



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

Estudio Multivariante de los Factores Asociados con  
la Morbilidad Postoperatoria y la Implementación de  
un Protocolo de “Fast-Track” tras Citorreducción y  
Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria  
Hipertérmica (HIPEC) en Pacientes con  
Carcinomatosis Peritoneal

**D. Pedro Antonio Sánchez Fuentes**

**2016**



**AGRADECIMIENTOS**



La presente tesis surge de la ilusión, del tesón y del trabajo de varios años de José Gil y Pedro Cascales. Ésta es una hija de una familia que empieza a ser numerosa.

A Pedro Cascales. Su cariño y confianza son los pilares de este trabajo.

A Pepe Gil. Familiaridad, necesaria para construir.

A Pablo Ramírez. Disponibilidad y consejo comprometido.

Al Profesor Parrilla. Incansable búsqueda en humanizar nuestra asistencia.

Pero esto no se explicaría si no fuera por...

Mis abuelos María y Manuel, Emilia y Juan sembradores inagotables del amor al trabajo y al estudio.

Mis padres María y Pedro Antonio verdaderos artífices de todo lo que pueda llegar a dar y recoger.

Mis hermanas María y Raquel fieles compañeras de viaje.

Mi familia, en especial a mi tía Consuelo, por su ilusión e implicación amorosa.

Mi mujer Ana María, mi otra mitad.

Y gracias a Dios.



**ÍNDICE**





---

**1**

**1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS ..... 11**

---

**2**

**2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... 17**

**2.1. CARCINOMATOSIS PERITONEAL ..... 19**

**2.1.1. INTRODUCCIÓN ..... 21**

**2.1.2. CONTEXTO HISTÓRICO..... 22**

**2.1.3. ANATOMÍA PERITONEAL..... 23**

**2.1.4. ORIGEN NEOPLÁSICO PRIMARIO ..... 28**

**2.1.5. HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL ..... 47**

**2.1.6. DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL ..... 54**

**2.1.7. CUANTIFICACIÓN DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL ..... 65**

**2.1.8. TERAPIA MULTIMODAL..... 69**

**2.1.9. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES ..... 71**

**2.1.10. CIRUGÍA EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL..... 74**

**2.1.11. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO..... 98**

**2.1.12. MORBIMORTALIDAD TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC ..... 110**

**2.1.13. CALIDAD DE VIDA TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC ..... 111**

**2.2. CIRUGÍA “FAST-TRACK” ..... 115**

**2.2.1. INTRODUCCIÓN CIRUGÍA “FAST-TRACK” ..... 117**

**2.2.2. RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO..... 119**

**2.2.3. TIPO DE COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS..... 121**

**2.2.4. ACCIONES QUE CONTRARRESTAN LA RESPUESTA INFLAMATORIA  
..... 124**

**2.2.5. PROGRAMAS DE CIRUGÍA “FAST-TRACK” ..... 139**

**2.2.6. “FAST-TRACK” SEGÚN PROCEDIMIENTO ..... 146**

**2.2.7. RESULTADOS EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL..... 154**

**2.2.8. INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN CIRUGÍA “FAST-TRACK” ..... 155**

---

**3**

**3. PACIENTES Y MÉTODO ..... 161**

**3.1. PACIENTES ..... 163**

**3.2. MÉTODO ..... 173**

---

**4**

**4. DESCRIPTIVO DE LA SERIE ..... 183**

<b>4.1. VARIABLES PREOPERATORIAS.....</b>	<b>185</b>
<b>4.2. VARIABLES INTRAOPERATORIAS.....</b>	<b>189</b>
<b>4.3. VARIABLES POSTOPERATORIAS .....</b>	<b>194</b>

---

**5**

<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>203</b>
<b>5.1. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES GLOBALES .....</b>	<b>205</b>
<b>5.2. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES GRAVES (III-V) .....</b>	<b>213</b>
<b>5.3. ANÁLISIS DEL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK” .....</b>	<b>219</b>

---

**6**

<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>241</b>
<b>6.1. REFERENTE A LA MORBILIDAD DE LA CITORREDUCCIÓN E HIPEC EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL .....</b>	<b>243</b>
<b>6.1.1. TASAS DE MORBIMORTALIDAD .....</b>	<b>245</b>
<b>6.1.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORBIMORTALIDAD.....</b>	<b>247</b>
<b>6.2. REFERENTE AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK” .....</b>	<b>255</b>
<b>6.2.2. RESULTADOS EN “FAST-TRACK” .....</b>	<b>266</b>
<b>6.2.3. FACTORES ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK” .....</b>	<b>270</b>

---

**7**

<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>273</b>
------------------------------	------------

---

**8**

<b>8. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>277</b>
------------------------------	------------

**1. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**



Uno de los cambios más importantes que se ha producido en la última década, en el campo de la oncología en general y de la cirugía oncológica en particular, ha sido el tratamiento de la enfermedad peritoneal que acompaña al diagnóstico o aparece en el seguimiento de determinadas patologías malignas digestivas y ginecológicas. El manejo de esta condición, la carcinomatosis peritoneal, implica un abordaje multidisciplinar en el que se entremezclan acciones estratégicas frente a la enfermedad coordinándose la oncología médica, radioterápica y quirúrgica.

El nuevo concepto generalizado de que la carcinomatosis peritoneal es una etapa locorregional de la enfermedad maligna que la origina ha hecho que terapias abstencionistas con un marcado carácter paliativo dejen paso a procedimientos más exigentes pero con una intención final curativa. La cirugía, piedra angular en la mejora de los resultados y que implica la realización de citorreducciones complejas asociadas a extensos procedimientos de peritonectomía y la administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC) es un procedimiento terapéutico que está gravado con tasas nada despreciables de complicaciones postoperatorias y estancias hospitalarias prolongadas. Las complicaciones quirúrgicas *a priori*, van en contra de los fundamentos oncológicos básicos, pues determinan indefectiblemente un retraso en la administración de la terapia sistémica que estos pacientes precisan como tratamiento integral de su enfermedad. Sin embargo la realización de estos procedimientos en centros con experiencia en grandes cirugías oncológicas y la restrictiva selección de los mismos, hace que los riesgos derivados del procedimiento sean perfectamente asumibles en relación a sus potenciales beneficios. La mejora en el tratamiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal en centros de alto volumen que han adquirido experiencia ha permitido mejorar el manejo perioperatorio, gracias también a una mejora en la selección de estos.

Sin embargo y a pesar de que la estancia postoperatoria publicada tras citorreducción e HIPEC sigue superando las 2-3 semanas, no todos los pacientes son sometidos a una citorreducción con procedimientos de peritonectomía con la misma intensidad. Es en un subgrupo de pacientes seleccionados donde la aplicación de protocolos de recuperación multimodal puede ser una realidad, permitiendo una recuperación acelerada en su postoperatorio con medidas basadas en la evidencia científica que ya se han demostrado en otras indicaciones quirúrgicas. La aplicación de esta serie de medidas perioperatorias de eficacia probada ha ido progresivamente

desbancando a los tradicionalismos quirúrgicos, pero en el ámbito general la práctica médica diaria no suele basarse en dicha evidencia. Estos protocolos persiguen una recuperación postquirúrgica acelerada basándose en actuar activamente sobre la respuesta al estrés quirúrgico y en implicar a otras disciplinas como la anestesia en el manejo integral del paciente ya desde el mismo momento de la cirugía. Nuestro grupo publicó en 2011 una primera experiencia preliminar en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico siendo hasta la fecha la única experiencia publicada en pacientes sometidas a citorreducción e HIPEC con un manejo perioperatorio multimodal (“fast-track”).

Tras el inicio del programa de carcinomatosis peritoneal ha sido nuestra inquietud el conocimiento, el estudio y la mejora de la recuperación postoperatoria de nuestros pacientes y bajo estas premisas nos hemos planteado las siguientes **HIPÓTESIS DE TRABAJO:**

1. La aplicación de un protocolo de “fast-track” en pacientes seleccionados de carcinomatosis peritoneal tratados mediante citorreducción e HIPEC es factible.

2. La aplicación de un protocolo de “fast-track” en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal tratados mediante citorreducción e HIPEC presenta tasas de morbilidad y mortalidad que no difieren de las comunicadas en la literatura y permite disminuir la estancia postoperatoria.

3. La aplicación de un protocolo de “fast-track” en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal tratados mediante citorreducción e HIPEC no incrementa la tasa de reingresos derivados de un alta precoz.

Para contrastar estas hipótesis de trabajo hemos diseñado un estudio analítico retrospectivo sobre una base de datos prospectiva de 145 pacientes sometidos a 156 procedimientos de citorreducción e HIPEC con los siguientes **OBJETIVOS:**

**1.** Analizar los índices de morbilidad, mortalidad y la tasa de cumplimiento de un protocolo de “fast-track” en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal tratados mediante citorreducción e HIPEC.

**2.** Analizar los factores pre e intraoperatorios que se han relacionado con la aparición de morbilidad durante el postoperatorio.

**3.** Analizar los factores pre, intra y postoperatorios que se han relacionado con el incumplimiento del protocolo de “fast-track” en los pacientes incluidos en la presente tesis doctoral. El incumplimiento del protocolo evaluado implicó:

**a.** Estancia postoperatoria superior a los 7 días.

**b.** Reingreso hospitalario.





**2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



## **2.1. CARCINOMATOSIS PERITONEAL**



### **2.1.1. INTRODUCCIÓN**

El término carcinomatosis peritoneal (CP) es definido como la diseminación dentro de la cavidad peritoneal de neoplasias primarias que asientan sobre órganos abdominales (de origen digestivo o ginecológico), o extraabdominales (como el cáncer de mama, el melanoma, etc.), además de los tumores malignos primitivos del peritoneo (carcinoma peritoneal primario, mesotelioma peritoneal maligno). Durante muchos años ha sido considerada una manifestación de la enfermedad oncológica “a distancia”. Sampson JA<sup>1</sup> en 1931, a partir de un modelo de carcinomatosis de carcinoma epitelial de ovario, describió la CP, como una enfermedad local con diseminación regional. En la actualidad este concepto sigue vigente, pero en su momento no fue aceptado por la comunidad científica.

La CP se encuadra, en la clasificación por estadios de la TNM, dentro de los estadios IV de la enfermedad, correspondiendo a enfermedad avanzada y diseminada. Para el carcinoma de ovario, en la clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO), la extensión peritoneal está incluida dentro de los estadios III.

La evolución natural y la respuesta a los tratamientos quimioterápicos sistémicos de la CP son diferentes a los de la enfermedad metastásica en otras localizaciones, como la hepática o pulmonar. En general, el pronóstico de los pacientes con CP suele ser peor que en las metástasis hepáticas o pulmonares<sup>2</sup>.

Su tratamiento estuvo limitado durante años a administrar quimioterapia sistémica paliativa y/o realizar procedimientos paliativos, tales como reducción parcial de la masa tumoral, paracentesis múltiples o derivaciones intestinales. Estos procedimientos no aumentaron la supervivencia de estos pacientes y sí la morbilidad.

El tratamiento multimodal regional de la CP, se ha desarrollado en los últimos 35 años<sup>3,4,5</sup> y consiste en la combinación de una citorreducción quirúrgica máxima con el objetivo de ser completa y la administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, la cual se potencia por el efecto de la hipertermia.

En la actualidad se considera a este nuevo abordaje, como el tratamiento de elección en los tumores de origen apendicular y el mesotelioma peritoneal, y muy recomendado en pacientes con cáncer colorrectal y con un gran futuro para los de origen ovárico. Este esfuerzo terapéutico máximo, está orientado a conseguir, en casos seleccionados, curar la enfermedad y/o mejorar su supervivencia con adecuada calidad de vida.

### **2.1.2. CONTEXTO HISTÓRICO**

La primera administración con “fármacos” por vía intraperitoneal data de 1744, Warrick C inyectó una mezcla de “agua de Bristol” y “claret”, un vino de Bordeaux, dentro de la cavidad peritoneal de una mujer, que padecía de ascitis refractaria<sup>6</sup>.

Durante la Segunda Guerra Mundial y después del descubrimiento de la mostaza nitrogenada, como potencial citostático, en 1955 Weisberger AS *et al.* la aplicaron como quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, dirigida a tratar CP en 11 pacientes con cáncer de ovario y sarcomatosis, resultando de una eficacia limitada y alta toxicidad sistémica<sup>7</sup>.

En 1979, Spratt JS realiza<sup>4</sup> la primera citorreducción extensa con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica. Se trataba de un varón de 35 años con el diagnóstico de pseudomixoma peritoneal. Había sido intervenido 2 años antes, realizándose extracción de moco de la cavidad peritoneal y biopsia del omento sin objetivar el origen primario de la neoplasia. Clínicamente volvió a presentar aumento del diámetro peritoneal y saciedad precoz. Posteriormente, este paciente, habiendo leído publicaciones previas de Spratt JS *et al.* en animales de experimentación, solicitó y aceptó ser el primer paciente en someterse a este nuevo abordaje. Durante la cirugía y junto al posterior estudio histológico, se identificó el origen del problema en un cistoadenocarcinoma de páncreas. El quimioterápico administrado fue Thiotepa, quimioterápico no dependiente del ciclo celular, a una temperatura de 42°C durante 90 minutos. Al 5º día postoperatorio, bajo anestesia general, se administró por vía intraperitoneal e hipertermia un agente ciclo específico cómo lo es el Metotrexate,

durante 30 minutos. La evolución postoperatoria fue satisfactoria a excepción de una atelectasia pulmonar que se resolvió con tratamiento médico.

Dos años más tarde Sugarbaker PH consideró a la CP como un estadio locorregional de la enfermedad susceptible todavía de tratamiento con intención curativa<sup>5</sup> y desarrolló un programa terapéutico alternativo basado en el tratamiento combinado: la enfermedad macroscópica mediante máxima cirugía citorreductora oncológica (procedimientos de peritonectomía<sup>3</sup>), seguida del tratamiento de la enfermedad microscópica residual con la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica asociada o no a la quimioterapia intraabdominal postoperatoria precoz<sup>8</sup>.

Con este nuevo esquema terapéutico, conocido como “Protocolo de Sugarbaker”, su grupo publicó resultados esperanzadores. En contraposición, la comunidad científica ha criticado estos resultados al considerar que se trata de una experiencia personal, con cambios evolutivos en el tiempo del protocolo de tratamiento, no ser un estudio randomizado prospectivo, y finalmente considerar que los citostáticos empleados en su protocolo son obsoletos. Sin embargo a lo largo de los 90 y comienzo del siglo XXI, diversos grupos europeos han dado respuesta a estas objeciones, confirmando los buenos resultados que esta nueva alternativa terapéutica ofrece, creciendo la experiencia internacional y acotándose las indicaciones de una forma más precisa.

### ***2.1.3. ANATOMÍA PERITONEAL***

#### ***2.1.3.1. Embriología***

El desarrollo embriológico del peritoneo se inicia hacia el final de la tercera semana de la gestación, cuando aparecen hendiduras intercelulares en el mesodermo, a cada lado de la línea media. Al fusionarse estos espacios se forma el celoma intraembrionario, limitado por la hoja somática y la hoja esplácnica del mesodermo. Al

experimentar el embrión el plegamiento cefalocaudal y transversal, el celoma intraembrionario se extiende desde la región torácica hasta la pélvica. La hoja somática formará la lámina parietal de las membranas serosas que revisten las cavidades pleural, pericárdica y en el abdomen el peritoneo parietal. La hoja esplácnica formará la lámina visceral de las membranas serosas, que cubre a los pulmones, el corazón y los órganos abdominales<sup>9</sup>.

Desde el endodermo se desarrollará el tubo digestivo, en la línea media, atravesando el celoma intraembrionario entrando por la hoja esplácnica del mesodermo, que conformará el mesodermo ventral y dorsal. Capas dobles de peritoneo, forman mesenterios que sostienen desde la parte posterior, el tubo intestinal y dan paso a los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que se dirigen hacia los diferentes órganos. En un principio todo el tubo intestinal, desde el extremo caudal del intestino anterior hasta el extremo del intestino posterior, cuelga de la pared dorsal del cuerpo suspendido por el mesenterio dorsal. Sólo existe un mesenterio ventral derivado del septum transversum en la región de la parte terminal del esófago, el estómago y la porción superior del duodeno<sup>10</sup>.

#### ***2.1.3.2. Peritoneo del adulto***

El peritoneo está formado por una capa de epitelio plano simple, con microvellosidades en su superficie, de origen mesodérmico, que se apoya sobre un estroma de tejido conjuntivo. La superficie peritoneal oscila entre 1-2 m<sup>2</sup>. La cavidad peritoneal de los varones no tiene contacto con el exterior, a diferencia de la cavidad peritoneal de las mujeres que se comunica con el exterior a través del epitelio de las trompas de Falopio. El peritoneo comprende al peritoneo visceral que recubre todos los órganos y el parietal que recubre la pared abdominal anterior, lateral y posterior además del peritoneo que cubre el diafragma y la pelvis.

La cavidad peritoneal se subdivide en espacios comunicados por 11 ligamentos y mesenterios, que comprenden los ligamentos coronarios hepáticos, gastrohepático, el ligamento hepatoduodenal, el ligamento falciforme, el ligamento gastrocólico, el ligamento duodenocólico, el ligamento gastroesplénico, los ligamentos esplenorrenal y



frenocólico, el mesocolon transverso y el mesenterio del intestino delgado. Estas estructuras dividen a la cavidad abdominal en 9 posibles espacios: subfrénico derecho e izquierdo, subhepático, supramesentérico, gotiera paracólicos derecho e izquierdo, pelvis, transcavidad de los epiplones. Estos ligamentos, mesenterios y espacios peritoneales condicionan la dirección de la circulación de líquido de la cavidad peritoneal y predicen la vía de propagación de las infecciones y de las células tumorales libres<sup>9</sup>.

En condiciones normales la cavidad peritoneal contiene aproximadamente 100 cc de líquido seroso estéril, el cuál es producido por las células mesoteliales peritoneales. Las microvellosidades de la superficie apical del mesotelio peritoneal aumentan de manera considerable la superficie y fomentan una absorción rápida del líquido de la cavidad peritoneal hacia los vasos linfáticos y la circulación portal y general<sup>9</sup>.

El omento mayor constituye una estructura peritoneal particular, se trata de un tejido graso que tiene inserciones a nivel del bazo, estómago, páncreas y colon. La superficie omental varía desde 300 a 500 cm<sup>2</sup>, y las dimensiones varían desde 14 a 36 cm de longitud hasta 20 a 40 cm de ancho. Es un aliado del cirujano gracias a su capacidad para contener infecciones, perforaciones de vísceras huecas, de tener además, propiedades cicatrizantes, útiles en procedimientos reconstructivos. Sin embargo su alta capacidad angiogénica lo hace lábil a la implantación y desarrollo de células tumorales, cuya traducción clínica es la formación de un bloque omento-tumor, denominado “omental cake”<sup>11</sup>.

### ***2.1.3.3. Sistema tricompartmental***

***1. Compartimento mesotelial:*** el peritoneo está formado por una capa de células mesoteliales, que actúan como centinelas y que pueden sentir y responder a señales dentro de su microambiente. Ellas segregan glicosaminoglicanos y surfactante para permitir a las superficies mesoteliales parietales y viscerales deslizarse entre sí. Tienen la capacidad de realizar transporte activo de células, partículas y fluidos; también sintetizan y secretan mediadores inflamatorios en respuesta a la agresión celular y

protegen de la diseminación de células tumorales, hasta que se produce disrupción del peritoneo.

Las células mesoteliales del peritoneo son células planas en su mayor parte, que alternan con células cuboidales secretoras. Las células mesoteliales yacen sobre una fina membrana basal, que a su vez, se dispone sobre una capa de tejido conectivo, la cual, varía en cantidad según la región y que contiene vasos sanguíneos, linfáticos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos.

Entre las células mesoteliales, se pueden encontrar comunicaciones de la superficie peritoneal con el espacio submesotelial llamados estomas linfáticos. Son estructuras, que tienen un diámetro de aproximadamente de 3-12  $\mu\text{m}$  y que se encuentran generalmente en las zonas donde hay presencia de células cuboidales. Estas células mesoteliales tienen la capacidad de transformarse en células mesenquimales, perdiendo características de células epiteliales y adoptando características fenotípicas de fibroblastos. Estos cambios se han podido observar en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria y por tanto serían transformaciones que responden a estímulos de citoquinas liberadas localmente.

**2. Compartimento vascular:** está constituido por una red capilar submesotelial, en donde el endotelio capilar se encuentra cubierto por una capa de glicoproteínas, llamada glicocáliz, la cual se comporta como una barrera de protección con carga eléctrica específica.

Esta barrera puede ser lo suficientemente densa y sólo permitir el paso desde la luz del capilar hacia el intersticio, de moléculas muy pequeñas, de aproximadamente 5500 Da o verse alterada ya sea por citoquinas o fármacos como la adenosina, que ocasionan destrucción del glicocáliz y aumento de la permeabilidad vascular y permite la fuga de moléculas de mayor tamaño.

**3. Compartimento linfático:** el sistema linfático colecciona fluidos, proteínas, otras macromoléculas y células que pasan posteriormente a la circulación sistémica. A este nivel se puede encontrar una membrana basal, que frecuentemente no es continua. La red de capilares linfáticos está organizada como un plexo, a lo largo de la superficie submesotelial y drena a los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos tienen válvulas constituidas por fibras musculares lisas, que se disponen en forma de espiral, estas se

encuentran inervadas. Las contracciones de los vasos linfáticos son generadas por estímulos miogénicos y son influenciadas por la activación de receptores alfa adrenérgicos, temperatura, concentraciones de calcio y péptidos vasoactivos.

Desde el punto de vista estructural y funcional, es importante citar a los estomas linfáticos, que fueron descritos por Von Recklinghausen en 1863. Son comunicaciones entre la cavidad abdominal y los linfáticos subendoteliales. Las membranas serosas están cubiertas con un mesotelio plano y cúbico. Las células mesoteliales planas tienen mayor volumen y largas microvellosidades, conformando una conexión hermética, en dónde no se hallan estomas. Por el contrario, las células mesoteliales cúbicas tienen menor volumen y sus microvellosidades son cortas, además tienen prolongaciones citoplasmáticas que se conectan con las de células vecinas y forman un espacio redondo u ovalado que constituyen dichos estomas (**Figura 1**). Su distribución no es uniforme, se localizan principalmente en la superficie diafragmática, ligamento falciforme, peritoneo visceral de la superficie ovárica y en el peritoneo de la pared pélvica.

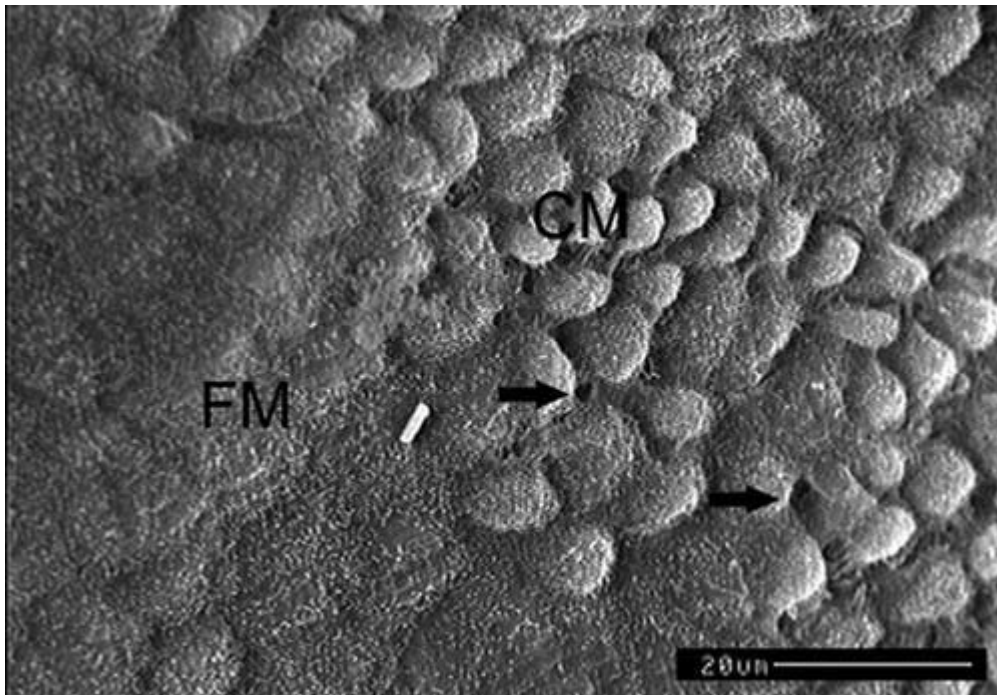
En condiciones fisiológicas, el estoma es el principal canal de drenaje para la absorción desde la cavidad serosa y mantiene la homeostasis de dicha cavidad. Además, es el canal directo para la migración de macrófagos desde el sistema linfático a la cavidad serosa. En condiciones patológicas, proporciona la vía de escape a la ascitis, células tumorales e infección desde las cavidades serosas.

Tienen la capacidad de absorción activa con un flujo unidireccional de las sustancias absorbidas desde la cavidad peritoneal a los vasos linfáticos, se mantiene por la prominencia de la válvula conformada a partir de las células mesoteliales y los procesos citoplasmáticos de las células endoteliales linfáticas. En general, todas las sustancias, tales como fluidos, partículas, microbios infecciosos y células tumorales, pueden ser absorbidos por el sistema linfático a través de estos estomas.

También desarrollan una función inmune por la vecindad de conglomerados de macrófagos y linfocitos, denominados “milky spots”, éstos son la primera barrera inmune de la cavidad peritoneal y se encuentran distribuidos alrededor de dichos estomas.

Se ha visto que hay estomas linfáticos en la pared de la cápsula del cistoadenoma mucinoso de ovario, los cuales proporcionan la evidencia morfológica para las metástasis tempranas de células tumorales ováricas a la cavidad peritoneal<sup>12</sup>.

**Figura 1: Bajo microscopía electrónica se demuestran los 2 tipos de células mesoteliales: células mesoteliales planas (FM) y células mesoteliales cúbicas (CM). Con flechas los estomas linfáticos.**



#### ***2.1.4. ORIGEN NEOPLÁSICO PRIMARIO***

##### ***2.1.4.1. Ovario***

Las neoplasias epiteliales de ovario corresponden a más del 90% de los cánceres de ovario. Es el 5º cáncer más frecuente entre las mujeres y sus tipos histológicos más frecuentes son el carcinoma seroso de alto grado, carcinoma de células claras, carcinoma endometriode, carcinoma seroso de bajo grado y carcinoma mucinoso, que difieren en su epidemiología, histogénesis, genética molecular, morfología, inmunofenotipo, comportamiento y respuesta al tratamiento.

En un 60-70% presentan diseminación peritoneal en el momento del diagnóstico o durante la realización de una primera laparotomía<sup>13</sup>. En 1928, Ewing J<sup>14</sup> dijo que “el origen más frecuente de la CP es el carcinoma de ovario, el cual en determinado periodo podría fracturarse y ser diseminado por la cavidad peritoneal” (estadaje del cáncer de ovario, ver **Tabla 1**).

**Tabla 1: Estadaje de cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo<sup>15</sup>.**

<b>ESTADIOS DE LA FIGO</b>	
I	Tumor limitado a los ovarios o trompa de Falopio
A	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de Falopio; sin tumor en la superficie ovárica ni tubárica; sin células neoplásicas en la ascitis o lavados peritoneales
B	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsula intacta) o trompas de Falopio; sin tumor en la superficie ovárica ni tubárica; sin células neoplásicas en la ascitis o lavados peritoneales
C	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con: I, vertido quirúrgico; II, cápsula rota antes de la cirugía o tumor en la superficie ovárica o tubárica; III, células neoplásicas en la ascitis o lavados peritoneales
II	El tumor afecta uno o ambos ovarios o trompas de Falopio con extensión pélvica o cáncer peritoneal primario
A	Extensión y/o implantes en útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios
B	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales
III	El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o cáncer peritoneal primario, con extensión confirmada histológica o citológicamente al peritoneo extrapélvico y/o metástasis a los nódulos linfáticos retroperitoneales
A	I, sólo nódulos linfáticos retroperitoneales positivos (i, metástasis hasta 10 mm en el mayor diámetro; ii, metástasis mayor de 10 mm); II, afectación peritoneal extrapélvica microscópica con o sin nódulos linfáticos retroperitoneales positivos
B	Metástasis peritoneal macroscópica mas allá de la pelvis hasta 2 cm de diámetro máximo, con o sin metástasis en los nódulos linfáticos retroperitoneales
C	Metástasis peritoneal macroscópica mas allá de la pelvis de más de 2 cm en su diámetro máximo, con o sin metástasis a los nódulos linfáticos retroperitoneales (incluye extensión del tumor a la cápsula hepática y esplénica sin afectación parenquimatosa de dichos órganos)
IV	Metástasis a distancia excluyendo metástasis peritoneales
A	Derrame pleural con citología positiva
B	Metástasis parenquimatosas y metástasis en órganos extraabdominales (incluye nódulos linfáticos inguinales y nódulos linfáticos fuera de la cavidad abdominal)

La sensibilidad del carcinoma epitelial de ovario a la quimioterapia y su retención dentro de la cavidad peritoneal le confiere ser una diana ideal para tratamiento locorregional utilizando quimioterapia intraperitoneal. Aunque ésta tiene una eficacia demostrada como primera línea de tratamiento en 3 estudios randomizados, no ha sido

completamente adoptada como el estándar, especialmente en Europa, en parte, a causa de su toxicidad, complejidad y heterogeneidad de su procedimiento<sup>16,17,18</sup>. En el III International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (Baden-Baden, Germany, 2004) se propuso la combinación carboplatino y paclitaxel como estándar de cuidados y como el protocolo de tratamiento estándar para la comparación en ensayos clínicos<sup>19</sup>. No hay actualmente ensayos clínicos fase III realizados en cáncer de ovario avanzado con el uso de citorreducción óptima e HIPEC. Respecto a los resultados de la citorreducción e HIPEC en cáncer de ovario, entre el 48 y 100% de las pacientes incluidas tuvieron citorreducción calificada como CC-0. La frecuencia global de morbilidad osciló entre el 14 y el 43%. El índice de reintervenciones quirúrgicas, entre el 0 y el 16% y la mortalidad intrahospitalaria estuvo entre el 0 y el 10%. La mediana de duración de la estancia hospitalaria, fluctuó entre 8 y 25 días<sup>20</sup>.

Respecto al seguimiento, las medianas de supervivencia después del procedimiento variaron entre 22 y 46 meses, y las tasas de supervivencia a los 5 años, entre el 12 y el 63%<sup>20</sup>.

En el análisis de los factores pronóstico, las pacientes más jóvenes son más propensas a tener un pronóstico favorable, fundamentalmente por la mayor proporción de histologías menos agresivas y tumores de menor grado de malignidad, así como un mejor estado general que permite la realización de cirugías más extensas<sup>21</sup>. El volumen de enfermedad residual es el factor más importante modificable por el cirujano<sup>22</sup>. El registro Europeo HYPER-O<sup>23</sup>, en su primera publicación del 2010, sobre los datos referentes a las 141 pacientes incluidas en el mismo sometidas a cirugía citoreductora e HIPEC en cáncer de ovario, comunicó en su análisis multivariante como factores pronósticos además de los mencionados, la utilización de carboplatino como único agente citostático durante la fase HIPEC, el ser platino-sensibles y un dato interesante, la estancia hospitalaria, de forma que las pacientes con estancias hospitalarias inferiores a 10 días presentaban un mejor pronóstico.

Hasta hace poco, la teoría de la ovulación incesante ha sido anchamente aceptada como la teoría de la carcinogénesis ovárica. Según esta, el daño inducido por la ovulación constante y la consecuente reparación de la superficie epitelial ovárica, eventualmente resultaba en una transformación maligna a cáncer epitelial. Sin embargo,

según las últimas observaciones el epitelio de la superficie ovárica no es considerado el origen celular de esta neoplasia.

En la revisión de la FIGO del 2013<sup>24</sup> para el estadiaje de los carcinomas de ovario, trompa de Falopio y peritoneo se propuso su unificación como una misma entidad. Esto se debió, tras el descubrimiento en 2001<sup>25,26</sup>, a que un alto porcentaje de carcinomas serosos de alto grado mal llamados de “ovario” se originaban en las fimbrias de la trompa de Falopio. En portadoras de la mutación BRCA se encontró, en especímenes de salpingo-ooforectomías profilácticas, carcinoma intraepitelial tubárico seroso. Albergaban mutaciones TP53 idénticas a los tumores extratubáricos, estableciéndose una estrecha relación<sup>27</sup>. Además, en la comparación de la longitud de los telómeros y de la amplificación de los centrosomas entre el carcinoma intraepitelial tubárico seroso y el carcinoma seroso de alto grado ovárico, sugiere que los primeros se desarrollan antes<sup>28,29</sup>. Otro hallazgo en relación a la carcinogénesis ovárica, es que en pacientes con ooforectomía de causa benigna se ha detectado carcinoma seroso de alto grado en estadios precoces no asociado a BRCA1/2, y se han localizado predominantemente en la mucosa de la trompa de Falopio<sup>30</sup>. Todas estas características, junto con otros factores, han conducido a un incremento del reconocimiento en los últimos años que la trompa de Falopio es probablemente el origen de la mayoría de los carcinomas serosos de alto grado pélvicos.

Recientes estudios moleculares han sugerido que los cánceres epiteliales ováricos pueden ser divididos en 2 grupos. En este modelo, el carcinoma seroso de alto grado, el cual constituye la mayoría de los carcinomas pélvicos, es clasificado como el tipo II. Los cánceres tipo II comúnmente muestran una inestabilidad genética, mutaciones TP53, y no se asocian normalmente con lesiones precursoras dentro del ovario. Su origen deriva de la trompa de Falopio distal, posiblemente de la expansión de células secretoras del epitelio tubárico.

En contraste, el carcinoma seroso de bajo grado es clasificado como tipo I. Tiene más estabilidad genética, muestra mutaciones específicas en genes tales como BRAF y KRAS, y parece evolucionar de forma gradual desde una lesión precursora como es la inclusión epitelial ovárica, pasando por cistoadenoma benigno y seguidamente a tumor borderline. Según las investigaciones<sup>31</sup>, la inclusión epitelial ovárica proviene del epitelio tubárico que se implanta en la superficie ovárica, tras su propia interrupción inducida por

la ovulación o por otros mecanismos inflamatorios locales. El crecimiento estromal dinámico de alrededor podría eventualmente formar una inclusión epitelial ovárica derivada del epitelio tubárico previamente implantado en la superficie ovárica. Su evolución hacia cistoadenoma, tumor bordeline y finalmente a carcinoma seroso de bajo grado dependerá de la adquisición de KRAS o BRAF y posiblemente de otras mutaciones en las inclusiones epiteliales ováricas. Una pequeña proporción de carcinomas serosos de alto grado podrían desarrollarse a partir de uno de bajo grado tras la adquisición de mutaciones adicionales tales como TP53.

Nuevos descubrimientos destacan el hallazgo de un nicho de células potencialmente vulnerables al estímulo cancerígeno en el área de unión del epitelio ovárico, mesotelio y epitelio tubárico<sup>32</sup>.

Está claro, que el carcinoma seroso de alto grado, tanto si se presenta como carcinoma tubárico, ovárico o peritoneal primario representan la misma enfermedad. Demuestran idéntico comportamiento clínico, patrones de progresión y respuesta a la quimioterapia, independientemente del origen de su localización.

Dentro de este mismo epígrafe se comenta de forma independiente al carcinoma seroso peritoneal primario. Este se caracteriza por la afectación difusa del peritoneo por carcinoma papilar en la ausencia de una localización primaria obvia y ovarios macroscópicamente normales o con mínima afectación. La mayoría de los casos de carcinoma peritoneal primario son carcinomas serosos peritoneales primarios, mientras que el carcinoma epitelial mixto peritoneal y el tumor Mülleriano mixto maligno son raramente descritos.

El carcinoma peritoneal primario tradicionalmente ha sido manejado como el cáncer de ovario en estadio III/IV. Hay autores<sup>33,34</sup> que apoyan la citorreducción óptima para mejorar significativamente el pronóstico del paciente. Sin embargo, es una neoplasia multifocal lo que le hace diferente del carcinoma de ovario y, normalmente, presenta una afectación peritoneal generalizada, por lo que la cirugía citorreductora no es siempre posible. En otro estudio<sup>35</sup> se obtuvo una mediana de supervivencia de 33 meses en pacientes con citorreducción óptima, pero fue de 42 meses en aquellos con citorreducción subóptima. Por lo que sugieren<sup>35</sup> que el tratamiento quirúrgico debería incluir la resección completa de la enfermedad siempre y cuando no comprometa la



recuperación postoperatoria, para que la quimioterapia adyuvante pueda ser administrada sin interrupciones.

Un estudio multicéntrico retrospectivo<sup>36</sup>, que evalúa la cirugía citorreductiva e HIPEC en el tratamiento de CP de diferentes orígenes, al analizar los de carcinoma seroso peritoneal primario, las tasas de mortalidad y morbilidad fueron de 5,6 y 20,6% respectivamente. La supervivencia general al año, 3 y 5 años fue de 93,6, 71,5 y 57,4% respectivamente, es algo menor que en el cáncer de ovario. En el análisis multivariante, el único factor que tuvo valor pronóstico fue el PCI.

#### ***2.1.4.2. Colorrectal***

En el cáncer colorrectal la afectación peritoneal metastásica es variable, presentándose como enfermedad sincrónica al tiempo de la primera cirugía en 5 al 11% de los casos y como enfermedad metacrónica en 20 a 50% de los casos<sup>37</sup> (estadaje del cáncer colorrectal, ver **Tabla 2**).

En la última década, los progresos obtenidos se han centrado en la mejoría del manejo médico del cáncer colorrectal metastásico. La suma de oxaliplatino e irinotecan a las terapias previamente existentes de 5-fluorouracilo y leucovorin han mejorado la mediana de supervivencia general, la cual raramente superaba los 12 meses. Con la adición de las recientes terapias biológicas con bevacizumab y cetuximab, la mediana de supervivencia general puede alcanzar los 20 o más meses<sup>38</sup>.

Tabla 2: Estadiaje de cáncer colorrectal.

ESTADIOS COLORRECTAL	
I	Extensión hasta la submucosa o también es posible que hasta la muscularis propia. No afectación de ganglios
IIA	Extensión hasta las capas más externas del colon o del recto, sin atravesarlas. No órganos adyacentes ni ganglios linfáticos
IIB	Extensión a través de toda la pared del colon o del recto, pero sin afectar a tejidos u órganos adyacentes. No afectación de ganglios linfáticos
IIC	Extensión a través de toda la pared del colon o recto y afecta a otros tejido u órganos adyacentes. No ganglios linfáticos
IIIA	Extensión hasta la submucosa o hasta la muscularis propia, con afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos cercanos, no a distantes. O extensión hasta submucosa con afectación de 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos, no distantes
IIIB	Extensión hasta las capas más externas del colon o del recto o hasta el peritoneo visceral, sin afectación de órganos adyacentes. Afectación de 1 a 3 ganglios linfáticos cercanos, no distantes. O extensión hasta muscularis propia o capas más externas del colon o recto, con afectación de 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos, no distantes. O extensión hasta submucosa o muscularis propia, con afectación de 7 o más ganglios linfáticos cercanos, no distantes
IIIC	Extensión hasta el peritoneo visceral incluido, sin afectación de órgano adyacente. Afectación de 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos, no distantes. O extensión capas más externas del colon o recto o incluyendo peritoneo visceral, sin afectación de órganos adyacentes. Afectación de 7 o más ganglios linfáticos cercanos, no distantes. O extensión con afectación de tejidos u órganos adyacentes, con afectación de uno o más ganglios linfáticos cercanos, no distantes
IVA	Puede o no haberse extendido a través de la pared del colon o del recto, puede o no haberse extendido a ganglios linfáticos cercanos. Extensión a un órgano distante (pulmones o hígado) o a ganglios linfáticos distantes
IVB	Puede o no haberse extendido a través de la pared del colon o del recto, puede o no haberse extendido a ganglios linfáticos cercanos. Extensión a más de un órgano distante (pulmones o hígado) o a ganglios linfáticos distantes o a partes distantes del peritoneo

En relación a la CP de origen colorrectal, para poder comparar los resultados del tratamiento tradicional con el multimodal, se publica en un estudio multicéntrico que la media de supervivencia de la CP de origen digestivo sin la terapéutica multimodal es de 6 meses<sup>39</sup>. Sugarbaker PH *et al.* publican sus resultados con la nueva terapéutica obteniendo supervivencias del 45% a 5 años<sup>40</sup>, y en grupos seleccionados de pacientes se alcanzan supervivencias del 50% a 5 años<sup>41</sup>.

Tras la revisión de la morbimortalidad y de la supervivencia global, la proporción de sujetos con citorreducción completa varió entre el 28,7 y el 100%. La duración del procedimiento varió entre 5 y 9 horas. Se debe considerar que este

tratamiento multidisciplinar se asocia con riesgos de muerte de hasta el 12%, y de complicaciones mayores (grado III-V) que afectan del 25 al 50% de los sujetos intervenidos, con la necesidad de nuevas intervenciones quirúrgicas en el 4 al 11% de los pacientes. Además, las medianas del tiempo de supervivencia después de la intervención con citorreducción quirúrgica completa variaron entre 28 y 60 meses, mientras que las tasas de supervivencia a los 5 años estuvieron entre el 28 y el 49%<sup>20</sup>.

La principal objeción que se ha planteado al “Protocolo de Sugarbaker” (página 21), ha sido que se trataba siempre de estudios retrospectivos no randomizados. Sólo 2 son los estudios prospectivos randomizados que se han realizado y publicado hasta la actualidad<sup>42,43</sup>. A pesar de tratarse de estudios ética y científicamente correctos, en el estudio del Instituto Gustave Roussy de París llevado a cabo por Elias D *et al.*<sup>42</sup>, los pacientes se negaban a ser incluidos en el grupo de tratamiento convencional por el azar, lo que llevó a abandonar el estudio cuando tan sólo se había conseguido reclutar a 35 pacientes. Los resultados manifestaron la superioridad del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal frente a cualquier tratamiento hasta entonces conocido, con supervivencias globales del 60% de los pacientes a los 2 años. El otro estudio se realizó en el Instituto Nacional del Cáncer de Holanda mediante Verwaal VJ *et al.*<sup>43</sup>, y se pudo realizar y finalizar la fase III en pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal comparando la aplicación de quimioterapia intraperitoneal (con mitomicina C e hipertermia más quimioterapia sistémica con 5-fluorouracilo/leucovorin) *versus* la quimioterapia sistémica (5-fluorouracilo/leucovorin). La mediana de supervivencia en el grupo de citorreducción más quimioterapia intraperitoneal fue casi el doble de la obtenida en el grupo de tratamiento sólo con quimioterapia sistémica (22,4 frente a 12,6 meses). A consecuencia de estos resultados se decidió cerrar el estudio por no considerarse éticamente correcto. El seguimiento a largo plazo de estos pacientes ha permitido comprobar cómo se han conseguido supervivencias al año, 3 y 5 años de 75, 28 y 19% respectivamente, porcentajes inalcanzables con ninguno de los tratamientos sistémicos conocidos en la actualidad<sup>44</sup>.

Oxaliplatino o mitomicina-C, son 2 agentes que se usan en la actualidad durante la HIPEC tras citorreducción de la CP de origen colorrectal. Estos 2 quimioterápicos tienen un peso molecular elevado, que resulta en una concentración peritoneal alta durante la HIPEC, con toxicidad y absorción sistémica limitada. Ambos son agentes alquilantes, interfieren con el ADN y síntesis del ADN sin ser dependientes del ciclo

celular. Además aumenta su citotoxicidad bajo hipertermia y una penetración tisular máxima de 2 mm de profundidad. Las dosis intraperitoneales recomendadas dentro de la heterogeneidad<sup>45</sup> son 460 mg/m<sup>2</sup> durante 30 minutos de perfusión de oxaliplatino, mientras que para la mitomicina-C son 35 mg/m<sup>2</sup> con una duración de 90 minutos. El oxaliplatino ha llegado a ser el tratamiento sistémico estándar en cáncer colorrectal, mientras que la mitomicina-C se usa sólo como tratamiento de rescate en cáncer colorrectal progresivo avanzado. En la literatura, los resultados de supervivencia en series con HIPEC son comparables para ambos agentes. Uno de los estudios más relevantes compara 2 cohortes correspondientes a distintos centros, uno con oxaliplatino y el otro con mitomicina-C en la HIPEC. En los resultados no se obtienen diferencias significativas en las medianas de supervivencia entre ambos tratamientos<sup>45</sup>.

La utilización del oxaliplatino e irinotecán como nuevos agentes citostáticos en los protocolos de quimioterapia intraperitoneal, han sido desarrollados e introducidos por Elias D *et al.* La eficacia de estas drogas fue constatada mediante su aplicación intraperitoneal intraoperatoria durante 30 minutos junto con hipertermia de 43°C. En relación al oxaliplatino, su uso se analiza en un estudio retrospectivo de CP de origen colorrectal de Elias D *et al.*<sup>46</sup> que compara un grupo con citorreducción completa e HIPEC con oxaliplatino 460 mg/m<sup>2</sup> junto a la administración sistémica intraoperatoria de 5-fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> y leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> para potenciar el efecto del oxaliplatino; con el grupo estándar constituido con pacientes seleccionados para una mayor similitud, tratados con quimioterapia paliativa. Estos últimos alcanzan una mediana de supervivencia de 24 meses, pero la citorreducción e HIPEC es capaz de prolongar la mediana de supervivencia hasta los 63 meses<sup>46</sup>. La principal ventaja de este esquema de tratamiento conocido como “Protocolo de Elias” respecto al “Protocolo de Sugarbaker” es que permite alcanzar resultados similares obviando la quimioterapia intraabdominal postoperatoria precoz, disminuyendo incluso las complicaciones postoperatorias y las recurrencias peritoneales<sup>42</sup>. La utilización del irinotecán intraperitoneal, se ha visto gravada con una elevada toxicidad hematológica hasta en el 58% de los pacientes, lo que obliga a considerar la utilización de este citostático todavía con prudencia<sup>47</sup>.

