermedad locorregional en la cavidad abdominal, con susceptibilidad al tratamiento curativo con CCR y Quimioterapia Intraperitoneal (PIC)²⁸⁻³⁸

Tratamiento curativo combinado de las carcinomatosis peritoneal. La CCR + HIPEC

El tratamiento curativo combinado de la CP, es decir la CCR + HIPEC, conlleva una morbilidad del 30 – 60% y una mortalidad postoperatoria del 3 – 8% en equipos experimentados, con accesibilidad en recursos y al tratamiento multidisciplinario. Por ello, solo tiene utilidad en los pacientes en los que se prevea un beneficio considerable en cuanto a la supervivencia.^{21,28,36}

Indicaciones

La CCR y HIPEC es la modalidad terapéutica de elección para pacientes seleccionados, con CP secundaria a cáncer apendicular, cáncer colorrectal, mesotelioma peritoneal maligno, carcinoma ovárico epitelial. Es efectiva en algunos casos de invasión peritoneal gástrica y sarcomatosis peritoneal. Se debe destacar que el tratamiento locorregional con CCR y HIPEC no excluye ni se contrapone al tratamiento sistémico. De hecho puede ser útil asociada al tratamiento sistémico de inducción para reducir la carga tumoral o como un tratamiento de consolidación, luego de una óptima citorreducción.

Los factores pronóstico preoperatorios más importantes son el origen de la CP, el estado general del paciente, la ausencia de localización extraperitoneal y el control sistémico de la enfermedad tumoral.

El tumor primario, como origen de la CP es el factor pronóstico más importante del tratamiento curativo de la CP. Existen 4 etiologías confirmadas en diferentes estudios y consensos, en las que

se ha comprobado que el tratamiento curativo combinado aporta un beneficio en la supervivencia:^{21, 28,36-40}

- 1.- En los *Pseudomixoma peritonei* (PMP). Permite obtener una supervivencia global a 5 años del 69 – 80%
- 2.- CP de origen colorrectal: Supervivencia global a 5 años del 30 – 38%
- 3.- CP de origen intestinal o apendicular: Supervivencia global a 5 años del 34 – 63%.
- 4.- En los mesoteliomas peritoneales malignos, en los que la supervivencia global puede llegar al 47% a 5 años.

La reserva fisiológica del enfermo, referida como estado general del paciente, permite predecir qué tan capaz es el organismo del enfermo de tolerar una citorreducción óptima y la quimiohipertermia. Los siguientes factores de riesgo para morbi – mortalidad contraindican el procedimiento: edad > 65 años, ECOG > 2, enfermedades concurrentes graves asociadas (insuficiencia renal, cardíaca, hepática, respiratoria, diabetes descontrolada), la obesidad mórbida, la desnutrición grave, síndromes oclusivos o sub oclusivos intestinales que no remiten al tratamiento médico conservador, enfermedad peritoneal extensa, ausencia de obstrucción biliar o ureteral^{4, 21, 40}

La experiencia en niños para el tratamiento de la EPM es anecdótico, en el cáncer colorrectal o mesotelioma peritoneal. Sin embargo, en los tumores desmoplásicos de células pequeñas redondas (SRCDT - por sus siglas en inglés), un tumor pediátrico con un patrón de distribución exclusivamente peritoneal se ha tomado en cuenta como un tratamiento, con una supervivencia a 3 años del 71% para la CCR + HIPEC vs el 26% de supervivencia para la terapia convencional^{21, 40}

La ausencia de enfermedad extraperitoneal y la respuesta tumoral a la quimioterapia previa, deben ser evidenciadas en forma objetiva, con estudios de extensión, como son la TAC, PET-TC, estudios endoscópicos, marcadores tumorales, etcétera, con el fin de tomar la decisión terapéutica que vaya a mejorar la supervivencia o la calidad de vida. Sin embargo, la extensión auténtica de la enfermedad, se logra durante la exploración transoperatoria

Selección del paciente

Con algunas variaciones entre las enfermedades, los mismos tipos de indicadores pronósticos cuantitativos son utilizados en los pacientes con CP de distintos orígenes. Dichos factores refinan la selección de pacientes que obtendrán un beneficio de la terapia combinada y permiten excluir pacientes que no serán beneficiados. Existen indicadores pronóstico preoperatorios, como lo son la histología del tumor primario, la reserva fisiológica general del paciente, la presencia de enfermedad extraperitoneal y la respuesta inicial al tratamiento sistémico y la clasificación TNM. Existen también Indicadores pronóstico intraoperatorios como son los estadios de la Carcinomatosis peritoneal según Gilly ^{1, 22, 40} el índice de carcinomatosis peritoneal (ICP o clasificación de Sugarbaker), que evalúa la extensión de la enfermedad: se calcula durante la exploración quirúrgica de la cavidad abdomino-pélvica, con el fin de saber si el paciente es candidato a la CCR; y el puntaje final de citorreducción (Completeness of cytoreduction score [CC or CCS]), que se calcula posterior a los procedimientos de citorreducción, para saber la cantidad de enfermedad residual existente, y con ello, establecer que paciente será beneficiado con HIPEC.

37

En 1994, Gilly publicó un sistema que probó ser reproducible, sencillo y con utilidad pronóstica, pero da más importancia al tamaño y no es exacto en la localización del tumor ni en el número de implantes. Los estadios son los siguientes:

- Estadio 0: sin enfermedad macroscópica.
- Estadio I: Granulaciones malignas < 5mm en su mayor diámetro, localizados en una parte del abdomen.
- Estadio II: Granulaciones malignas < 5mm en su mayor diámetro, diseminadas en el abdomen.
- Estadio III: Granulaciones malignas de entre 5mm – 2 cm, en su diámetro mayor.
- Estadio IV: Implantes malignos grandes (> 2cm), en su diámetro mayor. ^{30,37-40}

La Clasificación de Sugarbaker o Índice de Carcinomatosis peritoneal, descrito en 1996 por

Sugarbaker y Jacquet, es el principal factor pronóstico intraoperatorio y se calcula durante de la exploración quirúrgica. Combina el número, el tamaño y la localización de los implantes peritoneales. Divide el abdomen en 13 regiones: la cavidad abdominal se subdivide en 9 regiones y el intestino delgado en 4 regiones más; en cada región, se miden los implantes peritoneales y se le otorga un grado que va del 0 al 3, en función del tamaño del implante tumoral peritoneal en esa zona. Se gradúa como 0 si no existe Implante peritoneal de CP; Grado 1 con implantes tumorales menores a 0.5 cm; Grado 2 cuando los implantes tumorales miden entre 0.5 cm – 5 cm y Grado 3 en la CP con implantes mayores a 5 cm o confluencia en dos regiones. La suma de los grados, en las 13 regiones, permite obtener una puntuación que va del 0 al 39 (Figura 2).

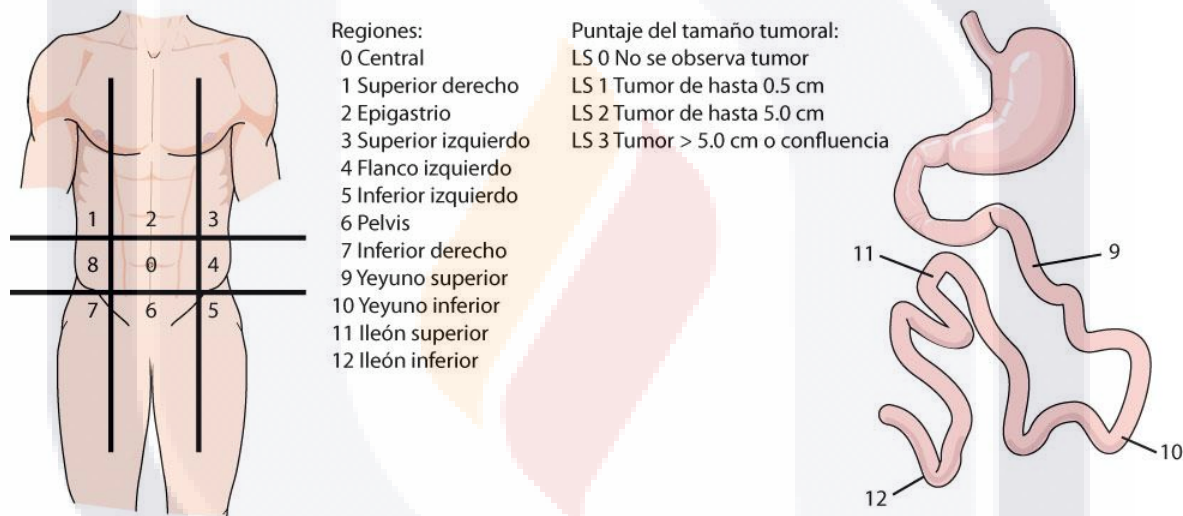


Figura 2. Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) o Clasificación de Sugarbaker Tomado de: Padmanabhan N, Raj Kumar B, Pullampara A, Srinivasan A and Mahajan V. (2015)

El paciente con ICP adecuado, que depende del tipo de tumor, es candidato a la CCR. El HIPEC solo puede planearse después de la CCR completa, es decir sin enfermedad macroscópica o cuando los implantes tumorales miden menos de 3mm. Por eso, al final de los procedimientos de CCR, se establece la CCS. (Imagen 3).^{21,40-45} Con esta evaluación se puede decidir objetivamente que pacientes son candidatos a la CCR + HIPEC y anticipar complicaciones postoperatorias.^{1,4,21}

El estudio intraoperatorio de la resecabilidad tumoral, representa un pilar en la toma de decisiones respecto a si es posible o no, la realización de CCR + HIPEC. Hay 3 elementos

intraoperatorios a considerar: ⁴¹

1.- EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD. Se evalúa mediante el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) o escala de Sugarbaker; predictor del pronóstico y de la morbi-mortalidad postoperatoria. Un ICP elevado es una contraindicación relativa para la CCR + HIPEC, porque se asocia a una morbimortalidad postoperatoria mayor y a un peor pronóstico a largo plazo. ^{21,41}

Se han establecido los puntos de corte para el ICP, dependiendo del tipo de tumor, gracias a varios estudios retrospectivos. Para la CP por cáncer colorrectal, el ICP ideal es entre 16 – 20. En la CP por Cáncer gástrico, el ICP ideal es <10. En el mesotelioma, el ICP debe ser <20. El ICP ideal para el cáncer mucinoso de apéndice cecal, no se ha establecido. En general, es aceptable un ICP de entre 15 – 20 puntos.

2.- RESECABILIDAD DE LA CP MACROSCÓPICA. Para que el tratamiento sea curativo, la CCR debe ser completa a nivel macroscópico, antes de realizar HIPEC. La utilidad del HIPEC se obtiene para el tratamiento de la enfermedad microscópica residual. Después de una CCR incompleta, la supervivencia a 5 años es nula. Por lo tanto, la decisión de realizar el HIPEC se realiza en el transoperatorio. Un ICP elevado (usualmente > 20 puntos), la presencia de invasión de ganglios paraaórticos, la presencia de metástasis hepáticas múltiples o profundas, la presencia de tumor en hilio hepatobiliar, tumor en la inserción del mesenterio o afección masiva del intestino delgado, gran invasión urinaria o vascular se pueden considerar como hallazgos relacionados con irresecabilidad. ^{4, 21,41-45}

3.- ESTIMACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA POSTOPERATORIA. La CCR debe garantizar una calidad de vida satisfactoria; con 3 defecaciones diurnas y una evacuación nocturna, por día como máximo. Esta calidad de vida, depende, de las resecciones necesarias para la CC0. Hay 4 localizaciones estratégicamente determinantes a la hora de calcular la probabilidad de afectar la calidad de vida: A) El Intestino delgado y el riesgo de producir un síndrome intestino corto. B) El estómago: en caso de una gastrectomía subtotal es obligatorio conservar la arteria y vena gástricas izquierdas, que serán los únicos vasos remanetes, después de la antrectomía y omentectomía. Solo excepcionalmente se realizarán gastrectomías totales. C) De cúpulas

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

diafragmáticas será necesario resecar la enfermedad panmural y el cierre, para evitar invasión de cavidades pleurales. No se debe resecar todo el diafragma. D) El triángulo vesical, debe quedar indemne y evitarse las cistectomías totales y reconstrucción urinaria, con sus consecuencias funcionales.

Sólo después de haber evaluado estos tres criterios (extensión de la CP, reseabilidad completa de la CP macroscópica y estimación de la calidad de vida postoperatoria) se puede decidir o no la realización de un tratamiento curativo completo (CCR + HIPEC). Esta decisión puede requerir varias horas de disección, procurando no realizar ninguna maniobra irreversible por si hubiese que dar marcha atrás. En la actualidad, y a pesar de un estudio preoperatorio completo, la CP se considera irresecable, en el intraoperatorio, en el 20% de los pacientes programados para una CCR + HIPEC.^{4, 21,41-45}

CAPÍTULO III. Cirugía citorreductora (CCR)

La cirugía de citorreducción consiste en la destrucción de la carga tumoral macroscópica de la superficie peritoneal y visceral, incluyendo resecciones quirúrgicas multiviscerales, totales o parciales, y peritoneales extensas. Los procedimientos de peritonectomía fueron descritos en 1995 por Sugarbaker. En ellos, se realiza la destrucción con electrofulguración del tumor y/o la resección total o parcial del órgano o superficie peritoneal invadido en profundidad. En su estudio demuestra que entre menor sea la extensión de la CP y entre menor sea su potencial invasor y metastásico; mejores serán los resultados de la CCR. Los procedimientos de peritonectomía son: 1) Omentectomía mayor y esplenectomía, 2) Peritonectomía del cuadrante superior izquierdo, 3) Peritonectomía del cuadrante superior derecho y disección de la cápsula de Glisson, 4) Colectomía y omentectomía menor con disección de la retrocavidad de los epiplones, 5) Peritonectomía pélvica y sigmoidectomía y 6) Antrectomía.^{1-10, 21-39,} Los procedimientos al inicio, se realizaban de manera sistemática. Posteriormente, como resultado de la investigación, fue posible realizar los procedimientos de peritonectomía de Sugarbaker solo en donde se encuentre enfermedad tumoral macroscópica. Solo en los tumores primarios del peritoneo, se recomienda realizar todos los procedimientos de peritonectomía^{4, 21, 28, 41-45}

Es posible realizar citorreducción con energía en tumores nodulares pequeños o placas tumorales pequeñas sobre la superficie gástrica, colónica, intestinal (pared), en los mesenterios o sobre la cápsula de Glisson. Las técnicas más empleadas son la electrocauterización con punta de electrocauterio redonda, lisis por radiofrecuencia o mediante rayo de argón,^{28,39,46} con especial cuidado en vísceras huecas en las cuales existe un riesgo alto de isquemia parietal, perforación inadvertida o fistulización.

Las resecciones multiviscerales son amplias, limitadas por los sitios donde exista enfermedad invadiendo a profundidad. Se debe enfatizar la importancia de las resecciones intestinales conservadoras, por riesgo de síndrome de intestino corto; el cual aumenta con la utilización preoperatoria de quimioterapia sistémica. Las resecciones hepáticas atípicas por metástasis únicas o superficiales, se recomiendan, en algunos casos, para garantizar la citorreducción. Es imprescindible respetar la arteria gástrica izquierda para asegurar vascularidad del muñón

gástrico en caso de antrectomía. ^{39, 46}

Omentectomía mayor y esplenectomía.- Se realiza para liberar el abdomen de un tumor de epiplón mayor de gran volumen conocido como “omental cake”; se realiza también para la exploración de la cara anterior del mesocolon transversal, la cara anterior del páncreas; para manejo de los vasos gastroepiploicos, vasos gástricos cortos; para exploración del hilio esplénico y el bazo; para la movilización libre en sentido anterosuperior de la curvatura mayor del estómago, desde el píloro, hasta la unión gastroesofágica. ³⁹ La omentectomía mayor debe ser reglada, aún con aspecto macroscópico sano, debido a que la infiltración microscópica es frecuente, además entorpecería la dinámica del fármaco en el peritoneo y, en caso de su invasión evidente, su resección favorece una disminución grande de la carga tumoral. La esplenectomía se realiza solo en caso de invasión del órgano o de su hilio, y en su caso, se debe extremar precauciones de no lesionar la cola del páncreas, pues el riesgo de fístulas pancreáticas aumenta con HIPEC ^{4, 21, 28, 41-45}

Manejo del cuadrante superior izquierdo.- Se realiza mediante la separación peritoneal de la vaina aponeurótica del músculo recto anterior ipsilateral, para la denudación de todo el tejido debajo del peritoneo hemidiafragmático izquierdo, exponiendo el músculo diafragmático, la glándula adrenal izquierda, la superficie anterosuperior del páncreas, la cara anterior del mesocolon transversal y la mitad cefálica de la fascia de Gerota. Se debe realizar medialización de la flexura esplénica del colon izquierdo para la exposición completa. En caso de ausencia de enfermedad esplénica, se debe cuidar evitar su decapsulamiento, o su sangrado. En caso de su resección, se debe asegurar la vacunación para *Haemophilus influenzae*, Neumococo y Meningococo. ^{21, 28, 41-45}

Manejo del cuadrante superior derecho y la cápsula de Glisson.- De igual manera, se realiza mediante la separación peritoneal de la vaina aponeurótica posterior del músculo recto anterior ipsilateral, para la denudación de todo el tejido debajo del peritoneo hemidiafragmático derecho, exponiendo la porción desnuda del lóbulo hepático derecho, a partir de donde es posible decapsular el hígado y sus ligamentos falsiforme, redondo y la fisura umbilical. En su porción derecha, el peritoneo se reseca hasta exponer músculo diafragmático, peritoneo del

espacio subhepático derecho (Morrison) hasta la exposición de la fascia de Gerota derecha sobrepuesta al riñón derecho y la glándula suprarrenal derecha. Debe cuidarse no lastimar las ramas anteriores de vasos frénicos derechos en la cúpula diafragmática y la vena cava infrahepática o de lesionar el lóbulo caudado del hígado. En caso de invasión tumoral en músculo o tendón hemidiafragmático, se debe resecar en forma elíptica o la resección de un hemidiafragma, con la reconstrucción del mismo, mediante puntos separados, con pocas o nulas alteraciones respiratorias.⁽³⁹⁾ La disección y peritonectomía del pedículo hepático es de gran dificultad pues se debe cuidar de no lesionar la vía biliar, la vena porta, o la cava, la hepática propia. En el caso de la disección y peritonectomía del lóbulo caudado, se debe extremar precaución de no lesionar la cara anterior o izquierda, de la vena cava inferior retrohepática.^{21, 28,}

41-45

Omentectomía menor, colecistectomía y disección de la transcavidad de los epiploones.-

Se realiza una colecistectomía convencional desde el fondo al cuello, hasta controlar vaso y conducto cístico. Se realiza disección roma mediante tracción – contratracción del tumor, para liberarlo del tejido que cubre las estructuras de la *porta hepatis*, desde la fosa vesicular hacia el duodeno. Ubicando la fisura gastrohepática que separa los segmentos II y IV del hígado, de los segmentos III y I respectivamente, se realiza omentectomía menor, con especial cuidado de no lesionar el lóbulo caudado o su vascularidad, así como a la arteria hepática izquierda cuando ocasionalmente nace de la arteria gástrica izquierda transcurre por el omento menor hasta el hilio hepático. Para la disección de la transcavidad de los epiploones (conocida como Bolsa Omental o Saco menor), se diseña el borde izquierdo del lóbulo caudado del hígado, hasta visualizar la vena cava infrahepática hacia lo profundo, el pilar hemidiafragmático derecho, la disección de las arterias hepática común y la gástrica izquierda con sus ramas cefálica y caudal las cuales deben respetarse para asegurar la vasculatura del estómago. Se debe disecar el tumor a lo largo de la curvatura menor del estómago, en sentido horario, para localizar las ramas de la gástrica izquierda, disecar y cortar las ramas del nervio vago que se dirigen hacia el antro pilórico y localizar y resecar los ganglios del tronco celíaco. En las vagotomías, por la gastroparesia secundaria, se debe realizar una piloroplastia o gastro yeyuno anastomosis para asegurar el vaciamiento gástrico. La disección y peritonectomía de esta región es la más riesgosa y difícil, por la existencia de estructuras vitales grandes, que al ser lesionadas, pueden desencadenar

hemorragias severas o pérdida de la función de alguna de dichas estructuras. La arteria gástrica izquierda lesionada, predispone una gastrectomía total o subtotal; la vena hepática izquierda o la subfrénica inferior, suelen desgarrarse en forma fortuita ante una disección difícil; la vena renal derecha, que transcurre el piso de la transcavidad, puede lesionarse, ante una disección muy profunda.^{21, 28, 39, 41-45}

Peritonectomía Pélvica.- se reseca el peritoneo de pared anterior, exponiendo la cara posterior de los músculos rectos, la cara muscular de la vejiga, el uraco. Los ligamentos redondos del útero se seccionan a su ingreso en el anillo inguinal profundo, se realiza corte de venas ováricas, se disecan y respetan los ureteros, se realiza corte al nivel del tercio medio del colon sigmoides; se identifica y diseca hasta su origen la arteria mesentérica inferior, y si se requiere, se liga; respetando el arco arterial marginal de Drummond. Se realiza resección mesorrectal y de la grasa perirrectal, por debajo de la reflexión peritoneal; se realiza histerectomía radical para la resección de los implantes peritoneales en el saco de Douglas. Se recomienda utilizar una grapadora circular transrectal para la colo-recto anastomosis término terminal mecánica, asegurando su confección con nulos factores de riesgo de complicación, como son la tensión en las líneas de sutura, el sangrado anastomótico, la contaminación.