La presencia de metástasis hepáticas ha supuesto hasta ahora un límite en el tratamiento de enfermos con diseminación peritoneal al considerarla como enfermedad sistémica diseminada vía hematogena portal. Sin embargo Elias D *et al.* han demostrado

que en ocasiones el abordaje simultáneo de la enfermedad peritoneal en el transcurso de cirugías de metástasis hepática ha sido un tratamiento tolerado por sus pacientes y eficiente cuando consigue una citorreducción completa de la enfermedad. Han conseguido unos prometedores resultados de supervivencia de 41,5% a los 3 años y de 26,5% a los 5 años en pacientes con una media de 3,4 metástasis hepáticas y con un índice de CP de 12,4<sup>48</sup>. Por lo que el límite del tratamiento de la enfermedad colorrectal es aquel en que estando la enfermedad confinada a la cavidad abdominal (recurrencia locorregional, diseminación peritoneal o metástasis hepáticas), la cirugía asegure una resección curativa radical oncológica de la enfermedad, junto al tratamiento de la enfermedad microscópica residual mediante la administración simultánea de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

Lo que no hay duda es que, sin tratamiento, es excepcional en carcinomatosis de origen colorrectal alcanzar los 5 años de supervivencia desde el diagnóstico. Puede afirmarse lo mismo de pacientes tratados con esquemas convencionales mediante protocolos de quimioterapia sistémica, independientemente de los citostáticos, los esquemas, y las dosis que se empleen, siendo anecdóticos los pacientes que superan los 5 años (mediana de la supervivencia de 24 meses<sup>46</sup>). Sin embargo tanto con el “Protocolo de Sugarbaker” como con el “Protocolo de Elias”, han conseguido obtener supervivencias a 5 años del 54 y 50% en grupos seleccionados de pacientes, resultados inimaginables e inalcanzables con los tratamientos ortodoxos convencionales.

#### ***2.1.4.3. Gástrico***

En el cáncer gástrico la CP suele ser frecuente, incluso en las fases iniciales de la enfermedad. La diseminación peritoneal puede estar presente del 10 al 20% de los pacientes con cáncer gástrico primario<sup>49</sup>. Una vez establecida, se asocia con una supervivencia pobre, con medianas que no alcanzan los 6 meses<sup>50</sup>. Además, en la ausencia de CP, las tasas de supervivencia con citología positiva en el lavado peritoneal fueron similares a aquellos pacientes con evidencia macroscópica de CP<sup>51</sup> (estadaje del cáncer gástrico, ver **Tabla 3**).

Tabla 3: Estadiaje cáncer gástrico.

ESTADIOS CÁNCER GÁSTRICO	
IA	Extensión hasta la submucosa
IB	Extensión hasta la submucosa y afectación de 1 o 2 ganglios linfáticos cercanos. O extensión hasta la muscular
IIA	Extensión hasta la subserosa. O hasta la muscular con afectación de 1 o 2 ganglios linfáticos cercanos. O hasta la submucosa con afectación de 3 a 6 ganglios linfáticos cercanos
IIB	Extensión hasta la serosa. O hasta la subserosa con afectación de 1 o 2 ganglios linfáticos cercanos. O hasta la muscular con afectación de 3 a 6 ganglios linfáticos cercanos. O hasta la submucosa con afectación de 7 o más ganglios linfáticos cercanos
IIIA	Extensión hasta la serosa con afectación de 1 o 2 ganglios linfáticos cercanos. O hasta la subserosa con afectación de 3 a 6 ganglios linfáticos cercanos. O hasta la muscular con afectación de 7 o más ganglios linfáticos cercanos
IIIB	Extensión a órganos adyacentes y/o afectación de 1 o 2 ganglios linfáticos cercanos. O hasta la serosa con afectación de 3 a 6 ganglios linfáticos cercanos. O hasta subserosa con afectación de 7 o más ganglios linfáticos cercanos
IIIC	Extensión a órganos adyacentes y/o afectación de 3 o más ganglios linfáticos cercanos. O hasta la serosa con afectación de 7 o más ganglios linfáticos cercanos
IV	Metástasis a distancia

Para evaluar la importancia de la citología positiva para malignidad en el lavado peritoneal en pacientes con cáncer gástrico sin evidencia de CP se llevó a cabo un estudio<sup>52</sup>, en el cual los pacientes fueron tratados con cirugía citorreductiva e HIPEC con paclitaxel. Se obtuvo una tasa de supervivencia a los 2 años de 70%. En contraposición, otras series<sup>53,54</sup> informaban de tasas de supervivencias a los 2 años de 25,3 y 47% en pacientes con similar contexto clínico, a los que se realizó gastrectomía y linfadenectomía D2. En relación a estos datos, se sugiere que los pacientes con cáncer gástrico T3 (invasión de la subserosa) o T4a (invasión de la serosa), quienes frecuentemente desarrollan recurrencia peritoneal, podrían beneficiarse de la HIPEC tras gastrectomía con linfadenectomía D2.

Como la CP es considerada actualmente como una variante de la diseminación sistémica de la enfermedad, los tratamientos para tales pacientes son la quimioterapia sistémica paliativa y el mejor tratamiento de soporte. Estos enfoques de tratamiento infravaloran las posibilidades de supervivencia, pues en los datos en que se apoya la terapia sistémica para CP derivan de ensayos clínicos con resultados del tratamiento de diferentes biología tumoraes y de metástasis viscerales de origen hematológico, no de

CP<sup>55</sup>. Para hacer frente a este problema, una estrategia más agresiva de tratamiento con cirugía citorreductora e HIPEC está siendo desarrollada con resultados esperanzadores.

En una revisión de la morbimortalidad y de la supervivencia con el tratamiento combinado se halla que la resección completa o casi completa de las lesiones durante la cirugía fue de entre el 21,6 al 52,7%. Tasas de morbilidad postoperatoria fueron del 22,7 al 43%, y de mortalidad perioperatoria del 2,5 al 10,8%. Con una duración de la cirugía de 9,3 horas de promedio. La estancia hospitalaria varió de 15,3 a 16 días. La mediana del tiempo de supervivencia global varió entre 6 y 11 meses, con el 12 al 28% de supervivencia a los 5 años<sup>20</sup>.

Los fármacos más utilizados para la CP de origen gástrico en la HIPEC, de forma aislada o en combinación, son la mitomicina-C en dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>, el cisplatino en dosis de 60-100 mg/m<sup>2</sup> y la doxorrubicina en dosis de 15 mg/m<sup>2</sup>. La temperatura media es de 42-43°C durante un tiempo de 90 minutos.

Uno de los beneficios más impactantes del tratamiento combinado se describe en el estudio<sup>56</sup> de Hall JJ *et al.* Se trata de un estudio caso-control que relaciona por un lado pacientes con CP de origen gástrico tratados con cirugía citorreductiva e HIPEC, logrando una tasas de supervivencia a los 2 años del 45%, y se compara con pacientes con cáncer gástrico sin extensión peritoneal que se tratan con resección gástrica radical, con supervivencias que no difieren de las del primer grupo. De este estudio se proyecta que pacientes en estadio IV pueden lograr resultados de supervivencias similares a aquellos con estadio III de adenocarcinoma gástrico, esto sugiere un efecto positivo de la terapia combinada.

En un estudio<sup>57</sup> prospectivo randomizado, realizado por Yang XJ *et al.*, se valora la utilidad de la HIPEC en cáncer gástrico con diseminación peritoneal, un grupo control se trata con citorreducción y el grupo a estudio con citorreducción más HIPEC (cisplatino 120 mg y mitomicina-C 30 mg en cada 6000 ml de salino a 43°C durante 60-90 minutos). La mediana de supervivencia fue de 6,5 meses en el grupo control y de 11 meses en el grupo con HIPEC, siendo la diferencia significativa. En el análisis de las complicaciones no se haya diferencias entre grupos. Y en el análisis multivariante se halló que la citorreducción e HIPEC, CP sincrónica, citorreducción óptima (CC-0 o CC-1), quimioterapia sistémica con 6 o más ciclos y no tener complicaciones grado III-IV fueron predictores independientes de mayor supervivencia.

En un metaanálisis de 13 ensayos controlados randomizados de calidad aceptable se ha establecido que la HIPEC está asociada con una marcada mejoría en la supervivencia en cáncer gástrico avanzado, en comparación con los tratamientos estándar actuales<sup>58</sup>. Como resultado, un panel de expertos internacional recomendó la citorreducción quirúrgica más HIPEC como el actual tratamiento estándar para cáncer gástrico avanzado<sup>59</sup>. Sin embargo, la controversia permanece, por lo que se necesitaría de más estudios clínicos de alta calidad para clarificar el valor y la utilidad de esta estrategia.

Otro estudio<sup>60</sup> que trata de resolver si el tratamiento combinado frente a la quimioterapia paliativa consigue beneficios en cuanto a supervivencia general es el de Rudloff U *et al.* Es un ensayo prospectivo randomizado en pacientes con metástasis de adenocarcinoma gástrico, tanto hepáticas, peritoneales y/o pulmonares, ya sean sincrónicas o metacrónicas, y que se considere su enfermedad resecable con las pruebas complementarias. El grupo control se trató con quimioterapia paliativa con FOLFOXIRI sólo y el grupo a estudio con cirugía citorréductiva completa, HIPEC y quimioterapia sistémica con FOLFOXIRI. La mediana de supervivencia en el grupo control fue de 4,3 meses, mientras que en el grupo a estudio fue de 11,3 meses. A pesar del número bajo de participantes, la tendencia mostrada es a favor de la terapia combinada.

#### ***2.1.4.4. Pseudomixoma peritoneal***

El término pseudomixoma peritoneal hace referencia a la diseminación peritoneal de implantes tumorales mucinosos y ascitis mucinosa abundante, no es un diagnóstico histológico. Es una entidad poco frecuente, con una incidencia aproximada anual de un caso por millón de habitantes. En la mayoría de los casos esta manifestación es secundaria a la perforación de neoplasias epiteliales mucinosas apendiculares mínimamente invasivas, aunque también están descritos otros orígenes, como el ovario o colon. Las células que se desprenden tienen alta predisposición a su diseminación peritoneal, pero no para metastatizar vía linfática ni hemática. La enfermedad se caracteriza por colecciones gelatinosas intraabdominales difusas (“jelly belly”) con implantes mucinosos en la superficie peritoneal. Aunque la condición normalmente



demuestra un curso clínico prolongado, el pronóstico a largo tiempo es pobre y el fallecimiento es consecuencia de la progresión de la enfermedad intraabdominal por la obstrucción intestinal.

La categorización de benignidad o malignidad de las neoplasias mucinosas apendiculares ha sido objeto de amplia controversia, proponiéndose por ello la denominación más amplia de neoplasias apendiculares mucinosas de bajo o alto grado. Respecto a las lesiones peritoneales secundarias, es aconsejable usar la categorización histopatológica descrita por Ronnett BM *et al.*<sup>61</sup>, dada su correlación pronóstica. Consiste en 3 grupos: en primer lugar la adenomucinosis peritoneal diseminada es caracterizada por lesiones peritoneales compuestas de abundante mucina extracelular con epitelio simple mucinoso escaso, focalmente proliferativo con poca atipia citológica o actividad mitótica, con o sin un adenoma mucinoso apendicular. En segundo lugar, la carcinomatosis mucinosa peritoneal es caracterizada por lesiones peritoneales compuestas de más abundante epitelio mucinoso con la arquitectura y citología de carcinoma, con o sin un asociado adenocarcinoma mucinoso primario. Y en tercer lugar, la carcinomatosis mucinosa peritoneal de características intermedias o discordantes. Los casos intermedios corresponden a los adenocarcinomas mucinosos intestinales o apendiculares bien diferenciados con lesiones peritoneales de adenomucinosis, así como áreas focales de carcinoma mucinoso. Los casos con características discordantes son los adenomas apendiculares atípicos con poca o sin evidencia histológica de una transición de adenoma a carcinoma y lesiones peritoneales de carcinoma mucinoso. En el análisis de una serie de casos<sup>61</sup> con los 3 tipos determinados de enfermedad, se halló diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia. Las tasas de supervivencias a los 5 años fueron del 84% para pacientes con adenomucinosis peritoneal diseminada, 37,6% para la carcinomatosis mucinosa peritoneal con características discordantes o intermedias y 6,7% para aquellos con carcinomatosis mucinosa peritoneal.

No todas las neoplasias mucinosas cuando se diseminan en la cavidad peritoneal dan lugar a un cuadro de pseudomixoma peritoneal. En el apéndice se han estudiado las alteraciones genéticas que determinan la producción masiva de moco en la cavidad peritoneal, y se han descrito alteraciones del gen productor de mucina MUC-2<sup>62</sup>. En relación al origen primario del pseudomixoma peritoneal en una mujer con tumoración ovárica y apendicular concomitante, la evidencia inmunohistoquímica, molecular y

genética apoya un origen apendicular en la mayoría de los casos, y ésta secundariamente afecta al peritoneo y ovarios<sup>63,64</sup>. No debemos aplicar el término pseudomixoma peritoneal a todas las carcinomatosis peritoneales difusas de neoplasias mucinosas ováricas, sino solamente en los casos en que la cavidad abdominal esté repleta de material gelatinoso o ascitis mucinosa.

Respecto al tratamiento, su manejo tradicional ha consistido en citorreducción quirúrgica a demanda de la masa tumoral y evacuaciones de moco, con supervivencias a los 5 y 10 años de 65 y 21%, respectivamente<sup>65</sup>. La apendicectomía simple incluyendo la totalidad del mesoapéndice es el tratamiento quirúrgico de elección en la gran mayoría de las neoplasias apendiculares mucinosas. La invasión directa de la base del ciego obliga a la resección con bordes sanos de una cuña cecal. La hemicolectomía sólo estaría indicada en los raros casos con afección ganglionar regional<sup>66</sup>. Ningún otro factor clínico o histológico es válido para justificarla de entrada en este contexto, pudiendo incluso resultar perjudicial si existe una diseminación peritoneal ya establecida<sup>66</sup>. Numerosos estudios y consenso avalan la cirugía citorreductora completa combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria como el tratamiento de elección en la actualidad para las neoplasias apendiculares mucinosas con diseminación peritoneal<sup>67</sup>. La realización de un ensayo clínico randomizado al respecto no es factible y sería éticamente cuestionable.

El tratamiento multidisciplinar del pseudomixoma peritoneal es especialmente complejo, debido a la extensa afectación tumoral peritoneal que dificulta la cirugía citorreductora radical. Se objetiva que ha sido posible una citorreducción quirúrgica completa del 28,7 al 100%. La quimioterapia más utilizada es la combinación de mitomicina C y cisplatino, a temperaturas de 43°C durante 60-90 minutos<sup>20</sup>. La morbilidad osciló entre el 13 y el 56,3%, el rango de la toxicidad hematológica estuvo entre el 4 y el 22,9%. La tasa de reintervenciones quirúrgicas fue del 8 al 29%. La mortalidad perioperatoria estuvo entre el 0 y el 18%. La mediana de la duración de la estancia hospitalaria fluctuó entre 11,5 a 33,5 días. Las tasas de morbilidad y mortalidad son más altas que en otro tipo de CP<sup>20</sup>.

Las medianas de supervivencia tras el procedimiento, variaron entre 26 y 156 meses. Las tasas de supervivencia a los 5 años estuvieron entre el 27,8 al 90%,

dependiendo del grado histológico, si de alto grado la tasa varía del 28 al 65%. Estas cifras son mayores que las descritas para la carcinomatosis de otros orígenes<sup>20</sup>.

Con procedimientos de citorreducción quirúrgica óptima y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, Sugarbaker PH *et al.* obtuvieron tasas de supervivencia a los 5 años del 86% de los pacientes con citorreducción completa y adenomucinosi, del 50% para pacientes con carcinoma mucinoso o híbrido y citorreducción completa, y del 20% para pacientes con citorreducción incompleta<sup>68</sup>. Estos protocolos son asociados con un 35% de morbilidad y un 5% de mortalidad. Un resultado favorable se relaciona con la citorreducción completa<sup>68</sup>, pero es difícil de lograr en estos pacientes con enfermedad abdominal difusa. Sugarbaker PH *et al.* enfatizan que la selección de pacientes afecta al éxito de este proceso.

La confusión de términos en el pseudomixoma peritoneal, la baja incidencia y la ausencia de estudios randomizados ha favorecido la inclusión de pacientes muy heterogéneos y ha limitado la calidad de la evidencia en cualquier tipo de tratamiento hasta ahora realizado<sup>20</sup>.

#### ***2.1.4.5. Mesotelioma peritoneal maligno***

El mesotelioma peritoneal maligno es la neoplasia primaria más común de la serosa peritoneal. El primer caso descrito en la literatura fue recogido por Rokitansky, Golgi y Lanceraeaux con el término “endotelioma primitivo”. Wagner JC *et al.*<sup>69</sup> establecieron en 1960 su relación con la exposición prolongada al asbesto. Se calcula que en Estados Unidos se diagnostican anualmente 2.500 nuevos casos de mesotelioma peritoneal difuso, de los que un 10-20% son malignos<sup>70</sup>. Es caracterizado por múltiples nódulos de tamaño variable a lo largo de la cavidad peritoneal. En el progreso de la enfermedad, los nódulos confluyen para formar placas, masas o uniformemente cubren la superficie peritoneal.

La enfermedad generalmente queda limitada a la cavidad abdominal durante toda su evolución, presenta un alto grado de agresividad local y es rara su diseminación ganglionar y/o a distancia; la muerte del paciente se produce por progresión de la

enfermedad confinada a la cavidad abdominopelviana por imposibilidad para mantener una adecuada función gastrointestinal, con inanición y oclusión intestinal terminal. Existe un amplio espectro de tipos histológicos de mesotelioma maligno, desde los bien diferenciados epiteliales a las variantes pobremente diferenciadas sarcomatosas. El estudio inmunohistoquímico es determinante para la confirmación diagnóstica con positividad para tinción con queratina y vimentina y negatividad para CEA.

Históricamente, la mediana de supervivencia con tratamientos convencionales no supera los 12 meses<sup>71</sup>. Los pacientes con mesotelioma peritoneal y ausencia de contacto con asbesto tienen un peor pronóstico, con una mediana de supervivencia de 8 meses<sup>71</sup>.

Normalmente se utilizan regímenes extrapolados del mesotelioma pleural por ser el de mayor frecuencia y, por tanto, con mayor evidencia. Una revisión sistemática informó que el cisplatino es el más activo en monoterapia, mientras que la combinación de cisplatino y doxorubicina parece ser la más efectiva entre los regímenes combinados<sup>72</sup>. En un ensayo en fase III se demostró la eficacia en contra del mesotelioma pleural del pemetrexed en combinación con platinos<sup>73</sup>, demostró mayor tasa de supervivencia general y libre de enfermedad comparada con cisplatino sólo.

En un análisis de pacientes tratados con citorreducción quirúrgica óptima e HIPEC resulta que entre el 52,7 al 96% de los pacientes incluidos en distintas series alcanzaron niveles de citorreducción CC-0 o CC-1. Respecto a la morbilidad asociada, osciló entre el 20 al 54%, el rango de la toxicidad hematológica entre el 4 al 28,5%. La mortalidad perioperatoria estuvo entre el 0 y 8%. La mediana de duración de la estancia hospitalaria estuvo entre 15,3 y 30 días. La modalidad de HIPEC más utilizada es la técnica abierta con cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) asociada a la doxorubicina (15 mg/m<sup>2</sup>) a temperaturas reales de 42-43°C durante 90 minutos. Las medianas de supervivencia variaron entre 27 y 92 meses, mientras que las tasas de supervivencia a los 5 años estuvieron entre el 28 y el 68%<sup>20</sup>.

El primer estudio que intenta demostrar el impacto pronóstico de la peritonectomía parietal completa independientemente de la afectación de la misma, fue por Baratti D *et al.* Analizaron a pacientes con mesotelioma peritoneal maligno difuso, con peritonectomía parietal completa *versus* peritonectomía parietal selectiva, la primera fue asociada con mayor supervivencia, sin incremento del riesgo quirúrgico y

con un incremento medio en el tiempo quirúrgico de 80 minutos<sup>74</sup>. El actual conocimiento del patrón de diseminación del mesotelioma peritoneal maligno difuso apoya la elección de realizar peritonectomía parietal completa. Las células cancerígenas de alto grado se diseminan dentro de la cavidad peritoneal como resultado de mecanismos altamente eficientes de adhesión mesotelial, implantación, invasión y crecimiento.

No hay un sistema de estadiaje disponible en la actualidad que apoye la elección del tratamiento y pronóstico en el mesotelioma peritoneal. Hay un acuerdo entre los diferentes grupos en que la citorreducción quirúrgica incompleta se relaciona con un pobre pronóstico.

#### ***2.1.4.6. Sarcoma abdominal***

Los sarcomas son tumores poco frecuentes (2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año). Sólo el 30% de los sarcomas tienen un crecimiento abdominal, y un porcentaje escaso de éstos metastatizan de forma exclusiva en el peritoneo<sup>75</sup>.

La sarcomatosis peritoneal se define como la extensión de tejido sarcomatoso a través del abdomen, en ausencia de diseminación extraabdominal. Los liposarcomas de localización retroperitoneal son los que más frecuentemente dan lugar a la enfermedad abdominal diseminada debido al voluminoso tamaño que suelen presentar, a la multinodularidad o incluso a la multifocalidad con las que suele asociarse y a la tendencia natural a permanecer confinados en el abdomen. Las limitaciones anatómicas del espacio retroperitoneal limitan amplios márgenes de resección, lo que resulta en unas tasas de recurrencia locorregional más elevadas, comparado con el liposarcoma de otras localizaciones. También los tumores pélvicos pueden dar lugar a sarcomatosis peritoneal, como el leiomiomasarcoma uterino. También los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) metastatizan fundamentalmente en 2 localizaciones: peritoneo e hígado. Otras entidades mesenquimatosas raras pueden metastatizar a través del abdomen, tal como el tumor abdominal desmoplásico de célula redonda pequeña en adultos jóvenes o adolescentes.

La enfermedad, caracterizada por la diseminación intraabdominal del sarcoma, conlleva un mal pronóstico y es casi siempre incurable. La escasa tasa de supervivencia ha conducido a la mayoría de los cirujanos a sugerir medidas no quirúrgicas en casi todos los casos. Recientemente, se ha comunicado el uso de HIPEC en un intento de controlar la enfermedad y, posiblemente, extender el tiempo de supervivencia en pacientes seleccionados<sup>76</sup>. Respecto a las terapias no quirúrgicas, en general, las revisiones retrospectivas demuestran que la quimioterapia no mejora las tasas de supervivencia en pacientes con sarcomas gastrointestinales primarios y sarcomas retroperitoneales<sup>77,78</sup>.

En los pacientes con GIST metastásico antes de la llegada del imatinib (año 2000) la mediana de supervivencia era aproximadamente de 20 meses. Desde entonces, el imatinib ha cambiado el panorama siendo el estándar de tratamiento para la enfermedad avanzada/metastásica. Los resultados actuales de la mediana de supervivencia libre de enfermedad y global son de 2 y 5 años, respectivamente<sup>79</sup>.

En un análisis de la literatura sobre sarcomatosis peritoneal tratada con citorreducción e HIPEC se obtiene citorreducción quirúrgica completa entre el 52,7 al 94,7%. La frecuencia global de morbilidad asociada con los procedimientos osciló entre el 16 al 33%. La toxicidad hematológica varió de 3,3 al 32%. Mortalidad asociada al procedimiento del 0 a 7%. La duración de la estancia hospitalaria fue de entre 15 a 24 días. Medianas de supervivencia global de entre 16,9 y 36 meses. Con un 50% de supervivencia a los 3 años de la cirugía<sup>20</sup>.

A pesar de los resultados expuestos previamente, para esta entidad hay un ensayo randomizado que no demostró ninguna ventaja en la supervivencia asociada con la administración de EPIC tras la resección quirúrgica completa, comparado con la citorreducción sola<sup>80</sup>. Ambos brazos del estudio tuvieron una mediana de supervivencia de 29 meses.

Hasta la fecha, la mayor experiencia del tratamiento multimodal ha sido recogida por un ensayo multicéntrico italiano con citorreducción quirúrgica óptima e HIPEC con cisplatino y doxorubicina<sup>81</sup>. Las medianas de supervivencia libre de enfermedad y global fueron de 22 y 34 meses, respectivamente, pero el estudio incluyó también las recurrencias locales como sarcomatosis peritoneal, las cuales podrían representar un estadio precoz de la enfermedad. Sin embargo, la tasa de 100% de

recaída locorregional sugiere que el tratamiento combinado fue incapaz de cambiar la historia natural de la enfermedad. Una explicación para tales pobres resultados podría ser el comportamiento determinado de los liposarcomas retroperitoneales, los cuales tienden a afectar la totalidad del tejido adiposo abdominal y retroperitoneal.

El leiomioma uterino tiene una mediana de supervivencia en enfermedad recurrente no resecable o avanzada de menos de 1 año<sup>82</sup>. La combinación de gemcitabina y docetaxel ha demostrado actividad sustancial como primera y segunda línea, con tasas de respuesta de 28 al 35,8%<sup>82</sup>. Unos resultados esperanzadores fueron presentados en una serie preliminar de pacientes con extensión a la cavidad peritoneal, tratados con citorreducción e HIPEC. En una reciente actualización 5 de los 11 pacientes estaban vivos a los 4-10 años tras el tratamiento combinado, 2 de ellos con recurrencias peritoneales estables durante más de 2 años<sup>83</sup>.

La posible recomendación actual para este tratamiento combinado es en aquellos pacientes con citorreducción óptima o en subtipos histológicos específicos, tales como el leiomioma uterino y el tumor desmoplásico de células redondas y pequeñas, para los que hay resultados positivos<sup>83,84</sup>.

## ***2.1.5. HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL***

### ***2.1.5.1. Mecanismos de diseminación peritoneal***

Sampson JA<sup>1</sup>, en 1931, expuso la evidencia sobre la implantación tumoral en el peritoneo, estableciendo que se debe al resultado de la reparación del daño causado al peritoneo por las células cancerosas que se han esparcido a la cavidad peritoneal tras la descamación de células del tumor primario. Estas se alojan en la superficie de su membrana serosa, continuando su crecimiento y extensión.

Las células tumorales desprendidas circulan libremente y se difunden entre las estructuras del abdomen, gracias a los movimientos hidrodinámicos relacionados con la respiración, la peristalsis intestinal y el efecto de la propia gravedad. La presencia de

ascitis y las zonas de reabsorción activa, como el omento mayor, facilitan la distribución del tumor en todos los compartimentos del abdomen. La mayor concentración de tumor ocurre en aquellas estructuras anatómicas fijas, como la región ileocecal, y en regiones declives o de circulación de los fluidos peritoneales, como el fondo de saco de Douglas, las gotieras parietocólicas, ambos hemidiafragmas, la fosa retrohepática y el omento mayor y menor.

### ***2.1.5.2. Vías de diseminación tumoral***

**1. *Vía directa:*** se inicia a partir de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, ya sean secundarias a la descamación espontánea o iatrogénica desde tumores que invaden la serosa o a la malignización de células mesoteliales peritoneales<sup>85</sup>. *A priori* constituye el mecanismo más frecuente de diseminación peritoneal. El desprendimiento espontáneo de células del tumor primario se debe a varios factores, entre los cuales tenemos:

- Aumento de la presión intersticial en el implante tumoral, debido a una alta tasa de proliferación celular y ausencia de drenaje linfático. También se le atribuye a la fibrosis y contracción de la matriz intersticial.
- La disminución en la producción de las proteínas de adhesión celular, específicamente E-cadherina.
- Invasión tumoral, en el caso de tumores gastrointestinales, desde la mucosa a la serosa. Se considera que el tumor primario debe sobrepasar la serosa para poder descamarse e implantarse en el peritoneo sano.
- La perforación espontánea del tumor primario por proliferación celular incontrolada e isquemia.

La diseminación iatrógena es secundaria a procedimientos invasivos, que van desde la punción percutánea y resecciones quirúrgicas, en las cuales ocurre una ruptura inadvertida del tumor, diseminación de células tumorales desde vasos sanguíneos y/o linfáticos inadecuadamente sellados.



2. *Vía linfática:* la vía de diseminación linfática se ha propuesto como alternativa. Estudios más recientes realizados por Yonemura Y *et al.*<sup>86</sup> han proporcionado nuevos conocimientos acerca de la anatomía linfática peritoneal. La caracterización histológica del sistema linfático peritoneal incluye la presencia de estomas linfáticos (**Figura 1**) que conectan la superficie peritoneal con el sistema linfático subperitoneal, así como agregados de neovasos linfáticos, macrófagos y linfocitos, denominados “milky spots”, presentes en el omento mayor además del peritoneo. De acuerdo con varias observaciones independientes<sup>87,88</sup>, las células tumorales pueden pasar a través de estos estomas linfáticos y quedar atrapados en estos “milky spots”. Los factores de crecimiento y los factores angiogénicos permitirían la implantación de las células tumorales en la superficie peritoneal. Así pues, la extensión y diseminación de la enfermedad se vería favorecida por la presencia de una mayor cantidad de vasos y estomas linfáticos, como ocurre en el omento mayor, las regiones diafragmáticas y la pelvis.

3. *Vía hemática:* la diseminación hematológica hacia el peritoneo es rara y propia de algunos tumores, como el de mama y el melanoma maligno, con especial tropismo por el tejido peritoneal y con mecanismos altamente específicos mediados por moléculas de adherencia<sup>9</sup>.

#### 2.1.5.3. Patrón de diseminación

La descamación de células tumorales tras la rotura del tumor y su implantación no sigue una distribución anárquica, siendo predecible la distribución de la enfermedad peritoneal. Carmignani CP *et al.*<sup>89</sup> comprobaron que la diseminación de las células tumorales seguía un determinado patrón, aprovechando el movimiento de circulación intraperitoneal del líquido ascítico, que tendía a proyectar las células tumorales hacia los espacios subfrénicos, estando también afectas las áreas de reabsorción del mismo, independientemente de la etiología del tumor. Además, este mismo autor observó que regiones como la serosa del intestino delgado eran regiones, que por su movilidad, veían reducidas las posibilidades de implantación por una cuestión meramente física, al impedir el peristaltismo el asiento de las células tumorales. Otras regiones menos

móviles, como son la región ileocecal, el antro gástrico o la superficie peritoneal del meso del intestino delgado no poseen este mecanismo protector y, frecuentemente, están afectas por depósitos tumorales.

La diseminación intraperitoneal de las células tumorales, tiene una ruta conocida y se sustenta en la dinámica de fluidos del líquido peritoneal normal, en la fuerza de gravedad y en la capacidad de migración de la célula tumoral libre por sí misma.

El líquido peritoneal se mueve en el sentido de las agujas del reloj, es decir, desde el flanco izquierdo hacia la pelvis, desde la pelvis hacia la gotiera parietocólica derecha y desde ahí hacia el espacio subdiafragmático. La circulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal, es impulsada en parte por el movimiento del diafragma. Los poros intercelulares (estomas linfáticos) del peritoneo que recubre la cara inferior del diafragma, comunican con los depósitos linfáticos intradiafragmáticos. La linfa de estos conductos linfáticos fluye hasta los ganglios linfáticos regionales y, finalmente, al conducto torácico. La relajación del diafragma durante la espiración abre estos orificios y la presión intratorácica negativa impulsa el líquido y las partículas, incluidas las células hacia los estomas. La contracción del diafragma durante la inspiración impele la linfa de los conductos linfáticos mediastínicos hacia el conducto torácico. Se ha propuesto que este mecanismo de “fuelle” desplaza el líquido peritoneal en sentido cefálico, hacia el diafragma y los vasos linfáticos torácicos. Este patrón circulatorio del líquido peritoneal, en dirección al diafragma y a los conductos linfáticos centrales, explicarían la perihepatitis en las infecciones pélvicas y algunas formas de metástasis desde el abdomen al tórax<sup>9</sup>.

Se ha descrito que, además de las propiedades físicas descritas, también existen fenómenos de desplazamiento de las células tumorales *per se*. Las células tumorales metastásicas tienen motilidad inherente, gracias a la lamellipodia y la filipodia, fuerza generada por la polimerización de microfilamentos de actina, estimulada por la unión de factores de crecimiento a la membrana celular<sup>90</sup>.

#### ***2.1.5.4. Adhesión mesotelial***

Las células tumorales presentes en la cavidad abdominal poseen gran afinidad por implantarse en la matriz extracelular de la serosa peritoneal lesionada o en cualquier otra zona cruenta provocada por la cirugía. Este proceso de implantación tumoral es muy rápido; puede ocurrir en pocos minutos y está facilitado por el efecto de las integrinas, otras moléculas de adhesión celular, y la producción de factores de crecimiento. Todas estas moléculas aparecen durante los mecanismos fisiológicos de cicatrización de los tejidos.

La unión de las células tumorales con la matriz extracelular de los tejidos es muy intensa y es imposible evitar mediante los lavados/arrastre de las soluciones habitualmente utilizadas durante la cirugía. Una vez las células tumorales están recubiertas de fibrina y de otros productos de presentación temprana que intervienen en los procesos de reparación de los tejidos, se convierten en “santuarios” donde las células pueden crecer y proliferar protegidas del entorno exterior. En esta fase inicial de desarrollo tumoral, la red neoformativa vascular no está presente para permitir la llegada de los fármacos citotóxicos administrados por vía sistémica. Además, las adherencias tisulares ejercen un efecto protector o aislante sobre los microfocos tumorales, de manera que evitan el efecto citotóxico local que se esperaría por contacto con los quimioterápicos administrados por vía intraperitoneal.

El número de células tumorales que se requieren para desarrollar una implantación tumoral peritoneal es muy inferior al necesario para producir cualquier otro tipo de metastatización tumoral (hepática, pulmonar, etc.). Este fenómeno fue corroborado por estudios sobre animales que demuestran el mayor trofismo de algunas cepas tumorales por el peritoneo<sup>91</sup>.

Las células tumorales libres en la cavidad peritoneal pueden adherirse a células mesoteliales que se encuentran recubriendo el peritoneo sano, a la matriz extracelular ó a estructuras especializadas, como son el omento mayor y el peritoneo diafragmático:

- Peritoneo sano: la adhesión de las células tumorales al peritoneo sano se hace mediante mecanismos de receptor y ligando. Las células mesoteliales del peritoneo sano

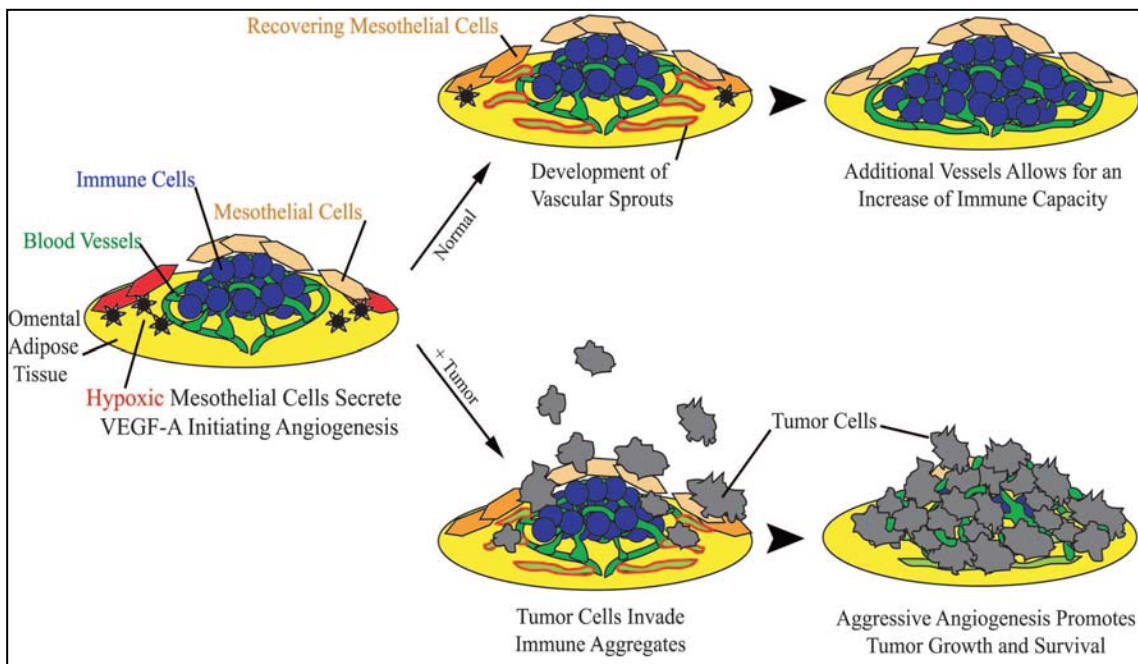
producen, normalmente, moléculas de adhesión celular, dentro de las cuales las más importantes son VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1.

- Matriz extracelular: las células tumorales tienen capacidad invasiva a través de la disrupción de las uniones intercelulares, en respuesta a mediadores inflamatorios (HGF/SF), a través de mecanismos de degradación de la matriz extracelular mediante metaloproteinasas (MMP-7 en la carcinomatosis por cáncer gástrico y MMP-9 en la carcinomatosis por cáncer de ovario). También se conoce que, las células tumorales metastásicas tienen capacidad de inducir apoptosis de las células mesoteliales y así penetrar al espacio submesotelial. Heath RM *et al.*<sup>92</sup> estudiaron in vitro esta propiedad de la célula colorrectal SW80, sobre un cultivo de células mesoteliales.

- “Milky spots”: en 1874, Ranvier LA fue el primero en describir agregados inmunes en el omento mayor de conejos, que los denominó “milky spots”. Se constituyen de leucocitos, que se encuentran incluidos en el tejido omental. Estas estructuras son consideradas órganos linfoides secundarios, que contienen macrófagos, linfocitos B y pocos linfocitos T, sin embargo, carecen de células dendríticas interdigitantes y foliculares<sup>93</sup>.

La afección de las células tumorales por el omento mayor, se podría explicar por regiones tisulares, carentes de mesotelio, con exposición directa a la membrana basal, por la alta densidad de vasos y por tanto de nutrientes y por el atrapamiento de estas células a nivel de los “milky spots”. Hagiwara A *et al.*<sup>94</sup>, estudiaron en animales de experimentación, la presencia de “milky spots” en omento mayor y también en tejido peritoneal extraomental, cómo el peritoneo pélvico, estableciendo una relación directamente proporcional entre las zonas de mayor implante tumoral y la de estos complejos linfáticos.

En la **Figura 2** se representa un modelo de la repercusión de los “milky spots”. Muestra agregados inmunes omentales conteniendo células mesoteliales; en condiciones normales, cuando algunas de ellas son sometidas a hipoxia, responden a este estímulo produciendo VEGF-A, que a su vez induce angiogénesis y la recuperación de las células mesoteliales hipóxicas. En el contexto de carcinomatosis, estas células acaparan la vasculatura existente y se induce la producción de VEGF-A y por tanto la formación de neovasos.

**Figura 2: Modelo de repercusión de los “milky spots”.**

#### 2.1.5.5. Enfermedad residual peritoneal

La enfermedad residual peritoneal, en forma de microimplantes, puede producirse por la invasión directa, perforación del tumor primario y/o márgenes quirúrgicos comprometidos.

La citología positiva para células tumorales, libres en cavidad abdominal, en pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico con intención curativa (CC-0), es considerado un factor independiente de mal pronóstico. La traducción clínica de la detección de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, se refleja en un mayor riesgo de recurrencia peritoneal. Yamamoto S y Kanelos I *et al.* en 2 estudios independientes de cáncer colorrectal<sup>95,96</sup>, hallaron células tumorales libres en el 5,8 y 20% respectivamente, al hacer lavado peritoneal tras la finalización de la cirugía. El riesgo relativo de recurrencia peritoneal en aquellos pacientes con citología positiva en comparación con los de citología negativa fue de 16,5 (95% CI de 4,8 a 57,5,  $p = 0,0004$ ) y 2,9 (95% CI de 1,0 a 8,2,  $p = 0,047$ ), respectivamente.

La enfermedad residual, después de la cirugía, puede presentarse sistémicamente, en forma de micrometástasis o localmente, en el lecho quirúrgico. Los

factores que se relacionan al desarrollo local del tumor residual están relacionados con las propiedades del tumor, circunstancias técnicas durante la cirugía o a eventos postquirúrgicos. Guller U *et al.*<sup>97</sup> determinaron por PCR, que el porcentaje de conversión de una citología negativa prequirúrgica a una positiva postquirúrgica era del 10%.

La respuesta inflamatoria secundaria al estrés quirúrgico, tanto local como sistémica, favorece el implante de células tumorales y su desarrollo. Esto ocurre gracias al aumento de la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y factores de crecimiento ligados a heparina, estimulados por mediadores inflamatorios liberados desde los macrófagos (TNF-alfa, IL-1beta, EGF).

Otros factores que favorecen el asentamiento y desarrollo de células tumorales en el peritoneo podrían ser el uso de gasas traumáticas y el polvo que se desprende de los guantes quirúrgicos<sup>98,99</sup>.

En relación al abordaje laparoscópico, los estudios clínicos no han determinado una mayor incidencia de implante de células tumorales y desarrollo de CP en comparación con la cirugía abierta durante una cirugía oncológica. Sin embargo, estudios experimentales atribuyen como posibles factores favorecedores de CP, la mayor presión tisular por efecto del CO<sub>2</sub> y la concomitante disrupción a nivel de las células mesoteliales del peritoneo. Otro factor podría ser el efecto del CO<sub>2</sub> sobre el pH del mesotelio peritoneal, que al hacerlo más ácido inhibiría de sus funciones a los macrófagos peritoneales, encargados de la inmunidad celular tumoral<sup>100</sup>.

## ***2.1.6. DIAGNÓSTICO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL***

### ***2.1.6.1. Marcadores tumorales***

La evaluación de los marcadores tumorales está dirigida hacia su utilidad para el diagnóstico y la monitorización del cáncer. Los principales puntos débiles en el diagnóstico del cáncer por los marcadores han sido la insuficiente sensibilidad para la detección del cáncer y especificidad para tipo de cáncer. La sensibilidad para la

detección precoz del cáncer por los marcadores tumorales es especialmente baja y, muchos de ellos, tienen numerosos falsos positivos. Por un lado, la limitación de la especificidad por tipo de órgano se halla en la mayoría de los marcadores, y por otro lado, pocos son órganos específicos, tales como el antígeno específico de la próstata (PSA). La utilidad de los marcadores para la monitorización del cáncer es considerada mejor que para el diagnóstico. Sin embargo, un marcador tumoral con valor inferior al punto de corte no será de utilidad para monitorización del cáncer.

**1. CEA:** el antígeno carcinoembrionario es en la actualidad un marcador rutinario en la evaluación del cáncer colorrectal metastásico. En esta indicación los niveles de CEA confieren una alta sensibilidad y especificidad al diagnóstico<sup>101</sup>, presentando también un marcado valor pronóstico<sup>102</sup>. La normalización de los niveles de CEA tras la quimioterapia sistémica o la cirugía de las metástasis hepáticas<sup>103</sup> se ha relacionado con un mejor pronóstico, indicativo de la eficacia del tratamiento aplicado.

El CEA del líquido ascítico no parece ser suficientemente sensible para diagnosticar ascitis relacionada con malignidad. Sin embargo, debido a la elevada especificidad, el valor predictivo positivo de este marcador es elevado, y cuanto más elevado sea más relacionado con malignidad. Pero un resultado negativo no puede descartarla<sup>104</sup>. En otro estudio que evaluó los niveles de CEA en el lavado peritoneal para predecir la recurrencia peritoneal tras la resección óptima del cáncer gástrico, se obtuvo una sensibilidad del 77%, una especificidad del 89% y una OR de 29,71 (95% CI 10,27-85,92), lo cual indica que podría ayudar en la predicción de dichas recurrencias<sup>105</sup>.

**2. CA19.9:** es un antígeno tumoral que es reconocido por el anticuerpo monoclonal 116NS-19.914. Se utiliza de rutina en el manejo de neoplasias biliopancreáticas y es expresado también por el carcinoma colorrectal y el carcinoma mucinoso de ovario. No obstante, su baja especificidad lo hace insuficiente como herramienta diagnóstica, ya que enfermedades benignas y defectos del metabolismo pueden presentarse con niveles elevados de CA19.9.

En el cáncer colorrectal, muestra menos sensibilidad pero una especificidad mayor en comparación con el CEA. Especialmente en estadios avanzados, la elevación de CA19.9 es un factor de mal pronóstico independiente<sup>106</sup>.

En pseudomixoma peritoneal, en el estudio de van Ruth S *et al.*<sup>107</sup>, con 63 pacientes tratados con citorreducción e HIPEC, tanto el CEA como el CA19.9 preoperatorios se presentaron elevados en un porcentaje elevado de pacientes (75% y 58%, respectivamente). Las recidivas de la enfermedad fueron precedidas de elevaciones del CA19.9 nueve meses antes de que fueran detectables por las pruebas de imagen, siempre que el paciente tuviera niveles preoperatorios elevados. Carmignani CP *et al.*<sup>108</sup>, en una serie mucho más amplia, con 532 pacientes con pseudomixoma peritoneal, cifró la elevación de CEA y CA19.9 en el 56% y 67,1% respectivamente. La elevación del CEA durante la recidiva de la enfermedad caracterizó al subgrupo de peor pronóstico (49 vs 88% de supervivencia a 5 años).