Antrectomía.- de la misma manera que en otras estructuras intraabdominales fijas, sin movilidad, las invasiones tumorales son complejas de resecar solo mediante peritonectomía, siendo necesaria la resección del órgano, por su tendencia a la invasión por la CP. Durante la misma, debe asegurarse el cierre del muñón duodenal, resecar la lesión 5 cm de borde sano en el estómago, y debe respetarse la arteria gástrica izquierda y sus ramas para asegurar la vascularidad del muñón gástrico.

Está descrito que las resecciones multiviscerales no se asocian con una mayor morbilidad. Sin embargo, se ha comprobado que a mayor número de anastomosis intestinales, aumenta el riesgo de complicaciones.^{28, 36, 45-50}

Restablecimiento de la continuidad gastrointestinal.- Existen ambas escuelas, con estudios clínicos a favor y en contra de cada una. Las dos orientaciones para la reconstrucción

gastrointestinal son, en forma secuencial: A) la resección intestinal, anastomosis y posteriormente HIPEC, contra, B) la resección intestinal, cierre temporal de bocas intestinales anastomóticas, realización de HIPEC, reavivamiento de bordes de bocas anastomóticas y anastomosis intestinal. La técnica puede ser manual o mecánica. Sin embargo, hay una mayor tendencia a la realización de HIPEC y posteriormente anastomosis, por la ventaja teórica de bañar por completo las zonas de sección de los órganos huecos con el fármaco hipertérmico, incluidas las zonas donde las células tumorales pudieran implantarse en el espesor de la sutura si ésta se hubiese realizado antes.²¹

Las siguientes situaciones de restablecimiento de la continuidad gastrointestinal, merecen recomendaciones especiales:

- Tras una gastrectomía parcial, se prefiere la anastomosis gastro yeyunal termino lateral (en omega de Broun) a 40 cm del ángulo de Treitz, con descenso de una sonda nasogástrica hasta el asa aferente para drenar las secreciones biliopancreáticas hasta que remita el íleo y eviar el riesgo de apertura del muñón duodenal. Esta reconstrucción se prefiere a la *Y de Roux* para prevenir lo descrito a continuación.
- Tras una gastrectomía total (muy rara), la continuidad digestiva se restablece por un asa en *Y de Roux* con el paso de una sonda nasoyeyunal hasta el pie del asa biliar para drenar las secreciones biliopancreáticas y evitar así que el muñón duodenal se tense y se abra durante el íleo paralítico prolongado que se asocia a la HIPEC
- Tras una resección rectal, la anastomosis colo o ileorrectal se realiza en la zona media o baja del mediante grapado circular transanal. Si la anastomosis se realiza en la zona media o baja del recto, se efectúa una ileostomía lateral sobre varilla en la fosa ilíaca al fin de la intervención.^{21, 28, 41-45}

La citorreducción favorece en la resección radical de las lesiones macroscópicas y permite, con la adherenciólisis, la disección de los planos de clivaje y la liberación de estructuras fijas; a la exposición de todas las superficies peritoneales al fármaco que se utilizará para la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.⁴⁶

Una vez realizada la citorreducción, se debe calcular el Puntaje Final de Citorreducción (Completeness of Cyto-reduction Score [CC]) (Figura 2), y con ello, puede planearse el HIPEC después de la CCR completa; es decir sin enfermedad macroscópica o cuando los implantes tumorales miden < 3mm.^{1, 4, 21, 28, 41-45} Con esta evaluación se puede decidir objetivamente que pacientes son candidatos a la CCR + HIPEC y anticipar las complicaciones postoperatorias posibles.



CAPÍTULO IV. Quimioterapia intraperitoneal (QIP) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)

La primera terapia intraperitoneal documentada fue realizada por Christopher Warrick, cirujano británico; que administró una combinación de “agua de bristol” y “claret” (un tipo de vino de Bourdeaux) en el peritoneo de una mujer con ascitis refractaria, con el control consecuente. La primera CCR y QIP fue realizada por John Spratt en 1979, con un paciente que presentó *Pseudomixoma peritonei* secundario a un cistoadenoma pancreático; utilizando thiotepa en el periodo intraoperatorio y metrotexate en el periodo postoperatorio temprano. En 1978, Robert Dedrick en el instituto nacional del cáncer de EUA; diseñó el primer modelo farmacocinético del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario; descubrió que las concentraciones del fármaco en peritoneo pueden ser 100 veces mayores que en el torrente sanguíneo, con el mínimo efecto sistémico. Paul H. Sugarbaker consolidó el tratamiento regional combinado de la CP; publicó varios estudios clínicos y al respecto, con un gran impacto en la sobrevida de pacientes con EPM. Actualmente este tratamiento combinado es utilizado en 4 continentes.^{8, 28, 30 -35}

Durante la administración de agentes citotóxicos intraperitoneales, la barrera hemato-peritoneal permite la exposición peritoneal a altas concentraciones del fármaco, con muy poca absorción a la circulación sanguínea y por ende, menor toxicidad sistémica. El alto peso molecular de los agentes quimioterapéuticos también juega un papel fundamental en la farmacodinamia de la QIP, pues favorece a la pobre o nula absorción sanguínea del fármaco, al igual que sus efectos sistémicos. La penetración tisular de la QIP es de 1 – 2 m; por ello el mayor beneficio ocurre en pacientes con un cirugía citorrreductora óptima (CC0); es decir, una carga tumoral de 0 a < 2.5mm de tamaño, es el factor predictivo de supervivencia más importante. Los principales fármacos citotóxicos utilizados con el HIPEC, se resumen en la tabla 1. La quimioterapia ideal para la administración intraperitoneal debe:^{28, 43 – 46}

1. Contar con actividad citotóxica demostrada contra el tumor específico a tratar.
2. Su acción farmacológica debe ser independiente al ciclo celular.
3. Tener un peso molecular alto que asegure su permanencia en la cavidad abdominal.
4. Ser independiente al hígado en su activación y metabolismo; ni debe ser hepatotóxico.

- Conciderarse como un fármaco seguro, es decir, que alcance niveles bajos en sangre o causar la menor toxicidad.

La administración de QIP perioperatoria, puede ser en un tipo HIPEC con o sin quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (EPIC – *Early postoperative intraperitoneal chemotherapy*).

Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (EPIC)

Se administra en condiciones normotérmicas, desde el día postoperatorio 1 al 5to. Su uso es cada vez menor. La literatura menciona que EPIC no ha demostrado ningún efecto benéfico en la supervivencia, pero si se ha asociado a un incremento en el riesgo de complicaciones postoperatorias y mayor toxicidad.^{28, 40, 41, 42}

Tabla 1. Principales fármacos citotóxicos utilizados con la HIPEC. Modificado de: Vázquez W, González L, García JL and González S. *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignant disease. Clinical Translational Oncology. 2010;12:794-804*

Tumor	Fármaco	PM (Da)	DIP (mg/m ²)	Penetración del fármaco	Potenciación térmica
Adenocarcinoma digestivo.	Mitomicina-C	334.3	35	2 mm	+
	Oxaliplatino	397.3	460	1-2 mm	+
	Docetaxel	861.9	40 – 156	-	+
	5-Flouracilo.	130.1	650	0.2 mm	-
Tumor ovárico epitelial / adenocarcinoma peritoneal primario / sarcomatosis	Cisplatino	300.1	90 – 120	1 – 3 mm	+
	Carboplatino	371.3	350-800	0.5 mm	+
	Adriamicina	543.5	60-75	6 células	+

PM, Peso molecular; DIP, dosis intraperitoneal

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC- *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*)

Existe un base farmacocinética de la utilización de la HIPEC en la CP: Con la utilización de fármacos de peso molecular elevado, el movimiento de las moléculas desde el interior de la cavidad peritoneal hacia el espacio intravascular es más lento que su aclaramiento, de manera que se logran concentraciones locales elevadas del fármaco con mínimos efectos sistémicos;

asociado a los efectos deletéreos de la hipertermia en las células tumorales y a la mejora del microambiente intraperitoneal para la acción del fármaco: ^{4, 43 – 46, 50}

- Por el calor los implantes tumorales alcanzan un microambiente con pH y PO₂ bajos, que vuelve a las células neoplásicas más sensibles a los cambios de temperatura.
- La hipertermia incrementa la penetración de la quimioterapia de 2 a 4 mm.
- El calor incrementa la citotoxicidad de los fármacos.

Al término de la CCR, se prepara la cavidad abdominal para la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con catéteres aferentes y eferentes, conectados a un sistema de perfusión y drenaje asociado a un intercambiador de calor y mediante la colocación estratégica de termómetros. Se recomiendan uno intraesofágico, y otro en cada cuadrante de la cavidad abdominal. A la hora de la HIPEC, el anestesiólogo, debe mantener una temperatura intraesofágica debajo de 38 ° C y se debe alcanzar una temperatura intraperitoneal sostenida de entre 41 – 43° C; evitando llegar a la hipertermia sistémica con una temperatura central mayor a 41° C. Para la administración se puede realizar la técnica abierta, conocida como técnica del Coliseo (Imagen 4), o la técnica cerrada (Imagen 5). El objetivo es el de mantener una temperatura uniforme de 43° C en el interior de la cavidad abdominal creando un ambiente con ventajas, por que las células malignas son más sensibles al calor que las células normales. ^{1, 4, 21,28,45}

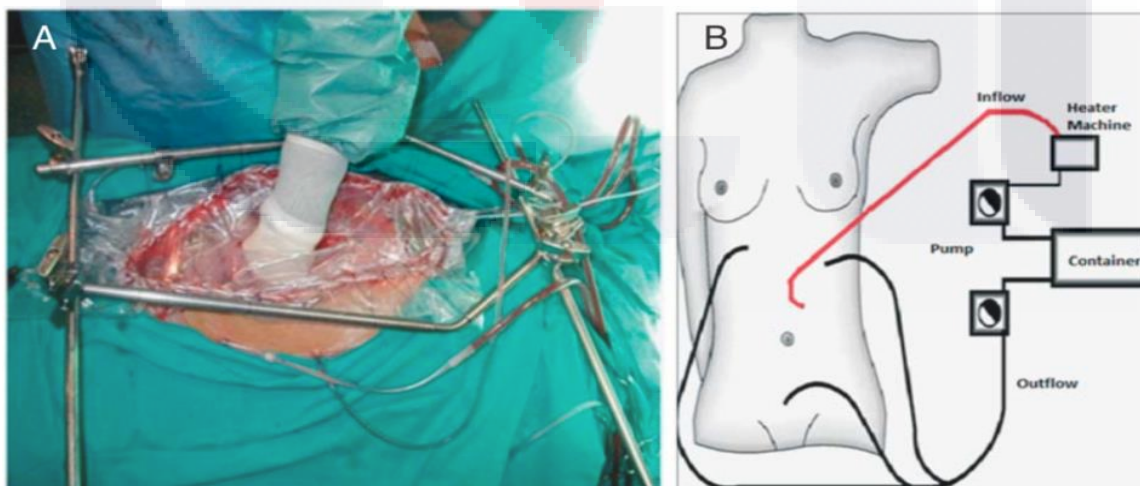


Figura 3. HIPEC. A.- Abdomen preparado mediante la técnica abierta (Coliseo), para la administración de la HIPEC. B.- Esquema que muestra la colocación de los catéteres aferentes, catéteres eferentes de la HIPEC y el sistema perfusor e intercambiador térmico utilizado. Tomado y modificado de: Vásquez W, González L, García JL and González S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignant disease. *Clinical Translational Oncology*. 2010;12:794-804.

CAPÍTULO V. Morbi – mortalidad y resultados de la CCR & HIPEC

Antiguamente, las estrategias terapéuticas para pacientes con CP resultaban inútiles, puramente paliativas, con resecciones localizadas y recurrencias locales rápidas por el tumor. La media de supervivencia de pacientes con CP, sin tratamiento, es entre 3 – 6 meses.^{28,46} Cabe destacar que, en presencia de CP pero sin enfermedad a distancia, la EPM es considerada una enfermedad locorregional, y hasta el 20% de estos pacientes padecen una enfermedad localizada a la cavidad abdominal.^{2,4} Se ha probado el tratamiento intraperitoneal individual quimioterapéutico, en la CP, con poca o nula efectividad. La quimioterapia sistémica exclusiva, en las CP de origen digestivo, permite una supervivencia global menor al 5% a los 5 años.²¹ De igual manera, los procedimientos quirúrgicos por sí solos, no tienen utilidad por la recurrencia local rápida; además, los procedimientos de peritonectomía descritos por Sugarbaker, sin quimioterapia intraperitoneal, conllevan una morbilidad del 37% y una mortalidad del 2%.³⁹

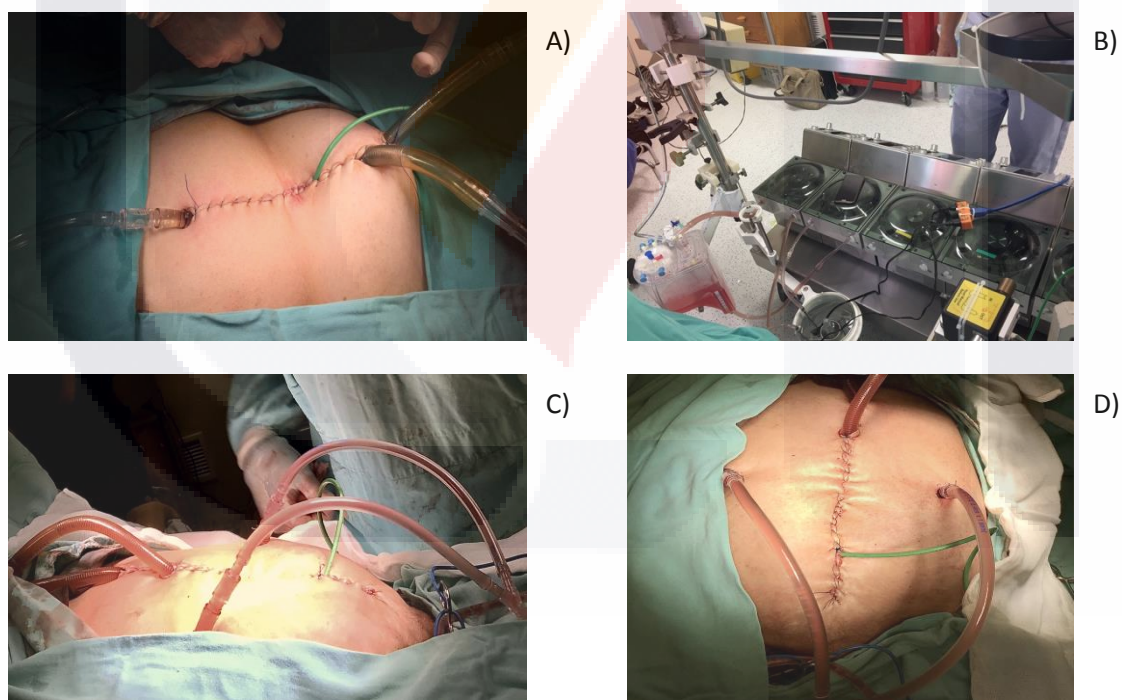


Figura 4. Fotografías de CCR + HIPEC con técnica cerrada, realizados en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo. A) HIPEC con técnica cerrada; cánulas aferentes, eferentes y termómetro intracorpóreo colocados a través de la herida. B) Circuito Bomba de circulación extracorpórea, utilizado para perfusión de quimioterapia. C y D) HIPEC con técnica cerrada; canulas aferentes y termómetro intracorpóreo colocados a través de la herida; canulas eferentes exteriorizadas por contraapertura, vista lateral y anteroposterior, respectivamente.

Solo cuando se utiliza el tratamiento combinado de Cirugía Citorreductora y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (CCR + HIPEC), en pacientes seleccionados, existe beneficio.^{39,45} La terapia combinada descrita por Sugarbaker ha mejorado la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con CP, con la trascendental implicación de un personal altamente especializado, infraestructura y apoyo tecnológico en los resultados.

Sugarbaker menciona una citorreducción completa en 89% de 356 pacientes con carcinoma mucinoso apendicular y 2% de mortalidad. Entre las morbilidades, las mas frecuentes son sepsis (17%) y anemia (14%). Las causas más comunes de una nueva cirugía son: fístula enterocutáneas (3.3%), fuga de la anastomosis (2.2%) y hemorragia (2%).^{1, 10,45,49} Los estudios más conocidos han demostrado una mejora en la sobrevida en pacientes con carcinoma mucinoso de apéndice sometidos a tratamiento combinado, siendo hasta de cinco años. En 1999, Sugarbaker y Chang⁴ demostraron una supervivencia del 80% en 250 pacientes con CCR óptima. Mansfield^{4, 25} señaló una supervivencia del 75% y Witkamp^{4, 26} un 81% a 3 años.

Con relación al cáncer colorrectal, Glehen y Sugarbaker^{4, 27,45,55} recolectaron datos de 333 pacientes de diferentes instituciones, donde la supervivencia fue de 31%. Zoetmulder et al^{4, 17} en Ámsterdam, reportan 16% de supervivencia para los pacientes tratados con quimioterapia sistémica vs. 43% en el grupo que recibió CCR y HIPEC.¹⁷ Otras descripciones conocidas al respecto las hizo Verwaal et al^(4, 11) en el 2003, donde realizaron un estudio aleatorizado de comparación en carcinomatosis de cáncer colorrectal, y se reportó una sobrevida media de 23 meses en pacientes sometidos a CCR + HIPEC frente a 12.6 meses en pacientes tratados con quimioterapia sistémica. Elias et al,^{4, 12} en el 2009, reportaron 24 meses de sobrevida para el manejo sistémico frente a 62.7 meses con la CCR + HIPEC.

A nivel nacional ha quedado demostrado. En un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, en México, de enero de 2007 a enero de 2012, se sometieron al procedimiento 39 pacientes; de ellos, 19 sufrieron complicaciones; ocurrieron 2 defunciones. La supervivencia global fue de 28 meses y había una relación proporcional al ICP, siendo mayor en pacientes con un ICP < 21. El promedio del periodo libre de enfermedad fue de 10 meses. En el seguimiento en

enero de 2012, el 49% (19 casos) estaban vivos y sin evidencia de enfermedad, 13 casos (33%) se encontraban con actividad tumoral; 4 casos (10%), perdidos sin actividad tumoral en su última visita, y 3 pacientes (8%) habían muerto sin actividad tumoral. Con una morbilidad del 43% y mortalidad del 5%.

De manera global, la quimioterapia sistémica en CP de origen digestivo ofrece una sobrevida del 5% a 5 años; mientras que un tratamiento combinado de CCR Completa y HIPEC ha permitido obtener una mejora evidente de la supervivencia global oscilando del 30 al 80% a los 5 años, dependiendo del origen de la CP. Estos resultados se pueden lograr solamente si se cumplen las indicaciones precisas y con una selección rigurosa de los pacientes, así como con una preparación preoperatoria y una técnica adecuada. Este modalidad terapéutica permite lograr una curación de la enfermedad peritoneal en casi dos tercios de los casos.⁵¹

Sin embargo, la técnica combinada de CCR + HIPEC, también descrita por Sugarbaker, no se ha popularizado globalmente, debido a que es un procedimiento complejo con resecciones multiviscerales extensas, frecuentemente con más de dos anastomosis, QIP en altas concentraciones, tiempos quirúrgicos largos, acentuación de los desequilibrios hidroelectrolíticos por la hipertermia; favoreciendo elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. La literatura señala una morbilidad de la terapia combinada (CR + HIPEC) de entre el 31 y el 65% y una mortalidad de 0 al 19%.^{4, 13, 51}

Las complicaciones quirúrgicas específicas representan el 30%; están atribuidas a la presencia de cirugías previas, al tiempo quirúrgico, el número de procedimientos de peritonectomía, de reresecciones orgánicas y al número de anastomosis intestinales realizadas. En promedio, en el 10 % de estos pacientes es necesaria una re intervención quirúrgica.^{2,6} Jacquet y colaboradores describen que la mortalidad es independiente al procedimiento quirúrgico y el agente citotóxico utilizado; describe que se relaciona con la edad avanzada, las comorbilidades, la mala selección del paciente y la mayor temperatura intraperitoneal transoperatoria (> 43° C).⁵ En la tabla 2 se puede apreciar que las principales causas de morbilidad quirúrgica son la perforación intestinal, la fuga de anastomosis intestinal o la dehiscencia de anastomosis.⁴

Las dehiscencias anastomóticas y fugas anastomóticas representan una complicación quirúrgica

grave del procedimiento de CCR y HIPEC debido a la morbilidad asociada del 70% que conllevan y al aumento de la mortalidad. Los factores de riesgo para las complicaciones intestinales aumentan debido a la magnitud del trauma quirúrgico; a la magnitud de la resección orgánica y peritonectomía; al efecto tóxico locorregional de la quimioterapia; al daño térmico; a la agresividad biológica propia de la estirpe tumoral.^{2,7} Otros autores, han descrito que existe la evidencia de la deficiencia en la cicatrización de las anastomosis intestinales posterior a la administración intraperitoneal de quimioterapia e hipertermia.^{18-20,55-58}

Tabla 1. Tasas de morbi - mortalidad global después de la CCR + HIPEC. Tomado de: H.N. López-Basave et al Cir Gen. 2014; 36(3):138-144.