**3. CA125:** es una glicoproteína antigénica de elevado peso molecular que se expresa en los tejidos derivados del epitelio celómico (peritoneo, pleura y pericardio) y en los tejidos derivados del epitelio Mülleriano (trompas, endometrio y endocérvix).

Concentraciones elevadas en el suero de CA125 las podemos encontrar en el 80% de las mujeres con carcinoma de ovario, pero también en el 26% con tumores ováricos benignos y en el 66% de las pacientes con condiciones no neoplásicas, incluyendo estados como el primer trimestre del embarazo, menstruación, endometriosis, cirrosis hepática e inflamaciones benignas del peritoneo, pericardio y pleura<sup>109</sup>. En las mujeres postmenopáusicas, una elevación sérica del CA125 por encima de 35 U/ml con una ecografía sugestiva, supone una sensibilidad del 99.6% para el diagnóstico de cáncer de ovario.

En un estudio que evaluaba la precisión diagnóstica para distinguir una masa ovárica benigna de una maligna, se obtuvo que los niveles de CA125 y CA15.3 eran significativos con el fin de distinguir benignidad de malignidad; mientras que ni el CA19.9, ni la alfafetoproteína, ni ninguna de sus combinaciones contribuían a su precisión diagnóstica<sup>110</sup>.

En pacientes con cáncer de ovario, una disminución mayor del 50% en la concentración de CA125 confiere una supervivencia del 45% en los 2 primeros años de seguimiento, comparado con un 22% en pacientes cuya disminución fue menor del 50% tras el tratamiento<sup>111</sup>.



La progresión se ha definido dependiendo de la concentración pretratamiento de CA125 y su valor al final del tratamiento. No obstante, es muy importante mencionar que el diagnóstico definitivo de recurrencia debe ir acompañado por la aparición de nuevas lesiones en los estudios de imagen y/o por confirmación histopatológica de los mismos y, aún cuando la recurrencia clínica puede ser precedida de elevaciones del CA125 en un intervalo corto de 3-4 meses, no es recomendable iniciar el tratamiento quimioterápico sistémico sin tener la evidencia definitiva por imagen y/o biopsia de la recurrencia. Además, un resultado negativo, es decir, un valor de CA125 normal no excluye la presencia de una recaída, pues la mitad de las pacientes que tienen un resultado negativo presentan enfermedad residual no detectable en las pruebas de imagen.

Hay un nuevo marcador, HE4, que junto al CA125 y un sistema de puntuación denominado “Risk of Ovarian Malignancy Algorithm” aumentan la sensibilidad en el diagnóstico de malignidad ovárica en mujeres con masa pélvica que van a ser sometidas a cirugía<sup>112</sup>.

En un análisis de estos 3 marcadores tumorales, CEA, CA19.9 y CA125, en pacientes con CP de origen apendicular intervenidos con citorreducción quirúrgica máxima e HIPEC, resultó que la mayoría de los pacientes tuvieron al menos 1 de los marcadores elevados y se normalizaron tras el tratamiento, permitiendo una vigilancia continua. En el análisis multivariante el CA19.9 preoperatorio se asoció con una menor supervivencia libre de enfermedad, mientras que el CA125 elevado fue asociado con una menor supervivencia general<sup>113</sup>.

#### ***2.1.6.2. Tomografía Computarizada (TC)***

La utilidad de la TC en el estadiaje de los tumores gastrointestinales está fuera ya de cualquier consideración. La cuantificación con precisión de la presencia de enfermedad peritoneal en cualquier región abdominal está supeditada al tamaño de los implantes, de tal forma que implantes menores de 1 cm, especialmente en localizaciones complejas como el mesenterio, se hacen muy difíciles de detectar. En general, la

sensibilidad para la detección de metástasis en órganos sólidos o en el sistema linfático es superior a la sensibilidad para la detección de implantes peritoneales.

En la V reunión internacional de consenso sobre el tratamiento de la CP celebrada en Milán en 2006, con casi 400 participantes, se supo que el 100% de los asistentes, utilizaban la TC como la principal herramienta para el estudio preoperatorio. También se citaron otras herramientas diagnósticas tales como la RMN en un 84,38%, PET-TC en un 81,25% y la laparoscopia en un 78,13%<sup>114</sup>.

La TC es la técnica de estudio de extensión preoperatoria de menor costo cuando se la compara con la RMN, el PET-TC y la laparoscopia. Por otro lado, la calidad de las imágenes en la TC no se altera por los movimientos fisiológicos, como el peristaltismo intestinal, además permite una mejor definición topográfica de las lesiones y su uso es muy familiar para los cirujanos<sup>115</sup>.

La sensibilidad de la TC en diagnosticar CP se encuentra en el orden del 60 al 90%, dependiendo de las características del tomógrafo, del tamaño de los nódulos, de las regiones abdominopélvicas exploradas y de la experiencia del radiólogo en el estudio de la CP<sup>116,117</sup>. En relación al tamaño de las lesiones, la sensibilidad de la TC, es del 60 al 90% para las lesiones mayores de 5 cm y del 10 al 30% para aquellas menores de 1 cm<sup>116,118</sup>. Además, la sensibilidad varía según que regiones, es mayor para la detección de carcinomatosis en las regiones correspondientes al epigastrio, omento mayor y peritoneo diafragmático y está en el rango del 60 al 90%, mientras que la sensibilidad disminuye en regiones como el retroperitoneo y la pelvis entre el 50 al 70%<sup>116,119</sup>.

Una de las principales limitaciones de la TC es la baja sensibilidad en detectar enfermedad en 3 áreas, cuyo compromiso muchas veces limita una citorreducción completa. Estas áreas son la porta hepática, el intestino delgado y el mesenterio. La sensibilidad en detectar presencia de enfermedad a este nivel, está sólo entre el 20 al 50% de los casos.

En un reciente estudio que evalúa la utilidad de la TC en el diagnóstico de CP de diferentes orígenes primarios, obtiene una sensibilidad del 69%. La tasa de detección más alta fue en apéndice y la más baja en estómago (84 y 47%, respectivamente). Hubo una menor tasa de detección (59 vs 79%,  $p = 0,001$ ), y una mayor tasa de

infradeterminación (29 vs 21%,  $p < 0,05$ ) de las lesiones de intestino delgado comparado con la región abdominopélvica en general. La tasa de detección de tumor pequeño ( $< 0,5$  cm) fue 29%, y se incrementó al 97% con tamaños superiores a 5 cm. Además infradeterminó el valor del PCI en general<sup>120</sup>.

En vista de las limitaciones de la TC en la aproximación a la extensión real de la CP, se han propuesto sistemas de clasificación por imágenes que además añaden variables clínicas y de biología tumoral. Estas estrategias están orientadas a una mejor selección del paciente, a ser sometido a un procedimiento quirúrgico de alta complejidad, con morbilidad y mortalidad importantes. En este intento, Yan T *et al.*<sup>121</sup>, diseñaron una herramienta para la valoración de la enfermedad en el mesotelioma peritoneal a nivel de intestino delgado y su mesenterio, que incluía la valoración de ascitis, engrosamiento nodular, obstrucción intestinal y la pérdida de definición de los vasos en el mesenterio (**Tabla 4**). Este grupo, concluyó que la valoración preoperatoria clase III y/o una masa mayor de 5 cm en la región 2, epigástrica, tenía casi un 100% de probabilidades de citorreducción incompleta. Mientras que una TC sin ninguno de estos 2 hallazgos, tenía un 94% de probabilidades de citorreducción completa. Este modelo podría ser aplicado a carcinomatosis cuyo origen sea diferente al mesotelial.

**Tabla 4: Clasificación interpretativa de la TC: intestino delgado y mesenterio.**

CLASE	ASCITIS	COMPROMISO INTESTINO	PÉRDIDA VASCULAR MESENTERIO	VALORACIÓN DE LA TC
0	No	No	No	Normal
I	Si	No	No	Sólo ascitis
II	Si	Engrosamiento, aumento	No	Tumor sólido presente
III	Si	Engrosamiento nodular, obstrucción segmentaria	Si	Pérdida de arquitectura normal

### ***2.1.6.3. Tomografía por emisión de positrones (PET)***

Es una técnica no invasiva de diagnóstico e investigación *in vivo* por imagen, capaz de medir la actividad metabólica del cuerpo humano. Al igual que el resto de técnicas diagnósticas en medicina nuclear, la PET se basa en la detección y análisis de la distribución tridimensional que adopta, en el interior del cuerpo, un radiofármaco de vida media ultracorta, administrado a través de una inyección intravenosa.

Existen varios radiofármacos emisores de positrones de utilidad médica. El más importante de ellos es el 18-Flúor, que es capaz de unirse a la 2-O-trifluorometilsulfonil manosa para obtener el trazador 18-Flúor-Desoxi-Glucosa (18-FDG). El valor de captación estandarizado SUV (“Standardized Uptake Value”) de una determinada región, determina la intensidad de captación y el consumo de glucosa en dicha área. Esto constituye un arma de capital importancia al diagnóstico médico, puesto que la PET muestra qué áreas del cuerpo tienen un metabolismo glucídico elevado, característica esencial de los tejidos neoplásicos. La utilización de la 18-FDG en los procesos oncológicos se basa en que en el interior de las células tumorales se produce un metabolismo fundamentalmente anaerobio que incrementa la expresión de moléculas transportadoras de glucosa (de la GLUT-1 a la GLUT-9), el aumento de la isoenzima hexokinasa y la disminución de la glucosa-6-fosfatasa. La 18-FDG sí es captada por las células con avidez pero al no poder ser metabolizada, sufre un atrapamiento metabólico gracias al cual se obtienen las imágenes de captación.

Entre las limitaciones del estudio PET y su combinación con la TC, están todas las inherentes al estudio por imagen propiamente dicho y, además, las derivadas de ser un estudio funcional. Así, se describen con la técnica falsos positivos derivados de la detección de zonas con actividad inflamatoria que se detectan con altos valores de SUV y falsos negativos, es decir, lesiones tumorales que por su baja captación del trazador, como ocurre en tumores mucinosos o tumores con quimioterapia previa, no son detectados durante la realización de la técnica.

También tiene dificultades en detectar nódulos de carcinomatosis menores a 1 cm y la ausencia de captación no descarta la presencia de micrometástasis. El costo de esta técnica es aun elevado y limita también su uso rutinario.

Un estudio reciente que evalúa la eficacia del PET/TC en detectar CP en pacientes con cáncer de ovario, compara su precisión diagnóstica con la del TC abdominal y resulta una sensibilidad y especificidad del PET/TC de 96,2 y 90%, respectivamente, y de 88,5 y 65%, respectivamente para la TC. La precisión diagnóstica del PET/TC fue estadísticamente mayor que en el TC (93,5 vs 78,3%,  $p = 0,039$ )<sup>122</sup>.

También en carcinoma de ovario, algunos estudios previos han puesto de manifiesto la superioridad de la PET frente a la TC y la RMN en la detección de recurrencias, con una sensibilidad para la PET del 83 al 91% frente el 45 al 91% de la TC y la RMN. Del mismo modo, la especificidad de la PET se sitúa entre el 66 al 93% frente el 46 al 84% de la TC y RMN<sup>123</sup>. En particular, la PET puede ser útil en la detección de pequeñas lesiones recurrentes en pacientes en los que la distorsión de la anatomía tras la cirugía puede dificultar la interpretación de la TC o la RMN<sup>124</sup>. Además, la fusión PET-TC ha sido propuesta por algunos autores como herramienta sustituta del “second look” en pacientes con carcinoma de ovario al existir una buena correlación entre el intervalo libre de enfermedad comparando PET-TC con cirugía de “second look”<sup>124</sup>, que por otro lado ya no se practica en la actualidad fuera de ensayos clínicos.

#### ***2.1.6.4. Resonancia magnética nuclear***

Las principales ventajas de la RMN en comparación con la TC es la detección de lesiones menores de 1 cm. En un estudio, se determinó que la sensibilidad de la RMN usando gadolinio, para detectar lesiones menores de 1 cm fue del 85 al 90% comparado con el 22 al 33% de la TC. Por otro lado, la sensibilidad y especificidad para diagnosticar compromiso del intestino delgado es del 73 y 77%, respectivamente en pacientes con carcinomatosis por cáncer de ovario<sup>125</sup>.

Sin embargo, tiene la desventaja de ofrecer falsos positivos en pacientes con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia previa, o factores intrínsecos como enfermedad inflamatoria. Por otro lado, pequeñas cantidades de ascitis pueden captar gadolinio y hacer indistinguibles los microimplantes peritoneales<sup>114</sup>.

### ***2.1.6.5. Biopsia guiada por imagen***

Muchas condiciones benignas y malignas pueden afectar a la cavidad peritoneal. La presentación clínica de un paciente con enfermedad peritoneal extendida, incluye ascitis, “omental cake” y otras masas peritoneales, podría resultar de una inflamación crónica o enfermedad infecciosa tal como la tuberculosis, al igual que una neoplasia primaria o metastásica. La biopsia guiada por imagen ha sido establecida como una intervención segura, bien tolerada y efectiva para pacientes con CP de origen incierto. El desarrollo clínico en el manejo del cáncer de ovario sugiere que la quimioterapia neoadyuvante va a ser el tratamiento primario en la mayor parte de los casos, y su diagnóstico con una biopsia guiada por imagen puede proporcionar un diagnóstico histológico firme para dirigir la terapia. Además, probablemente los próximos ensayos clínicos del cáncer de ovario se focalizarán en la quimioterapia dirigida a subtipos específicos de la enfermedad, y estas biopsias pueden proporcionar material diagnóstico para evaluar estos subtipos.

En una serie de 35 mujeres remitidas a un centro de cáncer ginecológico con sospecha de cáncer peritoneal primario u ovárico, se llevó a cabo una biopsia guiada por imagen. Se logró en un 93% el diagnóstico del tipo específico del cáncer<sup>126</sup>. Desde entonces, la indicaron en 3 tipos de situaciones: primero, mujer con sospecha de cáncer de ovario con un pobre estado funcional o con enfermedad avanzada, en la que se rechaza la cirugía citorreductiva primaria; segundo, mujer con una historia de cáncer cuyas metástasis podrían simular cáncer de ovario, como el cáncer de mama, gastrointestinal o melanoma; y tercero, mujer cuya presentación clínico-radiológica resultó en un diagnóstico incierto, por ejemplo, con un perfil de marcadores tumorales que sugieren un diagnóstico alternativo.

En otro estudio, que incluyó a 111 pacientes de ambos sexos a quienes se les tomó una biopsia del omento y de las masas peritoneales, la tasa de diagnóstico fue del 89%. Un hallazgo clave fue que, a pesar de que la mayoría que habían tenido cáncer tuvieron una recurrencia, un 10% tuvieron un diagnóstico nuevo, que requirió de tratamiento y pronóstico diferente<sup>127</sup>.

### 2.1.6.6. *Laparoscopia diagnóstica*

En la evaluación de los pacientes candidatos a citorreducción de máximo esfuerzo, las técnicas preoperatorias no invasivas (TC, RMN y PET) tienden a la infraestadificación de la enfermedad peritoneal<sup>120,128</sup>. La visualización directa de la enfermedad es la única vía para comprobar la verdadera extensión de la misma y permite una mejor planificación del procedimiento a efectuar. Entre los grupos que tratan la CP con la realización de procedimientos de peritonectomía e HIPEC, el uso de la laparoscopia se está potenciando para una mejor selección de los pacientes. Así, se puede reducir el número de procedimientos fallidos, optimizando el uso de los recursos disponibles. Se realiza con la colocación de trócares (normalmente 3), todos a nivel de la línea media, para ser resecaos posteriormente en el procedimiento definitivo.

Tiene como ventajas el poder tomar biopsias para caracterizar mejor el tumor y determinar el grado de compromiso del intestino delgado y del mesenterio, factores limitantes en la citorreducción óptima. Se considera que las principales desventajas son el acceso limitado o nulo en pacientes con cirugía abdominal previa y la valoración del compromiso de adenopatías retroperitoneales, pedículo portal, tronco celíaco y áreas retrohepáticas por la limitada movilización con el instrumental laparoscópico.

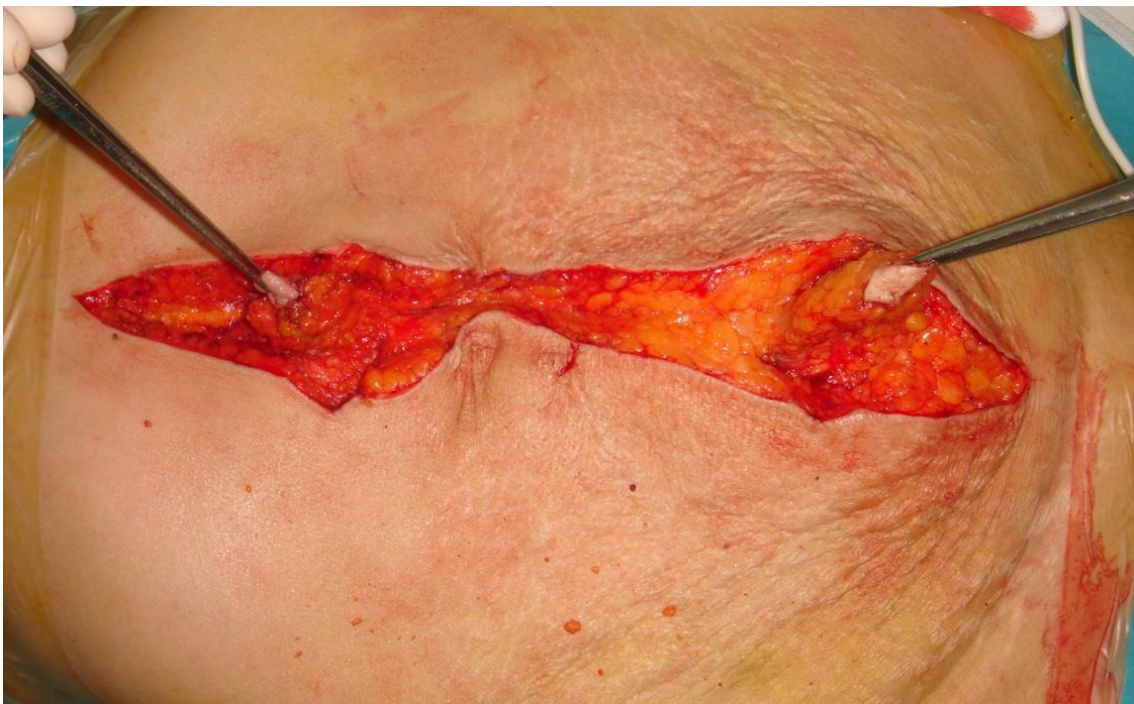
En el trabajo de Valle M *et al.*<sup>129</sup> se presentó una serie heterogénea de 97 pacientes con CP sometidos a una laparoscopia previa a un eventual procedimiento de citorreducción e HIPEC. Solamente 1 paciente no pudo ser abordado mediante laparoscopia y la enfermedad se infraestadificó en 2 de ellos. Los autores no informaron complicaciones mayores ni metástasis en los puertos de entrada durante el seguimiento.

El uso de otras modalidades de laparoscopia como el abordaje por puerto único (SILS)<sup>130</sup> ha demostrado ser útil y seguro en la exploración de la cavidad peritoneal. Aunque cuenta con las mismas desventajas que el abordaje laparoscópico convencional, se minimizan las complicaciones relacionadas con la utilización de múltiples puertos de entrada (hemorragia, infección, hernias cicatriciales, etc.) y es más fácilmente controlable la cicatriz ocasionada (**Figura 3**), pudiendo resecaarla durante la laparotomía posterior (**Figura 4**).

**Figura 3: Cicatriz umbilical resultante tras evaluación de la cavidad peritoneal mediante abordaje laparoscópico de puerto único (SILS) en paciente con CP ovárica.**



**Figura 4: Resección de los puertos de entrada de una laparoscopia previa en paciente con CP ovárica sometida a citorreducción e HIPEC.**





### ***2.1.7. CUANTIFICACIÓN DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL***

El grado de CP es un indicador pronóstico. Entre los requisitos principales de un método de cuantificación debe estar el ser reproducible en una población de pacientes definidos y el ser fácil de utilizar. En CP, 4 sistemas de clasificación diferentes han sido propuestos: el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), el sistema de estadificación de Lyon, la clasificación simplificada del índice de CP del grupo holandés (SPCI), y la clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación de la carcinomatosis en cáncer gástrico (JRSGS).

#### ***2.1.7.1. Índice de carcinomatosis peritoneal de Sugarbaker PH***

Sin duda, es el índice más utilizado en la actualidad por los grupos que tratan la CP. Inicialmente propuesto por Jacquet P y Sugarbaker PH<sup>119</sup>, supone una forma de evaluación cuantitativa del grado de extensión peritoneal de la enfermedad. Dos aspectos están involucrados en su cálculo: la distribución tumoral en las diferentes regiones abdominopélvicas y el tamaño de las lesiones.

**1. Sistema de puntuación:** para el cálculo del índice de CP (PCI), la cavidad peritoneal se divide en 13 regiones anatómicas (**Figura 5**). El tamaño de la lesión tiene en cuenta el diámetro máximo de los implantes que se distribuyen en las diferentes áreas peritoneales. Si una región está afectada por numerosos implantes tumorales, el diámetro de la mayor se mide y registra. Los tumores primarios o recidivas localizadas en el lecho quirúrgico del tumor original son excluidos en esta evaluación. El tamaño de los implantes permite encuadrar el área peritoneal en 4 tipos (LS-0 a LS-3). LS-0 significa que no hay implantes. LS-1 se refiere a los implantes que son visibles, con un tamaño inferior a 0,5 cm de diámetro. LS-2 identifica los nódulos mayores de 0,5 cm y menores de 5 cm. LS-3 se refiere a los implantes con un diámetro mayor de 5 cm o la presencia de implantes múltiples confluentes entre sí.

**2. Correlación pronóstica:** este índice tiene un valor pronóstico, así Elías D *et al.*<sup>131</sup> informaron que la supervivencia fue significativamente mejor cuando el PCI fue inferior a 17 en pacientes intervenidos por CP de origen colorrectal. Sugarbaker PH<sup>132</sup> comunicó en una serie de 100 pacientes con CP de cáncer de colon una tasa de supervivencia a 5 años del 50% cuando el PCI era inferior a 10, del 20% con un PCI entre 11-20 y del 0% si el PCI era mayor de 20.

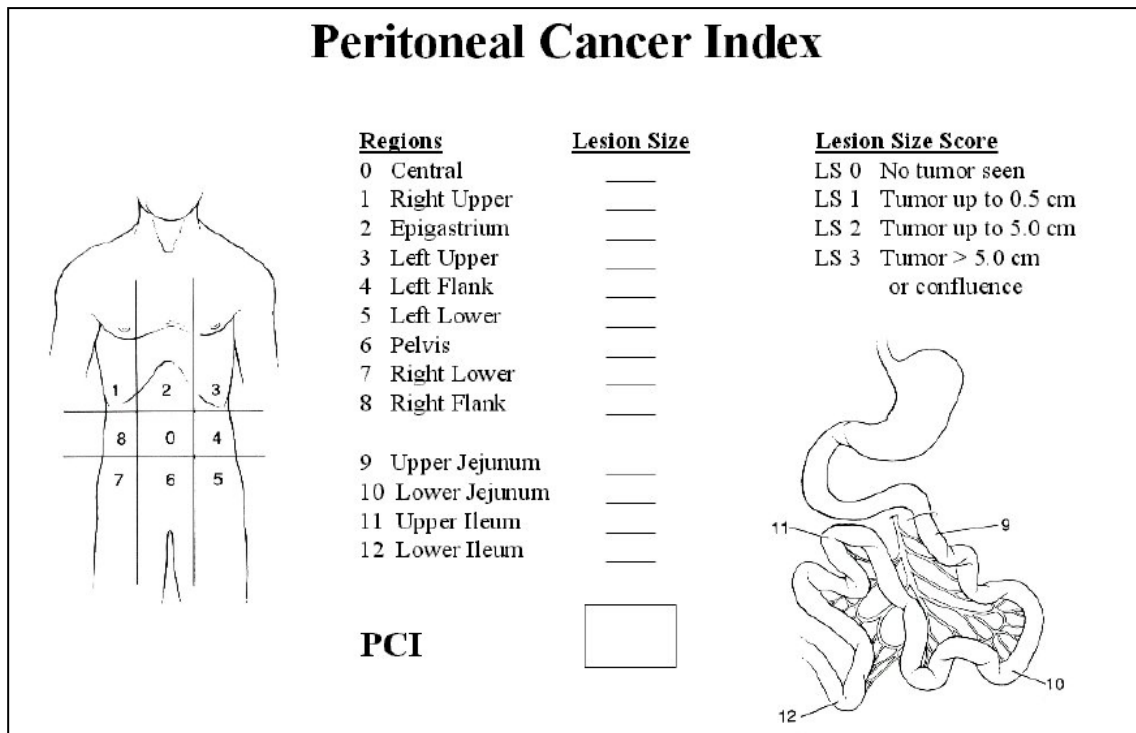
En el cáncer gástrico se sugiere que es factor de buen pronóstico un PCI menor o igual a 10 y que este grupo sería el que obtendría mayor beneficio de un procedimiento de citorreducción e HIPEC<sup>133</sup>. En relación al mesotelioma peritoneal, Yan TD *et al.*<sup>134</sup> a través de un estudio multicéntrico que incluyó 405 pacientes, sometidos a citorreducción e HIPEC, encontraron que un PCI menor o igual a 20 se correlacionaba con un mejor pronóstico que aquellos que tenían un PCI mayor a 20. Respecto a los tumores apendiculares y el pseudomixoma peritoneal, no existe un “punto de corte” de la extensión a través del PCI, debido a que por definición se trata de un tumor con importante componente acelular. Un valor del PCI alto en el pseudomixoma peritoneal, no siempre es indicador de enfermedad extensa.

**3. “Peritoneal Surface Disease Severity Score” (PSDSS):** en un intento de realizar una clasificación global de los pacientes con CP, Pelz JO *et al.* proponen este sistema de puntuación<sup>135</sup>, incluye la valoración de la extensión tumoral apoyándose en el PCI, con 3 categorías: PCI menor de 10 (1 punto), PCI de 10 a 20 (3 puntos), PCI mayor a 20 (7 puntos). La puntuación clínica, comprende la ausencia de síntomas (0 puntos), síntomas leves (1 punto) y síntomas severos (6 puntos). En la evaluación histopatológica del tumor primario, se asignó 1 punto, a un tumor bien o moderadamente diferenciado y ausencia de compromiso ganglionar, 3 puntos si moderadamente diferenciado y N1 o N2, y 9 puntos si pobremente diferenciado o células en anillo de sello.

Finalmente, según la puntuación obtenida, se clasificaron a los pacientes en 4 categorías que fueron: PSDSS I menor de 4 puntos, PSDSS II de 4 a 7 puntos, PSDSS III de 8 a 10 y PSDSS IV mayor de 10. En un estudio de una serie de pacientes con CP de origen colorrectal la mediana de supervivencia en meses fue con PSDSS I de 39, PSDSS II de 19, PSDSS III de 7 y PSDSS IV de 4 meses<sup>136</sup>. A la luz de estos resultados se puede inferir que un paciente con PSDSS IV no se beneficiaría de un procedimiento

de citorreducción e HIPEC, ya que no aportaría mayor beneficio a su supervivencia y sí el riesgo de una complicación severa e incluso de muerte.

**Figura 5: Representación gráfica del índice de CP de Sugarbaker.**



### 2.1.7.2. Sistema de estadificación de Lyon

Fue descrito por primera vez en 1994 por Gilly FN *et al.*<sup>137</sup>, tuvieron en cuenta el tamaño de los implantes tumorales (menor de 5 mm, de 5 mm a 2 cm, mayor de 2 cm) y su distribución (localizada o difusa), dividiendo la extensión peritoneal en 4 estadios (Tabla 5).

Las principales ventajas de este sistema son su fácil manejo y su reproducibilidad, y sus desventajas son que no predice la resecabilidad y que es poco útil en la valoración de la distribución de los implantes peritoneales.

Tabla 5: Sistema de Lyon de clasificación de la extensión peritoneal.

ESTADIO	DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD PERITONEAL
0	No enfermedad macroscópica
1	Enfermedad menor de 0,5 cm en una región abdominal
2	Enfermedad menor de 0,5 cm con distribución difusa en el abdomen
3	Enfermedad entre 0,5-2 cm
4	Enfermedad mayor de 2 cm

### 2.1.7.3. PCI simplificado del grupo holandés (SPCI)

El instituto del cáncer holandés<sup>138</sup>, en función del tamaño de los implantes peritoneales, clasifica estos en grandes (mayor de 5 cm), medianos (de 1 a 5 cm) o pequeños (menor a 1 cm). La distribución del tumor en esta clasificación se registra de acuerdo con la presencia de depósitos tumorales en 7 áreas:

- Región subdiafragmática derecha.
- Región subdiafragmática izquierda.
- Región subhepática.
- Omento mayor y colon transverso.
- Intestino delgado incluyendo su mesenterio.
- Región ileocecal.
- Región pélvica.

Tiene la ventaja de haber sido validado en carcinomatosis por cáncer colorrectal y en pseudomixoma peritoneal. Como desventajas, no considera el flanco izquierdo ni la región central, que en pacientes postoperados involucra la cicatriz operatoria.

#### ***2.1.7.4. La clasificación de la Sociedad Japonesa de Investigación de la carcinomatosis en cáncer gástrico (JRSGS)***

En Japón, la CP del cáncer gástrico está clasificada por la JRSGC como sigue:

- P0: sin implantes en el peritoneo.
- P1: implantes peritoneales directamente adyacente al peritoneo del estómago, incluyendo el omento mayor.
- P2: implantes pequeños y dispersos o metástasis ováricas.
- P3: numerosos implantes peritoneales difusos.

Esta clasificación se ha utilizado en los estudios japoneses como un preciso indicador cuantitativo pronóstico. Fujimoto S *et al.*<sup>139</sup> comunicaron unas tasas de supervivencia significativamente menores en pacientes con carcinomatosis P3 que en los pacientes con P2 o P1 después de la cirugía citorreductora combinada con HIPEC. También la calidad de vida tras la cirugía era diferente en función del estadio. Ouchi K *et al.*<sup>140</sup> comunicaron que la realización de una gastrectomía paliativa en pacientes con CP P2 o P3 era seguida de una peor calidad de vida que en pacientes tipo P0 o P1.

#### ***2.1.8. TERAPIA MULTIMODAL***

Aunque actualmente está cambiando, todavía gran parte de la comunidad científica sigue considerando como estándar en la CP la quimioterapia sistémica y/o la cirugía. La indicación de estos tratamientos es de índole paliativa y dirigida al control de los síntomas y de las complicaciones.

La cirugía, sólo de reducción de masa tumoral (“debulking”), va asociada en todas las situaciones en que se realiza a una recidiva peritoneal precoz, aunque la CP sea de extensión localizada o limitada y pueda ser extirpada por completo durante la cirugía. La quimioterapia intraperitoneal, también administrada de forma aislada, sin cirugía

radical previa, no tiene impacto positivo sobre la supervivencia de estos pacientes. Varios estudios prospectivos realizados en pacientes con CP de origen colorrectal mostraron supervivencias medianas de 5 a 9 meses con el tratamiento quimioterápico<sup>141</sup>.

En 1989, Sugarbaker PH se basó en los conocimientos sobre los mecanismos de implantación y desarrollo de las células tumorales en el peritoneo para definir la CP como una manifestación tumoral de comportamiento inicial locorregional que puede permanecer estable en la cavidad abdominal durante periodos prolongados de tiempo antes de generalizarse y afectar a otros órganos distantes. Propuso el tratamiento de “intensificación terapéutica regional” basado en una cirugía de carácter radical dirigida a eliminar todo el tumor macroscópico localizado en la cavidad abdominal, seguida de la aplicación inmediata de quimioterapia regional intraperitoneal. Esta vía de administración de la quimioterapia actuaría erradicando la enfermedad mínima o microscópica residual a la cirugía.

La quimioterapia intraperitoneal debería de aplicarse durante el período inmediato a la cirugía, entre el 1º y 5º día del postoperatorio, antes de la formación de los “santuarios” tumorales. Este tipo de quimioterapia intraperitoneal recibe el nombre de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata (EPIC, “Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy”). Más adelante, en un intento de reducir al máximo el atrapamiento y el bloqueo temprano de las células tumorales en las zonas desperitonizadas después de la cirugía, se propuso la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal durante la cirugía tras la extirpación del tumor. La administración inmediata de quimioterapia intraperitoneal con el abdomen abierto consigue arrastrar la fibrina y los restos microscópicos celulares de la cavidad abdominal.

El tratamiento multimodal, desde el punto de vista oncológico, puede definirse cómo la combinación de 2 o más herramientas terapéuticas, administradas simultáneamente o de forma secuencial, orientadas a mejorar la supervivencia de una forma eficaz y segura. En el caso de la CP, las modalidades terapéuticas incluyen: la citorreducción, la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria y la hipertermia.

Se considera que el éxito en los resultados en la cirugía oncológica en general y de este nuevo abordaje en particular, depende, de una técnica quirúrgica óptima, del citostático adecuado y principalmente, de la elección adecuada del paciente, a ser

sometido al tratamiento propuesto y al entendimiento adecuado de la biología del tumor a tratar.

Para evaluar la eficacia global y profundizar en algunos aspectos terapéuticos importantes son necesarios ensayos clínicos controlados de suficiente tamaño y de ámbito multicéntrico e internacional. Cabe destacar la dificultad de llevar a cabo estos ensayos por la potencial resistencia de muchos pacientes a participar en ellos.

Dentro de los resultados más prometedores con esta terapia multimodal se encuentran tasas de supervivencias por encima del 90% a los 5 años en pacientes con pseudomixoma peritoneal<sup>142</sup> y por encima del 60% en pacientes con mesotelioma peritoneal<sup>143</sup>. En pacientes con cáncer de colon y CP, Verwaal VJ *et al.*<sup>43</sup>, publicaron el único estudio prospectivo aleatorizado con procedimientos de peritonectomía e HIPEC en 2003. Demostraron mejoría tanto de la supervivencia global (40% a los 3 años) como libre de enfermedad. En cáncer de ovario avanzado, los resultados son esperanzadores, con más del 60% de supervivencia a los 5 años de seguimiento<sup>144</sup>.

### **2.1.9. SELECCIÓN DE LOS PACIENTES**

El tratamiento multidisciplinar es un procedimiento terapéutico complejo, agresivo, costoso y con altos índices de morbimortalidad. Se recomienda su utilización en centros de referencia, por equipos especializados que hayan desarrollado una adecuada curva de aprendizaje y en grupos seleccionados de pacientes<sup>145</sup>.

Los pacientes candidatos a procedimientos de citorreducción e HIPEC, habitualmente, tienen el perfil de ser pacientes de mediana edad, con antecedentes de múltiples cirugías previas y que han recibido quimioterapia sistémica y/o radioterapia previa.

Los **criterios de inclusión** para la indicación del tratamiento multimodal pueden variar con relación al origen del tumor primario, pero quedan ampliamente reflejados en los siguientes puntos:

- Edad inferior a 75 años, pero los pacientes de mayor edad que presenten una CP poco extensa o invasiva y buen estado general pueden considerarse candidatos a este

tratamiento. Mueller H *et al.*<sup>146</sup>, en un estudio realizado en el Hospital Hammelburg, Alemania, en 44 pacientes, con una edad media de 71 años (mínima de 65 años y máxima de 82 años) con CP de diferente origen, sometidos a citorreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, obtuvieron índices de morbimortalidad similares a los de la población menor de 65 años (morbilidad del 17% y mortalidad a los 30 días del 0%).

A la luz de estos resultados se puede inferir que la edad por sí sola no puede ser un factor excluyente. Es necesaria la valoración en conjunto de la reserva funcional, la biología del tumor y la extensión de la enfermedad además de la edad.

- Carcinomatosis peritoneales consideradas resecables según los datos clínicos y radiológicos preoperatorios: ausencia de retracción mesentérica, de retracción vesical, y de afectación masiva ganglionar retroperitoneal y/o por encima de los vasos renales.

- Reserva funcional y biológica: La valoración de la situación basal del paciente inmediatamente antes de ser sometido a un procedimiento de citorreducción y quimioterapia intraoperatoria es importante y se hace a través de diferentes sistemas de estratificación. Los más importantes son: el “Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status” (ECOG) y son subsidiarios de citorreducción y quimioterapia intraoperatoria, aquellos pacientes con una puntuación de 2 o menos; y el índice de Karnofsky, el cual debe ser mayor al 75% para considerarse apto para este procedimiento<sup>147</sup> (ver **Tabla 6**).

- Ausencia de insuficiencia cardiorrespiratoria, renal o hepática.
- Es aconsejable la realización de TC craneal (en técnica de HIPEC “abdomen cerrado”) para descartar patología cerebrovascular.
- El tratamiento ha de ser programado al menos 1 mes después de la administración de la última quimioterapia sistémica.
- Consentimiento informado específico.

Los **criterios de exclusión** para esta indicación son:

- Pacientes que presentan una CP de origen mamario, biliar, pancreático o broncopulmonar.



- Pacientes que presentan una CP juzgada como irresecable por datos clínicos o paraclínicos: retracción mesentérica evidente en la TC, infiltración/retracción vesical por endoscopia.
- Metástasis extraabdominales o hepáticas no resecables o que implican una hepatectomía que condicione una reserva hepática muy limitada.
- Imposibilidad de un seguimiento adecuado.
- Presencia de otra enfermedad tumoral maligna.
- Obstrucción intestinal completa.
- Infección activa u otra condición que impida o incapacite al paciente para recibir el tratamiento propuesto según el protocolo.

**Tabla 6: Índice de Karnofsky y Status Performance.**

SITUACIÓN	K	SITUACIÓN	SP
Asintomático	100	Capaz de realizar todas las actividades	0
Realiza actividad normal. Síntomas o signos leves	90	Actividad extenuante restringida, capaz de realizar trabajo ligero	1
Actividad normal con esfuerzo	80		
Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o trabajo activo	70	Capaz de realizar cuidados propios, pero incapaz de trabajar. Levantado más del 50% de horas de vigilia	2
Requiere asistencia ocasional, pero capaz de realizar la mayoría de necesidades	60		
Requiere considerable asistencia y cuidados médicos frecuentes	50	Cuidados personales por sí mismo, limitados. Confinado a cama/sillón más del 50% de las horas de vigilia	3
Incapacitado. Requiere especial cuidado y asistencia	40		
Incapacitado grave. Hospitalización, muerte no inminente	30	Completamente incapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a cama/sillón	4
Muy enfermo. Hospitalización. Tratamiento de soporte	20		
Moribundo	10		
Muerte	0	Muerte	5

K: Karnofsky; SP: Status Performance.

## **2.1.10. CIRUGÍA EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL**

### **2.1.10.1. Citorreducción**

El pronóstico de la CP está en relación con el tamaño de los implantes tumorales, su extensión y su distribución en el peritoneo, y con su potencial resecabilidad quirúrgica.

Consiste en la extirpación máxima de la masa tumoral, que asienta sobre la superficie peritoneal y sobre las vísceras abdominales. Las peritonectomías y las resecciones viscerales tienen como objetivo remover todo el tumor visible y electrofulgurar las lesiones nodulares de menor diámetro.

**1. Nivel de citorreducción y correlación clínica:** Durante la V reunión internacional de consenso sobre el tratamiento de la CP celebrada en Milán, en diciembre del 2006, se consideró que la clasificación recomendada para la estratificación del residuo tumoral, es la “completeness cytoreduction” (CCS) de Sugarbaker PH, para valorar enfermedad residual<sup>119</sup>. La citorreducción completa es aquella que tiene residuo tumoral menor de 2,5 mm (CC-0 = 0 mm y CC-1  $\leq$  2,5 mm) y será el escenario propicio para la acción y penetración del quimioterápico administrado por vía intraperitoneal<sup>148</sup>. Será incompleta si residuos tumorales mayores a 2,5 mm (CC-2 entre 2,5 mm y 25 mm y CC-3  $>$  25 mm o la confluencia de nódulos y formación de placas tumorales), pues se consideran insuficientes para que aporte beneficio la quimioterapia intraperitoneal.

Esta valoración intraoperatoria, al final de un procedimiento de citorreducción, tiene un grado de variabilidad según el evaluador y se puso de manifiesto en el estudio de Prefontaine M *et al.*<sup>149</sup>, en donde a partir de un modelo simulado de carcinomatosis por cáncer de ovario, se valoró el grado de discrepancia al asignar un tamaño determinado a las lesiones, encontrándose que la mayoría de los cirujanos infraestimaban el tamaño de las lesiones, categorizando erróneamente al 25% de los pacientes que tenían residuos subóptimos y al 20% de los pacientes quienes realmente tuvieron residuo óptimo.

En la valoración del resultado final de la citorreducción, también se debería tener en cuenta no sólo el tamaño del tumor, sino también tal como propone, González-Moreno S *et al.*<sup>148</sup>, la estirpe histológica, celularidad e invasividad del proceso oncológico. Para un tumor altamente invasivo, como el adenocarcinoma gástrico, la citorreducción óptima es aquella cuyo residuo tumoral es 0, sin embargo en tumores cuya masa está compuesta por elementos acelulares, una citorreducción óptima, podría incluir CC-1. Ocasionalmente, sólo en determinadas CP (pseudomixoma peritoneal, mesotelioma peritoneal) y siempre en presencia de tumores histológicamente bien diferenciados, puede ser aceptada una cirugía con restos tumorales de hasta 5 mm<sup>150,151</sup>.

El grado histológico del tumor es el otro factor pronóstico principal, identificado mediante análisis multivariante, relacionado con la supervivencia de los pacientes afectados de CP<sup>65</sup>. Las mejores supervivencias a largo plazo con el tratamiento multimodal se han logrado en los pacientes con pseudomixoma peritoneal, variante histológica de adenomucinosi peritoneal, y con citorreducción quirúrgica completa<sup>42,151</sup>.

**2. Citorreducción incompleta:** La extensión de la afectación tumoral del intestino delgado y su mesenterio condiciona la citorreducción completa en algunos pacientes con CP. No debe contemplarse cirugía radical cuando la reserva intestinal residual, después de la citorreducción, no garantice una alimentación oral normal (síndrome de intestino corto). Otros límites para la citorreducción quirúrgica completa son la afectación del peritoneo visceral del hilio hepatobiliar y la afectación masiva ganglionar retroperitoneal. La realización de una citorreducción incompleta tiene escasos beneficios en la supervivencia global. Se cuestiona su utilidad como tratamiento paliativo y los beneficios tendrían que superar la morbimortalidad a la que se expone el paciente. Su indicación en presencia de enfermedad extensa, estaría orientada a aliviar síntomas.

**3. Citorreducción mediante electroevaporación:** en aquellos implantes pequeños o “miliares”, o aislados sobre vísceras (cápsula de Glisson, intestino delgado o su mesenterio, pared gástrica, etc.) son electroevaporados o sometidos a ablación con electrocauterio a alto voltaje, radiofrecuencia (TissueLink BPS 6.0 Dover NH) y/o el uso de láser Argón<sup>152</sup>.

Se recomienda el uso del electrobisturí, con terminal esférico de 3 mm (Tip ball 3 mm, Valleylab Boulder, Colorado) por su capacidad de fulgurar con toda la superficie de la esfera en la interfase del tejido sano y el tumoral; para ello se usa el electrobisturí en modo corte con voltajes altos. Se debe tener precaución en la electroevaporación de nódulos, sobre vísceras huecas (uréteres, intestino delgado, colon) por el alto riesgo de perforación y fistulización. Esta maniobra es más segura sobre superficies sólidas como son los diafragmas o la superficie hepática.

### ***2.1.10.2. Procedimientos de peritonectomía***

La realización de cirugías extensas con procedimientos de peritonectomías está bien definida en cuanto a técnica quirúrgica se refiere. El seguimiento de los preceptos inicialmente descritos por Sugarbaker PH<sup>3</sup>, persiguen eliminar el tumor macroscópico presente en el peritoneo parietal y visceral, además de la exéresis de las vísceras y estructuras infiltradas tumoralmente. Se realiza la extirpación del peritoneo y de las estructuras cuando están visiblemente afectadas por el tumor. Los procedimientos de peritonectomías constituyen hasta un total de 6 pasos que deben realizarse ordenada y secuencialmente, siempre dependiendo de la extensión y de la distribución de la CP<sup>153</sup>:

- Peritonectomía de la pared abdominal anterior.
- Peritonectomía de ambos diafragmas.
- Omento mayor y bazo.
- Vesícula biliar, ligamento hepatoduodenal, cápsula de Glisson.
- Bursa omental.
- Peritonectomía pélvica, unión recto sigma, úteros y anexos.

Para la realización de las peritonectomías se utiliza el electrocauterio con punta redonda. Se atribuyen ventajas a este terminal de electrocauterio, como evitar la carbonización de los tejidos, menor riesgo de perforación de víscera hueca en

comparación con el terminal en “pala” y evitar la diseminación de las células tumorales<sup>154</sup>.

La extirpación de los implantes múltiples o muy extendidos por amplias zonas del peritoneo parietal se realiza mediante el “stripping” de la correspondiente región anatómica peritoneal. Las lesiones que afectan al peritoneo visceral de forma focal y sin invadir en profundidad el aparato digestivo u otras estructuras anatómicas son electroevaporadas con el bisturí eléctrico hasta lograr la desaparición completa de los implantes y la esterilización del lecho tumoral. Los implantes voluminosos, la confluencia de varios de ellos o la invasión tumoral en profundidad de un órgano o estructura anatómica obligan a la exéresis del foco tumoral asociando la exéresis del órgano invadido.

Se recomienda la peritonectomía sistemática de todas las regiones, en aquellos tumores que se originan primariamente en el peritoneo y que lo comprometen de forma difusa, como son los tumores primarios peritoneales, el mesotelioma y el cáncer epitelial de ovario.