Estudio	Pacientes, n	PSM	Muerte, %	Morbilidad mayor	Morbilidad	Complicaciones más comunes		
						1. ^a	2. ^a	3. ^a
Jacquet et al ¹⁶ , 1996	60		5	—				
Glehen et al ¹⁷ , 2003	216	Mixto	3.2	30.5	—	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Hemáticas	Íleo prolongado
Kusamura et al ¹⁸ , 2006	209	Mixto	0.9	—	30.5	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Sangrado	Septicemia
Smeenk et al ¹⁹ , 2006	103	PMP	11	54	—	Infección	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Cardiopulmonares
Gusani et al ¹¹ , 2008	124	Mixto	1.6	56.5	54	Reoperación	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Septicemia
Sugarbaker et al ¹⁴ , 2006	356	PMP	2.0	74.2	56.5	Hemáticas	Gastrointestinales	Cardiovasculares
Yan et al ¹⁷ , 2007	70		3.0	41	74.2	Sangrado	Insuficiencia respiratoria	Intestino perforado/ anastomosis fuga
Elias et al ²⁴ , 2007	106	Mixto	4	—	41	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Infección pulmonar	Hemáticas
Levine et al ²⁵ , 2007	501	Mixto	4.3	43.1	—	—	—	—
Verwaal et al ²³ , 2004	102	Mixto	7.8	65	43.1	Intestino perforado/ anastomosis fuga	Infección	Hemáticas
Stewart et al ¹⁰	110	Mixto	5	—				
López Basave ¹¹ , 2011	24	Mixto	0	37		Apertura diafragmática	Sangrado	Fístula, neumonía, insuficiencia renal

CRC: cáncer colorrectal; PM: mesotelioma peritoneal; PMP: pseudomixoma peritoneal; PSM: malignidad peritoneal.

En la 5th Junta de Malignidades en la Superficie Peritoneal (*The 5th peritoneal surface malignancy workshop*, Milán 2006.) se establece que el sistema de la NCI conocido como: sistema CTCAE (*CTCAE - Common terminology criteria for adverse events*), es el más apropiado para clasificar las complicaciones asociadas a la CCR + HIPEC, a nivel mundial, con el fin de mejorar los estudios de investigación asociados a su morbilidad. Una categoría CTCAE I y II corresponden a complicaciones leves; mientras que las categorías CTCAE III y IV, corresponden a complicaciones severas y finalmente, un CTCAE V representa la muerte debida a una complicación.^{28, 47, 48}

A pesar de la complejidad del procedimiento y la alta morbilidad, el beneficio recibido es mayor que con la mejor terapia sistémica; como demostraron Franko et al, con sobrevida de 34.7 meses

para la CRS + HIPEC frente a 16.8 meses en el grupo de quimioterapia sistémica. La literatura señala una morbilidad de la terapia combinada (CR + HIPEC) de entre el 31 y el 65% y una mortalidad de 0 al 19%.^{4, 13} En centros de referencia internacional, se reporta una morbilidad severa (grados CTCAE III y IV) en el 12 – 52% de los casos ; siendo las complicaciones intraabdominales más comunes la perforación intestinal, la fuga anastomótica, dehiscencia de anastomosis, fístulas intestinales y abscesos. Las complicaciones extraabdominales más comunes son las infecciones intrahospitalarias, la trombosis venosa periférica o la tromboembolia pulmonar y la falla renal. Las tasas de reoperación oscilan entre 0 – 23 %; la toxicidad hematológica entre el 0 – 28%. La mortalidad asociada al procedimiento combinado, oscila entre 1 – 6%.^{28, 49 - 55} La calidad de vida a corto plazo, será determinada por la morbilidad. Mc Qellon describe que la calidad de vida empeora, de manera transitoria, inmediatamente después de CCR + HIPEC y que la habilidad para la realización de las actividades de la vida diaria y la sensación de bienestar regresa en 3 a 12 meses. Cerca del 74% de los pacientes, regresa al 50% de sus actividades durante el primer año de la cirugía; el 94% a los 3 años, sin limitaciones en actividades moderadamente intensas.^{7, 28, 50-55, 65-70}

Está demostrado el beneficio en la sobrevida de pacientes muy seleccionados con CP, sometidos a CCR + HIPEC. Dicha técnica ha permitido obtener una mejora evidente de la supervivencia global, con resultados que oscilan del 30 al 80% a los 5 años, dependiendo del origen de la CP.^{21, 60}

CAPÍTULO VI. Las anastomosis intestinales (AI). Fugas y dehiscencia de las anastomosis intestinales en condiciones esperadas y en CCR + HIPEC

Una anastomosis es la conexión quirúrgica entre dos estructuras, por lo general, se realiza entre conductos; ya sean con vasos sanguíneos, asas intestinales, vísceras sólidas con conductos, como el Páncreas.⁶¹ Las AI, de manera general, se han realizado exitosamente en el mundo de la cirugía, desde hace más de un siglo; se han utilizado una amplia gama de materiales, técnicas y dispositivos, para su realización.⁶²

Existen factores relacionados con la cicatrización de una AI:

1. Condiciones sistémicas del paciente (edad, nutrición, comorbilidades y los medicamentos de uso común, presencia de sepsis abdominal o sistémica; hipoxia; choque hipovolémico; gravedad al momento de la confección de la AI)
2. Experiencia del cirujano en cuanto a la técnica quirúrgica: que abarca desde el material utilizado, una AI sin tensión, una adecuada fusión o aposición de los bordes anastomóticos, una sutura con técnica invaginante de los bordes.
3. Condiciones locales del paciente: sepsis abdominal, la ausencia de una cavidad abdominal contaminada, la adecuada oxigenación, vascularidad y vitalidad de las bocas anastomóticas.^{63,65}

Existen alteraciones microcirculatorias en la pared intestinal inducidas por la sutura; lo cual puede culminar en necrosis de la boca anastomótica y fuga; a pesar de la epitelización iniciada al coaptar los bordes anastomóticos. La fuerza tensil de la anastomosis es baja, debido a una disminución en el contenido de colágeno y a los cambios en su composición, propios de la cicatrización normal, durante los días 2do al 7mo del periodo postquirúrgico. El periodo crítico de la fuerza tensil en una AI es el día 5to postoperatorio, con su progresivo aumento. Durante el periodo crítico de la anastomosis, la fuerza tensil de la sutura es quién determina la estabilidad e integridad de la anastomosis. Es aquí dónde se cae en el dilema del uso de sutura en las anastomosis: mantiene los bordes anastomóticos unidos, ofreciendo integridad y estabilidad; pero al mismo tiempo causa inflamación local, transgresión en la microcirculación, con lo que puede intervenir en la génesis de complicaciones anastomóticas.^{65, 66}

Las fugas anastomóticas, es una de las complicaciones más importantes de la cirugía

gastrointestinal. ^{68,69} Se ha reportado un riesgo de fuga anastomótica, de manera general, del 1 - 16 % dependiendo el segmento intestinal. La incidencia de Fuga anastomótica persiste con una elevada mortalidad en el 10-20% de los casos, además de necesidad de una segunda cirugía, con el aumento consecuente de las tasas de complicaciones y hospitalización prolongada. ^{67 - 70} Las fugas en las anastomosis intestinal y de colon, representan una complicación importante y frecuente en la cirugía colorrectal, por estar en estrecha relación con numerosas complicaciones y con un 25 a 37% de los casos de muerte asociada a dicha intervención. ^{19,20} La Dehiscencia anastomótica es más frecuente en las anastomosis colónica que en las de origen en intestino delgado ⁵⁸ con una incidencia del 4 – 30% de los casos. ^{59, 70}

Las complicaciones quirúrgicas específicas de la terapia combinada (CCR + HIPEC) en la CP son del 30%; las principales causas de morbilidad quirúrgica son la perforación intestinal, la fuga de anastomosis intestinal o la dehiscencia de anastomosis. ^{2,4,5,6} Representan una complicación quirúrgica grave del procedimiento de CCR + HIPEC debido a la morbilidad asociada del 70% y al aumento de la mortalidad. Los factores de riesgo para las complicaciones intestinales, comentados con anterioridad, aumentan debido al efecto tóxico locorregional de la quimioterapia, al daño térmico y a la agresividad biológica propia de la estirpe tumoral. ^{2,7, 60} Otros autores, han demostrado la evidencia de la deficiencia en la cicatrización de las anastomosis colonica posterior a la administración postoperatoria inmediata de quimioterapia intraperitoneal. ¹⁸⁻²⁰ Los defectos en la cicatrización de las anastomosis intestinales, asociado al uso de quimioterapia intraperitoneal, se relacionan con un aumento en la estancia intrahospitalaria y la mortalidad perioperatoria casi dos veces. ²⁰ La respuesta inflamatoria localizada en los sitios de anastomosis intestinal, no afecta a la síntesis de colágena en el colon ileso, donde la barrera biológica está intacta. Ante dicha observación, han derivado investigaciones que sugieren que al confeccionar una barrera artificial con adhesivos o selladores tisulares; que bloquee el contacto entre la anastomosis y los procesos patogénicos e inflamatorios ocurridos en la cavidad peritoneal, puede disminuir el efecto nocivo de la inflamación, y con ello, puede reducirse o evitarse la fuga anastomótica ⁷⁰

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

Pregunta de investigación

¿Cuál es la experiencia de la cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica por carcinomatosis peritoneal en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo desde el año 2010 hasta el año 2019?

JUSTIFICACIÓN

Ya que el beneficio en la supervivencia y calidad de vida de la CCR + HIPEC ha quedado demostrado y debido a que dicha intervención es una causa importante de morbilidad y mortalidad; conocer la enfermedad, los fundamentos del tratamiento y sus potenciales complicaciones, así como esclarecer los criterios de selección de pacientes candidatos, puede representar una ventaja en el pronóstico para pacientes los sometidos a CCR + HIPEC en nuestro hospital.

OBJETIVO

Describir la experiencia en la cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica por carcinomatosis peritoneal en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo desde el año 2010 hasta el año 2019.

MATERIALES Y MÉTODOS

-TIPO DE ESTUDIO: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal, programados para cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, desde el año 2010 hasta el año 2019.

-SUJETOS DE ESTUDIO: Pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal, programados para cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el centenario hospital Miguel Hidalgo, desde el año 2010 hasta el año 2019.

-MÉTODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA: No probabilístico.

-CRITERIOS DE INCLUSIÓN: Pacientes del centenario hospital Miguel Hidalgo con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal, programados para cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, desde el año 2010 hasta el año 2019.

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: Pacientes con diagnóstico de Carcinomatosis peritoneal no candidatos a cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, desde el año 2010 hasta el año 2019.

PROCEDIMIENTOS: Se recopilan expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal, programados para cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, desde el año 2010 hasta el año 2019. Se revisaron las características clínicas de los pacientes sometidos al procedimiento combinado mediante las siguientes variables: edad, sexo, enfermedades concomitantes, toxicomanías, Índice de masa corporal, origen del tumor primario, tratamiento oncológico previo, sangrado transoperatorio, necesidad de manejo en unidad de terapia intensiva, realización de anastomosis intestinal, tipo de fármaco quimioterapéutico intraperitoneal utilizado, complicaciones y el estado actual.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas, se emplean medidas de tendencia central o dispersión (mediana, rangos y moda), para las variables cualitativas se emplearán frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Desde el año 2010 hasta el año 2019 resultaron 35 pacientes de la búsqueda en el archivo clínico del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con el diagnóstico de “Carcinomatosis Peritoneal (CP)”. Solo 18 pacientes (51%) fueron candidatos para programación electiva de CCR y HIPEC. El resto no fue candidato por enfermedad voluminosa o sistémica, evidenciado por clínica o imagen.