La decisión de realizar la cirugía radical se confirma después de la rigurosa exploración abdominal, la determinación del PCI y, fundamentalmente, tras asegurar las posibilidades técnicas de conseguir una citorreducción completa CC-0/CC-1.

### ***2.1.10.3. Posición e incisión quirúrgicas***

Se coloca al paciente en posición de decúbito supino permitiendo el acceso completo al periné durante el procedimiento quirúrgico (**Figura 6**). La posición debe ser cuidadosamente vigilada y auditada por el cirujano que lleva a cabo la intervención, cuidando de evitar el problema del decúbito en regiones acras, especialmente en este tipo de pacientes, sometidos a procedimientos muy largos. Cualquier zona acra debe ser protegida con elementos acolchados. Es muy útil la colocación de sistemas de compresión venosa en miembros inferiores para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica. Medidas físicas como la utilización de mantas de calor o mantas

refrigerables pueden ser de utilidad en el mantenimiento de la homeostasis térmica durante cada una de las diferentes fases del procedimiento.

Referente a la vía de acceso, esta debe ser amplia, recomendable una laparotomía media extensa, desde el apéndice xifoides hasta el pubis (**Figura 7**).

**Figura 6: Posición habitual de los pacientes sometidos a citorreducción e HIPEC.**



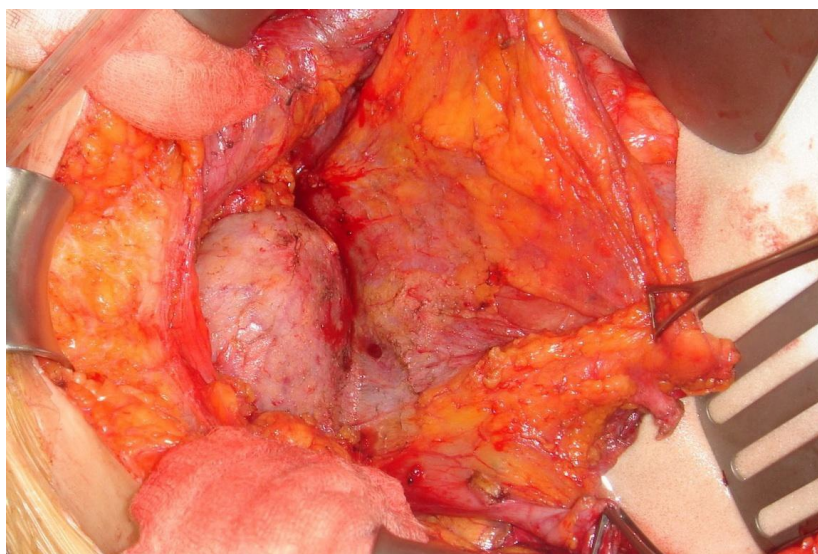
**Figura 7: Vía de abordaje. Laparotomía xifopubiana.**



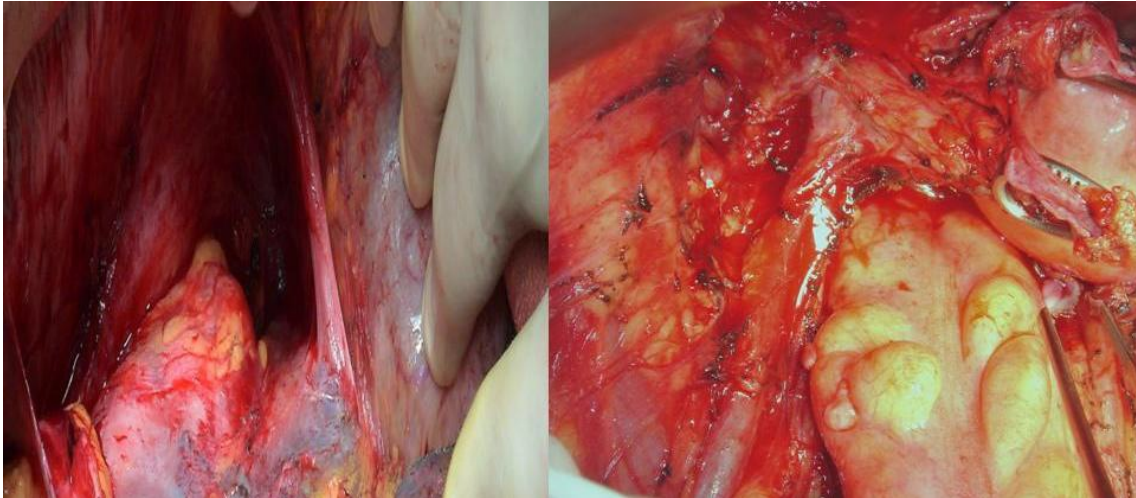
#### 2.1.10.4. Peritonectomía pélvica

El peritoneo es desinsertado de la superficie posterior de la incisión abdominal inferior, dejando al descubierto el músculo recto anterior desde el ombligo. En el extremo inferior de la laparotomía, el peritoneo se separará de la vejiga de la orina, tras la sección de los restos del uraco, que puede servir como referencia y para tracción de la misma. El llenado intermitente de la vejiga puede ser de gran utilidad para el cirujano en el inicio de la peritonectomía vesical (**Figura 8**). Lateralmente y en la mujer, encontraremos los ligamentos redondos (**Figura 9**) en su trayecto por el orificio inguinal profundo hacia el canal inguinal (conducto peritoneo-vaginal de Nüeck). Continuando en profundidad por la pared lateral de la pelvis hacia el retroperitoneo, el cirujano tendrá cuidado de no lesionar los vasos ilíacos, la vena ovárica y el uréter (**Figura 9**). Los vasos ováricos se ligan altos. Lateralmente al cuerpo y cuello uterino, los parametrios se localizan y seccionan tras ligadura o sellado instrumental. Tras la sección de la cúpula vaginal (**Figuras 10 y 11**), se continúa hacia atrás, entrando en el tabique rectovaginal, completando la resección del fondo de saco de Douglas. Si está indicada la realización de una resección del rectosigma (**Figura 12**), se selecciona el punto de corte del recto y se prepara el mesorrecto para su sección. Tras la sección del recto, la pieza completa de pelviperitonectomía (**Figura 13**) se extrae. La reconstrucción del tránsito se suele realizar mediante sutura mecánica con grapadora circular, bajo los preceptos de cualquier anastomosis digestiva.

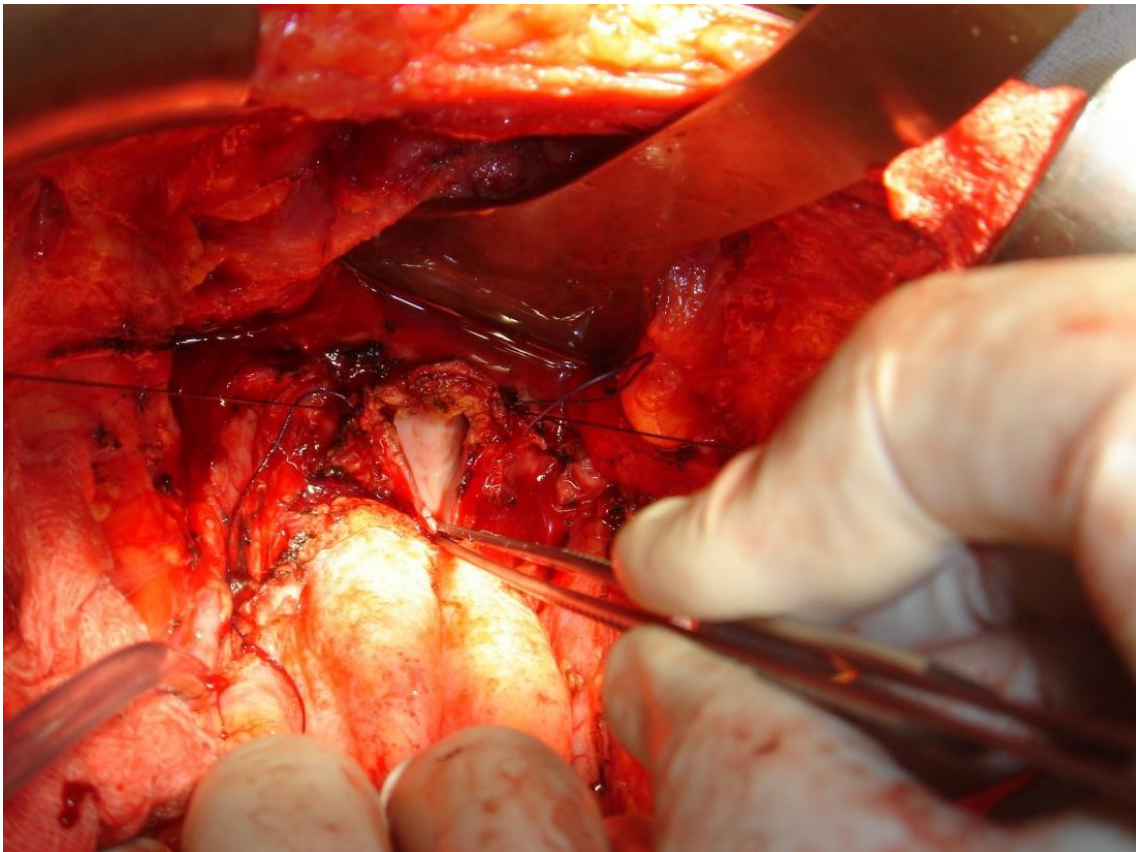
**Figura 8: Peritonectomía pélvica. Desinserción del peritoneo prevesical.**



**Figura 9: Visión lateral de la vía extraperitoneal. Ligamento redondo (izquierda). Cruce del uréter con la arteria uterina (derecha).**

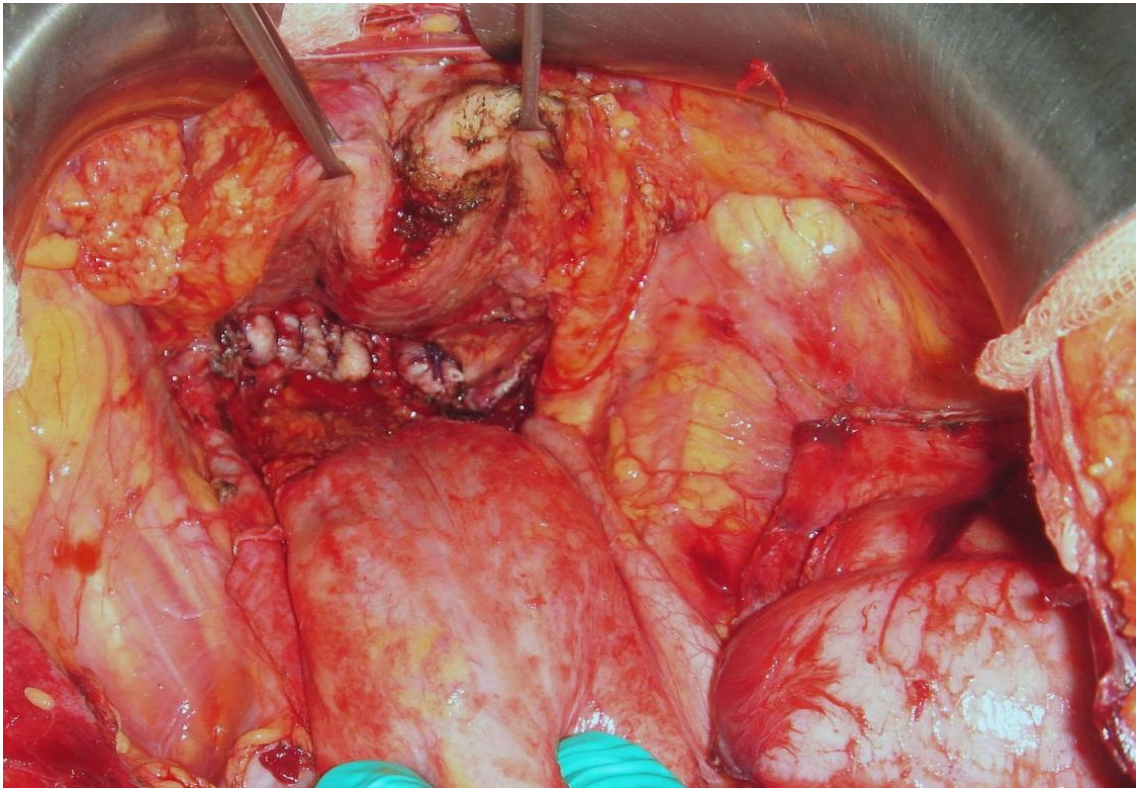


**Figura 10: Vista del muñón vaginal tras peritonectomía pélvica en paciente en la que se ha podido conservar el rectosigma.**

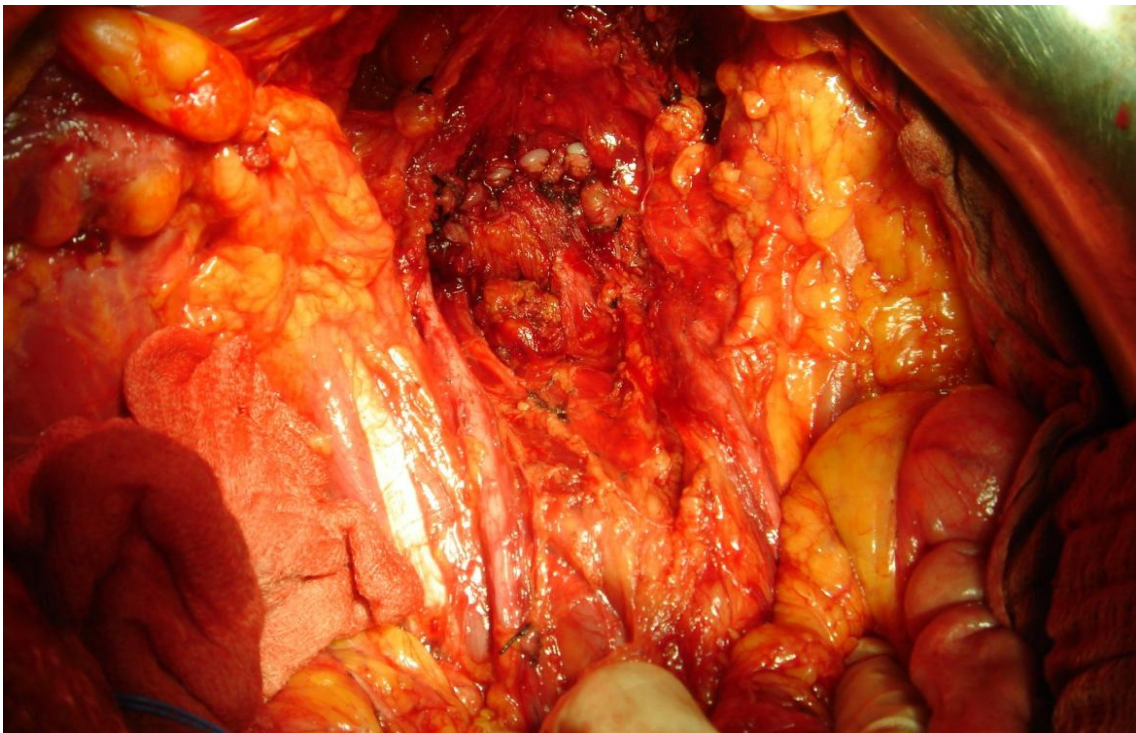


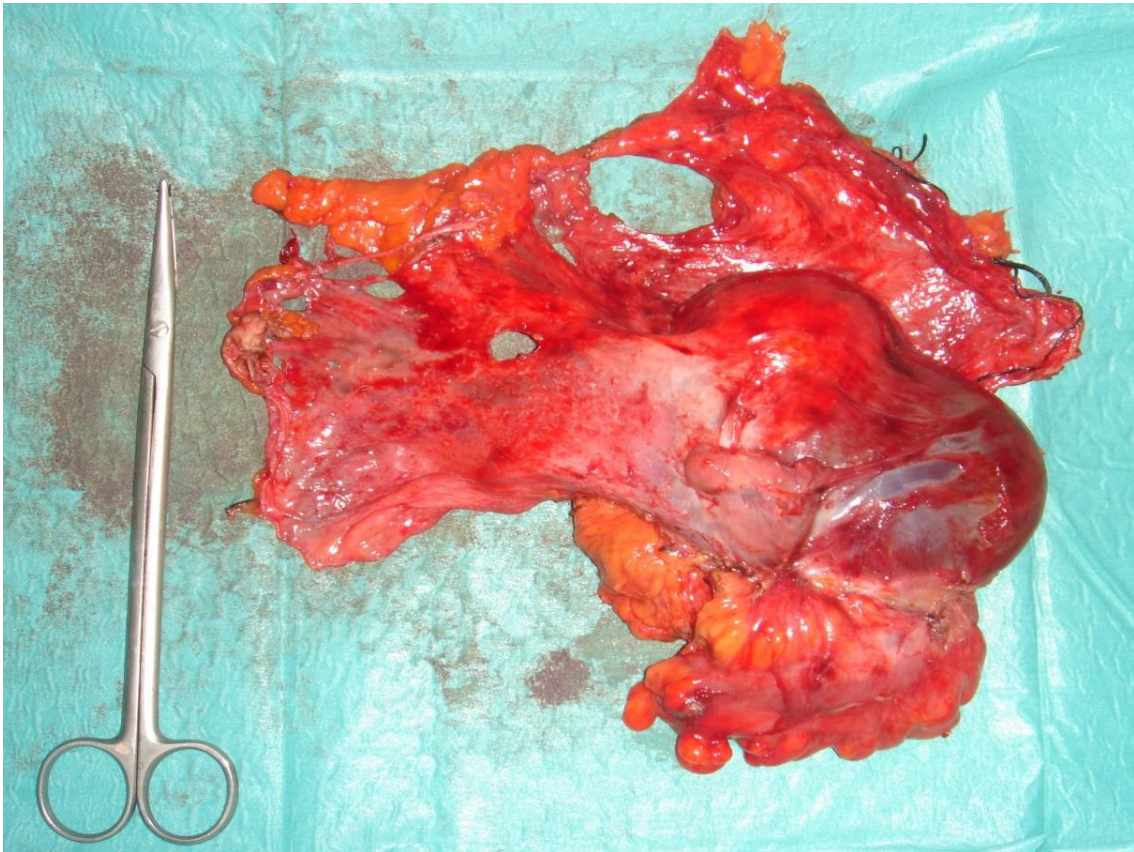


**Figura 11: Cierre del muñón vaginal.**



**Figura 12: Peritonectomía pélvica que incluye útero, anejos, Douglas y rectosigma.**



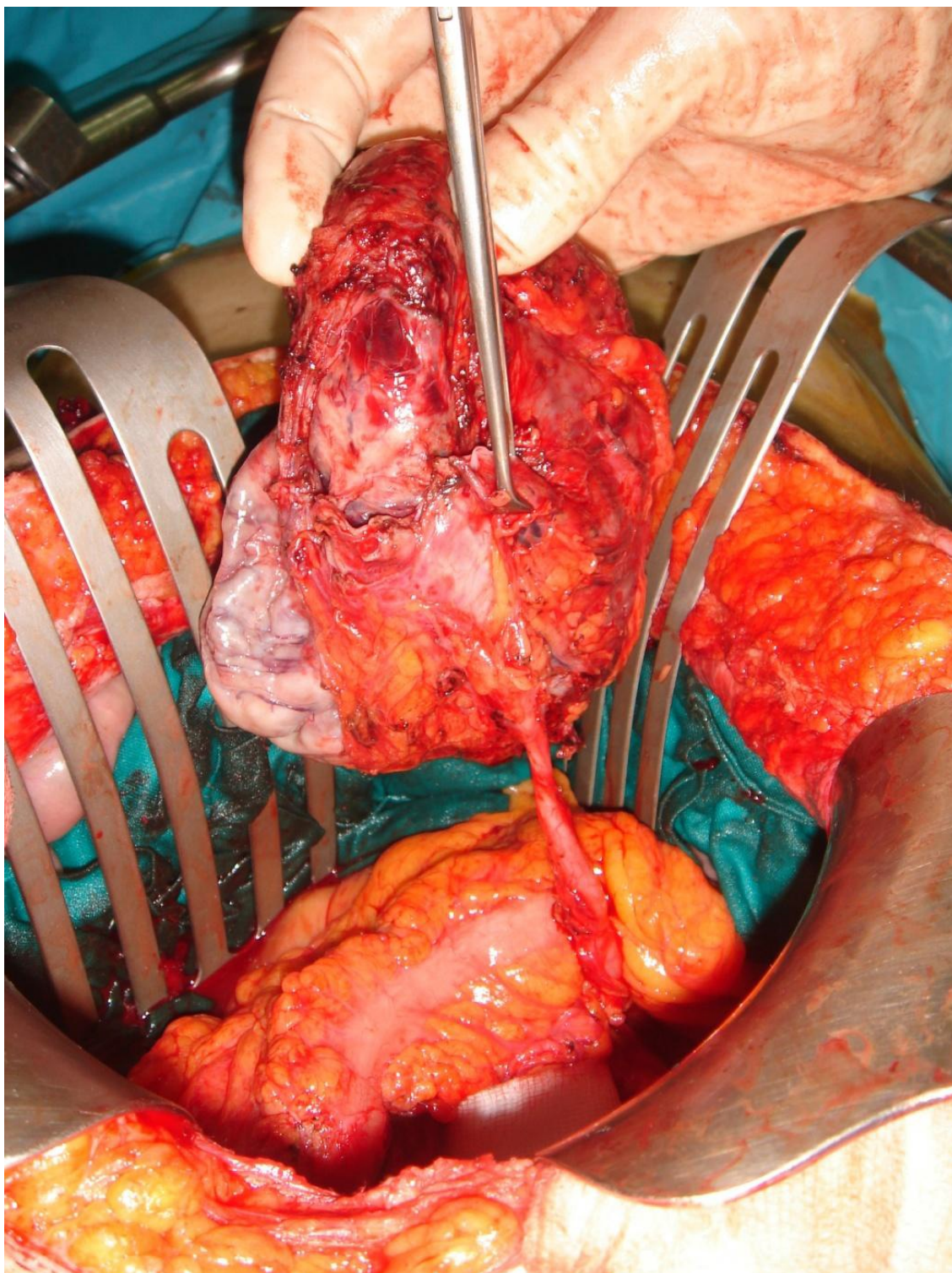
**Figura 13: Pieza de resección de pelviperitonectomía.**

#### ***2.1.10.5. Resecciones del tracto urinario***

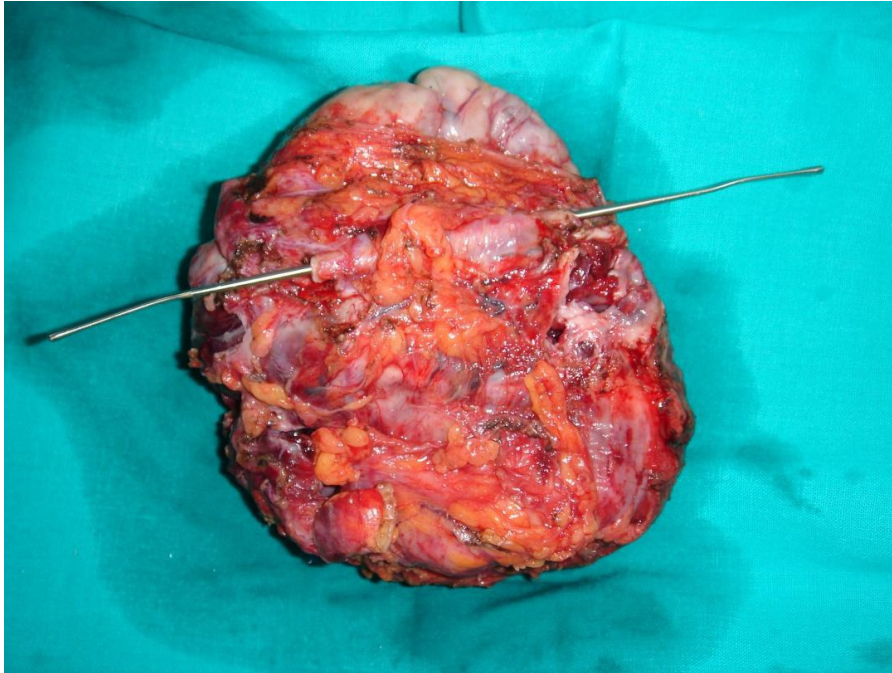
Si es preciso la resección del uréter (**Figura 14 y 15**), la técnica utilizada para la restauración del flujo urinario dependerá de múltiples factores: el grado funcional de ambos riñones, la altura a la que el uréter se encuentra comprometido, las características anatómicas del uréter contralateral y el grado de afectación de la vejiga. Los principios que deben regir la técnica continúan siendo la escisión completa de lesiones patológicas, la seguridad del aporte vascular del uréter, el drenaje correcto y la realización de la anastomosis con el uréter espatulado y libre de tensión uniendo mucosa con mucosa. Cuando la lesión ureteral se encuentra por debajo del cruce del uréter con la arteria iliaca común, existen numerosas alternativas para la resolución de la continuidad del flujo urinario. En general, se debe intentar evitar la anastomosis termino-terminal del uréter, dado el mayor índice de complicaciones que presenta posteriormente, fundamentalmente la estenosis. A menudo es preferible el reimplante ureteral a vejiga

realizando una vejiga psoica (psoas hitch) (**Figura 16**) si el cabo del uréter se encuentra por debajo del cruce de los vasos ilíacos, o utilizando un colgajo de vejiga (Boari) si se encuentra por encima de éstos. En caso de lesiones de los tercios medio y superior del uréter (por encima del cruce con la arteria iliaca) si el defecto es pequeño pueden ser reparadas mediante ureteroureterostomía termino-terminal espatulada y en caso de pérdidas extensas de uréter otras medidas como la movilización del riñón, la transureteroureterostomía, el autotransplante o la interposición de un segmento de intestino delgado podrán ser necesarias. Después de estos procedimientos es mandatorio el uso de un catéter “doble j”. La opción de la transureteroureterostomía o cruce ureteral cobra además especial importancia en lesiones altas con radioterapia pélvica previa. Su uso en pacientes con afectación pélvica unilateral puede evitar una exenteración pélvica completa. La interposición de un asa de intestino delgado (ileocistoplastia), es preferible en pacientes en los que además del uréter se asocia una resección extensa de la vejiga o existe riesgo de una vejiga de escasa capacidad por el volumen reseado.

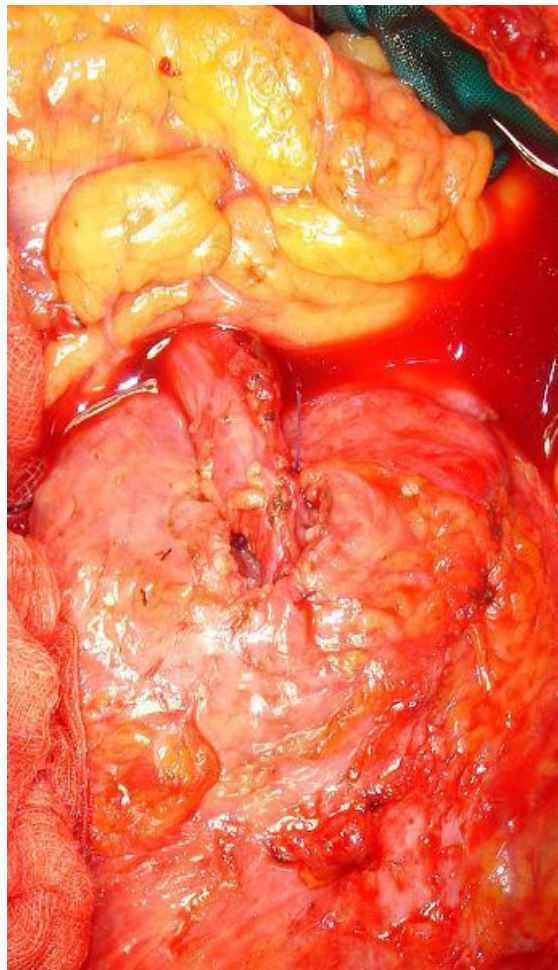
**Figura 14: Recidiva pélvica que infiltra uréter izquierdo.**



**Figura 15: Pieza de resección que incluye la recidiva tumoral y un segmento del uréter.**



**Figura 16: Reconstrucción del tránsito urinario mediante reimplante ureteral a vejiga.**

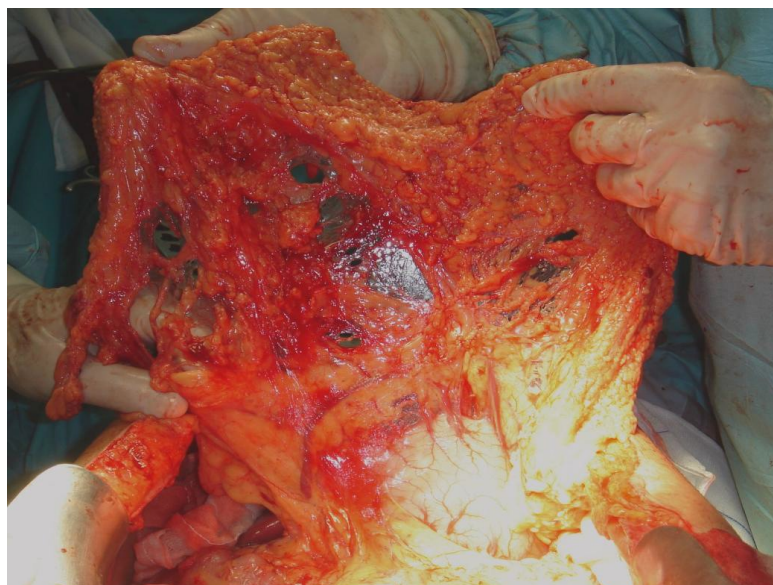


### ***2.1.10.6. Omentectomía mayor con o sin esplenectomía y exploración del estómago***

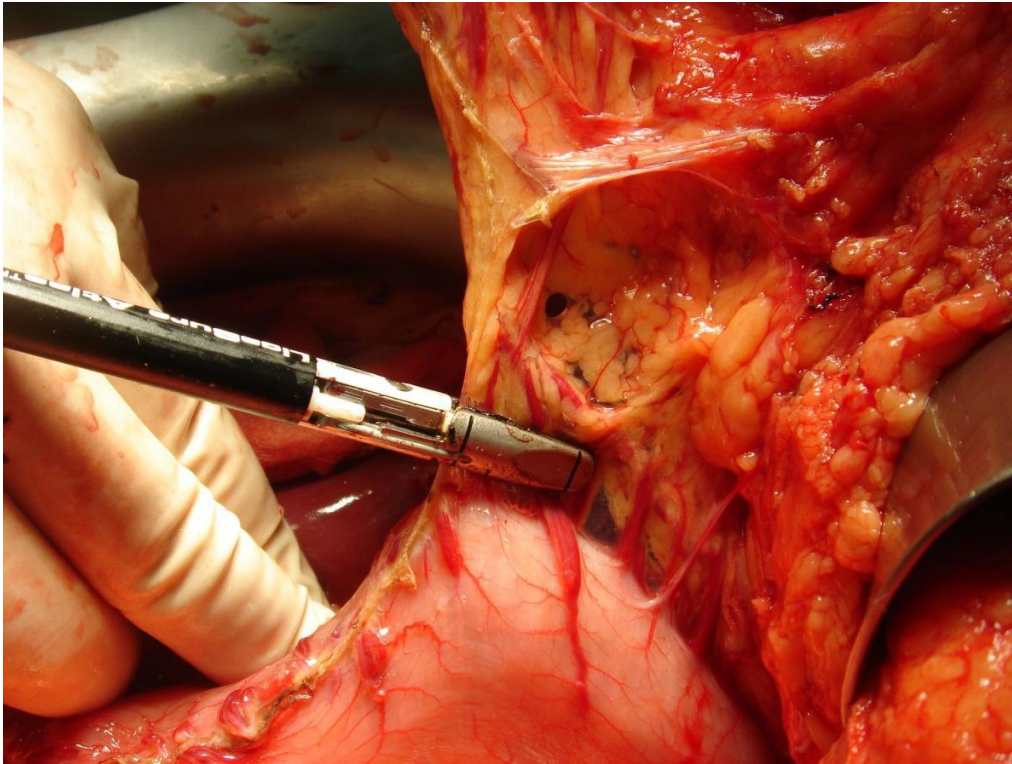
La omentectomía es un gesto muy frecuente en pacientes con CP. Además de su habitual afectación, su resección permite liberar la mitad anterior del abdomen para abordar el resto de la cavidad peritoneal. El omento mayor se eleva y es separado del colon transversal (Figura 17). Esta maniobra deja expuesto todo el mesocolon transversal y la cara anterior del páncreas. Los vasos de la arcada gastroepiploica, en la curvatura mayor gástrica, son ligados sistemáticamente mediante disección y ligadura o con instrumentos quirúrgicos sellantes-hemostáticos (Figura 18). La omentectomía es total, hasta los vasos cortos gástricos. El antro gástrico, por su posición relativamente fija, puede estar afecto por la CP y en ese caso es necesario realizar una antrectomía. Si es precisa una esplenectomía, ésta se puede realizar en bloque junto a la omentectomía (Figura 19), traccionando del bazo y liberándolo de sus adherencias peritoneales posteriores hasta visualizar la arteria y vena esplénica en su entrada al hilio.

En algunas ocasiones la reflexión del omento mayor en la cara superior del colon transversal se encuentra afectada sólidamente, infiltrando al mismo, lo que obliga a una resección segmentaria de colon transversal o a una verdadera hemicolectomía derecha ampliada.

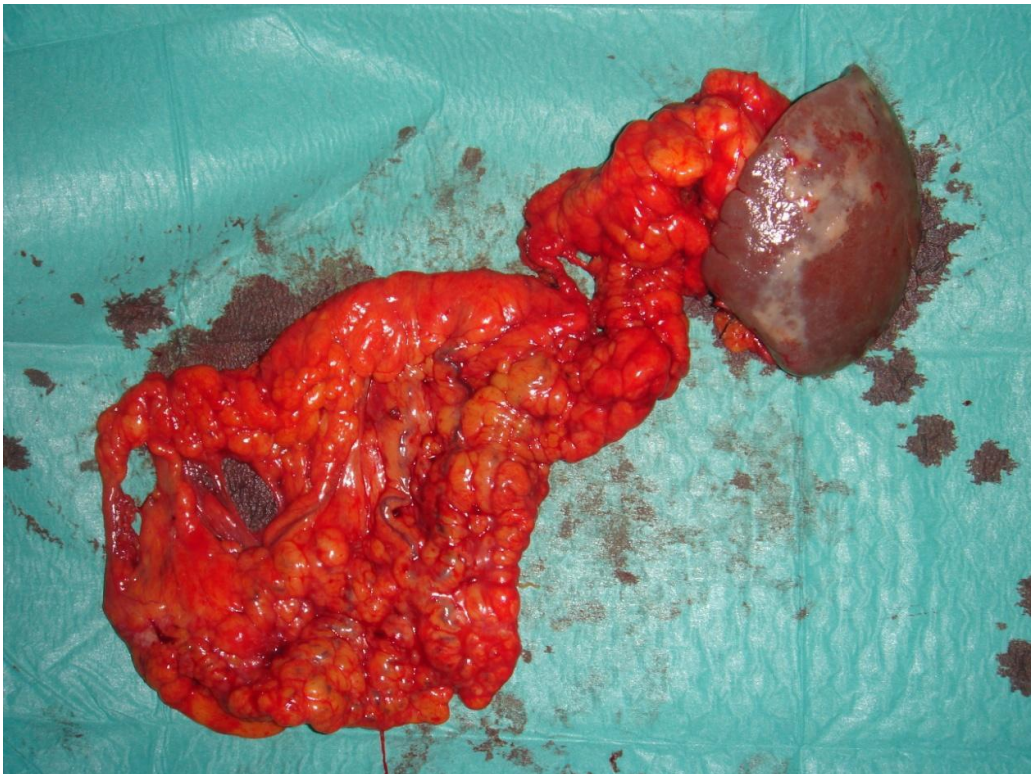
**Figura 17: Exposición del epiplon mayor desinsertado del colon transversal. Puede verse el inicio de la arcada de la gastroepiploica.**



**Figura 18: Omentectomía radical sin conservar la arcada de la gastroepiploica.**



**Figura 19: Omentectomía y esplenectomía monobloque.**



Las resecciones gástricas en CP ocurren en 2 situaciones, la primera y más frecuente, es por afectación parcial de la pared gástrica por CP de un tumor primario no gástrico. La segunda, es por afectación de adenocarcinoma gástrico primario.

En la primera situación la conducta de la mayor parte de los grupos que trabajan en carcinomatosis es conservadora, en el sentido de evitar resecciones gástricas, ya que la mayor parte de estos pacientes tendrán asociadas resecciones de intestino delgado o grueso. Se recomienda en el caso de las antrectomías, realizar anastomosis gastroyeyunales tipo Bilioth II, con la ventaja de hacer sólo una anastomosis y así disminuir el riesgo postoperatorio de dehiscencia; pero con la desventaja de tener potencialmente un retraso en el vaciamiento gástrico.

En el segundo caso, CP por adenocarcinoma gástrico, la cirugía recomendada es la gastrectomía total con disección ganglionar D2, y esplenectomía si el tumor primario se encuentra en el cuerpo gástrico o invade el bazo, combinada posteriormente con la peritonectomía de las regiones afectadas y con reconstrucción esofagoyeyunal en Y de Roux.

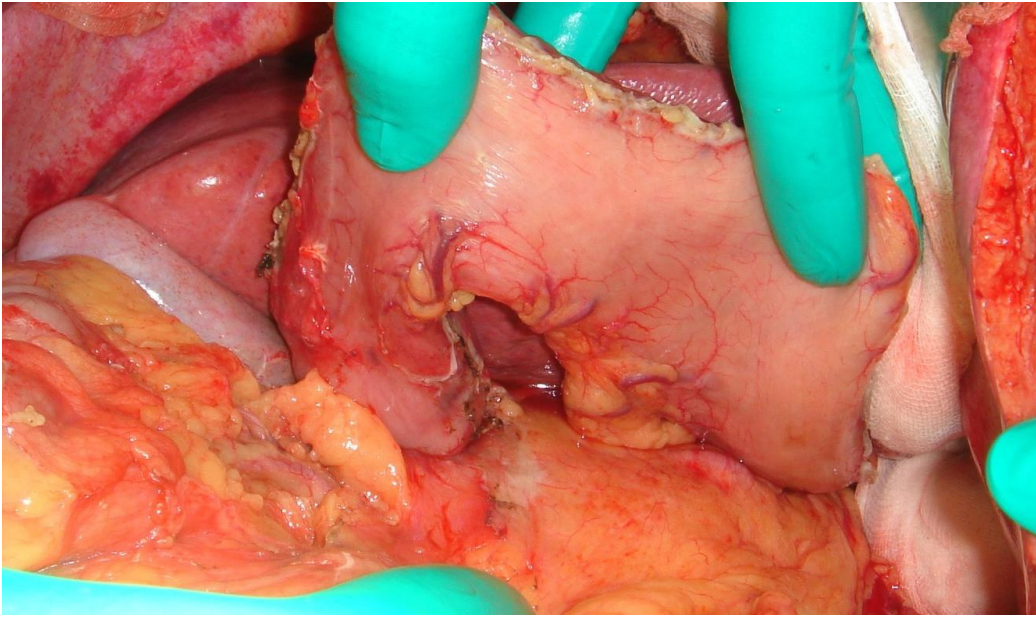
#### ***2.1.10.7. Hilio hepático-omentectomía menor***

La vesícula biliar es extirpada, preferiblemente de fondo a cuello, hasta localizar los elementos císticos. La disección del peritoneo que reviste la *porta hepatis* se continúa con el omento menor, con cuidado de no lesionar las estructuras vasculobiliares hepáticas. Tras la resección del omento menor en su inserción (**Figuras 20 y 21**), podemos observar cómo se expone el lóbulo caudado. Hay que tener cuidado de no traumatizar a la superficie anterior del proceso caudado. El suministro de sangre segmentaria de dicho segmento hepático se encuentra en la superficie anterior del mismo, y la hemorragia puede ocurrir con un traumatismo superficial. También una arteria hepática izquierda puede cruzar el omento menor hacia el hígado procedente de la coronaria estomáquica. Esta última debe conservarse ya que si hemos realizado previamente una resección radical del omento mayor, supondrá el principal aporte arterial al estómago.

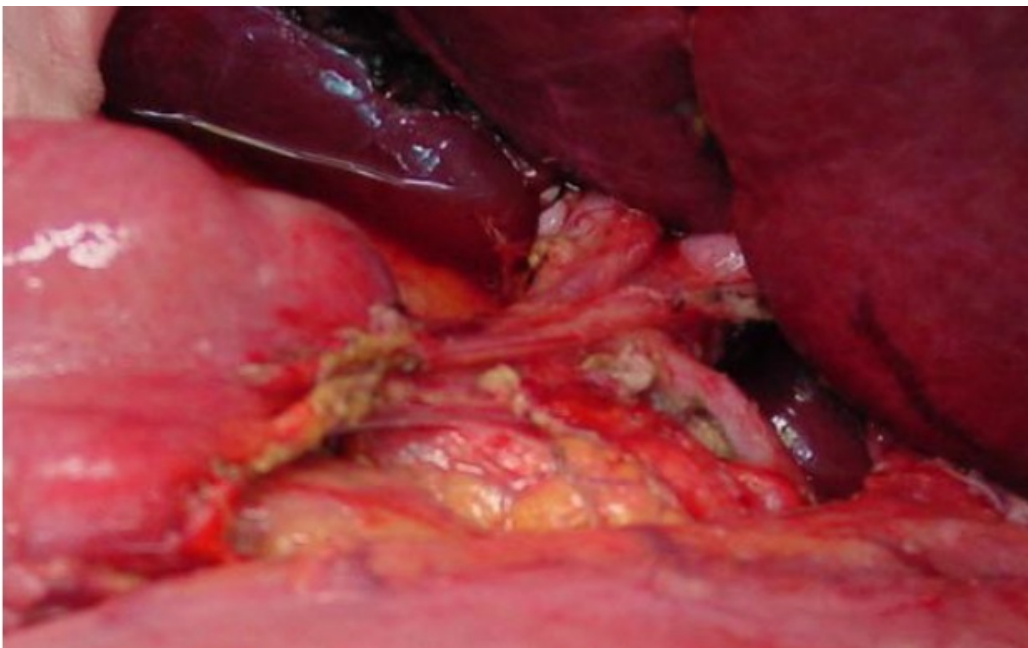


El flujo del líquido peritoneal dentro de la transcavidad de los epiplones, deja depósitos tumorales alrededor de la cara posterior de la porta hepatis y en proximidad con el hiato de Winslow. La concentración tumoral a dicho nivel puede incluso producir obstrucción de la vía biliar. La invasión tumoral directa sobre la vía biliar, la vena porta y/o la arteria hepática, excluyen la posibilidad de una citorreducción completa.

**Figura 20: Omentectomía menor.**



**Figura 21: Colectomía, omentectomía menor y disección del hilio hepático.**



### 2.1.10.8. Citorreducción del intestino delgado

**1. Intestino delgado:** la profundidad de la invasión de los implantes peritoneales varían según la histología y agresividad del tumor original. Existe mayor compromiso en aquellos tumores que se desarrollan primariamente en el peritoneo, cómo el mesotelioma<sup>155</sup>. El compromiso del intestino delgado en tumores de baja invasividad cómo los tumores apendiculares de bajo grado, también está condicionado por los movimientos peristálticos intestinales, constantes, que evitarían el asentamiento de células tumorales sobre la serosa excepto en las regiones donde el mesenterio sea corto y el asa intestinal se encuentre fija al retroperitoneo. Así, tenemos que son zonas de frecuente asentamiento tumoral, el yeyuno a nivel del ángulo de Treitz y el íleon distal<sup>89</sup>. Sobre la base de la extensión de la invasión, el tamaño del nódulo tumoral y su localización anatómica en la pared del intestino, se puede clasificar la afectación de intestino delgado en 5 tipos:

- Tipo 1: nódulos no invasivos, de pequeño tamaño que no afectan más allá de la serosa. La resección con tijera de forma superficial es factible y usualmente no hay necesidad de reparación seromuscular.

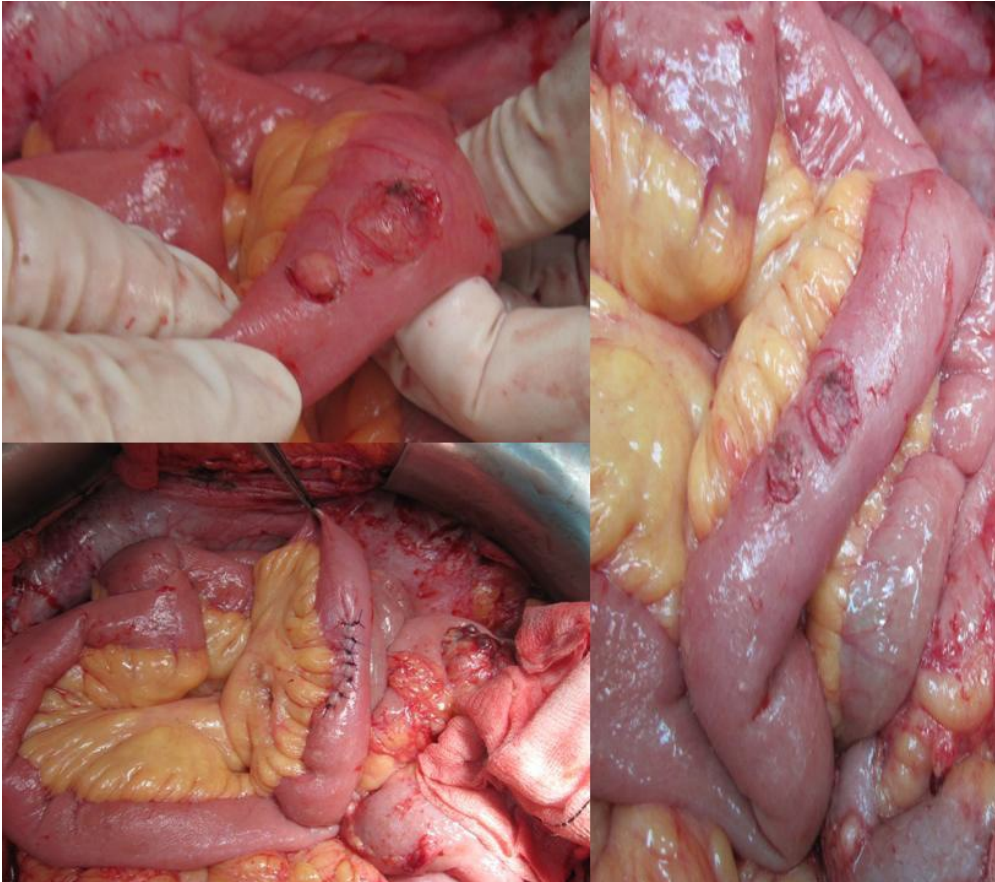
- Tipo 2: pequeños nódulos invasivos en la región antimesentérica del intestino delgado. Estos nódulos invasores no se separan de la capa muscular del intestino delgado y se requiere una resección de espesor variable pero que permite mantener la integridad de la mucosa y submucosa. Se precisa la realización de un cierre posterior con puntos del defecto creado durante su escisión (**Figura 22**).

- Tipo 3: nódulos de tamaño moderado, invasivos, de localización antimesentérica. Requieren una resección elíptica del espesor total de la parte antimesentérica de la pared intestinal.

- Tipo 4: se incluyen aquí todos los tamaños de los nódulos invasores tanto en el meso como en la porción antimesentérica. Éstos requieren una resección de un segmento de intestino delgado aunque pudiendo conservar el meso del mismo.

- Tipo 5: grandes nódulos invasores. Estas lesiones requieren una resección segmentaria con amplios márgenes en la pared del intestino y mesenterio.

**Figura 22: Implantes tipo 2 en el intestino delgado (arriba izquierda) resecados (derecha) con sutura de la seromuscular (abajo izquierda).**



La afectación masiva de la serosa del intestino delgado (**Figura 23**) es considerada como un criterio de irresecabilidad y supone una de las limitaciones más importantes para la consecución de una cirugía óptima.

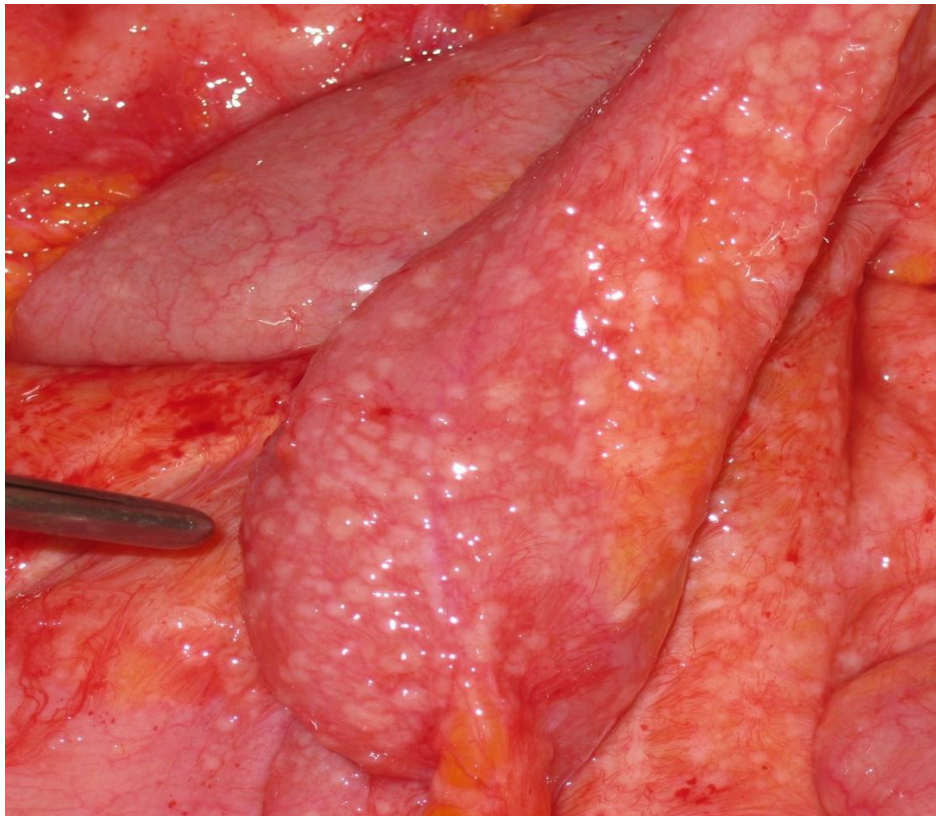
Evitar en lo posible resecciones extensas que condicionen síndrome de intestino corto, que se presenta cuando, el intestino delgado remanente tiene una longitud menor de 200 cm. El síndrome de intestino corto no sólo será atribuido al déficit estructural del intestino delgado sino también a la calidad de tejido remanente, que se encuentra disminuida en casos de episodios de isquemia o de radioterapia previa<sup>156</sup>.

El tiempo para la realización de anastomosis puede ser antes de la administración de la HIPEC o después de ella. Si se realizan antes de la quimioterapia, hay descrito, en estudios animales, que la cicatrización de las líneas de suturas se ven dañadas a temperatura normal por acción de la mitomicina-C pero no por el 5-

fluorouracilo ni por el paclitaxel<sup>157,158</sup>. La hipertermia local no ha demostrado por sí misma, producir daños sobre las líneas de sutura<sup>159</sup>.

En el caso de dejar las reconstrucción para después de la quimioterapia, habría la ventaja teórica de tratar los márgenes intestinales contra la eventual implantación de células tumorales, sin embargo no hay datos en la literatura que reporten el riesgo de recurrencia tumoral a este nivel. Sin embargo, las anastomosis después de la administración de quimioterápico presentan edema en la pared intestinal que podría hacer menos segura una anastomosis, pero este supuesto tampoco ha sido refrendado con evidencia científica.

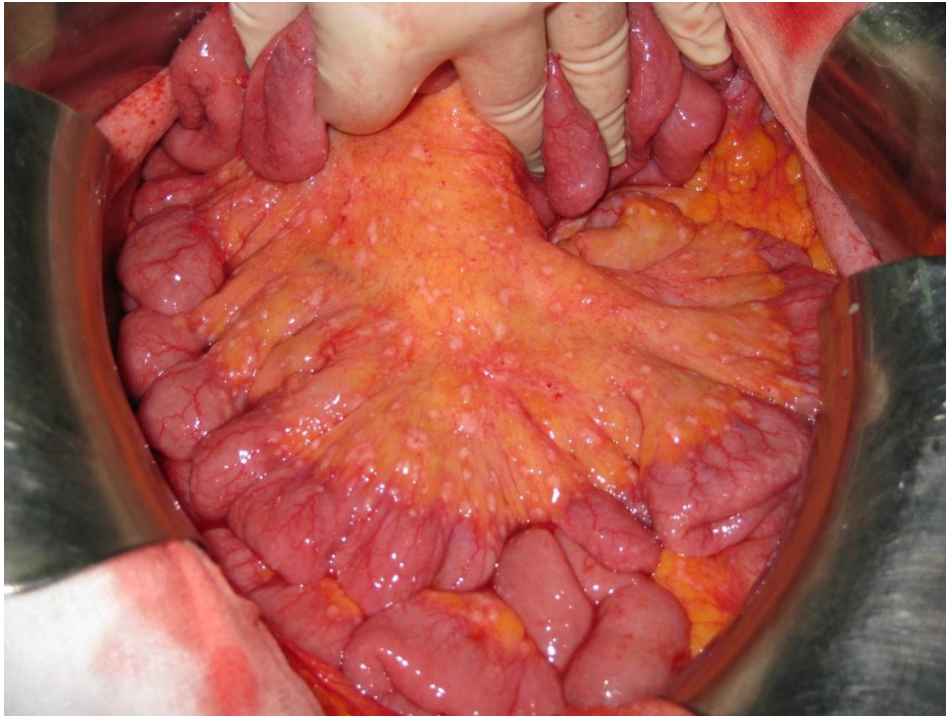
**Figura 23: Afectación masiva de la serosa del intestino delgado.**



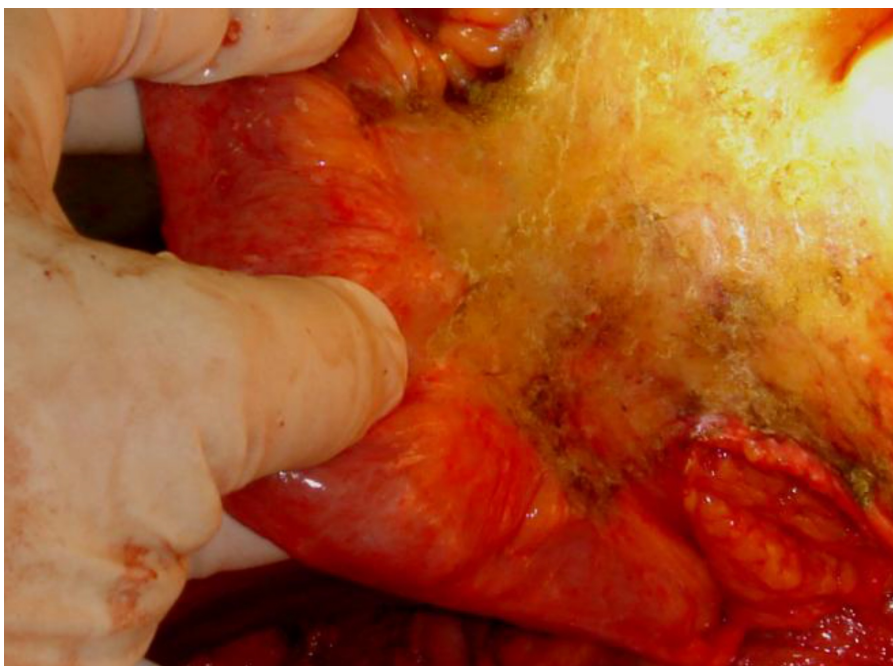
**2. Mesenterio:** la citorreducción del meso del intestino delgado suele ser más sencilla. Los nódulos invasivos requieren a veces la resección de una pastilla completa de mesenterio, lo que debe imprimir prudencia al cirujano que vigilará la integridad del aporte vascular del segmento intestinal adyacente por si fuera necesaria una resección del mismo. El resto de implantes pueden ser resecaos mediante exéresis de fragmentos

de peritoneo visceral del meso o electrofulguración con punta de bola cuando estos son dispersos y numerosos (**Figuras 24 y 25**).

**Figura 24: Afectación difusa del mesenterio sin afectación del tubo digestivo.**



**Figura 25: Citorreducción de los implantes del mesenterio del intestino delgado mediante electroevaporación con bisturí de punta de bola.**



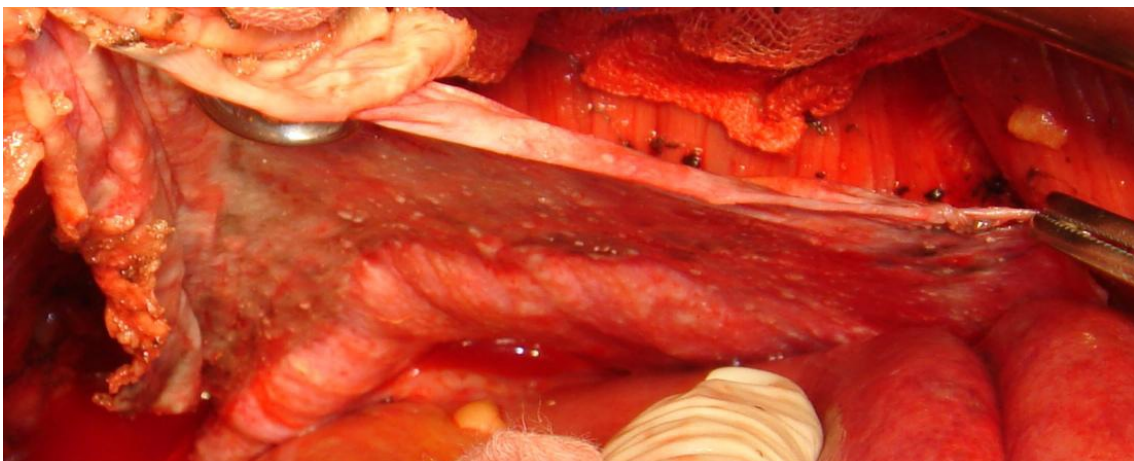
### 2.1.10.9. *Hipocondrio derecho*

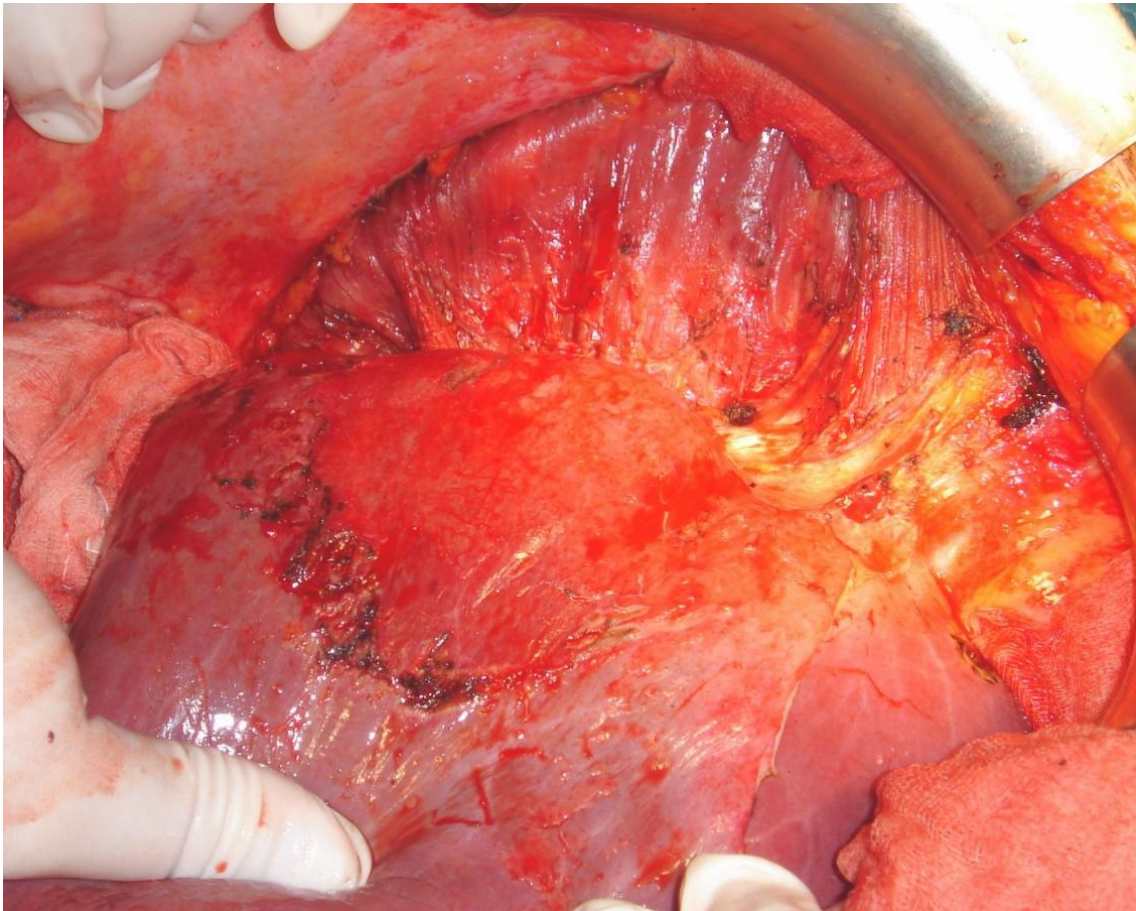
El peritoneo es separado de la vaina posterior del músculo recto anterior derecho para comenzar la peritonectomía en el cuadrante superior derecho del abdomen. El uso de bisturí eléctrico con punta de bola en corte puro es de gran utilidad para disecar la interfaz entre el tumor y el tejido normal del músculo diafragmático. La disección continúa lateralmente a la derecha para encontrar la grasa perirrenal que cubre el riñón derecho. Es frecuente la visualización de la glándula suprarrenal derecha. Hay que tener cuidado de no lesionar las venas suprahepáticas ni la vena cava retrohepática. Cuando las lesiones invaden en profundidad en ocasiones es precisa la resección de una pastilla de diafragma si queremos conseguir una resección completa de la enfermedad a este nivel.

El límite de la disección del peritoneo diafragmático es el tendón central y a este nivel el mesotelio del peritoneo y las fibras musculares diafragmáticas están fusionadas, perdiéndose el plano de disección habitual. En relación a la hemostasia a nivel de los vasos diafragmáticos se recomienda, la sutura con puntos hemostáticos, en lugar de la hemostasia con electrocauterio, debido al alto riesgo de resangrado por el movimiento constante de este músculo.

Tras la resección de la enfermedad diafragmática, podemos continuar la disección de la enfermedad que asienta a nivel del ligamento falciforme y reseca los implantes peritoneales que se apoyan en la superficie de la cápsula de Glisson (**Figuras 26 y 27**).

**Figura 26: Inicio de la peritonectomía diafragmática derecha.**



**Figura 27: Peritonectomía diafragmática derecha con resección parcial del Glisson.**

#### ***2.1.10.10. Hipocondrio izquierdo***

Es preciso quitar todo el peritoneo parietal invadido por la CP, para ello se comienza por detrás de los músculos rectos del abdomen, avanzando hacia la cúpula diafragmática izquierda. Para lograr una exposición adecuada de esta región es necesario movilizar el ángulo esplénico del colon. También se debe movilizar el bazo, aunque sólo se realizará la esplenectomía si el bazo está afecto por el tumor. Si se hace la esplenectomía, es fundamental realizar una disección minuciosa de los vasos hiliares para no lesionar la cola del páncreas. Cualquier ligadura en masa en esta zona conlleva la posibilidad de que aparezca una fistula pancreática en el postoperatorio.

### 2.1.10.11. Otros procedimientos

**1. Laparotomía exploradora:** si tras realización de una laparotomía en pacientes con intención de conseguir una cirugía radical se objetiva la imposibilidad de realizar una cirugía radical, las maniobras de disección han ser las mínimas y necesarias para la evaluación de la cavidad peritoneal con toma de biopsias en los casos considerados. Debe realizarse una descripción minuciosa de la cavidad peritoneal, de cara a contrastar los hallazgos obtenidos en una posterior laparotomía con intención radical tras quimioterapia sistémica neoadyuvante. Así pues el objetivo de este procedimiento es el de conocer el grado de extensión de la enfermedad en el momento de ser considerada inicialmente irresecable.

**2. Laparoscopia diagnóstica:** los pacientes en los que *a priori* no es posible la citorreducción completa y en los que no se ha podido establecer el diagnóstico histológico de la enfermedad a pesar de punciones percutáneas, los sometemos a una laparoscopia diagnóstica. Durante el procedimiento, que debe seguir las mismas premisas que la laparotomía diagnóstica, estableciendo el grado de extensión peritoneal de la enfermedad y obteniendo además, muestras para el análisis histológico de la enfermedad. Posicionamos los puertos de entrada en la línea media, con la utilización de un puerto de entrada para la óptica de 11 milímetros supraumbilical y 2 puertos de 5 milímetros a cada lado de la puerta de entrada para las maniobras quirúrgicas y toma de muestras para estudio histológico. Estos puertos de entrada son posteriormente resecaados durante la cirugía radical con el objetivo de evitar una eventual siembra tumoral en la pared abdominal.

**3. “Second look”:** hace referencia a la cirugía oncológica profiláctica dirigida a detectar CP de bajo grado y realizar citorreducción e HIPEC, en pacientes intervenidos previamente con resección completa tumoral y protocolo de quimioterapia adyuvante. Se seleccionan aquellos con elevado riesgo de recurrencia peritoneal, pero sin datos clínicos, analíticos ni radiológicos que indiquen recurrencia.

Se trata de un procedimiento invasivo y costoso, por lo que debe ser propuesto a pacientes seleccionados. Los factores de riesgo predictivos de desarrollar CP tras cirugía



curativa de cáncer colorrectal son la CP sincrónica, metástasis ováricas aisladas y un tumor primario perforado<sup>160</sup>.

Ha sido establecido que el control local puede ser mejorado por el uso de agentes citotóxicos intraperitoneales usados tanto en el momento de la cirugía como en el postoperatorio inmediato. Sugarbaker PH *et al.*<sup>161</sup> sugirieron que las metástasis peritoneales pueden ser prevenidas con 5-fluorouracilo intraperitoneal. Aleatorizó a los pacientes según recibieran 5-fluorouracilo intravenoso o intraperitoneal. Los primeros tuvieron una incidencia más alta de recurrencia local o metástasis peritoneales estadísticamente significativa.

Para analizar el impacto de la cirugía de “second look” sistemática más HIPEC realizada 1 año después de la resección del tumor primario en pacientes asintomáticos con alto riesgo de desarrollar CP, se analizaron 41 pacientes sin ningún signo de recurrencia en estudio de imagen, la selección se basó en 3 criterios asociados al tumor primario: CP sincrónica reseçada, metástasis ováricas sincrónicas y perforación del tumor primario. En 23 de los 41 se halló CP y se trataron con citorreducción completa e HIPEC. Los demás sólo con HIPEC. Hubo un fallecimiento y un 9,7% de morbilidad grado III/IV. La tasa de supervivencia general a los 5 años fue del 90% y la tasa libre de enfermedad a los 5 años fue del 44%. Las recurrencias peritoneales se dieron en 7 pacientes, 6 de ellos tuvieron CP durante el “second look”<sup>162</sup>. En otro estudio similar de Elias D *et al.*<sup>163</sup>, de los 29 pacientes seleccionados, en 16 (55%) se halló CP. Con una mediana de seguimiento de 2 años, el 50% de estos pacientes permanecieron libres de enfermedad. En los 13 que no tuvieron CP en el “second look”, 9 (69%) permanecieron libres de enfermedad. No hubo mortalidad, pero sí un 14% de morbilidad grado III/IV. La cirugía “second look” de rutina con HIPEC tras resección completa inicial de CP sincrónica de cáncer de colon, conduce al diagnóstico de recurrencia peritoneal limitada en más de la mitad de los pacientes. Esta modalidad terapéutica está asociada con baja morbilidad y alta tasa de supervivencia. Parece importante ofrecer esta opción a pacientes con alto riesgo en centros de referencia.

**4. Fluorescencia intraoperatoria:** la cirugía citorreductora es una piedra fundamental en la terapia del cáncer de ovario metastásico. Mientras que la inspección con luz blanca convencional detecta muchos focos tumorales obvios, la comparación histológica cuidadosa demuestra una tasa de errores considerable para focos más

pequeños. Esta técnica de reciente aplicación<sup>164</sup> permite la detección específica del depósito tumoral residual y de metástasis inframilimétricas, incluso más pequeñas de 500 micras.

Un estudio<sup>165</sup> en un modelo de CP en roedores comparó la precisión en la detección de focos tumorales con luz convencional y con fluorescencia, con un nuevo sistema capaz de cuantificar la intensidad de la fluorescencia ajustada por la distancia al tejido. Su aplicación mejoró significativamente las tasas de detección de focos tumorales en comparación con las imágenes con luz blanca convencional. La sensibilidad para la imagen con luz blanca fue del 69%, mientras que para la imagen fluorescente fue del 100%. Se trata de unas sondas inteligentes, que son administradas en un estado ópticamente silente, pero en la presencia de proteasas específicas, son escindidas y por tanto activadas, y resulta en una ampliación de la señal en 100 veces. La proteasa, particularmente la catepsina B, se regula al alza en una variedad de estados de enfermedad, incluyendo el cáncer de ovario, y por tanto estas sondas representan faros moleculares altamente sensibles que podrían ser aplicados en la detección de enfermedad metastásica.

### ***2.1.11. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO***

#### ***2.1.11.1. Contexto histórico de la quimioterapia intraperitoneal***

La administración de quimioterapia intraperitoneal estuvo sustentada por la descripción de un primer modelo farmacocinético llevado a cabo en 1978 por Dedrick RL *et al.*<sup>166</sup> Determinaron que los citostáticos se podrían exponer al tumor a concentraciones 100 veces mayores que las máximas alcanzadas por vía sistémica. Iitsuka Y *et al.*<sup>167</sup> en 1979, describieron que las células tumorales eran altamente viables y que la administración intraperitoneal de 10 mg de mitomicina-C durante 30 minutos disminuía significativamente su viabilidad. Un año después Spratt JS *et al.*<sup>4</sup> publican el primer caso al que se le aplica la terapia multimodal de citorreducción e HIPEC, como ha sido explicado previamente (página 12).

A estos 3 autores les siguen una serie numerosa de investigadores hasta nuestros días. Destaca Sugarbaker PH, que ya desde los años 80 trabajaba en el desarrollo de este enfoque en el tratamiento locorregional de la CP<sup>161</sup>.

### ***2.1.11.2. Bases de la quimioterapia intraperitoneal***

La racionalidad en la administración de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, después de una citorreducción máxima, se sustenta en el tratamiento de la enfermedad microscópica residual, aquella que el cirujano no es capaz de ver<sup>168</sup>. Sólo después de lograda una cirugía radical CC-0/CC-1, está justificado continuar con el uso del tratamiento regional quimioterápico.

Se considera que el quimioterápico ideal para su administración intraperitoneal debe: haber demostrado previamente ser citotóxico contra la estirpe celular a aplicar, que su acción no dependa del ciclo celular, que tenga un peso molecular elevado para asegurar su mayor permanencia en la cavidad peritoneal, que no necesite una activación hepática ni que produzca metabolitos hepáticos tóxicos<sup>169</sup>.

El modelo matemático bicompartimental de Dedrick RL *et al.*<sup>166</sup>, postulado en 1978, se mantiene como único modelo que puede explicar la cinética de estos fármacos cuando son administrados por vía intraperitoneal. Incluye el compartimento corporal, separado por una membrana efectiva, de otro compartimento único que es la cavidad peritoneal. El flujo podrá ir en ambas direcciones, su sentido y velocidad serán dependientes del área de permeabilidad de la membrana peritoneal, la concentración del quimioterápico en sangre, su volumen de distribución en el organismo, la concentración del quimioterápico en el peritoneo y su volumen de distribución en el líquido peritoneal.

Se asume que la permeabilidad peritoneal de un grupo de quimioterápicos hidrofílicos puede ser considerado menor que el aclaramiento del mismo en sangre. Esto tiene como consecuencia, una mayor concentración del quimioterápico en la cavidad abdominal, comparada con la del plasma. Esta diferencia de concentraciones permite la oportunidad de exponer a las células tumorales residuales a altas dosis de concentración

del quimioterápico, con bajas concentraciones sistémicas y por tanto baja toxicidad sistémica.

### ***2.1.11.3. Distribución tisular y profundidad de penetración***

El grado de penetración del quimioterápico administrado por vía intraperitoneal se calculó a través de un modelo matemático utilizando moléculas de bajo peso molecular, estableciéndose que la penetración extracelular era escasa y que se limitaba hasta 1 a 2 mm de profundidad<sup>170</sup>. Estos hallazgos fueron previamente confirmados por Ozols RF *et al.*<sup>171</sup>, quienes a partir de un modelo de carcinomatosis desarrollado en ratones, determinaron que la Adriamicina penetraba sólo de 4 a 6 niveles de capas de células tumorales.

Se puede predecir que la concentración del quimioterápico, disminuye de forma exponencial desde la cavidad peritoneal a través de la membrana y hasta el componente plasmático o sanguíneo. Esta limitada capacidad de los quimioterápicos para penetrar en el tejido peritoneal y subperitoneal, ya sea este sano o tumoral, condiciona a que su efecto citotóxico tumoral, sólo será efectivo en pacientes con citorreducción óptima, es decir aquellos con residuo tumoral de 0 o menor de 2,5 mm. Estas predicciones farmacodinámicas tienen traducción clínica, en que tanto en el análisis univariante como el multivariante la citorreducción completa es el factor pronóstico único más importante<sup>40,43,172</sup>.

Las concentraciones tisulares logradas con los quimioterápicos intraperitoneales son del orden de 20 a 400 veces superiores a las logradas mediante la administración endovenosa, y los gradientes peritoneo/plasmáticos de 20:1 a 1.400:151<sup>173</sup>.

### ***2.1.11.4. Hipertermia***

La hipertermia ha demostrado su eficacia clínica antitumoral en diversos estudios randomizados, ya sea como mecanismo directo por la mayor termosensibilidad

de las células tumorales o debido al efecto potenciador que ejerce sobre la radioterapia y la quimioterapia.

Administrada in vitro provoca la destrucción de las células tumorales cuando se alcanzan temperaturas de 43°C, por medio de la alteración de los mecanismos de reparación del ADN, desnaturalización proteica e inhibición del metabolismo oxidativo, produciendo aumento de la acidez del medio, activación lisosomal y aumento de la muerte celular. Mientras que las células normales resisten temperaturas de hasta 45°C<sup>174</sup>. Temperaturas in vitro de 42,5°C actúan sobre la presión intersticial de los tejidos tumorales favoreciendo la penetración de fármacos como la doxorubicina, platinos, mitomicina-C, melfalán, docetaxel, irinotecán y gemcitabina entre otros.

En estudios realizados con animales se ha demostrado el mayor beneficio terapéutico aportado por la quimiohipertermia frente a la hipertermia o la quimioterapia intraperitoneal administradas aisladamente<sup>175</sup>.

En la reunión de Consenso en Enfermedad Peritoneal Maligna, realizada en Milán en el año 2006, se recomendó que el rango de temperatura intraabdominal durante la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, debería ser del orden de 41,5 a 43°C; considerando que para mantener esta temperatura se necesita una temperatura de influjo entre 46 y 48°C<sup>176</sup>. La pérdida de un grado de temperatura significa dividir por 10 la eficacia y por encima de 43°C puede aparecer toxicidad, expresada fundamentalmente por lesiones sobre la permeabilidad y viabilidad del intestino delgado<sup>173</sup>.

#### ***2.1.11.5. Presión***

Aún sin resultados que demuestren su validez en la práctica clínica. Dedrick RL y Flessner MF<sup>170</sup>, postularon que el aumento de presión intraperitoneal incrementaba la difusión efectiva del fármaco. Estos científicos, pudieron establecer, que la concentración extracelular del quimioterápico aumentaba casi al doble cuando aumentaba la presión intraperitoneal desde 0 a 4 mmHg.

Thomas F *et al.*<sup>177</sup> del Instituto Claudius Regaud, de Tolouse, Francia, determinaron en modelos experimentales animales, que la administración intraperitoneal hipertérmica de oxaliplatino a través de un acceso laparoscópico asistido, permitía mayor presión intraabdominal y mayor pasaje del fármaco hacia el tejido subperitoneal y el compartimento intravascular. La aplicación clínica de administrar quimioterapia intraabdominal a mayor presión, podría tener lugar en el tratamiento paliativo de la ascitis debilitante maligna a través de un abordaje laparoscópico con presiones entre 10 y 15 mmHg.

#### ***2.1.11.6. Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC)***

La HIPEC es caracterizada por 7 parámetros: sistema de distribución, fármacos citotóxicos, dosis, tiempo de administración, volumen de perfusión, temperatura de infusión y duración de la perfusión.

El tratamiento con HIPEC se realiza durante la intervención, una vez concluida la citorreducción quirúrgica. La solución citostática se administra directamente en la cavidad peritoneal, con abdomen abierto o cerrado, mediante un sistema de recirculación continua. La temperatura media aceptada hoy en día se encuentra en un rango entre 41,5 a 43°C. Para que sea eficaz debe bañar todas las superficies peritoneales y debe mantener una temperatura homogénea. Para conseguirlo, es necesario contar con un circuito cerrado, con recalentamiento y recirculación permanente del líquido de perfusión.

Se realiza la administración de quimioterápico desde un reservorio extracorpóreo con capacidad aproximada de 4 litros e impulsado por un sistema que “bomba de rodillos”, que pasa a través de un calentador entre 46 a 48°C, y que introduce la solución a la cavidad abdominal con un flujo de entrada de aproximadamente 1,6 a 1,8 l/min.

***1. Modalidades:*** existen 2 modalidades principales de aplicación de la HIPEC, además se expone la técnica semiabierta y la laparoscopia:

- Técnica abierta (coliseo): tras la citorreducción, se tracciona la piel mediante una sutura continua que eleva la misma hacia las barras del separador, generalmente un separador tipo Thompson, generándose una cavidad, receptáculo de la solución del

quimioterápico. Es aconsejable contar con un potente aspirador de humos para la recogida de los mismos. El cirujano mueve continuamente el contenido vertido a la cavidad abdominal para favorecer el contacto con todas las superficies peritoneales además de tener acceso a la cavidad, permitiendo incluso continuar con las maniobras de citorreducción durante todo el proceso HIPEC.

Las ventajas de esta técnica son: acceso directo a la cavidad abdominal y el control de la sobre-hipertermia, que pudiera prolongar el íleo postoperatorio y aumentar el riesgo de lesiones tisulares por calor (perforaciones, fistulas). También al tener acceso directo, se puede observar algún punto de sangrado importante y alguna potencial fuga de contenido intestinal.

Las desventajas de esta técnica son: pérdidas de temperatura, lo que dificulta mantener una temperatura uniforme en el tiempo y el riesgo de exposición a la volatilización del citostático es mayor, a pesar que los estudios al respecto no describan toxicidad del personal de sala de operaciones ya sea inhalatoria o toxicidad por contaminación a través de los guantes de látex<sup>178,179</sup>.

- Técnica cerrada: tras la citorreducción, se procede al cierre de la cavidad peritoneal, exteriorizándose por contraincisiones o a través de la herida los tubos que constituyen el circuito de HIPEC. La pared puede cerrarse en todo su espesor o solamente la piel. Se recomienda en esta técnica, ante la imposibilidad de repartir el citostático manualmente por toda la cavidad peritoneal, el cambio frecuente de la postura de la mesa del quirófano y la agitación externa del paciente para tal fin. La distribución del citostático no es uniforme y puede coleccionarse en distintas áreas, pudiendo esta mayor concentración localizada exponer al paciente a mayor toxicidad sistémica<sup>180</sup>.

Se alcanza una temperatura óptima para la administración del citostático (41-42°C) y se mantiene durante todo el período.

Es evidente que durante la perfusión del quimioterápico con esta técnica, se establecen presiones intraperitoneales más elevadas que en las otras modalidades. Estudios al respecto han demostrado que esta hiperpresión hace que la penetración de los citostáticos en los tejidos sea mayor. Se ha demostrado que a presiones de 20 a 30 mmHg se favorece la penetración de los citostáticos en el tejido<sup>177,181</sup>. Algunos

hospitales son presionados por motivos de salud laboral a la realización de esta técnica, ya que evita los inconvenientes de los vapores y humos que se producen.

No se han encontrado diferencias con la técnica abierta en relación a la morbilidad y mortalidad. Elías D *et al.*<sup>182</sup> demostraron con un colorante que los procedimientos de HIPEC aplicados a la cavidad peritoneal no conseguían bañar completamente todas las superficies peritoneales, esto continúa siendo objeto de controversia. Cuando toda la pared abdominal está cerrada, se establecen determinados circuitos predominantes que conducen el líquido de perfusión directamente desde un drenaje de entrada hasta uno de salida. Los procedimientos con abdomen abierto, que permiten al cirujano desplazar continuamente los órganos, son los únicos que consiguen tratar todas las superficies. Con la idea de solventar esta cuestión Pascual-Ramírez J *et al.*<sup>183</sup> han publicado la aplicación, con una técnica cerrada, de un sistema de flujo turbulento con recirculación de CO<sub>2</sub> en pacientes con cáncer de ovario sometidas a citorreducción e HIPEC.

- Técnica semiabierta: básicamente es una técnica abierta modificada con un sistema de cierre de la cavidad peritoneal que permite el acceso a la misma. Combina las características de la técnica abierta sin las desventajas respecto a la exposición de humos y citostáticos<sup>184</sup>, pero desde el punto de vista de penetración del citostático en el tejido subperitoneal, se comporta igual que la técnica abierta.

- Laparoscopia: además de arma diagnóstica ha permitido la realización de HIPEC, sobre todo en pacientes con ascitis debilitante y refractaria al tratamiento médico. Garofalo A *et al.*<sup>185</sup> comunicaron una serie heterogénea de 14 casos de ascitis intratable en las que administraron HIPEC con varios citostáticos en función de la etiología durante 90 minutos a 42°C. Consiguieron un control de la ascitis en todos los pacientes.

También se ha comunicado su utilización con intención curativa en pacientes seleccionados con bajo volumen tumoral y sin afectación del intestino delgado. Esquivel J *et al.*<sup>186</sup>, en una serie de 13 pacientes con pseudomixoma peritoneal con baja carga tumoral concluyeron que el procedimiento quirúrgico laparoscópico en asociación con HIPEC presentaba unas aceptables tasas de morbilidad.



**2. Mantenimiento de la hipertermia:** para que el calentamiento de la cavidad peritoneal sea rápido y adecuado, la velocidad de perfusión debe ser elevada (0,8 a 1 l/min). La colocación de termómetros intracavitarios permite monitorizar de forma continua la temperatura. Los tubos de entrada se encuentran habitualmente a una temperatura de 44°C, e incluso 45°C. Los tubos de salida se colocan bajo la cúpula diafragmática izquierda y en la pelvis. Su temperatura no debe ser nunca inferior a 42°C; así se garantiza que la temperatura en toda la cavidad peritoneal se mantenga entre 42 y 44°C.

**3. Solución transportadora:** se han utilizado distintas combinaciones de soluciones transportadoras para la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, ya sean éstas isotónicas, hipotónicas o hipertónicas, en función del peso molecular del quimioterápico con el fin de optimizar el tratamiento intraperitoneal. Con el objetivo de una mayor permanencia del citostático en la cavidad peritoneal y así mayor tiempo de exposición al tejido peritoneal y a las células tumorales y mínimo pasaje al torrente sanguíneo.

Las soluciones transportadoras más usadas son el cloruro de sodio al 9% o el suero glucosado al 5%. Estas soluciones tienen también relevancia en la administración de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC). Teóricamente las soluciones hipotónicas son las que tendrían ventajas sobre las otras, pues favorecerían el pasaje del citostático a los tejidos peritoneales y subperitoneales. Sin embargo esto no se pudo demostrar en un modelo experimental con oxaliplatino, y por el contrario se asoció a mayor incidencia de hemorragia postoperatoria y trombocitopenia severa<sup>187</sup>. Son necesarios más estudios, que describan la farmacocinética de los quimioterápicos, en relación a las soluciones transportadoras.

**4. Concentración y volumen:** mediante el modelo matemático de Dedrick RL y Flessner MF<sup>170</sup>, se evidenció que la cantidad de quimioterápico a pasar a través de la membrana peritoneo-plasmática, estaba en relación directa al área de superficie de contacto. Las estrategias para aumentar esta superficie de contacto son el uso de la técnica abierta, ayudar manualmente a la distribución del fármaco por toda la cavidad abdominal, evitar adherencias interviscerales y tener volúmenes de solución capaces de cubrir la mayor área de tejido peritoneal. En 1994, Keshaviah et al.<sup>188</sup>, en un estudio

realizado en pacientes en diálisis peritoneal, concluyeron en que la transferencia de masa aumentaba de manera lineal con volúmenes desde 0,5 a 3 l.

Para muchos equipos, el volumen de perfusión no es fijo y depende del volumen de la cavidad peritoneal de cada paciente. El resultado es una variación de la concentración de los fármacos de un paciente a otro. Para conseguir idénticas concentraciones en todos los pacientes, algunos grupos calculan el volumen de líquido que se debe perfundir en función de la superficie corporal, como se hace con la dosis de quimioterapia sistémica. Habitualmente se emplean volúmenes adaptados a cada paciente de 2 l/m<sup>2</sup> de superficie corporal. De esta manera recomiendan expresar las dosis de quimioterapia en mg/m<sup>2</sup>/l.

**5. Fármacos:** los quimioterápicos más utilizados en asociación con la hipertermia intraperitoneal varían según el tumor primario que origina la CP. Las moléculas más utilizadas son: 5-fluorouracilo, mitomicina-C, doxorubicina, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, etopósido, bleomicina, metotrexato, melfalán, interferón, oxaliplatino e irinotecán.

Los fármacos más utilizados en HIPEC así como sus características farmacocinéticas están reflejados en la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Principales fármacos utilizados y sus características farmacocinéticas.**

CITOSTÁTICO	PM (Da)	DOSIS (mg/m <sup>2</sup> )	AUC	PENETRACIÓN (mm)	HIPER-TERMIA
Agentes alquilantes Mitomicina-C	334,3	35	10-23,5	2	+
Platinos					
Cisplatino	300,1	90-250	13-21	1-3	+
Carboplatino	373,3	350-800	18	0,5	+
Oxaliplatino	397,3	460	16	1-2	+
Agentes antimicrotúbulos					
Paclitaxel	853,9	20-175	>1000	>80 cc	ND
Docetaxel	861,9	40-156	552	ND	+
Agentes que actúan con topoisomerasas					
Mitoxantrone	517,4	28	115	5-6 cc	(+/-)
Doxorubicina	543,5	60-75	230	4-6 cc	+
Antimetabolitos					
5-fluorouracilo	130,1	650	367	0,2	-

PM: Peso molecular; AUC: Área bajo la curva; cc: Capas de células; ND: No disponible.

### **2.1.11.7. Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC)**

Consiste en la instilación de fármacos citotóxicos a través de los drenajes abdominales, generalmente diluidos en 2 a 3 litros de solución, realizando un cierre de los mismos para que la solución contacte con las superficies peritoneales durante 23 horas. Después de este tiempo, se realiza la apertura de los mismos para su drenaje y evacuación, procediéndose una hora más tarde a la infusión de la nueva solución que se mantendrá durante otras 23 horas. El procedimiento generalmente dura 5 días.

El hecho de administrar el quimioterápico en el postoperatorio inmediato, donde ya se han formado adherencias, determina *a priori* una imposibilidad para la difusión diáfana de los mismos. Además del disconfort para el paciente, el manejo postoperatorio en este tipo de pacientes es más complejo aconteciendo el tratamiento en los primeros 5 días, días clave en el desarrollo de complicaciones.

En el estudio multicéntrico de Glehen O *et al.*<sup>172</sup>, de los 508 pacientes incluidos y tratados, con CP de origen colorrectal, 123 pacientes (24.3%) fueron tratados exclusivamente con EPIC como modalidad de quimioterapia intraperitoneal y 112 fueron sometidos a tratamiento combinado con HIPEC y EPIC. Las deficiencias teóricas con EPIC incluyen la incapacidad para el tratamiento uniforme de toda la superficie tumoral, la pérdida del efecto aditivo de la hipertermia, un requerimiento de 5 días de disconfort, el mantenimiento de altas concentraciones de quimioterapia alrededor de las anastomosis intestinales, las cuales incrementan el riesgo de complicaciones, como se ve en este estudio. No fueron observadas diferencias significativas en supervivencia entre pacientes tratados con HIPEC sólo, EPIC sólo, o ambas. Algunos grupos, de hecho, han abandonado su utilización.

### **2.1.11.8. Comparación EPIC versus HIPEC**

Se han comunicado los resultados de un estudio multicéntrico francés<sup>189</sup>, no randomizado con 523 pacientes con CP de origen colorrectal. En el mismo, 84 pacientes habían sido sometidos a EPIC con mitomicina-C en el primer día y 5-fluorouracilo entre

los días 2 a 5. Tras el análisis de los datos fue imposible encontrar diferencias significativas a favor de la HIPEC frente a la EPIC, aunque se describieron diferencias respecto a la morbilidad del procedimiento, menor en los pacientes con HIPEC.

En otro estudio multicéntrico francés<sup>190</sup>, con 301 pacientes, 46 pacientes fueron tratados con EPIC con mitomicina-C en el primer día postoperatorio y 5-fluorouracilo en los días 2 a 5. Tras el análisis de los datos los resultados de supervivencia fueron mejores con HIPEC que con EPIC. Los resultados de Elías D *et al.* en este estudio deben tomarse con cautela porque podrían incurrir en un sesgo al ser los pacientes con EPIC pacientes del primer período del estudio.

Elias D *et al.*<sup>191</sup> compararon recientemente 2 grupos de pacientes afectados de CP de origen colorrectal tratados mediante citorreducción completa. A un grupo le administró la EPIC y al otro la HIPEC. Los resultados del grupo que recibió HIPEC fueron significativamente mejores en términos de morbilidad, mortalidad y supervivencia, y la tasa de recidivas peritoneales fue el doble en el grupo que recibió la EPIC.

Aunque no son excluyentes, de forma individual, la modalidad HIPEC presenta ventajas respecto a la EPIC, ver **Tabla 8**.