De los dieciocho enfermos, el 88% es del sexo femenino. La mediana de edad fue de 55 años. Solo 9 padecen enfermedades concomitantes crónico degenerativas de forma controlada. En la tabla 3, se resumen las variables generales de los pacientes.

Tabla 3. Características generales de los pacientes estudiados.		
Edad	Me = 55 años Rango 25 – 73 años	77% > 50 años.
Sexo	M: 16 (88%) H: 2 (12%)	
Toxicomanías	6 (33.3%)	Tabaquismo, alcoholismo.
Enfermedades concomitantes	9 (50%)	DM2, HAS, Hipotiroidismo, EPOC.
Índice de Masa Corporal (IMC)	IMC < 18: (1) 5% 18 – 25: (9) 50% >25: (8) 45%	
ECOG	≤ 1 ≥ 2	16 (89%) 2 (11%)
Me, mediana; M, Mujeres; H, Hombres; DM2, Diabetes Mellitus tipo 2; HAS, Hipertensión arterial sistémica; EPOC, Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IMC, Índice de masa corporal; ECOG, Eastern cooperative oncology group scale.		

El 72 % de los pacientes presentaron un tumor ovárico, como etiología. La Figura 5 reporta el origen del tumor primario. Previo a la realización de la CCR & HIPEC, el 88% de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico oncológico y 77% de los pacientes quimioterapia de inducción, como lo refleja la tabla 4.

De los 18 pacientes programados para CCR y HIPEC, se evidenció durante el período transoperatorio, que 2 pacientes ya no fueron candidatos a HIPEC; uno por presencia de metástasis hepáticas irresecables y en el otro, por presencia de un ICP mayor a 21. El índice de carcinomatosis peritoneal (Figura 6) fue < 15 puntos en 12 (66.6%) pacientes, entre 16 – 20 puntos en 1 (5.5%) paciente, mayor a 21 puntos en 2 (11.1%) pacientes y no se especifica el ICP en 3 (16.6%) de los pacientes.

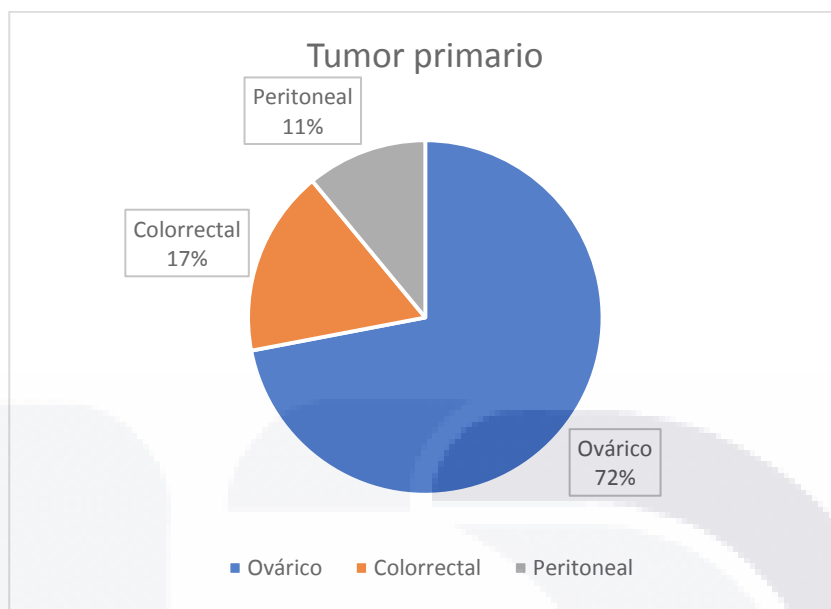


Figura 5. Histología del tumor primario.

#	Quirúrgico	Quimioterapia	Radioterapia
1	LAPE, SOB y omentectomía	Cisplatino / Paclitaxel / Bevacizumab	X
2	Rutina de ovario	Carboplatino / Paclitaxel / Bevacizumab	X
3	LAPE + transversectomía y colo-colo anastomosis	Ácido Fólnico / Fluorouracilo / Oxaliplatino	X
4	LAPE + SOB + biopsia de epiplón // Rutina de ovario y disección ganglionar linfática	Paclitaxel / Carboplatino // Ciclofosfamida / Carboplatino.	X
5	Drenaje de absceso + biopsia // Hemicolectomía derecha y resección tumoral retroperitoneal	Oxaliplatino / Capecitabina	X
6	X	X	X
7	Hemicolectomía con ileo-transverso anastomosis + omentectomía	Capecitabina / Oxaliplatino / Bevacizumab	X
8	Cesárea y biopsia	Paclitaxel	X
9	LAPE + HTA + SOB + apendicectomía	Paclitaxel / Carboplatino	X
10	HTA + SOB + omentectomía	Paclitaxel / Carboplatino	X
11	LAPE + omentectomía // HTA	Carboplatino / Paclitaxel // Cisplatino	X
12	LAPE + omentectomía + SOB	N/E	X
13	LAPE + rutina de ovario	N/E	X
14	1) 17/08/2016: LAPE + SOB + apendicectomía + omentectomía +	2017: Carboplatino / Paclitaxel. 2018: Carboplatino /	X

	biopsia peritoneal y hepática. 2) 15/05/2018: LAPE + HTA + linfadenectomía pélvica derecha + linfadenectomía inguinal derecha.	Adriamicina	
15	05/10/2017: LAPE + HTA + SOB + apendicectomía + colecistectomía	2018: Carboplatino / Paclitaxel.	X
16	07/10/2015: LAPE + HTA + SOB + omentectomía. 13/12/2016: LAPE + biopsia.	2016: Carboplatino / Paclitaxel. 2017: Carboplatino / Gemcitabina. 2019: Carboplatino / Paclitaxel.	X
17	01/06/2016: HTA + SOB, citorreducción subóptima	2016: Carboplatino / Paclitaxel.	X
18	X	X	X

LAPE, Laparotomía exploradora; HTA, Histerectomía; SOB, Salpingooforectomía bilateral.

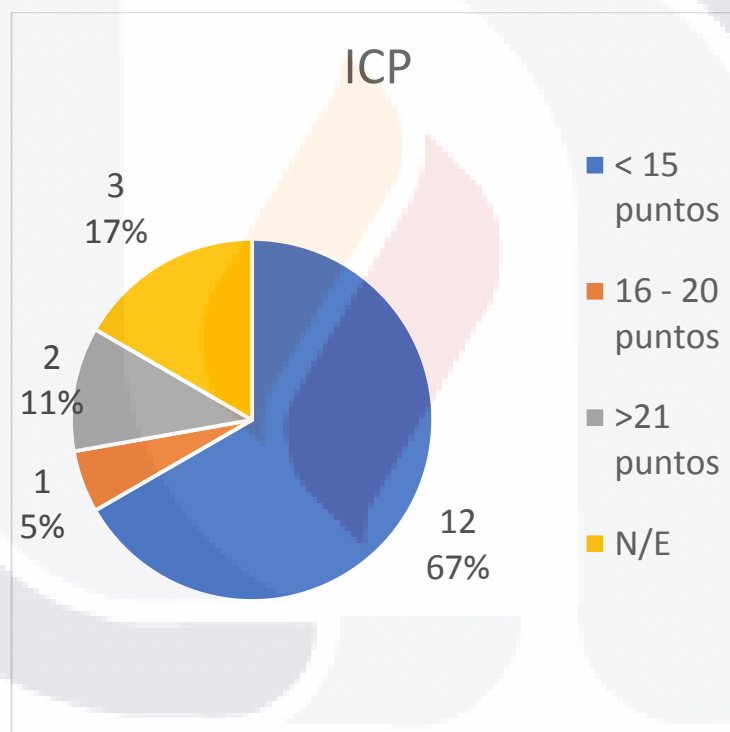


Figura 6. Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) en el CHMH

La mediana del sangrado transoperatorio fue de 500 ml con un rango 50 – 2950 ml; como se aprecia en la Figura 7.

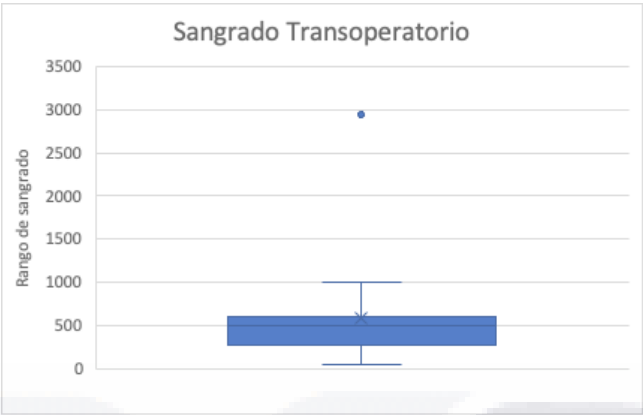


Figura 7. Sangrado transoperatorio. La figura previa expresa un rango de hemorragia de entre 50 – 2950ml y una mediana de 500ml; en los pacientes sometidos a CCR + HIPEC.

Solo 6 (33.3%) pacientes fueron candidatos a manejo en Unidad de Terapia Intensiva. Se realiza anastomosis intestinal en 8 casos. Los principales fármacos utilizados en la quimioterapia intraperitoneal se reflejan en la figura 7.

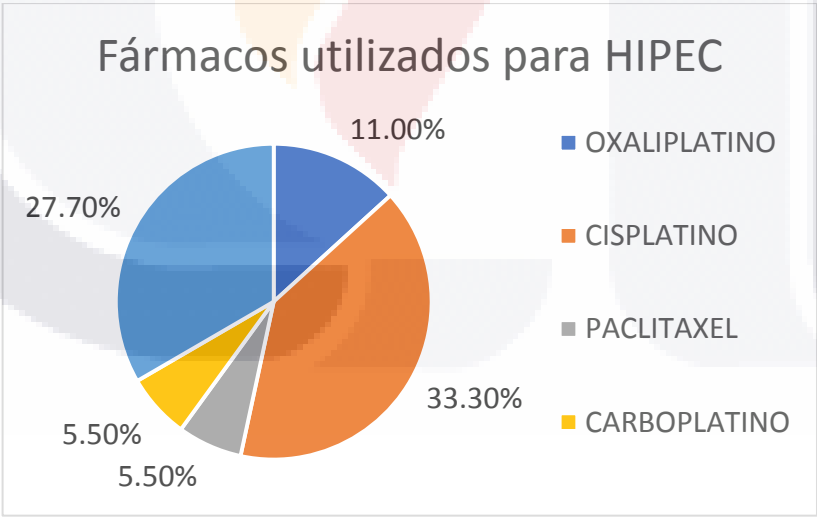


Figura 8. Fármacos utilizados para HIPEC en el CHMH.

De 18 pacientes, 7 (38%) sufrieron complicaciones secundarias a la terapia combinada; las cuales se expresan en la tabla 5.

Tabla 5. Complicaciones.