**Tabla 8: Ventajas e inconvenientes de la HIPEC frente a EPIC.**

HIPEC	EPIC
Sinergia de la hipertermia	Sin hipertermia
Equipamiento específico	No requiere medios específicos
Únicamente en centros equipados	Disponible en cualquier centro
Control de calidad necesario	No requiere control de calidad
Morbilidad derivada del calor	No morbilidad derivada del calor
Tratamiento de toda la cavidad	Algunas zonas no son tratadas
Breve (30 a 90 minutos)	Prolongada (5 días)
Menores tasas fístulas anastomóticas	Mayores tasas fístulas anastomóticas
Más eficaz (estudios randomizados)	Menos eficaz

### ***2.1.11.9. Esquemas bidireccionales de quimioterapia intraperitoneal***

Esta estrategia constituye un nuevo enfoque orientado a disminuir la carga tumoral de la CP a través de la administración del quimioterápico por vía sistémica e intraperitoneal previo a la citorreducción. Esta estrategia es considerada una forma de disminuir el estadio, y hacer posible una citorreducción completa. Esta secuencia terapéutica permite la extensión de la quimioterapia locorregional sin la morbilidad asociada al periodo postoperatorio o la inconveniencia de las adherencias postoperatorias.

Yonemura Y *et al.*<sup>86</sup>, aplicaron este concepto en la carcinomatosis secundaria a cáncer gástrico mediante el protocolo NIPS (“Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy”). El tratamiento consiste en la administración de 6 ciclos, de una fluoropirimidina oral, TS1 80mg/kg y la administración intraperitoneal, a través de un catéter con reservorio subcutáneo, de docetaxel 30 mg/kg y cisplatino 30mg/kg. Al finalizar estos ciclos, se valora la respuesta al tratamiento, a través de imágenes (TC) y negativización de la citología, si hay respuesta a la neoadyuvancia se procede a someter al paciente a citorreducción e HIPEC, con mitomicina-C 20 mg/kg y cisplatino 100 mg/kg; consolidándose este procedimiento con TS1 80 mg/kg. Mediante esta estrategia se consiguió negativizar la citología del líquido peritoneal en el 63% de los casos. Se sometieron a citorreducción e HIPEC al 52%, lográndose una citorreducción óptima en el 78% de los mismos, siendo posible su realización de forma significativa en aquellos pacientes con citología negativa para malignidad en comparación con los que tuvieran citología positiva. La supervivencia media fue de 43,8% a los 2 años y 32,8% a los 3 años.

En un estudio piloto español, de Muñoz Casares FC *et al.*<sup>192</sup>, 5 pacientes recibieron paclitaxel semanal en monoterapia por vía intraperitoneal (60 mg/m<sup>2</sup>, 10 ciclos) tras laparoscopia de evaluación en la que posicionaba un catéter para quimioterapia intraperitoneal postoperatoria, y otros 5 pacientes recibieron además carboplatino por vía intravenosa cada 21 días (4 ciclos) antes de la cirugía. La morbilidad más frecuente relacionada con el tratamiento neoadyuvante fue el dolor abdominal leve/moderado. La disminución del marcador CA125 y del PCI se dio en los 2 grupos, pero fue significativa en el grupo combinado. La supervivencia comunicada

fue del 62% a los 5 años, abriendo la puerta a otros esquemas de administración de quimioterapia intraperitoneal en relación al procedimiento definitivo de citorreducción e HIPEC.

### **2.1.12. MORBIMORTALIDAD TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC**

La realización de procedimientos complejos en cirugía oncológica debe tener en cuenta la morbilidad y mortalidad del procedimiento. La presencia de complicaciones postoperatorias graves, que irremediablemente conduce a un retraso en la administración del tratamiento adyuvante, se contrapone con el objetivo oncológico de mejorar la supervivencia. El trabajo de Aletti GD *et al.*<sup>22</sup> evaluaron retrospectivamente los datos referentes a 218 pacientes con cáncer de ovario en estadios IC-IIIC. El tiempo medio desde la cirugía hasta el inicio de la quimioterapia sistémica fue de 26 días (rango de 7-79 días). Este factor no se relacionó con la supervivencia global, por lo que se concluyó que no deberían infravalorarse los procedimientos más agresivos en el tratamiento del cáncer de ovario a pesar de que lleven asociados mayor tasa de morbilidad.

Los pacientes sometidos a peritonectomías presentan una situación particular que pudiera favorecer a la morbilidad grave, pues la disminución de la respuesta frente a la inflamación, provocada por la eliminación quirúrgica del peritoneo y el efecto de los quimioterápicos intraperitoneales, podría repercutir en una ausencia del dolor somático que alerte al clínico en caso de complicaciones abdominales.

La morbilidad del tratamiento multidisciplinar en la CP es importante, en parte por las características de estos pacientes, con historias oncológicas complejas, desnutrición y que han recibido múltiples ciclos de quimioterapia sistémica. Las complicaciones pueden derivarse directamente de la cirugía, de la quimioterapia, de la hipertermia o de la suma de todas ellas, sin conocer el peso específico de cada una. Se sitúa alrededor del 30 al 56% de complicaciones globales. La morbilidad quirúrgica específica está en torno al 30% y corresponde fundamentalmente a dehiscencias de suturas digestivas, perforaciones y fistulas intestinales, colecciones, abscesos intraabdominales y sangrados postquirúrgicos, responsables todos ellos de que el 10%

de los pacientes requieran una o varias reintervenciones quirúrgicas<sup>193,194</sup>. En relación a las tasas de toxicidad sistémica han sido comunicadas con una incidencia del 4 al 27%, y se presentan preferentemente entre las publicaciones que incluyen derivados del platino<sup>152,195-197</sup> como fármaco utilizado durante la fase de HIPEC. En el estudio de Raspagliesi F *et al.*<sup>195</sup>, un 17% de los 40 pacientes incluidos en el estudio desarrollaron toxicidad sistémica, a expensas de toxicidad hematológica grado II (3 pacientes), toxicidad renal (2 pacientes) y toxicidad gastrointestinal (2 pacientes). Bae JH *et al.*<sup>196</sup> pusieron de manifiesto la presencia de trombocitopenia hasta en 12 de los 45 pacientes del grupo HIPEC en los que se utilizó carboplatino, complicación que se resolvía espontáneamente en las primeras 2 semanas del postoperatorio. Este estudio pone de manifiesto la ausencia de complicaciones hematológicas en el grupo de 22 pacientes tratados con paclitaxel. También en el estudio de Roviello F *et al.*<sup>197</sup>, la presencia de complicaciones hematológicas fue descrita como el efecto adverso más frecuente, con tasas del 32%, aunque leves (HIPEC con cisplatino y mitomicina-C).

La mortalidad descrita oscila entre el 0 y el 14%, si bien cifras del 2 al 6% aparecen como las más frecuentes en la mayoría de los estudios<sup>152,195-197</sup>. La mortalidad se ha relacionado con la intensidad de la agresión quirúrgica, que se refleja en el número de áreas peritoneales resecaadas, el PCI y el número de anastomosis digestivas practicadas.

### **2.1.13. CALIDAD DE VIDA TRAS CITORREDUCCIÓN E HIPEC**

A pesar de que los resultados en cuanto a morbimortalidad y supervivencia son cada vez mejores, los artículos publicados en relación a la calidad de vida del paciente con CP sometido a citorreducción e HIPEC son escasos. Hay que tener en cuenta que estos pacientes tienen que enfrentarse a largos periodos de tiempo de su enfermedad en los que se encuentran hospitalizados o recibiendo quimioterapia sistémica y que una vez intervenidos, un alto porcentaje de los mismos van a sufrir resecciones de varios órganos abdominales, algunos de ellos con ostomías y hasta un 5 a 15% van a precisar nuevas reintervenciones por complicaciones postoperatorias. Muchos no cumplen los cuestionarios por la gravedad de las secuelas derivadas de la enfermedad o el

tratamiento en el primer año y son excluidos del análisis y además no se comparan los resultados pareados con controles sanos de la misma edad.

Teniendo en cuenta estas dificultades, varios aspectos interesantes se pueden deducir de los trabajos publicados en materia de calidad de vida tras citorreducción e HIPEC. Quizás el grupo de McQuellon R sea el grupo más activo en este aspecto<sup>198</sup>. Estudiaron la calidad de vida en pacientes con CP sometidos a citorreducción e HIPEC, encontrando que la calidad de vida disminuye en el período inmediato a la cirugía y el restablecimiento a las actividades de la vida diaria y la sensación de bienestar mejora progresivamente a los 3, 6 y 12 meses. Casi un año después de la cirugía, el 74% de los pacientes reanuda más del 50% de sus actividades normales y en histologías más favorables, como el pseudomixoma peritoneal el 94% de estos pacientes no tenía ninguna limitación para actividades de moderada intensidad. La recuperación de la calidad de vida postoperatoria está también relacionada a la biología del tumor, así tumores de mejor pronóstico, cómo son las carcinomatosis por tumores apendiculares, con una recuperación progresiva hasta llegar a valores cerca de los basales, entre el sexto mes y el año de postoperatorio.

Varios cuestionarios han sido utilizados en la evaluación de la calidad de vida perioperatoria de los pacientes sometidos a citorreducción e HIPEC. El que más frecuentemente se ha utilizado en la literatura más reciente es el cuestionario de calidad de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC). Incluye 5 escalas funcionales, tres escalas de síntomas y un *status* global de salud/escala de calidad de vida. La puntuación total máxima es de 100, que corresponde al mejor estado de bienestar.

En un estudio<sup>199</sup> que evalúa la calidad de vida a los 4 años (rango de 1 a 8 años) de la terapia multimodal, con el cuestionario europeo EORTC, encontraron una puntuación de 62,6 en los pacientes y de 75,2 para el grupo control, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa.

Otro estudio<sup>200</sup> que utiliza los mismos cuestionarios, EORTC, obtuvieron una media de *status* de salud global preoperatoria de  $69 \pm 25$ , y  $55 \pm 20$ ,  $66 \pm 22$ ,  $66 \pm 23$ ,  $71 \pm 23$  y  $78 \pm 21$  a los 1, 6, 12, 24 y 36 meses, respectivamente. La función laboral y física se recuperó significativamente a los 6 meses y casi similar a los basales a los 24 meses. La función emocional comenzó desde unas puntuaciones bajas, que se



recuperaron a los 12 meses. La función social y cognitiva tuvo más lenta recuperación en el seguimiento. La fatiga, diarrea, disnea y trastornos del sueño fueron síntomas persistentes a los 6 meses, mejorando después en los supervivientes.

Una revisión reciente<sup>201</sup> expone que aunque las puntuaciones en calidad de vida caen en el postoperatorio inmediato, en un promedio de 3 meses tras el procedimiento se recupera del 80 al 100% de los niveles basales. Además, entre los 6 y 12 meses la calidad de vida general en los supervivientes es equiparable al estado preoperatorio.

Con estos datos se puede concluir que la reducción de la calidad de vida tras citorreducción e HIPEC no debería usarse como argumento para denegar la cirugía a estos pacientes.



## **2.2. CIRUGÍA “FAST-TRACK”**



## **2.2.1. INTRODUCCIÓN CIRUGÍA “FAST-TRACK”**

### **2.2.1.1. Definición**

“Fast-track” (FT) significa vía rápida, y consiste en materializar una serie de medidas y cuidados en los pacientes quirúrgicos para acelerar su recuperación postoperatoria y en consecuencia reducir la morbilidad y convalecencia.

### **2.2.1.2. Historia**

La publicación en 2003 del profesor Kehlet H *et al.*<sup>202</sup> (cirujano de origen danés y padre de la cirugía FT), generó nuevas controversias respecto a la actitud clásica en el manejo postoperatorio. La máxima de “esperar y ver”, siendo el cirujano el sujeto que se adapta a los acontecimientos del postoperatorio, es transformada en una actitud más activa, marcando una vía de progreso en el postoperatorio con base científica, que ha de cumplir el paciente desde la complicidad y confianza adquirida por ambos durante el preoperatorio, con la ayuda del personal de enfermería clave en este tipo de proceso.

La hipótesis que se propuso fue, si una combinación de intervenciones basadas en la evidencia podría mejorar la recuperación postquirúrgica y subsecuentemente disminuir la necesidad de hospitalización, morbilidad y convalecencia. Este pensamiento quedó plasmado en 1997 por Kehlet H<sup>203</sup> y desde entonces, numerosas investigaciones lo han validado en numerosos procedimientos quirúrgicos, especialmente en procedimientos de cirugía abdominal.

La idea de mejorar de forma activa la recuperación postquirúrgica fue propuesta hace más de 50 años<sup>204</sup>. Esta se basaba en la conformación de una organización que se dedicara al manejo del alivio del dolor postoperatorio. Posteriormente hubo varias editoriales. La primera de ellas<sup>205</sup> en 1976, que vuelven a abogar por la introducción de un equipo de analgesia, pero no es hasta 1985 y en Estados Unidos<sup>206</sup> cuando se instaura por primera vez un servicio especializado en el dolor postoperatorio, extendiéndose posteriormente por la mayoría de los hospitales de referencia.

La introducción de estos servicios de dolor agudo (“acute pain service”) han conducido a un incremento en el uso y desarrollo de métodos especializados para el alivio del dolor, tales como analgesia controlada por el paciente, la perfusión epidural de anestésicos locales con opioides, etc. Los datos disponibles indican que su implantación está asociada a una disminución significativa del dolor postquirúrgico. Respecto a la morbilidad postoperatoria, esta depende de mecanismos fisiopatológicos múltiples, y una técnica unimodal como el alivio del dolor, con o sin servicio de dolor agudo, es insuficiente para el control y mejora de los resultados quirúrgicos. Sin embargo, un alivio del dolor es un requisito para la mejora de los resultados<sup>203</sup>.

A consecuencia de los resultados parciales de estos servicios surge la propuesta en los años 90 de la mano del profesor Kehlet H<sup>203</sup>, de organizar una colaboración multidisciplinaria entre paciente, cirujano, anestesista, fisioterapeuta y enfermería, integrándolos en programas de rehabilitación multimodal, que incluyeran la información preoperatoria, calidad de la analgesia, indicaciones para la movilización, nutrición oral y criterios de alta. Esto representó una expansión del tradicional “acute pain service”, el cual simplemente servía para proporcionar analgesia sin tomar parte en la rehabilitación del paciente.

A raíz de esto surgió la pregunta clave de estos programas ¿por qué está hoy el paciente ingresado?<sup>207</sup> De tal forma que el paciente está en un continuo análisis para poner soluciones a aquellos factores que limiten su recuperación postoperatoria.

El primer informe de una intervención multimodal, aunque “rudimentaria”, fue en cirugía ortopédica de cadera en 1992<sup>208</sup>, llevada a cabo por el grupo de Kehlet H. Obtuvieron una reducción de la estancia hospitalaria en 2-3 días bajo criterios de alta estándar. Desde entonces hasta la actualidad se ha demostrado su eficacia con numerosos estudios controlados randomizados y metaanálisis, facilitando la recuperación postoperatoria y evitando la cascada de acontecimientos que suelen ligar al paciente quirúrgico a una estancia hospitalaria prolongada. Aunque estos programas podrían reducir costes, no han sido ni son desarrollados para tal fin, pero representa un beneficio adicional.

### **2.2.1.3. Principios**

**1. Multimodal:** una sola técnica o un sólo medicamento no han demostrado poder reducir significativamente las complicaciones postquirúrgicas. Se requiere de un conjunto de intervenciones combinadas, de evidencia probada, para contrarrestar la respuesta al estrés quirúrgico.

**2. Contrarrestar la respuesta del estrés quirúrgico:** se sustenta en 3 pilares fundamentales, siendo el central el alivio del dolor tanto en reposo como en movimiento. Los otros 2 pilares son la ingesta oral precoz y la movilización temprana.

**3. Adherencia al programa:** radica en la comprensión y complicidad del paciente y del esfuerzo por parte de un equipo multidisciplinar en ponerlo en práctica.

**4. Criterios estandarizados de alta:** la capacidad para tolerar 3 comidas consecutivas, analgesia oral satisfactoria (puntuación del dolor de menos de 4 en una escala análoga visual), ventosear o defecar, y que el paciente esté conforme/satisfecho con irse de alta con un apoyo social adecuado.

**5. Fracaso o no aplicabilidad del programa:** cuando las medidas estandarizadas no puedan llevarse a cabo y si se requiere de reingreso, siempre que la causa inicial no sea una complicación quirúrgica o anestésica directa, pues en estos casos el modelo terapéutico sería distinto.

### **2.2.2. RESPUESTA AL ESTRÉS QUIRÚRGICO**

La respuesta inflamatoria al estrés quirúrgico está asociada con secuelas no deseables tales como el dolor, complicaciones cardiopulmonares, infecciosas, tromboembólicas, disfunción cerebral, náuseas y parálisis gastrointestinal, fatiga y una prolongada convalecencia. El factor patogénico responsable de esta morbilidad, excluyendo fallos de la cirugía y técnica anestésica, es la respuesta al estrés quirúrgico con el subsecuente incremento de las demandas en la funcionalidad de cada órgano. Se piensa que estos cambios en la funcionalidad orgánica son mediados por la respuesta

endocrino-metabólica inducida por el traumatismo y la activación de varios sistemas biológicos en cascada (citoquinas, complemento, metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico, radicales libres de oxígeno, etc.).

El trauma que supone la cirugía pone en marcha una respuesta sistémica en el organismo, que tratará de defenderse de la agresión. Sintetizando, la respuesta ocurre a 2 niveles, la estimulación neural aferente del área quirúrgica que conformará la respuesta endocrino-metabólica, y a nivel local con la estimulación proinflamatoria<sup>209</sup>.

En primer lugar, la respuesta endocrino-metabólica conduce al catabolismo y al incremento de las demandas cardiovasculares, y es que la estimulación neural por un lado produce a su llegada al cerebro la activación de secreción de hormonas catabólicas y disminución de la secreción o del efecto de las anabólicas, y por otro lado manifiesta la sensación dolorosa, efectos secundarios gastrointestinales como las náuseas y el íleo, hipermetabolismo y aumento del trabajo cardíaco por activación del sistema autónomo.

Y en segundo lugar, la respuesta inflamatoria conduce a una estimulación de sustancias proinflamatorias para favorecer el proceso cicatricial, cómo las citoquinas, los metabolitos del ácido araquidónico, óxido nítrico, endotoxinas y otros sistemas de cascadas biológicas. Sin embargo, su persistencia o incremento produce alteraciones en el sistema de coagulación-fibrinólisis favoreciendo la coagulación y la trombosis, inmunosupresión, etc.

Una característica común a todos los pacientes quirúrgicos es el amplio espectro de cambios en la funcionalidad de los órganos. Aunque estas respuestas presumiblemente confieren una ventaja para la supervivencia, podrían ser amplificadas y prolongadas, contribuir a la lisis celular y la reducción de la capacidad de reserva fisiológica. Además, la respuesta al estrés quirúrgico está relacionada directamente con la magnitud del daño quirúrgico.



### ***2.2.3. TIPO DE COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS***

#### ***2.2.3.1. Complicaciones médicas versus quirúrgicas***

Aunque hay varios sistemas de clasificación para la morbilidad postoperatoria (ej. Clavien-Dindo<sup>210</sup>), se necesita reconsiderar en futuros programas de FT, ya que no se ha focalizado en distinguir entre morbilidad médica y quirúrgica. Esta distinción es importante para evaluar que complicación específica puede conducir a una complicación adicional. Por ejemplo, esto podría determinar si una alteración de fluidos o una complicación cardiopulmonar podrían conducir a una dehiscencia anastomótica o de la cicatriz de la laparotomía o, viceversa, si una dehiscencia de la laparotomía con reintervención podría conducir a complicaciones cardiopulmonares. El primer caso requiere de un programa de rehabilitación perioperatoria para su prevención y tratamiento, mientras que el segundo requerirá de un enfoque quirúrgico<sup>211</sup>. En general hay muy pocos datos sobre este tipo de relaciones de tiempo entre causa de la morbilidad, médica o quirúrgica. Esto está obstaculizando la interpretación exacta de los resultados, y más importante, nuestra comprensión precisa de los mecanismos patogénicos y por tanto nuestro potencial para una prevención e intervención racional.

#### ***2.2.3.2. Complicaciones médicas***

Los procedimientos quirúrgicos pueden ser seguidos de secuelas indeseables tales como complicaciones cardíacas, pulmonares, tromboembólicas e infecciosas, las cuales podrían no estar relacionadas directamente con imperfecciones de la cirugía o la técnica anestésica, pero sí con varios factores de riesgo perioperatorios y con la respuesta patofisiológica al estrés quirúrgico. En la cirugía FT lo que se trata de reducir es este tipo de morbilidad postoperatoria, que su remedio no es quirúrgico ni con técnicas intervencionistas.

**1. Complicaciones cardiológicas:** las complicaciones cardíacas ocurren entre el 1 y 3% de pacientes bajo cirugía mayor, con una alta incidencia (del 2 al 15%) en aquellos con factores de riesgo cardiológicos preoperatorios<sup>212</sup>, siendo la cardiopatía isquémica y las arritmias las más frecuentes. La mayor parte de la morbilidad cardíaca ocurre del primer al cuarto día tras la cirugía. La patogénesis es probablemente multifactorial, pero la estimulación simpática<sup>212</sup>, junto con la hipoxemia postoperatoria, podrían ser las causas más importantes.

**2. Complicaciones pulmonares:** las más frecuentes son la atelectasia y la neumonía. La patogénesis incluye una disminución de los mecanismos pulmonares e inhibición de la función diafragmática inducida por el dolor<sup>213</sup>. Además la activación de varias sustancias proinflamatorias como los metabolitos del ácido araquidónico, citoquinas, factores de adhesión endotelial, etc. podrían contribuir<sup>214</sup>.

**3. Complicaciones tromboembólicas:** se debe a un cambio desfavorable de la triada de Virchow, con una disminución del flujo sanguíneo de las extremidades inferiores, hipercoagulabilidad e incremento de la agregación plaquetaria, deterioro de la fibrinólisis y pérdida de la integridad de la pared del vaso. Factores añadidos son enfermedades concomitantes y la inmovilización.

**4. Disfunción cerebral:** el delirio y otros estados de confusión aguda son complicaciones postoperatorias comunes asociadas con altas tasas de complicación y mortalidad, recuperación funcional pobre y estancias hospitalarias de larga duración<sup>215</sup>. La incidencia en cirugía mayor electiva no cardíaca, en pacientes mayores de 50 años podría ser aproximadamente de 5 al 10%<sup>215</sup>. Los factores de riesgo específicos son la edad mayor de 70 años, el abuso de alcohol, el estado funcional y cognitivo preoperatorio pobre y las concentraciones anormales de electrolitos en suero preoperatorias<sup>215</sup>. El uso de medicación psicoactiva, tales como los opioides (petidina) y benzodiacepinas, podría contribuir al delirium postoperatorio. Finalmente, la hipoxemia postoperatoria<sup>216</sup> y los trastornos del sueño<sup>217</sup> han sido sugeridos para ser también factores de riesgo.

**5. Complicaciones infecciosas:** a pesar de las indicaciones de las guías clínicas para la profilaxis antibiótica, la infección del sitio quirúrgico o a distancia (absceso, sepsis, fallo multiorgánico) sigue siendo uno de los mayores problemas de morbilidad

postoperatoria. Los esfuerzos deberían ser dirigidos a contrarrestar los cambios no deseables de la función inmune pre y postoperatoria.

**6. *Complicaciones gastrointestinales:*** la disfunción gastrointestinal postoperatoria incluye los trastornos de la motilidad como las náuseas, vómitos e íleo, y otras deficiencias funcionales las cuales reducen la barrera que evita la traslocación de endotoxinas y bacterias desde la luz intestinal.

**7. *Complicaciones de la cicatrización:*** principalmente las ocurridas en la herida incisional y en las anastomosis digestivas, como la infección y dehiscencia. Su origen es multifactorial, sin olvidar la propia técnica quirúrgica, sobre todo cuando se presenten en los primeros 4 días postoperatorios.

**8. *Fatiga postquirúrgica:*** referida a la convalecencia característica tras cualquier cirugía. Está relacionada con la magnitud del daño quirúrgico, deterioro postoperatorio del estatus nutricional, pérdida de masa y función muscular y deterioro postoperatorio en la adaptación cardiovascular al ejercicio.

En 1982<sup>218</sup> se protocolizó el uso de una escala analógica visual capaz de estimar los sentimientos subjetivos de fatiga antes y después de cirugía mayor abdominal. Los resultados de un estudio de 32 pacientes demostraron que la cirugía abdominal sin complicaciones se acompañó de fatiga postquirúrgica en alrededor de un tercio de los pacientes y esta continuó durante el primer mes del postoperatorio. La fatiga se resolvió a valores del preoperatorio a los 2 meses.

Curiosamente se ha visto que el buen control del dolor por sí sólo no disminuye la fatiga, porque en un estudio<sup>219</sup> controlado, con analgesia epidural e indometacina sistémica eliminó el dolor postoperatorio durante el descanso y la tos, pero no modificó el incremento de la fatiga postoperatoria, pues el encamamiento en el periodo postoperatorio anula los efectos positivos del tratamiento del dolor<sup>220</sup>. El origen de la fatiga postoperatoria es multifactorial y habría que organizar un acercamiento multimodal que evitara el catabolismo postquirúrgico y la pérdida de tejido muscular.

## **2.2.4. ACCIONES QUE CONTRARRESTAN LA RESPUESTA INFLAMATORIA**

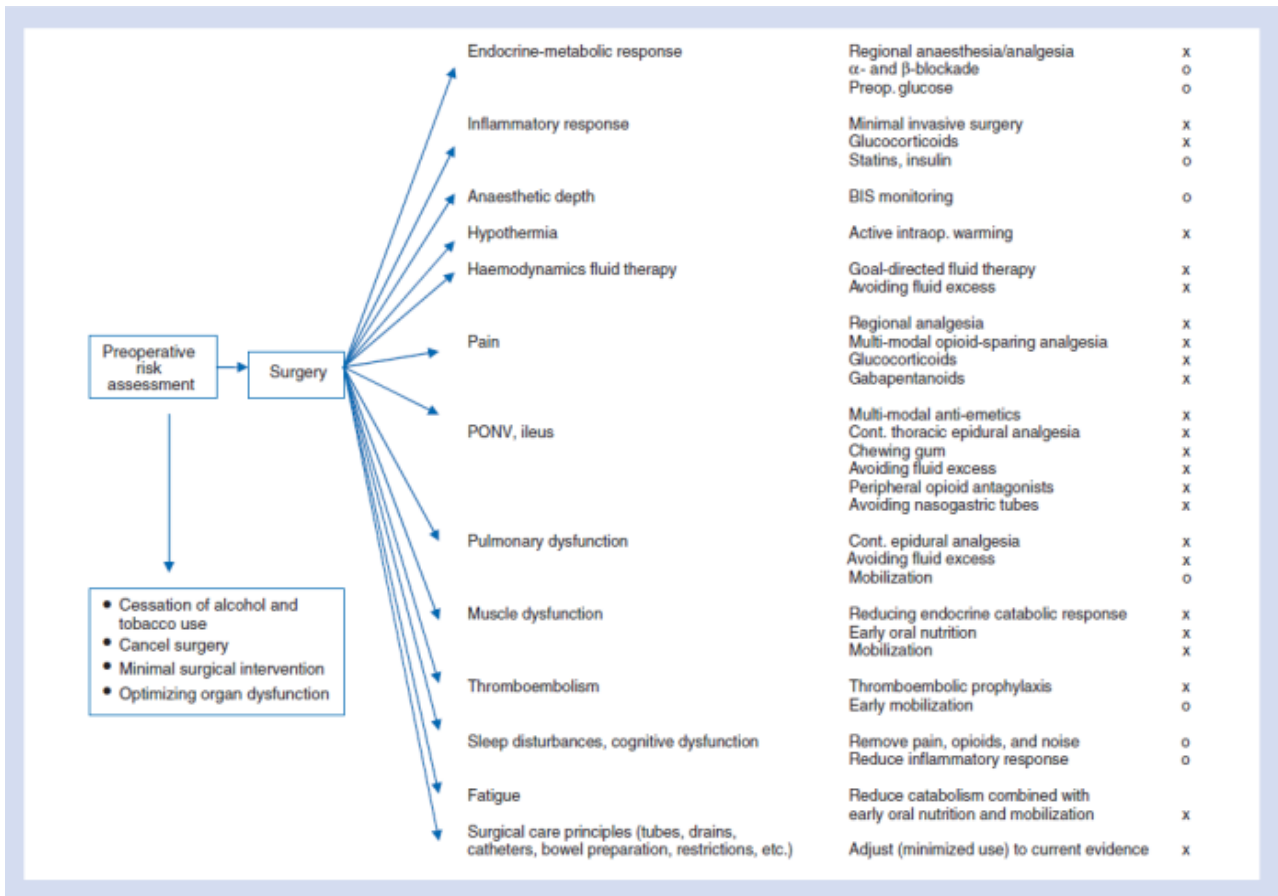
### **2.2.4.1. Introducción**

La respuesta inflamatoria obviamente es importante para la cura de la herida, pero por otro lado tiene efectos indeseables como la intensidad del dolor, la fatiga, trastornos del sueño, etc.

Kehlet H en 1991<sup>221</sup> propone el concepto de “cirugía y anestesia libre de estrés” para atenuar esta respuesta fisiológica y subsecuentemente reducir su morbilidad. Su estudio para mejorar la recuperación postquirúrgica comienza en el conocimiento de que el mecanismo básico del riesgo postoperatorio es la propia respuesta al estrés quirúrgico y su disfunción orgánica subyacente.

El futuro probablemente esté en la combinación del efecto de técnicas de anestesia regional, cirugía mínimamente invasiva y modificación farmacológica de la respuesta inflamatoria. En la **Figura 28**<sup>211</sup> se detallan las consecuencias negativas de cualquier proceso quirúrgico y sus medidas para prevenirlas y tratarlas.

Figura 28: Correlación de eventos adversos postquirúrgicos con medidas perioperatorias<sup>211</sup>.



X: Basado en la evidencia; O: Necesita de más estudios.

### 2.2.4.2. Preoperatorio

**1. Información preoperatoria en consultas:** aunque su correcta disposición es de gran valor, no se refleja en la práctica tanto cómo se desearía. La aplicabilidad de estos programas de recuperación temprana radica en la colaboración del paciente, para ello se necesita de una explicación adecuada por el profesional responsable y comprensión positiva por parte del paciente.

La información continua sobre el proceso de cuidados, comenzando en la clínica preoperatoria y extendiéndose en el manejo al alta, facilita la adherencia a los cuidados y permite una más pronta recuperación y alta<sup>202,222</sup>. La información sobre el procedimiento planeado, el proceso de cuidados y las expectativas deberían ser previstos en un plan, incluyendo unos criterios de alta preestablecidos y sistema de seguimiento<sup>223</sup>.

**2. Optimización de la función orgánica:** está bien establecido que una enfermedad concomitante o una disfunción orgánica son factores determinantes en las tasas de complicación postoperatoria y en la duración de la estancia hospitalaria. La asistencia preoperatoria y la optimización de la función orgánica parecen reducir el riesgo quirúrgico<sup>207</sup>.

**3. Abstinencia de tabaco y alcohol:** el cese del tabaco y del alcohol durante un mes antes de la cirugía pueden reducir la incidencia de complicaciones, por ejemplo, el sangrado, infección de la herida y complicaciones cardiorrespiratorias<sup>224,225</sup>.

**4. Preparación intestinal preoperatoria:** la preparación mecánica intestinal puede causar deshidratación y alteraciones hidroelectrolíticas, particularmente en pacientes mayores. Dos estudios<sup>226,227</sup> comparativos randomizados sugieren que la preparación intestinal no es beneficiosa en cirugía colónica electiva, pues incrementa el riesgo de dehiscencia anastomótica, sin embargo un metaanálisis<sup>228</sup> concluye que la preparación intestinal mecánica oral no influye en la tasa de infección de la herida, ni en la fuga de anastomosis colónica ni rectal baja. En referencia a las resecciones anteriores bajas, un estudio comparativo randomizado<sup>229</sup> informó que la preparación intestinal protegía en contra de la dehiscencia anastomótica. Todos estos datos hacen que este punto sea un aspecto de debate en la actualidad.

**5. Ayuno preoperatorio:** aunque el ayuno desde medianoche ha sido una práctica estandarizada para evitar las aspiraciones en cirugía programada, una revisión de la Cochrane<sup>230</sup> (de 22 estudios comparativos randomizados en adultos) proporciona una evidencia fuerte a favor de la reducción del periodo de ayuno preoperatorio con fluidos claros hasta 2 horas antes de la cirugía, sin incrementar las complicaciones. La “National Anaesthesia Societies” recomienda la toma de fluidos claros hasta 2 horas antes de la inducción anestésica y hasta 6 horas de ayuno para alimentos sólidos<sup>231</sup>. Otras pautas:

- Alimento probiótico<sup>232</sup> (una cápsula 3 veces al día) y un prebiótico 15 g diarios durante 7 a 14 días antes de la cirugía.

- Dieta basal hasta medianoche, bebida (400 ml) azucarada 3-4 horas antes de la cirugía<sup>233</sup>.

**6. Sobrecarga de carbohidratos preoperatorios:** la administración de una bebida rica en carbohidratos antes de medianoche y 2 a 3 horas antes de la cirugía favorece el estado anabólico. Esto reduce la sed preoperatoria, el hambre, la ansiedad<sup>230</sup> y la resistencia a la insulina postoperatoria<sup>234</sup>. Los pacientes en un estado anabólico tienen menores pérdidas de proteínas postoperatorias así como un mejor mantenimiento de la masa magra corporal y fuerza muscular<sup>235</sup>. Datos de estudios comparativos randomizados indican una recuperación acelerada y una menor estancia hospitalaria en los pacientes que reciben una sobrecarga de carbohidratos en cirugía colorrectal<sup>236</sup>. Sin embargo, se necesitan estudios de mayor evidencia que incluyan el método FT para definir el papel y el tipo de la sobrecarga de carbohidratos preoperatoria.

**7. Medicación preanestésica:** los efectos adversos de la premedicación de larga duración tales como los opioides, sedantes de larga actuación e hipnóticos, obstaculizan la recuperación (por ejemplo la inmediata capacidad para beber y moverse tras la cirugía), conduciendo a una estancia prolongada. Los ansiolíticos de acción corta no prolongan la recuperación ni la estancia hospitalaria<sup>237</sup>.

**8. Profilaxis del tromboembolismo:** un metaanálisis ha demostrado que la heparina subcutánea no fraccionada es efectiva al igual que la heparina de bajo peso molecular para reducir la trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y la mortalidad en pacientes bajo cirugía colorrectal<sup>238</sup>. La heparina de bajo peso molecular es preferible por la facilidad de manejo, disminuyendo también el riesgo de trombocitopenia.

En relación con el catéter epidural, administrar la heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas no más tarde de 12 horas previas a su inserción y a la retirada del catéter de la epidural. Se debería poner atención con otras alteraciones de la coagulación y tomar otras medidas preventivas cuando sea apropiado (medias de compresión).

En relación a los pacientes oncológicos, en la guía de la “European Society for Medical Oncology”<sup>239</sup>, se propone una profilaxis con heparina de bajo peso molecular durante 30 días tras el alta hospitalaria. La adherencia a esta recomendación podría disminuir la tasa a los 3 meses de tromboembolismo venoso (14,3 vs 6,1%), sin incrementar el riesgo de sangrado.

Probablemente no se requiera de profilaxis extensas convencionales en la cirugía FT donde la movilización postoperatoria es precoz, como se demuestra en este estudio de cirugía FT de cirugía de prótesis de cadera y rodilla<sup>240</sup>.

#### **2.2.4.3. Intraoperatorio**

**1. Profilaxis antibiótica:** la infección del sitio quirúrgico es la segunda causa más común de infección nosocomial y alrededor del 20% de los pacientes bajo cirugía abdominal desarrollan una infección del sitio quirúrgico<sup>241</sup>. La adherencia a las recomendaciones de profilaxis antibiótica reduce la tasa de infección del sitio quirúrgico en más de dos tercios en una cirugía limpia-contaminada<sup>242</sup>. Los antibióticos deberían ser administrados entre 30 a 60 minutos antes de la incisión para lograr una concentración bactericida suficiente. Se indica una nueva dosis en procedimientos que superen las 4 horas o cuando ocurra una pérdida de sangre importante. Contrariamente, dosis múltiple de profilaxis antibiótica seguida de procedimientos complejos podría no ser útil y poner en riesgo de colitis pseudomembranosa<sup>242</sup>. En el contexto de cirugía colorrectal, la combinación de profilaxis antibiótica intravenosa y oral podría ser más efectiva que sólo antibióticos intravenosos<sup>242</sup>.

**2. Protocolo anestésico estándar:** no hay evidencia para la elección de un método anestésico óptimo. Sin embargo, el uso racional de agentes de acción corta (propofol, remifentanilo) en vez de opioides intravenosos de acción larga (morfina, citrato de fentanilo), permitirá una más pronta recuperación proactiva tras la cirugía<sup>243</sup>.

El tipo de anestesia general no tiene efectos importantes en la respuesta al estrés<sup>244,245</sup>, excepto para dosis elevadas de opioides, los cuales podrían inhibir la respuesta hormonal catabólica intraoperatoria, pero no postoperatoria. Sin embargo, el bloqueo del estímulo neural aferente por técnicas de bloqueo neural con anestésicos locales es muy efectivo para reducir la respuesta catabólica clásica (endocrino-metabólica) de la cirugía<sup>244,245</sup>, especialmente en procedimientos de la mitad inferior del cuerpo. Además el incremento usual en cortisol, catecolaminas y glucemias pueden ser prevenidos<sup>244,245</sup>. Los cambios desfavorables en el sistema de coagulación-fibrinólisis son también modificados a favor de una menor formación de trombos. Mientras que la



mayoría de los cambios en la función inmunológica y marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, IL-6) no se ven alterados por el bloqueo neural y concomitante inhibición hormonal<sup>244,245</sup>.

Las técnicas de analgesia controladas por el paciente con opioides proporcionan un alto grado de satisfacción del paciente, pero el alivio del dolor durante la movilización es menor que con la técnica combinada epidural<sup>246</sup>. Esta última, analgesia epidural con bupivacaína y morfina proporciona el mejor balance entre analgesia y efectos perjudiciales, mientras que aceleran la recuperación postoperatoria de la función gastrointestinal.

La perfusión epidural de bupivacaína 0,25% 4 ml/h y morfina 0,2 mg/h durante 96 horas más paracetamol oral 4 g/día, y tras la retirada de la analgesia vía epidural, continuar con morfina y paracetamol oral en pacientes con resección colónica tiene resultados de puntuación en escala visual análoga del dolor de 0 en reposo y mínimo durante la tos y la movilización<sup>247</sup>.

Para la cirugía colónica, el catéter epidural habrá de colocarse a nivel medio torácico (T7/8) para lograr simultáneamente la analgesia y el bloqueo simpático, previniendo la parálisis intestinal. Si se activa antes de que comience la cirugía, bloquea la liberación de las hormonas del estrés y atenúa la resistencia insulínica postoperatoria. Intraoperatoriamente, el bloqueo puede ser mantenido por infusión continua de anestésico local más opioides a bajas dosis. Los opioides vía epidural en dosis bajas actúan sinérgicamente con el anestésico local epidural en producir analgesia<sup>248</sup>, sin efectos sistémicos mayores. En la actualidad no hay evidencia suficiente que la analgesia epidural intraoperatoria mejore los resultados del postoperatorio en procedimientos colorrectales, pero su uso reduce la dosis de agentes anestésicos generales<sup>243</sup>. En procedimientos laparoscópicos colorrectales, la analgesia epidural podría no ser necesaria, siendo reemplazada por analgesia multimodal ahorradora de opioides<sup>202,249</sup>, incluyendo paracetamol oral, AINEs, gabapentina, anestésicos locales sistémicos o infusión continua de la herida con anestésicos locales<sup>249</sup>.

En un ensayo clínico randomizado de FT en cirugía colorrectal donde el grupo control también tuvo la misma analgesia epidural se demostró una reducción de la estancia hospitalaria<sup>233</sup>.

**3. Prevención de las náuseas y vómitos postoperatorios:** los factores de riesgo asociados son: mujer, no fumadora, historia previa de cinetosis (náuseas y vómitos postoperatorios) y administración de opioides en el postoperatorio<sup>250,251</sup>. Individuos con riesgo moderado (2 factores) deberían recibir profilaxis con dexametasona en la inducción o antagonista de los receptores de la serotonina al final de la cirugía. Individuos con alto riesgo (3 factores) deberían recibir anestesia general con propofol y remifentanilo, así como de 4 a 8 mg de dexametasona al comienzo de la cirugía, suplementado con antagonista de los receptores de la serotonina o droperidol<sup>252</sup> o con 25 a 50 mg de metoclopramida de 30 a 60 minutos antes del fin de la cirugía<sup>253</sup>.

**4. Cirugía asistida por laparoscopia:** en los últimos 20 años ha habido 2 desarrollos importantes en cirugía abdominal mayor programada; la introducción de la cirugía laparoscópica y la implementación de un programa de cirugía de recuperación mejorada, ambos focalizan la recuperación acelerada que resulta en una estancia hospitalaria menor<sup>202,254</sup>.

La cirugía laparoscópica se relaciona con la reducción del catabolismo proteico, marcadores de inflamación (IL-6 y PCR), disfunción pulmonar y convalecencia, junto con una menor respuesta de las catecolaminas, cortisol y glucemia<sup>255</sup>. La resección intestinal laparoscópica por cáncer fue descrita por primera vez en 1991<sup>254</sup>. Estudios clínicos randomizados han demostrado que esta técnica es segura y efectiva para enfermedad maligna, y resulta en una menor estancia hospitalaria (1 a 4 días), morbilidad y dolor postoperatorio que en cirugía colorrectal abierta<sup>256-258</sup>.

El beneficio de la cirugía mínimamente invasiva dentro de un programa de FT es indiscutible en ciertas intervenciones tales como la bariátrica y adrenal en las cuales la alternativa es una gran incisión, pero permanece más controvertida en otros tipos de cirugía tales como la colecistectomía y la colectomía. El diseño de los estudios previos ha obstaculizado la exacta interpretación de los resultados de los datos ya que el cuidado perioperatorio en el grupo de cirugía abierta no ha sido ajustado a principios de FT<sup>209</sup>. En un estudio randomizado controlado que comparaba cirugía laparoscópica con cirugía abierta dentro de un programa de FT, no hubo diferencias significativas con respecto a la recuperación funcional entre grupos<sup>259</sup>. Por otra parte, un estudio alemán controlado y randomizado de laparoscopia y/o FT *versus* cuidado estándar (LAFA) comparó 4 brazos de tratamiento: resección colónica laparoscópica y abierta con o sin el uso de programas

de FT<sup>260</sup>. El estudio demostró que la combinación de la cirugía laparoscópica con FT resultó significativamente en una recuperación más rápida respecto a todas las otras combinaciones. Los pacientes tratados con abierta/FT o lap/estándar tuvieron una recuperación postoperatoria similar. La laparoscopia fue el único factor independiente para la reducir la estancia hospitalaria total y la morbilidad.

**5. Preparación de la piel:** un estudio multicéntrico controlado randomizado demostró la superioridad de la clorhexidina-alcohólica sobre el lavado de la piel con povidona yodada reduciendo a la mitad la tasa de infección incisional profunda y superficial<sup>261</sup>.

**6. Incisión quirúrgica:** una revisión de la Cochrane<sup>262</sup> de estudios controlados randomizados que comparan las incisiones de la línea media con transversas para la cirugía abdominal, confirma que aunque el uso de la analgesia y compromiso pulmonar podría ser reducido con incisiones transversas u oblicuas, la tasa de complicaciones y tiempos de recuperación son los mismos que con las incisiones verticales de la línea media. Por lo tanto, mientras que la longitud si afecta a la recuperación<sup>263</sup>, la elección de la incisión aún permanece según preferencia del cirujano.

**7. Sondaje nasogástrico:** un metaanálisis de 1995<sup>264</sup> demostró que la colocación de una sonda nasogástrica para descompresión de rutina debería ser evitada tras cirugía colorrectal ya que su abstención reduce las tasas de síndrome febril, de atelectasias y neumonía. Otro metaanálisis más reciente<sup>265</sup> también lo confirma y además encuentra una más pronta recuperación de la función intestinal. Por tanto no hay razón para su uso rutinario durante cirugía electiva abdominal, excepto de forma transitoria para evacuar aire que podría haber entrado en el estómago durante la ventilación previa a la intubación endotraqueal.

**8. Normotermia perioperatoria:** la hipotermia en pacientes quirúrgicos permanece como un problema común a pesar de conocer sus efectos fisiológicos deletéreos y la disponibilidad de técnicas sencillas para reducir su incidencia<sup>266,267</sup>. Ambas, anestesia general y epidural, alteran la termorregulación en pacientes expuestos al aire frío, siendo incapaces de compensar las pérdidas de calor<sup>268</sup>. Una hipotermia media (34 a 36°C) ocurre en el 30 al 70% de los pacientes quirúrgicos<sup>269</sup>, y se manifiesta con un incremento de la morbilidad, mayor estancia hospitalaria y costes<sup>270</sup>. La coagulopatía inducida por hipotermia conduce a un empeoramiento de la actividad

trombocítica<sup>270</sup> e inactivación de los factores de coagulación, lo cual incrementa la pérdida sanguínea y por tanto los requerimientos de transfusiones sanguíneas<sup>271</sup>.

La hipotermia también promueve el desarrollo de la infección del sitio quirúrgico<sup>268</sup>, pues induce vasoconstricción durante la cirugía en más del 75% de los pacientes. La vasoconstricción, a su vez, reduce la tensión de oxígeno y perjudica la actividad oxidativa de los neutrófilos. Además, la deposición del colágeno en la herida quirúrgica está disminuida y la proliferación celular perjudicada, comprometiendo la cicatrización. Estudios controlados y randomizados informan de una mayor tasa de infección del sitio quirúrgico en pacientes hipotérmicos<sup>268,272,273</sup>. Por el simple mantenimiento de la normotermia intraoperatoria con métodos baratos tales como una manta caliente, fluidos intravenosos calientes y una temperatura alta en la habitación, la tasa de infección del sitio quirúrgico puede ser disminuida significativamente.