Complicación	# (%)	Observación
Apertura diafragmática	1 (5.5)	
Perforación intestinal con o sin necrosis	4 (22.2)	
Falla renal	3 (16.6)	1 caso con dependencia a hemodiálisis
Choque Hipovolémico	2 (11.1)	
Toxicidad hematológica	3 (16.6)	Trombocitopenia
Defunción relacionada al HIPEC	3 (16.6)	Defunciones totales: 4. Solo 3, relacionadas a CCR + HIPEC.
Reintervención	4 (22.2)	Por perforación intestinal.

En total 4 pacientes sometidos a CCR + HIPEC murieron; de los cuales, 2 finaron de causas relacionadas al HIPEC durante la hospitalización; una debido a isquemia mesentérica masiva y la otra a tromboembolia pulmonar. Las otras muertes se dieron posterior al alta; una, relacionada al directamente al procedimiento, por sepsis abdominal secundaria a perforación intestinal, y la otra defunción un año después de su egreso, sin evidencia de enfermedad, por cuadro de obstrucción intestinal adherencial y la decisión familiar de no someter a nueva cirugía al enfermo. Las re intervenciones quirúrgicas se dieron en pacientes con perforación intestinal.

Durante el seguimiento a un año; 7 pacientes se encontraron vivos con evidencia de enfermedad, tratados en forma paliativa; 4 pacientes se encontraron vivos sin evidencia de enfermedad; 4 pacientes murieron y 3 pacientes perdieron seguimiento; de ellos 2 presentaron evidencia enfermedad en su última consulta (Tabla 6).

Tabla 6. Seguimiento.

	n (%)	Observación
Vivos con enfermedad	7 (39)	Tratamiento paliativo
Vivos sin enfermedad	4 (22)	En vigilancia
Muertes	4 (22)	Causas de muerte relacionadas al procedimiento: Tromboembolia pulmonar, sepsis abdominal por perforación, isquemia mesentérica. Muerte no relacionada al procedimiento: obstrucción intestinal y no aceptación de tratamiento quirúrgico urgente.
Pérdida Seguimiento	3 (17)	2 pacientes con evidencia de enfermedad irresecable
Nueva CCR + HIPEC	1 (5)	5 años después de primera intervención.
Supervivencia (Seguimiento en meses)	Me = 4 meses	Rango 1 – 56 meses

DISCUSIÓN

La carcinomatosis peritoneal, considerada hace 30 años una enfermedad mortal, terminal, a pesar de encontrarse en el 20% de los casos localizada al peritoneo. Los tratamientos oncológicos convencionales son inútiles; por lo que en algunos hospitales continúan siendo paliativos, a pesar de la evidencia de no ser una condición terminal sin opción terapéutica.^{1,4,28} Esta demostrada la utilidad de la terapia combinada realizada en manos experimentadas, con la infraestructura correcta, en el paciente correcto, sin restricciones. Un tratamiento combinado de CCR Completa y HIPEC ha permitido obtener una mejora evidente de la supervivencia global oscilando del 30 al 80% a los 5 años, y permite lograr una curación de la enfermedad peritoneal en casi dos tercios de los casos.²¹ Sin embargo, trata de un tratamiento oncológico agresivo, con alta morbilidad y mortalidad, una curva de aprendizaje de hasta 130 procedimientos por cirujano y la necesidad de recursos médicos, quirúrgicos y económicos sin restricción. Existen una gran variedad de estudios que sugieren que las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a la CCR y HIPEC, son similares a las reportadas en otras cirugías mayores para resecar tumores malignos intraabdominales. La correcta selección del paciente, la identificación de los factores de riesgo de complicación, como de las características tumorales asociadas a un aumento en el riesgo de complicaciones postoperatorias severas es importante, por que las complicaciones tienen un impacto negativo directo en la calidad de vida; pueden retardar otro tratamiento oncológico y estar asociadas, finalmente, con recurrencias tempranas después de la CCR y HIPEC.

Newton y colaboradores demuestran en su metaanálisis⁷¹ que en una gran variedad de estudios de CCR y HIPEC, por una gran variedad de tumores, las tasas globales de complicaciones severas asociadas al procedimiento (Grados III o IV) oscilan entre 22 – 34% y la mortalidad global oscila entre 0.8 – 4%. En pacientes con tumores primarios de peritoneo, la mortalidad de la CCR y HIPEC oscila entre el 2 – 4%; en tumores gástricos la mortalidad oscila entre 3.9 – 6.5% y en el cáncer ovárico la mortalidad se aproxima al 0.8% de los casos. Las diferencias en las tasas de morbilidad y mortalidad del cáncer gástrico sometido a CCR y HIPEC, en comparación con los demás tipos de tumores, radica en los riesgos que implica la gastrectomía, *per se*. En nuestro hospital, no se ha realizado el procedimiento en pacientes con tumores gástricos. En nuestra serie, existió una morbilidad asociada a la CCR + HIPEC del 38%, una mortalidad del 22%; se evidencia una mortalidad elevada, en comparación a otras series, lo cual podría estar condicionado por los

pocos pacientes que han sido sometidos a la terapia combinada, a las restricciones económicas y en la infraestructura, a la falta de cuidados postoperatorios en UTI de la mayoría de pacientes, por la curva de aprendizaje y por la flexible selección de pacientes. A pesar de ello, los resultados en nuestra serie son alentadores pues 11 pacientes (61%), de los 18 sometidos a dicho procedimiento en el CHMH, se encuentran vivos, en seguimiento, y 4 de ellos, sin evidencia de enfermedad; con una sobrevida que oscila entre 1 – 56 meses, después del tratamiento.

Las complicaciones postoperatorias más frecuentemente vistas en los diferentes estudios son netruopenia, perforación y/o fístulas entéricas, neumonía, hemorragia postoperatoria, abscesos intraabdominales, sepsis, infección de herida e insuficiencia renal.^{28, 49 – 55, 71} En nuestra serie, las principales complicaciones fueron: perforación intestinal (22%), nefrotoxicidad (16.6%), trombocitopenia (16.6%), choque hipovolémico (11%) y apertura diafragmática (5.5%).

Se han descrito factores de riesgo específicos, tanto del paciente como del procedimiento, que se relacionan con aumento en su morbi – mortalidad; los cuales, describo en la tabla 7. Es y será indispensable, tomar en cuenta dichos factores de riesgo, para las futuras intervenciones.

Tabla 7. Factores de riesgo relacionados con un aumento en la morbi – mortalidad de la CCR + HIPEC. <i>Tomado de: Newton AD, Bartlett EK, Karakousis GC. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2016;7(1):99-111</i>		
Categoría	Asociación fuerte	Asociación débil
Factor paciente	Edad Hipoalbuminemia Estado funcional (ECOG, Karnofsky)	Obesidad
Factor quirúrgico	ICP Resección intestinal Involucro diafragmático Pancreatectomía distal Experiencia del cirujano	Procedimiento hepatobiliar Procedimiento urológico Bevacizumab preoperatorio
CCR, Cirugía citorreductora; HIPEC, Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICP, Índice de carcinomatosis peritoneal.		

La edad es un factor de riesgo independiente para complicaciones o mortalidad en pacientes sometidos a terapia combinada; con un aumento del riesgo de 0.6% por año, a partir de los 50 años; sin existir beneficio en la sobrevida, en pacientes > 75 años^{71, 72} En nuestro estudio, el rango de edad de nuestros pacientes, va desde 25 – 73 años de edad, siendo el 77% > 50 años. La

albumina preoperatoria $<3\text{gr/dl}$ se asocia con tasas de morbilidad – mortalidad de 58%, según la literatura.⁷⁵ En nuestro estudio no se realiza un análisis sistemático de la albúmina sérica; sin embargo, su medición deberá sistematizarse en nuestros pacientes, a futuro.

Ihemelandu y cols., reportan que un pobre estatus funcional preoperatorio es un predictor importante de la morbilidad y mortalidad después de la CCR + HIPEC. Reportó que un ECOG elevado se asocia con un aumento en la morbilidad a 30 días.⁷⁷ Por otro lado, Baratti y colaboradores, describen que un ECOG > 0 es un predictor independiente de morbilidad grado III – V.⁷⁸ En nuestra serie, 89% de los pacientes han sido ECOG ≤ 1

En nuestra serie, 45% de los pacientes padecía algún grado de obesidad. La evidencia señala que no existe una relación directa entre la obesidad y el aumento de la morbi – mortalidad del procedimiento, sin embargo, existen complicaciones que se presentan con mayor frecuencia en la población obesa, que de presentarse en un paciente candidato a CCR y HIPEC, representará un riesgo quirúrgico que podría influir contundentemente en los resultados de la terapéutica. Los pacientes con obesidad mórbida sometidos a CCR + HIPEC son más propensos a una nueva laparotomía tardía, desarrollar abscesos intrabdominales, infecciones urinarias, anemia que amerita transfusión y arritmias; como lo describe Votanopoulos et al., en su estudio de la obesidad y la enfermedad peritoneal secundaria a tumores apendiculares y colorrectales sometidos a CCR y HIPEC.⁷⁶ Considero, que a pesar de la complejidad del procedimiento y de su considerable morbilidad y mortalidad; los beneficios obtenidos en supervivencia y calidad de vida, en pacientes muy seleccionados, supera sus desventajas.

CONCLUSION

La cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es factible en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, con beneficios y resultados similares a lo reportado en la literatura.



BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez HN, García RR, Calderillo G, Padilla AE, Morales Fuentes Adolfo y cols. Carcinomatosis Peritoneal. En: Granados M, Arrieta O y Cantú D (Eds.) *Oncología y cirugía: bases y principios*. México: Editorial El Manual Moderno; 2013.p445–450.
2. 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. *Annals of Surgical Oncology*. 1999;6:790-96.
3. Elias D, Honoré C, Dumont and Goéré D. Tratamiento Quirúrgico Con Fines Curativos de las Carcinomatosis Peritoneales. En: *Enciclopedia Médico Quirúrgica. Técnicas Quirúrgicas el Aparato Digestivo*. 2012, Elsevier: Masson SAS. 2012;28(4): 1-12.
4. López-Besave HN, Morales-Vásquez F, Luna-Ortiz K, Méndez-Herrera C y Ruíz-Molina JM. Citorreducción y HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Cirujano General*. 2014;36(3):138-144.
5. 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.
6. Vásquez W, González L, García JL and González S. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignant disease. *Clinical Translational Oncology*. 2010;12:794-804.
7. 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
8. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncology*. 2006;7:69-76.
9. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Annals of Surgical Oncology*. 2008; 15:754-63.
10. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13:635-44.

11. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21:3737-43.
12. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27:681-5.
13. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 2010;16:3756-62.
14. Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2003;12:649-71.
15. Levine EA, Stewart JH 4th, Russell GB, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *Journal American College of Surgery*. 2007;204:943-53.
16. Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, et al. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Annals of Surgical Oncology*. 2006;13:624-34.
17. Zoetmulder FAN, Verwaal V, Ruth S. Hyperthermic intra peritoneal chemotherapy (HIPEC) with mitomycin C significantly improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Journal of Clinical Oncology*
18. Hananel N, Gordon PH Effect of 5-fluorouracil and leucovorin on the integrity of colon anastomoses in the rat. *Diseases in the Colon and Rectum*. 2003;38:886-890
19. Kanellos I, Mantzoros I, Demetriades H et al. Healing of Colon anastomoses covered with fibrin glue after immediate postoperative intraperitoneal administration of 5-Fluorouracil. *Diseases in the Colon and Rectum*. 47:510-514
20. Blouhos K, Pramateftakis MG, Tsachalis T et al. The integrity of colonic anastomoses following the intraperitoneal administration of oxaliplatin. *International Journal of Colorectal Disease*. 2010;25(7):835-41.
21. Turnage R, Mizeell J & Badgwell B. Abdominal Wall, Umbilicus, Peritoneum, Mesenteries, Omentum and Retroperitoneum. En: Townsend CM, Evers BM, Beauchamp RD and Mattox KL (eds.) *Sabiston. Textbook of Surgery. The Biological Basis of Modern Surgical Practice*. 20^a ed. Philadelphia: Elsevier; 2017. 1066 – 1091.

22. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulleux J et al. Peritoneal Carcinomatosis from Non- Gynecologic Malignancies. Results of the EVOCAPE 1 Multicentric Prospective Study. *Cancer*. 2000;88(2):358–363
23. Ocampo R, Castañeda D, Pinal DF. Peritonitis: Fisiopatología, Clasificación y Manejo. En: Asociación Mexicana de Cirugía General. *Tratado de Cirugía General*. 3ª edición. México: El Manual Moderno; 2017.p1721–1731.
24. Shecter W. Peritoneum and acute abdomen. En: *Norton Basic surgery science and clinical evidence*. New York: Springer Verlag; 2001. p 413-427.
25. Mansfield PF. Appendiceal Malignancy: Where do we stand? *Annals of Surgical Oncology* 1999;6:715-6.
26. Witkamp AJ, De Bree E, Kaag MM et al. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *British Journal of Surgery* 2001;88:458-63.
27. Glehen O, Sugarbaker PH. New perspectives in the management of colorectal cancer, what about peritoneal carcinomatosis? *Scandinavian Journal of Surgery* 2003;92:178-9
28. Loggie BW & Fleming RA. Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. *Cancer Treatment Research*. 1996;82:221–223.
29. Martijn Wj, Stommel et al.: Response to pathological processes in the peritoneal cavity – Sepsis, tumours, adhesions, and ascites. *Seminars in Pediatric Surgery* 2014;23:331-335.
30. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Research* 1980;40:253–255
31. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Research* 1980;40:256–260
32. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 1978;62:1–11
33. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC et al. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*. 1985;98:414–422
34. Sugarbaker PH, Klecker RW, Gianola FJ, Speyer JL. Prolonged treatment schedules with intraperitoneal 5-fluorouracil diminish the local- regional nature of drug distribution. *American Journal of Clinical Oncology*. 1986;9:1–7
35. Gianola FJ, Sugarbaker PH, Barofsky I et al. Toxicity studies of adjuvant intravenous versus intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *American Journal of Clinical Oncology*. 1986;9:403–410

36. Franko J, Gusani NJ, Holtzman MP et al. Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15:3065–3072
37. Arjona-Sánchez A, Deraco M, Glehen O, Morris D and Sugarbaker PH Peritoneal Metastases and Peritoneal Mesothelioma. En: DeVita V, Lawrence TS, Rosenberg SA (ed's.) *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer;2019.
38. Padmanabhan N, Raj Kumar B, Pullampara A, Srinivasan A and Mahajan V. Preliminary Experience and Morbidity Analysis of Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CRS/HIPEC) from a Tertiary Cancer Center in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015;9(6):XC09-XC13
39. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Annals of Surgery* 1995;221:29–42.
40. Glehen O, Kwiakowski F, Sugarbaker PH et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22:3284–3292
41. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Annals of Surgery*. 2010;251:101–106
42. Yu W, Whang I, Averbach A et al. Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer. *American Surgery*. 1998;64:1104–1108
43. Markman M. Current status of intraperitoneal antineoplastic drug delivery. In: Ceelen WP (ed.) *Peritoneal carcinomatosis: a multidisciplinary approach*. New York: Springer; 2007. p153–169
44. Flessner MF. Intraperitoneal drug therapy: physical and biological principles. In: Ceelen WP (ed.) *Peritoneal carcinomatosis: a multidisciplinary approach*. New York: Springer; 2007. p131–152
45. Van der Speeten K, Stuart OA, Mahteme H, Sugarbaker PH. A pharmacologic analysis of intraoperative intracavitary cancer chemotherapy with doxorubicin. *Cancer Chemotherapy Pharmacology*. 2009;63:799–805
46. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997;89:480–487
47. Younan R, Kusamura S, Baratti D et al. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *Journal of Surgical Oncology*. 2008;98:253– 257
48. National Cancer Institute, Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) and Common Toxicity Criteria (CTC), v4.0. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

49. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Annals of Surgery*. 2009;249:900–907
50. Teo M. Peritoneal-based malignancies and their treatment. *Annals of the Academy of Medicine of Singapore*. 2010;39:54–57
51. Glehen O, Osinsky D, Cotte E et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Annals of Surgical Oncology*. 2003;10:863–869
52. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15:754–763
53. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Annals of Surgery*. 2010;251:101–106
54. Van Leeuwen BL, Graf W, Pahlman L, Mahteme H. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15:745–753
55. Ahmed S, Oropello JM. Critical care issues in oncological surgery patients. *Critical Care Clinics Journal*. 2010;26: 93–106
56. Kanellos I, Blouhos K, Demetriades H et al. The failed colon anastomosis after colon resection. *Techniques on Coloproctology*. 2004;8:53-56
57. Mann B, Kleinschmidt S, Stremmel W. Prospective study of hand-sutured anastomosis after colorectal resection. *British Journal of Surgery*. 1996;83:29-34
58. Villar JM, Martínez AP, Villegas MT, et al. Surgical options for malignant left sided colonic obstruction. *Surgery Today*. 2005;35:275
59. Golub R, Golub RW, Cantu R Jr, et al. A multivariate analysis of factors contributing to leakage of intestinal anastomoses. *Journal of the American Collage of Surgery*. 1997;184:364
60. El-Malt M, Ceelen W, Van-Der-Broecke C, Cuvelier C, Van-Belle S, De-Neve W, et al. Healing of experimental colonic anastomosis: effects of combined preoperative high dose radiotherapy and intraperitoneal 5-fluorouracil. *International Journal of Cáncer*. 2001;96(5):297-304
61. Bot G, Bot K, Orunganti J, et al. The use of cyanoacrylate in surgical anastomosis: An alternative to microsurgery. *Journal of Surgical Technology Case Report*. 2010;2(1):44

62. Burch JM, Franciose RJ, Moore EE, Biffl QL, Offner PJ. Single layer continuous versus two-layer interrupted intestinal anastomoses: a prospective randomized trial. *Annals of Surgery*. 2000;231(6): 832-83.
63. Hyman N, Manchester TL, Osler T, Burns B, Cataldo PA. Anastomotic leaks after intestinal anastomosis: It's later than you think. *Annals of Surgery*. 2007; 245(2):254-258.
64. Slieker JC, Vakalopolus KA, Komen NA, Jeekel J, Lange JF. Prevention of leakage by sealing colon anastomosis: Experimental study in a mouse model. *Journal of Surgery Research*. 2013;184(2):819-824.
65. Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: Risk factors, Diagnosis and Treatment. *Journal of American College of Surgery*. 2009;208(2):269-278.
66. Paral J, Lochman P, Blazej S, Pavlik M. Glued versus stapled anastomosis of the colon: An experimental study to determine comparative resistance to intraluminal pressure. *Asian Journal of Surgery*. 2014;37(3):154-161.
67. Wu Z, Vakalopolus KA, Kroese LF, et al. Reducing anastomotic leakage by reinforcement of colorectal anastomosis with cyanoacrylate glue. *European Surgical*
68. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the surgical management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy. 4th ed. Michigan: Judan Company;2005.
69. 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. *BMJ Cancer*; 2005;5:56
70. Ellatar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Systematic Review* (8): CD007565
71. Newton AD, Bartlett EK, Karakousis GC. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a review of factors contributing to morbidity and mortality. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;7(1):99-111
72. Follete C, Liebscher S, Mouw T and Al-Kasspoles M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) and Cytoreductive Surgery (CRS) for Colorectal Cancer: Potential for Individualized Care, Review of Current Treatment Trends, Recent Advancements, and a Look into the Future. *Current Colorectal Cancer Reports* 2016. <https://doi.org/10.1007/s11888-019-00427-1> (Último acceso en Enero 2020).
73. Bhatt A, Glehen O. The role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer: A Review. *Indian Journal of Surgical Oncology*. 2016;7:188-197

74. Klaver CEL, Groenen H, Morton DG, Laurberg S, Bemelman WA, Tains PJ et al. Recommendations and consensus on the treatment of peritoneal metastases of colorectal origin; a systematic review of national and international guidelines. *Colorectal Disease*. 2017;19(3)224-236.
75. Bartlett EK, Meise C, Roses RE, et al. Morbidity and mortality of cytoreduction with intraperitoneal chemotherapy: outcomes from the ACS NSQIP database. *Annals of Surgical Oncology* 2014;21:1494-500.
76. Votanopoulos KI, Swords DS, Swett KR, et al. Obesity and peritoneal surface disease: outcomes after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal and colon primary tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20:3899-904.
77. Ihemelandu CU, McQuellon R, Shen P, et al. Predicting postoperative morbidity following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CS+HIPEC) with preoperative FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy) and patient-rated performance status. *Annals of Surgical Oncology* 2013;20:3519-26.
78. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, et al. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Annals of Surgery* 2012;256:334-41.

Aguascalientes, Ags., A Noviembre del 2019.

DRA. MARÍA DE LA LUZ TORRES SOTO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
MIEMBRO DEL COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE INVESTIGACIÓN.
P R E S E N T E.

Por medio de la presente, declaro que he participado con el DR. RICARDO VÁZQUEZ DÍAZ DE LEÓN, en el asesoramiento y creación de su trabajo de tesis titulado:

**CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA POR
CARCINOMATOSIS PERITONEAL. EXPERIENCIA EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.**

Manifiesto que una vez leído y corregido el documento, considero que cumple con los requisitos para su impresión y presentación ante COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE INVESTIGACIÓN; con la finalidad de evaluarlo como protocolo de investigación para la creación de su tesis de grado. Sin mas por el momento, le envío un saludo cordial.

A T E N T A M E N T E

M. en C. DR EFRÉN FLORES ÁLVAREZ.

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE CIRUGIA ONCOLÓGICA.
PROFESOR TITULAR DEL POSTGRADO EN CIRUGÍA GENERAL.
ASESOR METODOLÓGICO DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación
c.c.p. Dr. José Manuel Arreola Guerra. Coordinación de investigación.
c.c.p. Secretaría de Investigación y Postgrado del Centro de Ciencias de la Salud, UAA.
c.c.p. Archivo.