**9. Manejo de fluidos perioperatorios:** ha sido una práctica estándar la infusión de volúmenes intravenosos en cantidades mayores a las pérdidas perioperatorias. Los regímenes de fluidos intravenosos perioperatorios tradicionales en cirugía abdominal corresponden con 3,5 a 7 litros de líquido en el día de la cirugía y más de 3 litros al día en los siguientes 3 a 4 días, suponiendo una ganancia de peso de 3 a 6 kilos<sup>274,275</sup>. Tales regímenes pueden retrasar el retorno de la función gastrointestinal normal<sup>274</sup>, deteriorando la herida o la cicatrización de la anastomosis, y afectar a la oxigenación del tejido, conduciendo a una prolongada hospitalización<sup>275,276</sup>.

La evidencia recomienda evitar la sobrecarga de fluidos, guiándose por el peso del organismo, porque reduce significativamente las complicaciones postoperatorias y acorta la estancia hospitalaria<sup>274,276-278</sup>. Especial atención hay que llevar con la anestesia epidural, porque produce hipotensión debido a la vasodilatación y relativa hipovolemia intravascular, la cual es tradicionalmente tratada con sobrecarga de fluidos. Sin embargo esta situación puede ser tratada con el uso de un vasopresor.

En pacientes de alto riesgo la monitorización intraoperatoria con doppler transesofágico podría ayudar a valorar los fluidos en relación al volumen de producción cardíaca. Dos estudios comparativos randomizados<sup>279,280</sup> y un metaanálisis<sup>281</sup> con pacientes sometidos a cirugía intestinal mayor encuentran que, con la monitorización doppler transesofágica hubo una mejor fracción de eyección, mejor oxigenación, y menores complicaciones postoperatorias.

A pesar de la mejoría en el manejo de la fluidoterapia perioperatoria, aún no hay suficiente evidencia con respecto al régimen óptimo en términos de duración, tipo de fluido y estratificación del riesgo<sup>243</sup>. La mejor manera para limitar la administración de fluidos intravenosos en el postoperatorio es suspenderla y retornar a la ingesta oral precoz, lo cual debería ser factible en el primer día postoperatorio.

**10. Hiperoxigenación perioperatoria:** la hipoxemia postoperatoria constante dura de 2 a 5 días tras cirugía mayor con episodios superpuestos de hipoxemia que ocurre especialmente en la noche<sup>282</sup>. El mecanismo de hipoxemia constante es primariamente causado por un shunt pulmonar por reducción de la capacidad residual funcional<sup>213</sup>, mientras que los episodios postoperatorios de hipoxemia nocturnos podrían ser causados por arritmias ventilatorias (hipoventilación y apneas) relacionadas con fases REM del sueño en la segunda y tercera noches tras la cirugía<sup>282</sup>.

La hipoxemia postoperatoria podría influir en la aparición de complicaciones cardíacas, cerebrales y de la herida quirúrgica. Algunos estudios han demostrado una relación temporal entre el episodio de hipoxemia e infarto de miocardio y/o arritmias en el periodo postoperatorio<sup>282</sup>. En relación con la disfunción cognitiva y delirium, el oxígeno suplementario ha sido un tratamiento exitoso<sup>283</sup>.

Estudios preclínicos han demostrado que una tensión de oxígeno elevada en el tejido subcutáneo mejora la letalidad oxidativa de patógenos por los neutrófilos<sup>283</sup> y promueve la cicatrización de la herida<sup>284</sup>. El papel de la hiperoxigenación perioperatoria (definida como una concentración de oxígeno perioperatoria del 80%), en un reciente metaanálisis de 5 estudios controlados randomizados que incluyen un total de 3001 pacientes bajo procedimientos abdominales, demostró una reducción del riesgo relativo del 25,3% (95% CI 8,1 a 40,1) para un número necesario a tratar de 33<sup>285</sup> en cuanto a la infección del sitio quirúrgico. Los efectos beneficiosos de la hiperoxigenación son maximizados en pacientes con cáncer colorrectal (dónde la exposición intraoperatoria a una carga bacteriana significativa es la regla), y fue confirmado en un segundo metaanálisis el cual demostró una reducción a la mitad de la infección del sitio quirúrgico<sup>286</sup>.

Según las ventajas publicadas podría estar indicada dicha terapia durante los primeros 2 a 4 días en pacientes con alto riesgo y en pacientes con saturación de

oxígeno menor del 93%<sup>203</sup>. El reducir el uso de opioides y la temprana deambulación podrían ser otras medidas complementarias para la mejora de la oxigenación.

**11. Transfusión:** la anemia es una característica frecuente en paciente sometidos a cirugía oncológica. Gantt CL<sup>287</sup> sugirió que la inmunomodulación inducida por la transfusión sanguínea alogénica podría estar implicada en la recurrencia tumoral tras cirugía curativa. Desde entonces múltiples estudios han sido conducidos para confirmar esta hipótesis y mejorar nuestra comprensión del impacto de la inmunomodulación relacionada con la transfusión.

En casos de anemia que requiera tratamiento, la trasfusión sanguínea autóloga y la eritropoyetina recombinante fueron propuestos para reducir la necesidad de transfusiones alogénicas. Respecto al uso de transfusión autóloga existe controversia en la reutilización de la sangre intraoperatoria, debido a la posible infusión de células cancerígenas derramadas durante la resección del tumor. Sin embargo, un reciente metaanálisis<sup>288</sup> sugirió que en relación con la recurrencia del cáncer o metástasis, el uso de transfusión autóloga de la propia sangre perdida intraoperatoria en cirugías oncológicas no es inferior a la transfusión sanguínea alogénica. Otro ejemplo del reciclaje de sangre en el campo operatorio es durante el trasplante hepático por carcinoma hepatocelular, se han descrito resultados a favor de su seguridad y coste-efectividad<sup>289</sup>. Con estos datos no parece que sea un obstáculo en pacientes oncológicos, el problema radica en la producción de bacteriemias en cirugía limpia-contaminada/contaminada. Además, aunque la transfusión autóloga podría no enteramente prevenir la inmunomodulación relacionada con la transfusión alogénica, si podría minimizar las reacciones adversas junto con los resultados de recurrencia<sup>290,291</sup>.

Una revisión de la Cochrane del uso de eritropoyetina recombinante antes de la cirugía, que incluyó 4 estudios randomizados en cáncer colorrectal, no demostró ninguna diferencia en los requerimientos de transfusión o morbilidad a favor de administración perioperatoria de eritropoyetina<sup>292</sup>. En general, la eritropoyetina recombinante podría tener un papel marginal en el contexto perioperatorio debido a su efecto retrasado, contrastando con la necesidad aguda de los pacientes quirúrgicos cuando ocurren pérdidas sanguíneas no esperadas.

**12. Drenajes:** el uso rutinario y tradicional de drenajes parece innecesario basado en la evidencia de estudios controlados randomizados en varios campos

quirúrgicos, como colecistectomía<sup>293</sup>, prótesis articular<sup>294</sup>, cirugía colónica<sup>295,296</sup> e histerectomía radical<sup>297</sup>.

**13. Sondaje urinario:** un metaanálisis<sup>298</sup> concluye que la cateterización suprapúbica es más aceptable por los pacientes y reduce la morbilidad comparada con la cateterización uretral. La mayoría de los estudios valorados en el metaanálisis han sido de pacientes que han requerido entre 4 a 7 días de drenaje urinario. El riesgo de retención urinaria tras sólo 24 horas de cateterización es bajo tras resección colónica proximal a la reflexión peritoneal durante la analgesia epidural<sup>299</sup>. Por tanto, las ventajas de la cateterización suprapúbica sobre la uretral son probablemente escasas para cirugía colónica, mientras que los beneficios son significativos para cirugía pélvica con tiempos largos de cateterización.

#### **2.2.4.4. Postoperatorio**

**1. Prevención del íleo postoperatorio:** el íleo postoperatorio es una de las causas principales del retraso del alta tras cirugía abdominal. Los agentes procinéticos actuales no han demostrado eficacia en la atenuación o tratamiento del íleo postoperatorio, sin embargo otras intervenciones si han tenido éxito. La analgesia epidural centrotorácica comparada con la analgesia intravenosa opioide es altamente eficiente en prevenirlo, porque produce un bloqueo neural intestinal simpático que se asocia a un incremento de la motilidad<sup>244-246</sup>. La sobrecarga de fluidos durante y tras la cirugía deteriora la función gastrointestinal y debería ser evitada<sup>274</sup>. El óxido magnésico oral ha demostrado promover la función intestinal postoperatoria en un estudio doble ciego en histerectomía abdominal<sup>300</sup> y en informes de un programa de FT en resección colónica<sup>301</sup>. La resección colónica asistida por laparoscopia también conduce a un retorno más rápido de la función intestinal y a una reanudación de la dieta oral comparada con la cirugía abierta<sup>302</sup>. El alvimopán oral, un antagonista del receptor mu-opioide aprobado para uso clínico en el íleo postoperatorio, acelera la recuperación gastrointestinal y reduce la duración de hospitalización en pacientes sometidos a resección colónica<sup>303</sup>. También se puede incluir en esta lista el mascar chicle<sup>304</sup>.

Se han documentado regímenes antieméticos efectivos con técnicas multimodales<sup>202,207,305</sup>. La adherencia a estas técnicas reducen la duración del íleo tras resección colorrectal de 24 a 48 horas en el 90% de los pacientes, comparado con las 96 a 120 horas con cuidados tradicionales<sup>202,249,306</sup>.

**2. Analgesia postoperatoria:** dos metaanálisis han demostrado que la analgesia óptima es lograda por epidural continua con anestésicos locales y/o opioides durante 2 a 3 días, tanto en cirugía abierta<sup>307</sup> como laparoscópica<sup>308</sup>. La analgesia basada en opioides intravenosos no proporciona la misma analgesia eficiente y tiene menos efectos beneficiosos en la respuesta al estrés quirúrgico comparado con la anestesia epidural.

Evitar los opioides y sus efectos adversos es el objetivo tras retirar el catéter epidural, la analgesia no opioide multimodal profiláctica podría ser iniciada con paracetamol/acetaminofen<sup>309</sup>. Los AINEs han demostrado ser ahorradores de opioides y producir analgesia eficiente durante este periodo<sup>310</sup>. Ejercen efecto antiinflamatorio y analgésico por inhibición de la ciclooxigenasa (COX) dependiente de la síntesis de prostaglandinas. Desafortunadamente, perjudica a la producción de mediadores proinflamatorios que participan en la cicatrización de las anastomosis. Varios estudios preclínicos demostraron un impacto negativo de los AINEs en la cicatrización de la anastomosis<sup>311,312</sup>. El estudio más representativo es un análisis retrospectivo de 795 pacientes colorrectales en los cuales los AINEs fueron asociados con el incremento de casi el doble de tasa de fuga anastomótica (13,2 vs 7,6%; OR 1,84, 95% CI 1,13 a 2,98). Este efecto fue debido principalmente a AINEs no selectivos, diclofenaco, mientras que la asociación con el inhibidor selectivo COX-2, celecoxib o meloxicam no fue significativo. Curiosamente, el riesgo dosis dependiente por día incrementaba el riesgo de fuga un 24%<sup>313</sup>. Se requiere de un estudio controlado randomizado multicéntrico para responder definitivamente si los AINEs incrementan el riesgo de fuga anastomótica.

Recientemente, el bloqueo con anestesia local de la vaina del músculo recto/transverso del abdomen ha sido propuesto como un componente adicional en la analgesia multimodal. Un metaanálisis<sup>314</sup> demostró una mejora en las puntuaciones de dolor postoperatorio y una reducción en los requerimientos de opioides en 24 a 48 horas.



**3. Ingesta oral temprana:** la restricción tradicional en la ingesta temprana tras cirugía abdominal debería ser abandonada, pues no está apoyada por datos científicos<sup>315</sup>.

Los estudios comparativos randomizados de ingesta oral o enteral temprana en comparación con “nada por boca” concluye que no hay ventajas en dejar a los pacientes en ayunas tras resección gastrointestinal electiva<sup>316,317</sup>. Puede decirse que no existe mejor estímulo para el peristaltismo que la comida<sup>315</sup>. La ingesta temprana reduce el riesgo de infección y la estancia hospitalaria, además no se ha visto asociada con un incremento del riesgo de dehiscencia de la anastomosis. Sin embargo, el riesgo de vómitos se incrementó en aquellos pacientes con ingesta oral temprana y ausencia de una profilaxis del íleo paralítico postoperatorio, siendo asociado a distensión abdominal, empeoramiento de la función pulmonar y retraso de la movilización<sup>318,319</sup>.

En programas de cirugía FT los suplementos de nutrición oral han sido usados exitosamente en el día previo a la cirugía y durante al menos los primeros 4 días postoperatorios, hasta alcanzar la ingesta recomendada de energía y proteínas<sup>320</sup>. Un ejemplo de una pauta sería: día 0 del postoperatorio, analgesia oral, levantarse de la cama, suplementos nutricionales (más de 200 ml) y fluidos orales (más de 800 ml); día 1 postoperatorio, no fluidos intravenosos, suplementos nutricionales más de 400 ml, comida normal y pasar fuera de la cama más de 6 horas<sup>260</sup>. Otras pautas recomiendan tras la cirugía bebidas proteicas y líquidos de al menos 2 litros<sup>321</sup> o comenzar la ingesta oral de fluidos a las 6 horas postoperatorias con al menos 600 ml<sup>322</sup>.

**4. Movilización temprana:** el descanso en la cama no sólo incrementa la resistencia a la insulina y la pérdida muscular sino que también disminuye la resistencia muscular, la función pulmonar, la motilidad intestinal y la oxigenación tisular<sup>323,324</sup>. Todo esto predispone a la intolerancia ortostática e inestabilidad para mantenerse de pie, creando un círculo vicioso. Adicionalmente, hay un incremento del riesgo de tromboembolismo. El alivio del dolor efectivo usando analgesia epidural torácica ambulatoria es una medida clave para lograr la temprana movilización postoperatoria.

Un plan de cuidados debería indicar unos objetivos diarios para movilización. Es esencial un ambiente que facilite la movilización temprana y mantenga la independencia del paciente. El objetivo es que los pacientes estén fuera de la cama durante 2-4 horas en el día de la cirugía y durante 6-8 horas al día hasta el alta. Los drenajes abdominales

y la sonda vesical dificultan la movilización y deberían ser evitados en la medida de lo posible<sup>243,321</sup>. En otro estudio motivan a los pacientes para realizar ejercicios en cama durante 6 horas tras la cirugía y estar de pie o andar fuera de la cama al menos 2 horas en el día 1 tras la cirugía y gradualmente incrementar el trabajo. Sin embargo, en los cuidados tradicionales los pacientes están en la cama de 2 a 3 días<sup>322</sup>.

**5. Trastornos del sueño:** la patogénesis de los trastornos del sueño es multifactorial, e incluye estimulación neural aferente (estrés quirúrgico), citoquinas, dolor, uso de opioides, ruido y despertares durante la monitorización y procedimientos de enfermería<sup>217</sup>. Pueden ser un factor patogénico en disfunción cardíaca postoperatoria, además de la disfunción cognitiva<sup>217</sup>.

**6. Delirium postoperatorio y disfunción cognitiva tardía:** la patogénesis es multifactorial, incluyendo el dolor, alteración del sueño, uso de opioides y la propia respuesta inflamatoria. En un programa de intervención multimodal con oxigenoterapia se demostró una sustancial reducción del estado confusional agudo postoperatorio<sup>325</sup>. La cirugía FT podría conducir a una reducción de estas secuelas neurológicas, particularmente relevante en el modelo quirúrgico de prótesis de cadera y rodilla en pacientes añosos<sup>326</sup>.

**7. Intolerancia ortostática postoperatoria:** en el postoperatorio precoz tras cirugía mayor, la función ortostática podría estar deteriorada conduciendo a una intolerancia ortostática en una proporción significativa de pacientes<sup>327</sup>, dificultando la movilización independiente del paciente. Parece relacionarse más a un desequilibrio en el balance simpático-vagal con reducción de la vasoconstricción periférica durante la movilización<sup>328</sup>.

**8. Fisioterapia respiratoria:** durante la cirugía se podría reducir o prevenir el riesgo de atelectasias con una disminución en la concentración del oxígeno inspirado y la reexpansión pulmonar<sup>329</sup>. El efecto de la fisioterapia respiratoria (espirometría incentivada) es debatido, aunque parece favorecer una ligera disminución en la tasa de complicaciones<sup>330</sup>.

**9. Esteroides:** la dexametasona perioperatoria ha ganado aceptación clínica para la prevención de náuseas y vómitos. Un metaanálisis<sup>331</sup> de 24 estudios controlados randomizados que incluían 2571 pacientes manifestó beneficios añadidos: una simple

administración de dexametasona a dosis entre 0,11 y 0,2 mg/kg reduce el dolor postoperatorio, el consumo de opioides y la estancia hospitalaria, sin afectar la cicatrización de la herida, particularmente cuando son administrados antes de la cirugía. Por lo tanto, la dexametasona podría ser propagada como un útil complemento para los cuidados perioperatorios.

Sin embargo, en un reciente estudio randomizado<sup>332</sup>, controlado y doble ciego, que compara la administración intravenosa preoperatoria de 125 mg de metilprednisolona o placebo dentro de un programa de analgesia oral multimodal, en pacientes con cirugía de prótesis de cadera, se obtiene sólo una mejoría significativa en la analgesia durante las primeras 24 horas a favor de la metilprednisolona, sin conseguir reducir el alta hospitalaria. Por lo que su utilidad continúa en estudio.

**10. Anticuerpos monoclonales perioperatorios:** los anticuerpos monoclonales están tomando un papel importante en oncología. Por lo que hay que tener en cuenta sus efectos previa realización de la cirugía. Los efectos adversos de los inhibidores de la angiogénesis como el bevacizumab y pazopanib incluyen un retraso de la cicatrización de la herida y anastomosis, isquemia intestinal y perforación, sangrado, tromboembolismo, hipertensión y proteinuria. Se recomienda postergar la cirugía al menos un mes.

### **2.2.5. PROGRAMAS DE CIRUGÍA “FAST-TRACK”**

En las décadas pasadas se ha desarrollado una continua mejoría en la anestesia perioperatoria y cuidados quirúrgicos conduciendo a una reducción general de la morbilidad y mortalidad, a pesar de haber una población quirúrgica cada vez más añosa y con más comorbilidad.

Concomitantemente con la mejoría del conocimiento perioperatorio, muchas intervenciones unimodales han sido testadas, tales como antibióticos, alivio del dolor, técnica anestésica regional, manejo de fluidos, bloqueo simpático farmacológico, cirugía mínimamente invasiva, nutrición, reducción del uso de tubos, drenajes, etc. Todos han demostrado proporcionar efectos positivos en el resultado postoperatorio.

Aunque esta evidencia ha llegado de varios estudios clínicos controlados y randomizados y de subsecuentes metaanálisis, estos normalmente han examinado la intervención sola y por tanto sólo han determinado la eficacia particular de una medida.

Pocos estudios tienen una exposición más pragmática de la efectividad, con la suma de un conjunto de medidas perioperatorias estandarizadas. De esta necesidad surge la definición de cirugía FT, como la combinación de distintas intervenciones unimodales basadas en la evidencia con creación de paquetes asistenciales multimodales que permitan conseguir un efecto sinérgico o aditivo para potenciar la recuperación del paciente. Actualmente se considera el estándar de los cuidados postoperatorios, basado en numerosos estudios prospectivos, algunos de los cuales randomizados, y su éxito depende principalmente del trabajo en equipo multidisciplinario y de la conformidad del paciente.

El conjunto de estas medidas tratan de otorgar al paciente independencia y autonomía de forma acelerada, lo que conlleva a una recuperación más rápida y un alta precoz sin un mayor impacto en los reingresos<sup>333,334</sup>, mientras que la no adherencia al protocolo estandarizado podría estar asociada con incremento de reingresos.

Los resultados de la cirugía FT comparados con la cirugía tradicional<sup>222</sup> han demostrado reducción en la duración del íleo, mejora de la resistencia muscular, mejora de la ingesta oral de hidratos de carbono y proteínas, disminución de la morbilidad cardiopulmonar, reducción de la estancia hospitalaria, disminución del periodo de convalecencia postoperatoria, reducción de costes, y sin afectar a la tasa de reingresos. A continuación se exponen el conjunto de medidas que utilizan diversos autores expertos en cirugía FT.

#### ***2.2.5.1. Principios del tratamiento multimodal (Kehlet H<sup>222</sup>)***

Se trata de la primera recopilación relevante (2008), de intervenciones basadas en la evidencia científica de un programa de cirugía FT:

##### ***1. Información preoperatoria y optimizar la disfunción orgánica.***

2. Analgesia epidural o multimodal no opioide.
3. Evitar el exceso de fluidos.
4. No lavado intestinal preoperatorio.
5. No uso rutinario de drenajes.
6. No uso rutinario de sonda nasogástrica.
7. Temprana ingesta oral y movilización.
8. Considerar administración de carbohidratos preoperatoria.
9. Definir bien un calendario de cuidados diarios y criterios de alta.

#### ***2.2.5.2. Recomendaciones grupo Enhanced Recovery After Surgery (ERAS)***

Veinte ítems de tratamientos se definieron en la revisión de consenso<sup>243</sup> establecida en 2009 para cirugía colorrectal, basada en la evidencia disponible:

1. Información preoperatoria en consultas y consejo. Los pacientes deberían recibir información oral y escrita describiendo lo que ocurrirá durante la hospitalización, lo que deberían esperar y cuál es su papel en el proceso de recuperación.

2. Preparación intestinal preoperatoria. Los pacientes sometidos a resección colónica electiva por encima de la reflexión peritoneal deberían no recibir preparación intestinal oral de rutina (evidencia A). La preparación intestinal podría ser considerada en pacientes programados para resección rectal donde se planea un estoma derivativo.

3. Ayuno y carga de carbohidratos preoperatorios. La duración del ayuno preoperatorio debería ser de 2 horas para líquidos y 6 horas para sólidos (evidencia A). Los pacientes deberían recibir una carga de carbohidratos preoperatoria (evidencia A).

4. Medicación preanestésica. Los pacientes no deberían recibir medicación que cause sedación de larga duración, desde la noche previa a la cirugía. Los medicamentos

de acción corta dados para facilitar la inserción del catéter epidural son aceptables (evidencia A).

**5.** Profilaxis del tromboembolismo. Los métodos preferidos para la profilaxis en pacientes bajo cirugía colorrectal electiva son la heparina no fraccionada de baja dosis subcutánea o heparina de bajo peso molecular subcutánea (evidencia A).

**6.** Profilaxis antibiótica. Los pacientes bajo resección colorrectal deberían recibir una única dosis de profilaxis antibiótica que combata tanto anaerobios como aerobios, sobre una hora antes de la cirugía (evidencia A).

**7.** Protocolo anestésico estándar. Los opioides de larga duración deberían ser evitados en pacientes con anestesia. Deberían recibir una epidural centrotorácica comenzando en el preoperatorio y con la administración de anestésicos locales en combinación con opioides a bajas dosis (evidencia A).

**8.** Prevención y tratamiento de las náuseas y vómitos postoperatorios. Debería ser inducida si 2 o más factores de riesgo. El tratamiento debería ser inmediato, con combinación de medicamentos específicos.

**9.** Cirugía asistida por laparoscopia. La resección colónica laparoscópica está recomendada si el cirujano es experto con la técnica y que sus resultados validados prospectivamente demuestren al menos equivalencia con la cirugía abierta (evidencia A).

**10.** Incisión quirúrgica. Una laparotomía transversa o de la línea media de mínima longitud debería ser usada para pacientes que se van a intervenir de resección colorrectal electiva.

**11.** Sondaje nasogástrico. Deberían no ser usados de forma rutinaria en el periodo postoperatorio (evidencia A). Deberían usarse si se desarrolla un íleo.

**12.** Prevención intraoperatoria de la hipotermia. El mantenimiento intraoperatorio de la normotermia con una cobertura caliente debería ser rutinaria (evidencia A).

**13.** Manejo de fluidos perioperatorios. La restricción de fluidos intraoperatorios y postoperatorios en cirugía colónica mayor, evitando la hipovolemia, es segura

(evidencia A). Cuando se comparan regímenes con exceso de fluidos, los regímenes normovolémicos en cirugía colónica mayor conducen a unos resultados más favorables (evidencia A). Una terapia intraoperatoria dirigida por objetivos (ej. con monitorización Doppler transesofágica) es superior al estándar en relación a resultados (evidencia A) y debería ser considerado de forma individual.

**14.** Drenaje de la cavidad peritoneal tras anastomosis colónica. No están indicados tras cirugía de resección colónica por encima de la reflexión peritoneal (evidencia A). El uso por corto tiempo (menos de 24 horas) tras resección anterior baja podría ser aconsejable.

**15.** Sondaje urinario. El drenaje urinario suprapúbico en cirugía pélvica está recomendado (evidencia A). Para cirugía colónica, tanto la vía uretral como la suprapúbica son apropiadas. En la práctica clínica, este punto suele obviarse sistemáticamente.

**16.** Prevención del íleo postoperatorio. La analgesia epidural centrotorácica y evitar la sobrecarga de fluidos se recomiendan para prevenir el íleo postoperatorio (evidencia A). La cirugía laparoscópica está recomendada si su indicación está validada (evidencia A). Una dosis baja de laxante postoperatorio tal como el óxido de magnesio podría también ser considerada.

**17.** Analgesia postoperatoria. Los pacientes deberían recibir epidural continua centrotorácica con anestésicos locales a bajas dosis combinados con opioides (evidencia A) durante aproximadamente 48 horas tras cirugía electiva de colon y aproximadamente 96 horas tras cirugía pélvica. El paracetamol debería ser usado como analgesia de primera línea (4 g/d) a lo largo del postoperatorio. La administración de AINEs comenzará tras la retirada de la epidural.

**18.** Cuidados nutricionales postoperatorios. Los pacientes deben ser motivados para comenzar una dieta oral precoz tras la cirugía (evidencia A). Los suplementos de nutrición oral deberían ser indicados (aproximadamente 200 ml, 2 a 3 veces al día) desde el día de la cirugía hasta que se normalice la ingesta oral. La continuación de suplementos nutricionales orales en casa durante varias semanas se recomienda a pacientes malnutridos (evidencia A).

**19.** Movilización temprana. Los pacientes deberían ser cuidados en un ambiente que favorezca su independencia y movilización. Se recomienda un plan de cuidados que facilite estar fuera de la cama durante 2 horas en el día de la cirugía y 6 horas los demás días.

**20.** Auditoría. Una sistemática auditoría debería ser realizada para permitir las comparaciones con otras instituciones.

### **2.2.5.3. Procedimientos basados en la evidencia (Ansari D et al.<sup>335</sup>)**

En el 2012 se lleva a cabo una revisión de la cirugía FT aplicada según procedimiento quirúrgico específico. Tras la recopilación de estudios controlados aleatorizados y revisiones sistemáticas se enumeran cada componente de FT que tiene un efecto beneficioso en el resultado, pero que su uso combinado se desconoce si proporciona el mayor efecto:

#### ***Preoperatorio***

1. Información y consejo.
2. Optimización de la función orgánica.
3. Abstinencia de tabaco y alcohol.
4. No preparación intestinal.
5. Carga de carbohidratos.

#### ***Intraoperatorio***

6. Optimización de fluidos.
7. Mantenimiento de la normotermia.
8. Anestesia regional.
9. Opioides de acción corta.



**10.** Cirugía mínimamente invasiva.

**11.** Oxigenoterapia.

**12.** Profilaxis antibiótica.

**13.** Profilaxis tromboembólica.

***Postoperatorio***

**14.** Analgesia ahorradora de opioides, multimodal.

**15.** Profilaxis de náuseas y vómitos.

**16.** Prevención del íleo.

**17.** Nutrición enteral temprana.

**18.** Movilización temprana.

**19.** Retirada temprana de drenajes, catéteres y sondas.

**20.** Criterios de alta preestablecidos.

**2.2.5.4. Modelo en cirugía oncológica (Adamina M et al.<sup>336</sup>)**

Revisión del 2013 de la cirugía FT en pacientes oncológicos de origen gastrointestinal, interesa una rápida recuperación pues frecuentemente requieren de terapia adyuvante además de tener una esperanza de vida corta. Intervenciones específicas:

**1.** Profilaxis tromboembolismo venoso.

**2.** Profilaxis antibiótica perioperatoria.

**3.** Antisepsia apropiada y asepsia estándar.

**4.** Suplementación de oxígeno perioperatoria.

**5.** Mantenimiento de la normotermia perioperatoria.

6. Cirugía laparoscópica.
7. Minimización de la pérdida sanguínea y requerimientos de transfusión.
8. Protocolos de recuperación estandarizados.
9. Reuniones multidisciplinarias para cuidados oncológicos.

#### **2.2.6. “FAST-TRACK” SEGÚN PROCEDIMIENTO**

Hasta el momento, los resultados obtenidos en diversas series de pacientes consecutivos y en ensayos clínicos, realizados con asignación aleatoria en uno o varios centros han sido determinantes. Así, la resección del colon y la cirugía del aneurisma aórtico pueden requerir una hospitalización de únicamente de 2 a 4 días; la cirugía bariátrica, la nefrectomía, la resección pulmonar, la histerectomía abierta, la prostatectomía radical y la sustitución de las articulaciones de la rodilla y la cadera sólo han requerido una hospitalización de aproximadamente 1 o 2 días, y una multitud de operaciones (cirugía del disco lumbar, tiroidectomía, mastectomía, cirugía de las glándulas paratiroides, adrenalectomía, colecistectomía, funduplicatura, procedimientos vaginales y hernias inguinales) se están realizando de manera ambulatoria en más del 90% de los pacientes<sup>202</sup>.

Los principios de cirugía FT pueden ser generalizados y tales protocolos también han sido seguros y efectivos en una variedad de especialidades quirúrgicas. Sin embargo los protocolos de FT tienen que ser basados en la implementación de principios de cuidados específicos por procedimiento y aspectos específicos por paciente.

##### **2.2.6.1. Cirugía colorrectal**

Con los cuidados perioperatorios tradicionales, la estancia hospitalaria tras cirugía colorrectal es comúnmente entre 1 y 2 semanas<sup>337</sup>. El grupo de Kehlet H identificaron los factores que retrasan la recuperación postoperatoria (dolor, disfunción

intestinal e inmovilización)<sup>203</sup> y propusieron un programa de FT que resultó en una reducción marcada de la estancia hospitalaria a una mediana de 2 días<sup>338</sup>.

El fundamento fisiopatológico de potenciar la recuperación del paciente ha quedado demostrado de manera más convincente en las intervenciones de cirugía abierta para la resección del colon. Se ha hallado la mejora de la función pulmonar, de la oxigenación tisular, de la capacidad para el ejercicio y de la fuerza muscular; mantenimiento de la composición corporal; disminución de la incidencia de íleo, y reanudación temprana de la nutrición oral y del consumo de proteínas. Estos efectos han dado lugar a una disminución de la morbilidad cardiopulmonar y de la duración de la hospitalización, con valores menores de fatiga durante la fase de convalecencia en comparación con los regímenes quirúrgicos tradicionales<sup>222,260</sup>.

Diversos estudios aleatorizados y controlados han estudiado el efecto del FT en cirugía colorrectal y confirman su seguridad y su posible eficacia en reducir la morbilidad postoperatoria y su estancia hospitalaria<sup>233,306,339-341</sup>. Otros beneficios informados incluyen reducción de la fatiga, mejor control del dolor, y reducción de la incidencia de íleo postoperatorio<sup>233,339-341</sup>.

En el año 2000 la colaboración del grupo “Enhanced Recovery After Surgery” (ERAS) fue establecida entre 5 centros del norte de Europa: el grupo de Kehlet H (en Dinamarca) y otros 4 centros con manejo perioperatorio tradicional (de Holanda, Noruega, Suecia y Reino Unido) con el objetivo de lograr una situación en la cual los mismos protocolos perioperatorios de recuperación mejorada fueran seguidos en todos los centros de participación para comparar resultados. En la fase inicial de la colaboración de ERAS, los cuidados perioperatorios por procesos y sus resultados en los centros participantes, se recogieron retrospectivamente<sup>342</sup>. Con la experiencia danesa como punto de referencia, la colaboración ERAS desarrolló un nuevo protocolo modificado basado en la evidencia y definido en 20 elementos de cuidados estándar perioperatorios.

La esencia de este protocolo ha sido documentada en detalle en otro artículo<sup>343</sup> que incluye: el consejo preoperatorio, no preparación intestinal, no restricción en fluidos orales preoperatorios, sobrecarga de carbohidratos hasta 2 horas antes de la cirugía, anestésicos de corta duración, epidural torácica estándar, limitado uso de opioides,

restricción de fluidoterapia intravenosa perioperatoria, movilización temprana y uso postoperatorio temprano de suplementos nutricionales orales y dieta oral.

En un estudio observacional prospectivo multicéntrico del grupo ERAS<sup>337</sup>, se introdujo un programa de recuperación mejorada en cirugía colorrectal, y como están basadas en la evidencia fue considerado no ético impedir de tales cuidados al brazo control de un ensayo clínico aleatorizado. Entre sus resultados destaca que las tasas de mortalidad y morbilidad grave (III-IV) fueron similares a aquellas informadas antes de la introducción del protocolo ERAS<sup>342</sup>. Esto indica que el programa de recuperación mejorada es seguro. Por otro lado el grado de adherencia a las medidas preoperatorias fue alto, mientras que en el postoperatorio este bajó, pues existe mayor variabilidad. Respecto a la recuperación funcional precoz que se define como el momento en el cual se logra la tolerancia oral, una movilización adecuada y un control del dolor suficiente, esta se logró en una mediana de 3 días, pero el alta hospitalaria fue generalmente 2 días más tarde. Esto sugiere que se podría lograr una reducción de 2 días con una evaluación preoperatoria exhaustiva y un plan diario de alta hospitalaria<sup>324</sup>. A pesar de ello, la estancia hospitalaria postoperatoria fue significativamente menor que aquella obtenida con los cuidados perioperatorios tradicionales en las mismas unidades antes de la implementación del programa de FT, con un 14% de reingreso<sup>342</sup>.

La experiencia previa con cirugía FT fue asociada con una estancia hospitalaria menor. En el centro danés con experiencia previa en FT, fue el 66% los pacientes que no retrasaron su alta cuando consiguieron cumplir los criterios de recuperación funcional, siendo esta diferencia significativa entre los demás centros.

Además un estudio<sup>344</sup> de FT en pacientes con cirugía colorrectal y elevada comorbilidad (mediana de ASA III-IV) demostró resultados similares con respecto a seguridad lo que sugiere que el FT podría ser implementado en todos los pacientes independientemente del riesgo operatorio.

### **2.2.6.2. Cirugía ortopédica**

La mayor evidencia también ha aparecido en cirugía FT de prótesis de cadera y rodilla. Hay 2 estudios daneses controlados y aleatorizados en estos procedimientos que comparan el FT con los cuidados convencionales<sup>321,345</sup>. El grupo de FT fue asociado con una reducción de la estancia hospitalaria (4,9 vs 7,8 días) y mejor calidad de vida.

La técnica anestésica óptima para la prótesis de cadera y rodilla es actualmente la epidural y regional periférica usando bloqueos neurales periféricos continuos del plexo lumbar, nervio femoral y ocasionalmente del nervio ciático<sup>305</sup>.

### **2.2.6.3. Cirugía hepatobiliopancreática**

Dos estudios controlados y aleatorizados han empleado el FT en colecistectomía electiva mostrando reducción de la estancia hospitalaria y costes<sup>346,347</sup>. Sin embargo, parece que la cirugía laparoscópica podría no ofrecer ningún beneficio respecto a la colecistectomía por pequeña incisión en términos de hospitalización y convalecencia dentro de un programa de FT<sup>348</sup>.

Las resecciones hepáticas y pancreáticas son intervenciones de alto riesgo y la optimización de las condiciones perioperatorias deberían beneficiar a los pacientes. Varios estudios de cohortes sugieren que la metodología FT puede también ser aplicada en la duodenopancreatectomía cefálica y en la pancreatectomía distal, con una mejora en términos de retraso de vaciamiento gástrico, morbilidad general y retorno precoz de la función intestinal, además de reducir hospitalización y costes<sup>349,350</sup>. En relación a las resecciones hepáticas con la implementación del FT se ha objetivado una menor estancia hospitalaria (de 4<sup>351</sup> a 7 vs 11<sup>322</sup> días, valor de la mediana) y costes, sin diferencias en cuanto a complicaciones, mortalidad ni reingresos<sup>322</sup>.

#### **2.2.6.4. Cirugía urológica**

En un estudio<sup>352</sup> controlado y aleatorizado de 50 pacientes con prostatectomía laparoscópica, la media de estancia hospitalaria fue de 3,6 días en el grupo de FT y de 6,7 días en el grupo que recibió tratamiento estándar, sin que las diferencias fueran significativas. Mientras que las complicaciones postoperatorias fueron significativamente menores en pacientes con FT. En otro estudio<sup>353</sup> controlado y aleatorizado que investiga el impacto del FT tras nefrectomía laparoscópica, objetivó una disminución de la estancia hospitalaria y mejor control del dolor. Y en relación al procedimiento de cistectomía radical se ha informado de una reducción de la hospitalización<sup>354</sup>.

#### **2.2.6.5. Cirugía esófago-gástrica**

En 2 recientes estudios controlados y aleatorizados, el FT perioperatorio en resecciones gástricas<sup>355,356</sup>, obtuvo una reducción significativa de la estancia hospitalaria (6 vs 8 días<sup>356</sup>, valor de la mediana) y en el total de los costes, mejoría de parámetros inflamatorios, del dolor, y del retorno de la función intestinal, aunque la tasa de complicaciones generales no se vió alterada. No se obtuvieron diferencias en las tasas de morbilidad<sup>356</sup>. Por lo tanto, se consiguió una recuperación más rápida sin incrementar la morbilidad, lo que ha conllevado menores costes y mayor satisfacción tras el alta en FT<sup>356</sup>.

En 1 estudio de cohortes<sup>357</sup> de pacientes bajo resección esofágica se aplicaron las mismas medidas en ambos grupos, con la diferencia que en el grupo de FT se siguió un programa escrito. Éste fue efectivo en la mejora del control del dolor, en la reducción de la estancia hospitalaria (9 vs 13 días, valor de la mediana), complicaciones pulmonares (14 vs 23%) y mortalidad (1 vs 5%). El no tener un protocolo escrito favoreció la subjetividad y la inexperiencia clínica. Dentro del grupo de FT el cumplimiento del protocolo, que consistía en el alta hospitalaria entre el 7º y 9º día postoperatorio, se dio en el 59% de los pacientes, el resto tuvieron complicaciones postoperatorias y no fueron

capaces de completar el protocolo de FT, y 7 pacientes a pesar de no tener complicaciones no cumplieron el protocolo, 5 de ellos porque los pacientes referían no sentirse suficientemente bien para volver a casa y en los otros 2 las medidas diarias no fueron aplicadas por el personal médico responsable y el alta fue retrasada innecesariamente. Cerfolio RJ *et al.*<sup>358</sup> publicaron una serie de esofagectomía y FT. Éste consistió en un diario clínico tras la cirugía, limitar la estancia en UCI, deambulación precoz, nutrición enteral por sonda nasoyeyunal en el día 1 del postoperatorio, retirada de la sonda nasoyeyunal y epidural el día 3 del postoperatorio, y tránsito esófago-gástrico el día 4 o 5. El protocolo proponía el alta en el día 7 tras la cirugía, el cual fue logrado en el 78% de los pacientes. El restante 22% no pudo completarlo, de estos el 76% fue debido a complicaciones y el resto por otras razones.

En el caso de la cirugía hiatal por laparoscopia hay 1 estudio<sup>359</sup> de cohortes, que objetiva una reducción de la estancia hospitalaria de 2,7 a 1,6 días y del gasto hospitalario.

La cirugía bariátrica con FT, en concreto el bypass gástrico laparoscópico, permite el alta en menos de 1 o 2 días<sup>360</sup>.

#### **2.2.6.6. Cirugía ginecológica**

Un estudio<sup>361</sup> de cohortes que investiga el FT en pacientes operadas por neoplasia ovárica que se compara con una cohorte histórica, obtiene por parte del grupo de recuperación acelerada una reducción de la estancia hospitalaria significativa (5,4 vs 7,3, media), de la morbilidad grave (6 vs 24%) y de la morbilidad médica grave (2 vs 14%), sin incremento de la tasa de reingreso.

En el procedimiento quirúrgico para el prolapso vaginal se obtuvo con la implementación de un programa de FT una estancia hospitalaria menor de 24 horas y convalecencia acortada de 1 a 3 semanas<sup>362</sup>.

### ***2.2.6.7. Cirugía torácica***

Un estudio<sup>363</sup> controlado y aleatorizado evalúa el FT en resecciones pulmonares, demuestra que la incidencia de complicaciones pulmonares en el grupo FT fue del 6,6% comparado con el 35% en el control, siendo la diferencia significativa, mientras que en la estancia hospitalaria no hubo diferencias significativas. En otro estudio<sup>364</sup> la estancia hospitalaria media fue de 5,4 días, que llega a ser de 9,8 días si acontecen complicaciones, mientras que en nuestro país la estancia media para procedimientos torácicos abiertos es de 8,2 días que se convierten en 11,4 días cuando acontecen complicaciones.

### ***2.2.6.8. Cirugía vascular***

La reparación del aneurisma aórtico endovascular ha demostrado ventajas significativas respecto a la reparación quirúrgica abierta en términos de morbilidad (20 vs 35%) y mortalidad perioperatoria (1,2 vs 4,2%). Sin embargo, a largo tiempo la tasa de reintervención se iguala tras el procedimiento endovascular lo cual conduce a unas tasas de morbimortalidad similares a aquellas vistas con el quirúrgico abierto.

En un estudio<sup>365</sup> controlado y aleatorizado de FT en la reparación de aneurisma infrarrenal mediante laparotomía, el grupo de FT disminuyó la necesidad de ventilación mecánica postoperatoria y la morbilidad médica (16 vs 36%), junto con un alta hospitalaria precoz (10 vs 11 días, valor de la mediana).

### ***2.2.6.9. Cirugía endocrina***

El llevar a cabo un programa de FT en cirugía de paratiroides, tiroidea y adrenalectomía laparoscópica supuso una disminución de la estancia hospitalaria, siendo esta menor a 24 horas, con la consecuente disminución de los costes<sup>366-368</sup>.



#### **2.2.6.10. Cirugía de mama**

En una serie<sup>369</sup> de mastectomías y linfadenectomías axilares, se propuso un programa de FT conformado por: profilaxis de náuseas y vómitos, incrementar la educación preoperatoria y reducir la dosis de narcóticos perioperatorios. De 87 pacientes, sólo una decidió permanecer en el hospital la noche posterior a la cirugía. Las complicaciones disminuyeron un 20% respecto a las tasas previas. En un estudio<sup>370</sup> controlado y aleatorizado que evalúa el bloqueo paravertebral con infiltración local respecto a la anestesia general, el primero obtuvo una mejor analgesia postoperatoria, menor incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios y mayor nivel de alerta.

#### **2.2.6.11. Cirugía pediátrica**

El grupo de Reismann M *et al.*<sup>371</sup> demostró que la cirugía FT podría ser aplicada a sólo un tercio de los pacientes bajo cirugía pediátrica de rutina, siendo factible en el 100% de los niños mayores sin comorbilidad bajo procedimientos urológicos, tales como nefrectomía o pieloplastia. Sin embargo, sólo el 26% de los pacientes con anastomosis intestinal y el 37% de los que se sometieron a una resección pulmonar, fueron adecuados para cirugía FT.

En una serie<sup>372</sup> posterior trataron de evaluar el FT individualizando el tipo de cuidado. Consideraron que una medida era exitosa si al menos era aplicable al 75% de los pacientes. De 203 pacientes incluidos, la analgesia óptima fue lograda en todos los tipos de procedimientos excepto en la cirugía oncológica (58%) y en la reimplantación ureteral (71%). Las náuseas y vómitos ocurrieron sólo tras la operación de Kasai y otros procedimientos laparoscópicos. La ingesta oral temprana fue lograda en todos los procedimientos excepto tras la funduplicatura (67%) y en la operación de Kasai (62%). La movilización postoperatoria temprana no fue exitosa tras la reparación de hipospadias (40%) y en la reimplantación ureteral (43%). Las técnicas mínimamente invasivas no pudieron ser aplicadas en 48% de los procedimientos torácicos y en el 58% de los pacientes oncológicos. No hubo complicaciones asociadas al FT y los padres

evaluaron el tratamiento a las 2 semanas del alta como excelente en el 94%. Por lo tanto las medidas de FT en cirugía pediátrica incrementan el confort del paciente, reduce la estancia hospitalaria, y logra una alta satisfacción de los padres.

### **2.2.7. RESULTADOS EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL**

#### **2.2.7.1. Sin programa de “fast-track”**

En una revisión exhaustiva<sup>3</sup> de los procedimientos de citorreducción e HIPEC en CP, se obtiene una morbilidad general que oscila del 14 al 43% en ovario, del 25 al 50% en colorrectal, del 23 al 43% en estómago, del 13 al 56% en pseudomixoma peritoneal, del 20 al 54% en mesotelioma y del 16 al 33% en sarcomatosis abdominal. Respecto a la tasa de reintervenciones oscila entre el 0 al 16% en ovario, del 4 al 11% en colorrectal y del 8 al 29% en pseudomixoma peritoneal. Es necesario tener en mente que algunas de las complicaciones pueden derivarse de la cirugía misma, en tanto que otras guardan relación con el uso de la quimioterapia intraperitoneal y la hipertermia. Desafortunadamente, lo usual es que los artículos no den información completa sobre los 2 tipos de complicaciones (quirúrgicas y médicas). Al revisar las tasas de mortalidad, éstas se sitúan entre el 0 y el 14%, si bien cifras del 2 al 6% aparecen como las más frecuentes en la mayoría de los estudios<sup>152,195-197</sup>. Y si atendemos a las cifras medias o medianas de la duración de la estancia hospitalaria, fluctúa entre 8 a 25 días en ovario, entre 10 a 29 días en colorrectal, de 15,3 a 26 días en estómago, de 11,5 a 33,5 días en pseudomixoma peritoneal, entre 15,3 y 30 días en mesotelioma y de 15 a 24 días en sarcomatosis abdominal<sup>20</sup>.

#### **2.2.7.2. Con “fast-track”**

La cirugía de la CP con procedimientos de peritonectomía y administración de quimioterapia intraoperatoria es una cirugía agresiva, practicada a pacientes con

enfermedad oncológica avanzada, desestimados en ocasiones por otros grupos y que han sido sometidos a múltiples líneas de quimioterapia previas al procedimiento quirúrgico. Sin embargo, no todos los pacientes son sometidos a procedimientos de citorreducción con la misma intensidad. Algunos pacientes solamente requieren cirugía pélvica sin necesidad de practicar resecciones intestinales y anastomosis digestivas, aunque la citorreducción implique la resección de extensas áreas del peritoneo parietal. Hasta la publicación por nuestro grupo en 2011<sup>373</sup>, no existían experiencias previas respecto al tratamiento de la CP con procedimientos de peritonectomía e HIPEC con protocolos de FT. Nuestro grupo publicó una serie con 57 pacientes sometidas a un protocolo de FT con CP de origen ovárico. Un 80% de las pacientes incluídas cumplieron el protocolo, con una estancia media postoperatoria de 6,94 días y una morbilidad grave (grado III-IV) del 15.3%, sin mortalidad. La complicación global descrita más frecuente fue el íleo paralítico, y solamente 2 de las pacientes requirieron la colocación de sonda nasogástrica. Nuestro artículo demostró la posibilidad de realizar este tipo de protocolos en pacientes muy seleccionadas de carcinomatosis ovárica tratadas con cirugía de máximo esfuerzo e HIPEC.

### ***2.2.8. INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA EN CIRUGÍA “FAST-TRACK”***

#### ***2.2.8.1. Diseño de futuros estudios en cirugía “fast-track”***

Aunque se ha realizado gran esfuerzo para mejorar cada una de las complicaciones derivadas de la respuesta al estrés de la cirugía, las estrategias terapéuticas normalmente se han focalizado en intervenciones unimodales. Urbach DR y Baxter NN destacan que “el desafío inmediato para mejorar la calidad de los cuidados quirúrgicos no es descubrir un conocimiento nuevo, sino cómo integrar lo que conocemos en la práctica”<sup>374</sup>.

Para el progreso clínico se necesita del análisis en profundidad y de la implementación de cada uno de los componentes esenciales de la cirugía FT y sus combinaciones específicas por procedimientos. Siendo las variables de referencia la

longitud de la estancia hospitalaria y la tasa de adherencia. A día de hoy hay pocos estudios o poco detallados con programas de FT con la mejor evidencia actual. A consecuencia de la falta de estandarización de protocolos, el nivel de evidencia es aún bajo.

Además una importante cuestión que necesita ser reconducida en el futuro es un análisis detallado de la morbilidad médica *versus* quirúrgica<sup>211</sup>. Para mejorar nuestra comprensión del riesgo perioperatorio, futuros estudios deben analizar como una complicación específica podría conducir a otra: por ejemplo, si una neumonía o infarto de miocardio conduce a una dehiscencia de la anastomosis; o una dehiscencia de la pared con reintervención conduce a una neumonía subsecuente, infarto de miocardio o complicación tromboembólica. La morbilidad médica inicial podría depender de los principales cuidados perioperatorios y de la comorbilidad preexistente, en contraste con una complicación quirúrgica inicial, la cual podría depender de la técnica quirúrgica, y por tanto requerir un abordaje diferente de la metodología FT.

#### ***2.2.8.2. Tasa de implementación baja***

La implementación estandarizada del FT en la práctica clínica es obstaculizada por la pobre conformidad con dichos programas, con menos de un tercio de instituciones en Europa y Norte América<sup>375,376</sup>, a pesar de los numerosos estudios controlados y aleatorizados y metaanálisis que confirman su eficacia. Una de las razones es aún la herencia de las tradiciones quirúrgicas que no estando fundadas en datos científicos, proporcionan mayor seguridad al cirujano y dependencia al paciente. Otra razón es la mayor complejidad para aplicar estos programas, con numerosas intervenciones en comparación con los modelos iniciales en cirugía colónica abierta que usaban sólo 6: la información preoperatoria, analgesia epidural torácica, evitar sobrecarga de fluidos, movilización temprana, alimentación oral y eliminación de sondas nasogástricas y drenajes. También puede ser por falta de colaboración multidisciplinar entre anestesistas, cirujanos y enfermería<sup>202,249</sup>, necesidad de mas evidencia científica, cuestiones de responsabilidad, etc.

Es necesario subrayar el hecho de que, a pesar de que cada uno de los componentes que constituyen el fundamento de la cirugía FT está fundamentado en los principios de la medicina basada en la evidencia, el encuadre de los fundamentos asistenciales perioperatorios generales según la evidencia científica todavía no ha sido implementado con el grado suficiente en la práctica clínica cotidiana. Por tanto, el rechazo a las modificaciones de la práctica quirúrgica en función de la evidencia científica puede ser una razón importante para no aplicar los fundamentos de la cirugía FT.

#### ***2.2.8.3. Respuesta inflamatoria***

Se requiere del desarrollo del conocimiento de los mecanismos liberadores de la respuesta al estrés quirúrgico, obtener la información del papel relativo de los diferentes mediadores que influyen en las funciones orgánicas del organismo. Actualmente, se tiene un conocimiento incompleto de que respuesta debería ser atenuada o estimulada, y que repuesta debería dejarse inalterada.

El desarrollo en alta tecnología quirúrgica para reducir el daño tisular será prometedor. Además, el avance de la investigación en modificadores biológicos<sup>377</sup>, para mejorar la función inmunológica, en sustratos específicos como la glutamina y arginina para apoyar la función gastrointestinal y la integridad y mejora de la inmunofunción<sup>378</sup>, y en varios factores de crecimiento son prometedores.

#### ***2.2.8.4. Profilaxis tromboembólica***

La profilaxis tromboembólica está bien establecida, apoyada por estudios aleatorizados que sugieren que la extensión sea de 10-30 días, siendo necesaria especialmente en pacientes de alto riesgo tales como procedimientos abdominales por cáncer y cirugía ortopédica mayor<sup>239</sup>. Sin embargo, debería enfatizarse que todos estos estudios han sido realizados con cuidados convencionales y a menudo con largas

estancias postoperatorias o estancias hospitalarias no informadas. Y es que la inmovilización y el estrés quirúrgico tienen mayor impacto en la coagulación y fibrinólisis para promover la trombosis, por lo que hay necesidad de un estudio bien diseñado para evaluar si la profilaxis extendida es requerida en cirugía FT tras cirugía abdominal o cirugía mayor ortopédica. Datos preliminares de prótesis de cadera y rodilla podría apoyar esta idea<sup>240</sup>, se necesitan de estudios adicionales sobre la profilaxis de corta duración.

#### ***2.2.8.5. Fluidoterapia perioperatoria***

Desde el comienzo, la optimización perioperatoria de la fluidoterapia ha sido reconocida como uno de los componentes esenciales de los programas de FT para evitar ambos, la sobrecarga y la hipovolemia. Sin embargo, aún necesitamos establecer la ratio óptima entre cristaloides y coloides y la indicación específica y técnicas para el manejo de fluidos dentro de un programa de cuidados perioperatorios.

#### ***2.2.8.6. Control del dolor***

Una de las máximas de los cuidados perioperatorios es lograr una cirugía sin dolor. A pesar de los numerosos avances todavía queda recorrido, actualmente están en investigación nuevos analgésicos no opioides, los cuales están aún en fase I o II (capsaicina, antagonista del receptor TRPV1, cannabinoides o bloqueadores del canal del sonido).

#### ***2.2.8.7. Intolerancia ortostática***

Los mecanismos para la intolerancia ortostática precoz no parecen estar relacionados a problemas de fluidos, más bien a trastornos en los barorreceptores y en el

balance simpático-parasimpático. Representa un importante campo de investigación la intolerancia ortostática postoperatoria y sus medidas preventivas, pues de ella depende en numerosas ocasiones la capacidad para la movilización precoz del paciente.

#### ***2.2.8.8. Esteroides postoperatorios***

El uso preoperatorio de glucocorticoides a altas dosis parece prometer como un potente analgésico adicional que conduce a recuperación mejorada con menor fatiga debido a la reducción de la respuesta inflamatoria<sup>379</sup>. Hay que puntualizar que los estudios revisados son de pequeño tamaño, lo que impide una evaluación precisa de los eventos adversos, y por tanto se requieren de estudios de seguridad a gran escala y de resultados según dosis antes de exponer recomendaciones.

#### ***2.2.8.9. Pérdida de la función muscular postoperatoria***

Faltan estudios que evalúen medidas para prevenir o recuperar la pérdida muscular que ocurre en el postoperatorio. Su importancia radica en su impacto en los pacientes añosos y sus consecuencias socioeconómicas.

#### ***2.2.8.10. Convalecencia o fatiga postoperatoria***

Constituye la repercusión directa de cualquier acto quirúrgico y hace referencia a la debilidad generalizada que presentan los pacientes. Su intensidad y duración variaran según numerosos factores, siendo los principales la complejidad y agresividad de la cirugía realizada.

El valor de la convalecencia es el más próximo al objetivo final de los programas de rehabilitación acelerada, pero su dificultad actual para cuantificarla nos impide obtener resultados más precisos de los beneficios o fracasos de la cirugía FT. Por lo que la puesta en marcha de sistemas que midan la convalecencia aportará

información de mayor repercusión, desbancando en relevancia a la variable estancia hospitalaria y tasa de reingresos.

#### ***2.2.8.11. “Fast-track” en urgencias***

Actualmente sólo está aplicado a cirugía electiva, no hay publicaciones que combinen la cirugía de urgencias con protocolos de FT de manera específica.



**3. PACIENTES Y MÉTODO**



### **3.1. PACIENTES**



### ***3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO***

La presente tesis doctoral está constituida por una cohorte consecutiva, prospectiva, no aleatorizada, de pacientes diagnosticados de CP de origen diverso, tratados con intención curativa mediante procedimientos de peritonectomía e HIPEC dentro de un programa de cuidados perioperatorios multimodal (FT).

El estudio se ha realizado en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia, España). El periodo de reclutamiento de los pacientes comenzó el 1 de enero de 2008 y finalizó el 31 de junio de 2014. El periodo de seguimiento del estudio fue cerrado para su análisis estadístico el 1 de diciembre de 2014, con un seguimiento mínimo de 5 meses. Todos los pacientes fueron evaluados, tratados y revisados en consultas externas por el mismo equipo médico.

A la hora de evaluar el grado de aplicabilidad, seguridad y cumplimiento del protocolo de FT en este tipo de procedimiento quirúrgico, se ha tenido en cuenta la estancia hospitalaria postoperatoria y el número de reingresos, además de cuantificar las tasas de morbilidad y mortalidad. El incumplimiento del protocolo ha sido la variable principal y se define como la estancia hospitalaria postoperatoria superior a 7 días y/o la necesidad de reingreso hospitalario.

### ***3.1.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN***

Fueron incluidos aquellos pacientes con CP candidatos a citorreducción e HIPEC y que cumplían los siguientes criterios:

1. Edad menor de 80 años.
2. Adecuada situación basal: ECOG 0 o 1 (“Eastern Cooperative Oncologic Group”) y una valoración del ASA (“American Society of Anesthesiologists”) no superior a III.

3. Adecuada función de la médula ósea con hemoglobina mayor o igual a 8 g/dl (después de la corrección en caso de anemia por deficiencia de hierro), recuento leucocitario mayor o igual a  $3,000/\text{mm}^3$  y plaquetas mayor o igual a  $100,000/\text{mm}^3$ .
4. Adecuada función renal con cifras de creatinina sérica menor o igual a 1,5 mg/dl.
5. Adecuada función hepática con cifras de bilirrubina menor o igual a 1,5 mg/dl y AST y ALT menor o igual a 80 UI/L.
6. Óptima función cardiopulmonar.
7. En la cirugía de la recurrencia, se consideró el punto de corte respecto al intervalo libre de enfermedad en 6 meses desde la finalización del tratamiento quimioterápico previo en pacientes con cáncer de ovario.
8. Realización de una o ninguna anastomosis digestiva.
9. Realización de cirugía con procedimientos de citorreducción óptima CC-0 o CC-1 y administración de HIPEC.
10. Firma del consentimiento informado específico por escrito por parte del paciente.

### ***3.1.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN***

Fueron excluidos para ser analizados en este trabajo los pacientes con al menos uno de los siguientes criterios establecidos:

1. Extensión extraabdominal de la enfermedad (cerebro, hueso, parénquima hepático o pulmonar, derrame pleural maligno histológicamente comprobado o extensión tumoral a los ganglios linfáticos retroperitoneales por encima de paquete vascular renal).
2. Obstrucción intestinal no resuelta en el momento de la evaluación clínica.
3. Insuficiencia renal que precisara de hemodiálisis.

4. Insuficiencia cardiaca en todos los estadios de la NYHA (“New York Heart Association”).

5. Infección no controlada de cualquier etiología.

6. Mujer en periodo gestacional.

7. En los casos de enfermedad recurrente, cuando el intervalo libre de enfermedad sea menor de 6 meses desde el fin del tratamiento quimioterápico sistémico previo en pacientes con cáncer de ovario.

8. Realización de más de una anastomosis digestiva.

9. Citorreducción subóptima (CC-2 y CC-3) (no administración de HIPEC).

10. Negación del enfermo a firmar el consentimiento informado específico por escrito.

### ***3.1.4. VARIABLES DEL ESTUDIO***

Se estableció de forma prospectiva desde el inicio del programa de CP en nuestro centro un protocolo de recogida de datos para cada uno de los pacientes incluidos en el mismo. Las variables que se recogieron en cada paciente y que posteriormente se utilizaron en el análisis, fueron:

#### ***3.1.4.1. Variables preoperatorias***

1. ***Edad:*** se expresó en años. Para el análisis de los datos, se realizaron 2 divisiones, la primera fue una estratificación en 4 grupos por intervalos de edad: pacientes menores de 40 años, pacientes con edades comprendidas entre 40 y 55, pacientes con edades entre 55 y 70 y pacientes mayores de 70; y la segunda en 2 grupos según el valor de la mediana, que fue 57 años.

2. **Sexo:** mujer o varón.

3. **Comorbilidad:** se recogieron minuciosamente la presencia de antecedentes médicos como la presencia o no de: diabetes mellitus, hipertensión arterial, eventos cardiovasculares previos, enfermedad pulmonar previa, enfermedad renal previa, enfermedad hematológica previa, etc.

4. **Estudio preanestésico:** se estableció el índice de riesgo anestésico ASA, que se situó entre I y III.

5. **Origen de la neoplasia:** procedencia histológica de la neoplasia primaria que da lugar a la CP.

6. **Cirugías previas de la enfermedad oncológica:** haciendo referencia al número de cirugías previas a la cirugía que se analiza en este estudio y que se llevaron a cabo para el diagnóstico o tratamiento de la enfermedad oncológica. Se describe el tipo de la última cirugía previa en cuanto a su intención: laparoscopia diagnóstica, laparotomía exploradora o cirugía citorreductora. En el análisis comparativo se agrupan los que no han tenido cirugías previas en un grupo, los que han tenido 1 o 2 cada uno en un grupo y en el cuarto grupo los que han tenido más de 2 cirugías previas.

7. **Quimioterapia previa:** los pacientes que reciben quimioterapia previa a la cirugía. Se describen el número de ciclos que se administran por paciente. Además se han registrado las reacciones adversas que acontecen durante su exposición (toxicidad sistémica).

8. **Tipo de cirugía desde el punto de vista oncológico:** se refiere al momento oncológico en el que se sitúa la enfermedad previa a la cirugía con procedimientos de peritonectomía e HIPEC. Se clasifica en primaria, tras quimioterapia sistémica, recurrencia o de rescate.

#### 3.1.4.2. Variables intraoperatorias

1. **PCI (“Peritoneal Cancer Index”):** tras la laparotomía se estableció un valor cuantitativo para cada una de las 13 regiones (áreas peritoneales) en las que se dividió la



cavidad peritoneal. Región por región, la puntuación se asignó en función del volumen del implante mayor, siendo de 0 cuando no estaba afecta por la enfermedad, 1 cuando el implante mayor tenía un diámetro menor de 2,5 cm, 2 cuando el implante mayor tenía un diámetro comprendido entre 2,5 y 5 cm y 3 cuando el implante mayor tenía un diámetro mayor de 5 cm o existían implantes confluentes. La suma de todas las puntuaciones individuales nos dio el valor del PCI global, comprendiendo un intervalo situado entre 1 y 39. Para el análisis de los datos se han estratificado en 3 grupos, en el primero los de una menor puntuación de 10, en un segundo grupo los que tienen entre 10 y 20 puntos y en tercer lugar los que tienen más de 20. Además, se realizó una segunda clasificación en 2 grupos según el valor de la mediana (PCI de 8).

**2. Anastomosis digestiva:** se analizó a los pacientes que precisaron de una anastomosis digestiva *versus* ninguna, y dentro de los que tuvieron una anastomosis, el tipo y localización de la misma.

**3. Cirugía sobre el compartimento supramesocólico:** es la suma de procedimientos quirúrgicos que acontecen en el peritoneo diafragmático, cápsula de Glisson (resección o electrofulguración), hígado, hilio hepático, vesícula biliar, omento menor, estómago y bazo. Se analizó específicamente la cirugía sobre el peritoneo diafragmático por su mayor frecuencia y relevancia.

**4. Urinario:** cirugía en el aparato urinario, que incluye resección y/o reparación de uréteres y vejiga urinaria.

**5. Linfadenectomía:** se incluyó a aquellos pacientes con linfadenectomía pélvica, retroperitoneal o completa (pélvica y retroperitoneal).

**6. Áreas peritoneales resecaas:** número de zonas peritoneales, según la clasificación anatómica utilizada para el cálculo del PCI, que se resecan. Para el análisis de los datos, se dividieron los pacientes en 2 grupos, utilizando la mediana (3 áreas) como punto de corte.

**7. Grado de citorreducción:** se tuvo en cuenta para este apartado la clasificación del “Completeness Cytoreductive Score” propuesto por Sugarbaker<sup>3</sup>. Tras la citorreducción, se consideró el diámetro máximo del remanente tumoral. Si éste era inexistente, es decir, si tras la cirugía se había conseguido reseca macroscópicamente la

totalidad de las lesiones, el paciente era clasificado como CC-0. Si tras la cirugía, los pacientes presentaban un residuo tumoral menor de 2,5 mm, eran clasificados como CC-1. CC-2 incluía los pacientes con residuos tumorales tras la citorreducción comprendidos entre 2,5 y 25 mm y CC-3 los pacientes con residuos tumorales mayores de 25 mm. En la presente serie se tuvieron en cuenta los pacientes clasificados como CC-0 y CC-1 (criterios de inclusión), escenarios estos en los que se indicó el tratamiento con HIPEC.

**8. Fármaco HIPEC:** quimioterápico intraperitoneal utilizado al final de la cirugía. Se han utilizado 4 fármacos distintos, el paclitaxel y cisplatino para los de origen ginecológico, la mitomicina-C para los digestivos y la doxorubicina para los sarcomas.

**9. Tiempo operatorio:** se estableció como el periodo de tiempo en minutos, comprendido entre la incisión cutánea y la colocación del último punto de piel tras el cierre de la pared abdominal. Se incluyó aquí la fase de administración de la HIPEC. Para el análisis de los datos, se dividieron los pacientes en 2 grupos, utilizando la mediana como punto de corte (300 minutos).

**10. Transfusión de hemoderivados:** se reflejó si fue preciso realizar transfusión intraoperatoria o en las primeras 24 horas del postoperatorio inmediato de algún tipo de hemoderivado (concentrados de hematíes, pool de plaquetas y/o plasma fresco congelado). Para el análisis posterior se estratificó en 2 grupos, según precisaron o no la transfusión de hasta 2 concentrados de hematíes y los que precisaron más de 2.

### **3.1.4.3. Variables postoperatorias**

**1. Estancia en Reanimación:** días que permanece el paciente en la Unidad de Reanimación. La limitación de la estancia en Reanimación es una de las medidas perioperatorias establecidas en nuestro programa de FT, proponiendo en la medida de lo posible trasladar al paciente a la planta de cirugía en el primer día postoperatorio. Para el análisis de los datos se han clasificado en 2 grupos, los que sólo han estado 1 día en Reanimación y los que han precisado de una estancia en Reanimación superior a 1 día

(el punto de corte corresponde con el valor de la mediana). También se detalla el grado de adherencia a esta medida, es decir, el porcentaje de pacientes en los que se logra aplicar la medida tal cual estaba descrita, en este caso aquellos que fueron a la sala de cirugía en el primer día postoperatorio.

**2. Inicio de la tolerancia oral:** día del postoperatorio en el que se inicia la ingesta a líquidos con buena tolerancia por parte del paciente, sin referir náuseas ni vómitos. Es otra medida perioperatoria del protocolo de FT y una de las principales, habiéndose propuesto el inicio de la ingesta oral en el primer día postoperatorio. Para el análisis de los datos, se dividieron los pacientes en 2 grupos, utilizando la mediana como punto de corte (2º día postoperatorio). Además se describe el grado de adherencia a dicha medida.

**3. Morbilidad postoperatoria:** eventos adversos secundarios directa o indirectamente a la cirugía, ocurridos durante su estancia hospitalaria postoperatoria o motivos para el reingreso hospitalario. Además se ha recogido el tipo de tratamiento principal de la complicación (si fue médico, con radiología intervencionista o si se reintervino quirúrgicamente).

Los eventos adversos se clasificaron de acuerdo con los criterios de toxicidad establecidos por el “National Cancer Institute” (NCI-CTCAE VERSIÓN 3.0). Se consideraron como complicaciones menores aquellas que no precisaron ninguna actuación para su resolución (grado I) o solamente de tratamiento médico (grado II). Las complicaciones graves se definieron como aquellas que precisaron para su resolución de procedimientos invasivos, como el drenaje percutáneo guiado por ECO/TC, la colocación de un tubo de drenaje pleural o la realización de endoscopia terapéutica (grado III), o cuando precisaron para su resolución de una reintervención quirúrgica o el reingreso del paciente en Reanimación (grado IV) y en caso de fallecimiento (grado V).

El íleo paralítico se definió como la presencia de distensión abdominal, ausencia de emisión de gases y heces, y náuseas y/o vómitos durante el postoperatorio. Solamente si las medidas conservadoras fallaron (reposo digestivo, sueroterapia y procinéticos) se contempló la colocación de una sonda nasogástrica.

La aparición de derrame pleural postoperatorio fue considerada como evento adverso en aquellos pacientes en los que fue precisa la colocación de un tubo de drenaje

pleural, bien por la presencia de un derrame pleural voluminoso o por la aparición de síntomas respiratorios acompañantes.

El sangrado limitado se refiere a la hemorragia de origen intraabdominal detectada por débitos hemáticos por los drenajes en el postoperatorio inmediato y que precisó de transfusión de hemoderivados.

**4. Estancia hospitalaria:** días de ingreso hospitalario postoperatorio. Se ha registrado también el tiempo de estancia en domicilio previo al reingreso y el tiempo de estancia hospitalaria del reingreso.

**5. Incumplimiento del protocolo de “fast-track”:** es la variable principal del estudio. Se ha definido como la necesidad de una estancia hospitalaria superior a los 7 días y/o un reingreso por complicaciones derivadas del procedimiento.

### **3.2. MÉTODO**



### ***3.2.1. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO***

#### ***3.2.1.1. Cirugía radical con procedimientos de peritonectomía***

Bajo anestesia general, practicamos sistemáticamente una cistoscopia con cateterización de ambos uréteres con catéteres externos-internos para favorecer la identificación de los uréteres durante las maniobras de citorreducción. El protocolo quirúrgico incluyó una laparotomía amplia xifopúbica, valorándose la extensión de la enfermedad peritoneal. La estadificación del grado de extensión tumoral se realizó según el PCI. En el caso de las pacientes con origen tumoral ginecológico se comenzó la cirugía en la región pélvica, practicando una pelviperitonectomía que incluyó el útero y ambos anejos si estos no habían sido extirpados previamente, así como el fondo de saco de Douglas. Si el rectosigma estaba afecto, también se procedió a su resección en bloque con reconstrucción del tránsito mediante anastomosis colorrectal mecánica con CEEA (“circular end-to-end anastomosis”) de 29 mm. El uso de ostomías de protección de las anastomosis colorrectales quedó restringido a pacientes con anastomosis del tercio inferior del recto. En el resto de pacientes con origen de la CP no ginecológico se comenzó la citorreducción con la exéresis de la tumoración primaria si la hubiera y en el caso de una recurrencia con la exéresis del implante de mayor tamaño o localización más crítica en cuanto a resecabilidad. Posteriormente se realizó la citorreducción del resto de la cavidad peritoneal con sus correspondientes peritonectomías, practicando sistemáticamente una omentectomía supramesocólica completa y apendicectomía.

La linfadenectomía pélvica y paraaórtica se reservó para aquellos pacientes con enfermedad ganglionar macroscópica sospechosa en la TC preoperatoria o en aquellos pacientes en los que se confirmó por biopsia intraoperatoria de adenopatías, su afectación metastásica.

Cuando fue necesaria la resección del uréter, la realización de una anastomosis ureteroureteral término-terminal o una ureteroneocistostomía quedó tutorizada sistemáticamente por un catéter “doble J”. La apertura accidental de la vejiga durante las maniobras de disección se resolvió mediante sutura continua de la misma en 3

planos con material reabsorbible. La sonda vesical se mantuvo en ambas situaciones durante al menos 15 días, para minimizar los efectos del reflujo vesicoureteral y reducir la tensión de las suturas por la distensión vesical.

Sistemáticamente se utilizó un drenaje abdominal no aspirativo posicionado en la pelvis.

El resultado de la citorreducción se clasificó en función del “Completeness Cytoreductive Score” de Sugarbaker<sup>3</sup>. Tras la cirugía, los catéteres ureterales se retiraron antes de la salida del paciente del quirófano.

### ***3.2.1.2. Protocolo de administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC)***

En las neoplasias de origen ginecológico se utilizó como citostático el paclitaxel, a dosis de 60 miligramos/m<sup>2</sup> de superficie corporal. La utilización de cisplatino, a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal se contempló en aquellas pacientes con reacciones de hipersensibilidad previa a taxanos (paclitaxel y/o docetaxel) durante la quimioterapia sistémica y desde marzo de 2012 sistemáticamente ya que las pacientes con CP ovárica entraron en un ensayo clínico (en ambos casos la duración fue de 60 minutos). Para las neoplasias de origen digestivo se administró como citostático la mitomicina-C a dosis de 10 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, durante 90 minutos. En la sarcomatosis peritoneal se administró la combinación de cisplatino más doxorubicina a dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal, durante 60 minutos.

El citostático se diluyó para su perfusión en 3 litros de líquido de diálisis (Dialisan®), manteniéndose en el circuito de perfusión un flujo constante de 0,5-0,7 litros/minuto. Se utilizaron 2 termómetros intraabdominales (posicionados en pelvis y área diafragmática) para monitorizar la temperatura dentro de la cavidad peritoneal durante la perfusión, que se mantuvo constante entre 42 y 43°C. También se utilizó de rutina un termómetro esofágico con el objetivo de monitorizar la temperatura central del paciente.



Nuestro grupo contempla la suspensión de la HIPEC si el paciente alcanza una temperatura sistémica (objetivada en el termómetro esofágico) mayor de 39°C a pesar de las medidas físicas utilizadas para el enfriamiento de la misma (sueroterapia fría y manta hipotérmica).

### **3.2.2. PROTOCOLO ANESTÉSICO**

Tras la canalización de una vía venosa periférica y antes de la inducción, todos los pacientes recibieron 5 mg de bupivacaína isobárica intratecal 0,5% más 0,2 mg de cloruro de morfina para el tratamiento del dolor postoperatorio. Los pacientes fueron monitorizados con electrocardiograma, oximetría de pulso, capnografía, temperatura esofágica, presión venosa central y presión arterial invasiva a través de la arteria radial.

La anestesia fue inducida con propofol 2.5 mg de 2 kg<sup>-1</sup>, 3-fentanil 5µg kg<sup>-1</sup> y el cisatracurio 0,2 mg kg<sup>-1</sup>. El mantenimiento se realizó con sevoflurano 0,5-1 MAC a fin de mantener un índice biespectral entre 40 a 60 BIS, junto con remifentanilo 0.25 µg kg<sup>-1</sup> min<sup>-1</sup> y cisatracurio 1.20 µg/kg/min. Los enfermos fueron ventilados mediante volumen control con un volumen tidal de 8 a 10 ml/kg, ajustando la frecuencia respiratoria para conseguir un dióxido de carbono teleespiratorio entre 30 y 35. Una vez intubado y monitorizado el paciente, se le colocan en ambas extremidades inferiores dispositivos de compresión secuencial, como profilaxis de la trombosis venosa.

El reemplazo de volumen se llevó a cabo empleando una solución de Ringer lactato a una velocidad de 15 ml/kg/h, teniendo en cuenta que la diuresis intraoperatoria no es completamente fiable, debido a la realización de lavados vesicales y replecciones de la vejiga, a petición del cirujano. Con el fin de prevenir el desarrollo de hipotermia durante la cirugía citorreductora, los líquidos intravenosos se calientan hasta 39°C con un calentador de líquidos (Warm Flow model FW508, Mallinckrdrot Inc. 675 McDonnell Blvd PO Box 5840 St Louis MO USA). Además los pacientes se cubren con una manta térmica, a través de la cual se hace circular aire a 39°C, (Warm Touch Patient Warming Blanket Covidien, Formerly Nellcor Puritan Bennett, Inc. 6135 Gunbarrel Ave. Boulder, Co 80301.US). Treinta minutos antes de la fase HIPEC, los pacientes

recibieron metilprednisolona a dosis de 1 a 2 mg/kg, dextroclorpheniramina, a dosis de 1 a 2 mg, ranitidina clorhidrato a la dosis de 50 mg y de ondansetrón a dosis de 0,15 mg/kg. Durante la fase HIPEC los fluidos se administraron sin calentar con el objeto de mantener la temperatura esofágica de los pacientes por debajo de 39°C.

### **3.2.3. PREPARACIÓN PERIOPERATORIA: PROTOCOLO DE “FAST-TRACK”**

De los 20 ítems recomendados por el grupo ERAS<sup>243</sup>, 16 se consideran en nuestro protocolo de FT. No se tienen en cuenta la cirugía laparoscópica, la incisión de pequeña longitud, el no colocar drenaje abdominal y el no seguir auditoría.

Todos los pacientes fueron informados en la consulta preoperatoria respecto al protocolo de FT y los criterios de alta hospitalaria. Ingresaron el día antes de la intervención quirúrgica. Se realizó en planta: 12 horas antes de la misma, profilaxis del tromboembolismo pulmonar con heparina de bajo peso molecular (enoxaparina en dosis de 40 mg de aplicación subcutánea), así como profilaxis oral de la enfermedad ulcerosa péptica con inhibidores de la bomba de protones (omeprazol oral en dosis de 40 mg). No se estableció dieta absoluta al ingreso, y los pacientes pudieron continuar con tolerancia oral (ingesta permitida de bebidas azucaradas) hasta 3 horas antes de la intervención (restringiendo solamente el alimento sólido). No indicamos sistemáticamente la preparación mecánica del colon. El manejo anestésico incluyó la colocación de un catéter epidural torácico bajo (T8-T10). Durante toda la intervención se realizó un control estricto de la temperatura, con el objetivo de mantener al paciente normotérmico (37°C), utilizando medidas físicas y sueroterapia a diferentes temperaturas en función de la fase de la cirugía en la que nos encontremos (calientes durante la citorreducción y frías durante la fase de HIPEC). Tras la intervención, no se utilizó sondaje nasogástrico. El tratamiento postoperatorio incluyó procinéticos de forma sistemática (metoclopramida de 10 a 20 mg vía intravenosa cada 8 horas y ondansetrón de 4 a 8 mg intravenosos si se precisa). La sueroterapia se ajustó en función de la PVC (cifras deseables de 5 a 10 cm de H<sub>2</sub>O). Nuestro grupo utiliza una pauta corta de 72 horas de antibióticos de amplio espectro (Amoxicilina-Clavulánico a

dosis de 2 g intravenosos cada 8 horas) que es suspendida siempre que no existan indicios de infección postoperatoria. La ingesta oral temprana fue introducida en el primer día postoperatorio junto con la indicación de levantarse de la cama promocionando la movilización. Los drenajes pélvicos se retiraron antes del alta si no había otra contraindicación. Las distintas medidas perioperatorias se recogen en la **Tabla 9**.

Los criterios para el alta hospitalaria incluyen la tolerancia de una dieta normal y un control del dolor satisfactorio con sólo analgésicos orales. El programa diario del protocolo tras la cirugía queda resumido en la **Tabla 10**.

**Tabla 9: Conjunto de medidas perioperatorias utilizadas en nuestro estudio.**

<b>MEDIDAS PERIOPERATORIAS</b>
<b>Preoperatorio</b>
Información en la consulta preoperatoria del programa de FT y criterios de alta
Ayuno preoperatorio de 3 horas, ingesta de líquidos azucarados
No preparación mecánica del colon
Profilaxis antitrombótica (enoxaparina pre y postoperatoria y medidas físicas intraoperatorias)
Profilaxis enfermedad péptica (ranitidina y omeprazol)
<b>Intraoperatorio</b>
Catéter epidural torácico (bupivacaína y cloruro mórfico)
Fluidoterapia intravenosa (intraoperatoria a 15 ml/kg/h, postoperatoria ajustada a PVC)
Corticoides (dosis única intraoperatoria)
Normotermia (manta térmica y líquidos intravenosos a diferentes temperaturas)
No SNG
Profilaxis antibiótica
<b>Postoperatorio</b>
Ingesta oral precoz (primer día postoperatorio)
Movilización precoz (primer día postoperatorio)
Profilaxis náuseas y vómitos (ondansetrón y metoclopramida)
Limitación de la estancia en Reanimación (día 0 del postoperatorio)
Fisioterapia respiratoria incentivada
Laxantes (primer día postoperatorio)
Suplementos nutricionales (segundo día postoperatorio)
Programa diario

Tabla 10: Diario del protocolo FT tras la cirugía.

DÍA POSTOPERATORIO	PAUTA
1	Líquidos orales por la mañana. Lactulosa oral cada 12 horas. Sedestación. Fisioterapia respiratoria incentivada. Alta de Reanimación.
2	Dieta líquida. Dos bebidas dietéticas. Retirada del catéter epidural.
3	Retirada del sondaje vesical y del drenaje abdominal. Dieta semiblanda. Movilización restringida a la habitación.
4	Dieta normal. Retirada del acceso venoso central. Movilización completa.
4-7	VALORACIÓN DEL ALTA HOSPITALARIA

### 3.2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos fueron incluidos de forma prospectiva en una base de datos constituida al inicio del programa. Los mismos han sido analizados con el programa estadístico SPSS v. 17.0 (Chicago, Illinois, E.E.U.U.).

Se realizó la estadística descriptiva de cada una de las variables consideradas en una primera fase, utilizándose para las variables continuas la mediana y el rango. Para las variables cualitativas se utilizó las frecuencias y sus porcentajes. Se aplicó el test de la t de Student y el test de la  $\chi^2$  (chi-cuadrado) de Pearson, y el test de Fisher cuando fue necesario.

La magnitud de asociación entre las variables cualitativas se realizó mediante el cálculo del riesgo relativo y la Odds Ratio, y entre las variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

Con el fin de conocer la asociación de los factores estudiados (complicaciones globales, complicaciones graves e incumplimiento del protocolo de FT), se realizó un análisis multivariante de regresión logística con los factores que en el análisis variable por variable, se mostraron asociados de forma estadísticamente significativa. Las

variables cuantitativas se transformaron en categóricas al dividir a los pacientes según el valor de la mediana. De este análisis multivariante se obtuvieron la Odds Ratio con su intervalo de confianza del 95%.

En todas las situaciones, se consideró asociación estadística aquella en la que el valor de la p resultó ser inferior a 0.05.



**4. DESCRIPTIVO DE LA SERIE**





La presente tesis doctoral evalúa los datos de 156 procedimientos realizados en 145 pacientes (11 pacientes repiten con un segundo procedimiento), diagnosticados de una CP de origen diverso y tratados en el servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca mediante cirugía radical con procedimientos de peritonectomía e HIPEC.

#### 4.1. VARIABLES PREOPERATORIAS

**1. Edad:** la mediana de la edad de los pacientes incluidos fue de 57 años y un rango comprendido entre 33 a 79 años. Si se estratifican a los pacientes en intervalos de edad, para identificar el rango de edad de mayor frecuencia, la mayoría tenían una edad comprendida entre los 55 y 70 años, como se muestra en la **Tabla 11**. Al clasificar a los pacientes en 2 grupos respecto al valor de su mediana, 75 pacientes (48,08%) tenían más de 57 años y 81 pacientes (51,92%) 57 o menos.

**Tabla 11: Estratificación de los pacientes según intervalos de edad.**

INTERVALO DE EDAD	n (%)
< 40	11 (7,05)
40-55	57 (36,54)
55-70	65 (41,67)
> 70	23 (14,74)

**2. Sexo:** debido a que la indicación más frecuente fue el cáncer de ovario con CP, la mayoría son mujeres en 148 ocasiones (94,87%), mientras que solamente 8 pacientes (5,13%) fueron varones.

**3. Comorbilidad:** se tuvieron en cuenta las enfermedades o situaciones mórbidas que pudieran suponer un deterioro de la calidad de vida o que requiera de un tratamiento médico crónico, siendo las más frecuentes en nuestros pacientes la HTA, DM, DLP, hipotiroidismo y la obesidad. Hasta 61 pacientes (39,10%) tenían alguna comorbilidad (ver **Tabla 12**).

Tabla 12: Clasificación según si padecen comorbilidad.

COMORBILIDADES PREOPERATORIAS	n (%)
NINGUNA	95 (60,90)
HTA	22 (14,10)
HTA + DIABETES MELLITUS	6 (3,85)
HIPOTIROIDISMO	5 (3,21)
HIPOTIROIDISMO + HTA	4 (2,56)
OTRA NEOPLASIA	3 (1,92)
DIABETES MELLITUS	3 (1,92)
HTA + OBESIDAD + OTRA NEOPLASIA	2 (1,28)
OBESIDAD	2 (1,28)
DISLIPEMIA	2 (1,28)
ASMA + EPOC	1 (0,64)
EPOC	1 (0,64)
DIABETES MELLITUS + FIBRILACIÓN AURICULAR + OTRA NEOPLASIA	1 (0,64)
HTA + FIBRILACIÓN AURICULAR	1 (0,64)
HTA + DIABETES MELLITUS + IAM	1 (0,64)
HTA + DIABETES MELLITUS + DISLIPEMIA + ANEMIA	1 (0,64)
HTA + OBESIDAD	1 (0,64)
TROMBOEMBOLISMO PULMONAR	1 (0,64)
DISLIPEMIA + DIABETES MELLITUS	1 (0,64)
ITU + ASMA	1 (0,64)
HIPOTIROIDISMO + ASMA	1 (0,64)
HIPOTIROIDISMO + HERNIA DISCAL	1 (0,64)

HTA: hipertensión arterial; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAM: infarto agudo de miocardio; ITU: infección del tracto urinario.

**4. Estudio preanestésico:** siete pacientes pertenecían al grupo ASA I tras la evaluación preanestésica, 114 al grupo ASA II, 35 al grupo ASA III. La distribución de los pacientes en referencia al ASA queda expuesta en la **Tabla 13**.

Tabla 13: Distribución de los pacientes de la serie en función de la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) de riesgo anestésico.

ASA	n (%)
I	7 (4,49)
II	114 (73,08)
III	35 (22,44)

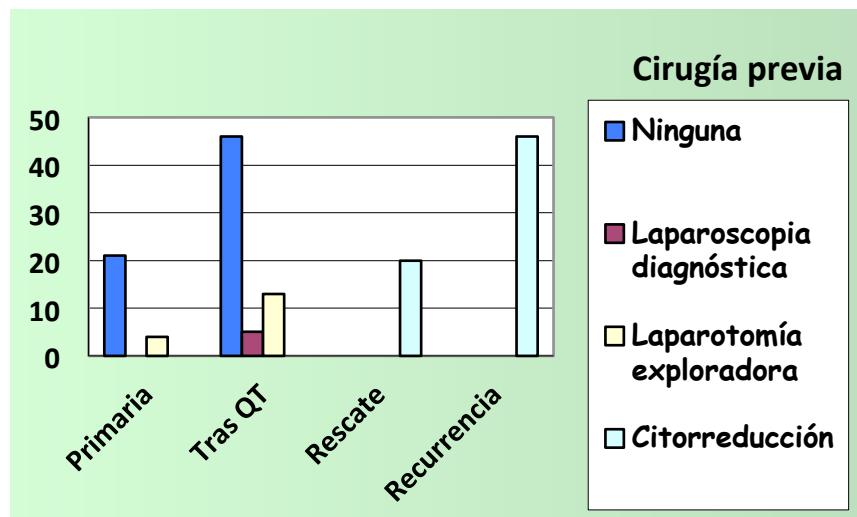
**5. Origen de la neoplasia:** en la **Tabla 14** se presentan los distintos orígenes de la CP de nuestra serie. La mayoría de los pacientes fueron mujeres con el diagnóstico previo de CP de origen ovárico-tubárico-seroso peritoneal (72,44%).

Tabla 14: Origen del tumor primario.

ORIGEN CARCINOMATOSIS PERITONEAL	n (%)
GINECOLÓGICO	113 (72,44)
OVARIO	97 (62,18)
SEROZO PERITONEAL	13 (8,33)
TUBÁRICO	3 (1,92)
COLON	18 (11,54)
APÉNDICE	13 (8,33)
SARCOMA	5 (3,21)
MESOTELIOMA	2 (1,28)
OTROS	5 (3,21)
ENDOMETRIO	2 (1,28)
GÁSTRICO	1 (0,64)
CÉRVIX	1 (0,64)
MÜLLERIANO MIXTO DE ÚTERO	1 (0,64)

6. *Cirugías previas de la enfermedad oncológica:* ochenta y ocho pacientes (56,41%) habían sido sometidos al menos a una cirugía previa, con una mediana de 1 y rango de 0 a 5. La laparoscópica para el diagnóstico-estadificación se realizó en 5 pacientes, la laparotomía exploradora con toma de biopsias sin maniobras de citorreducción en 17 pacientes, que corresponden al grupo de cirugía de intervalo, y a alguna citorreducción (óptima o subóptima) previa en los restantes 66 pacientes. De estos últimos, 46 pacientes habían sido sometidos previamente a una citorreducción óptima (recurrencia), mientras que los otros 20 pacientes, al ser sometidos a una citorreducción subóptima, fueron rescatados para cirugía citorreductora e HIPEC (Figura 29).

Figura 29: Relación entre el tipo de cirugía previa y de cirugía oncológica a estudio.

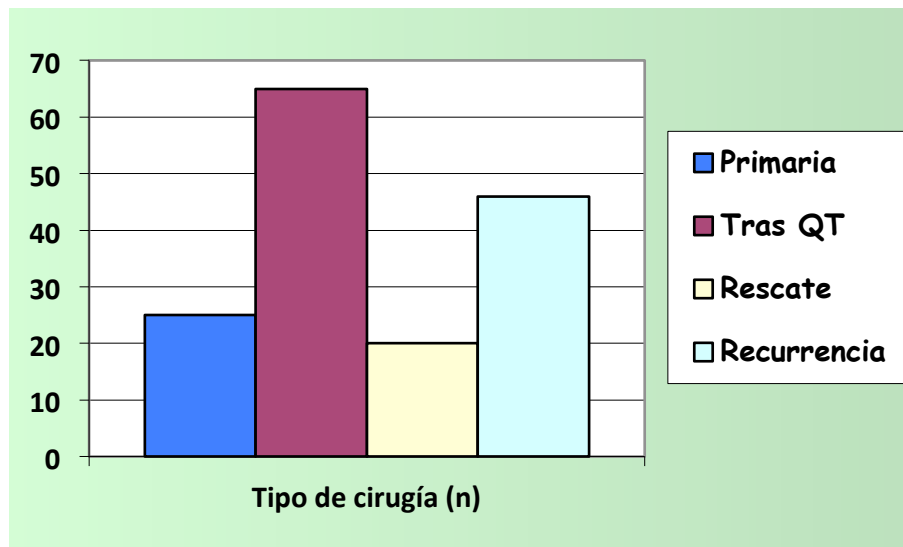


7. **Quimioterapia previa:** respecto a la quimioterapia preoperatoria, ésta fue administrada en 113 pacientes (72,44%), con una mediana de 6 ciclos/paciente y un rango de 1 a 53. En aquellos casos en los que se administró quimioterapia preoperatoria la mediana del tiempo desde la finalización de la quimioterapia hasta la cirugía fue de 6 semanas, con un rango de 2 a 30.

En 20 de los 113 pacientes (17,70%) se detectó la presencia de toxicidad sistémica a la misma. Diez pacientes desarrollaron toxicidad hematológica, 2 toxicidad neurológica, 1 gastrointestinal y 1 neumonía, además hubo 3 pacientes con alergias al platino y 3 al taxol.

8. **Tipo de cirugía desde el punto de vista oncológico:** la cirugía se realizó de forma primaria en 25 pacientes, tras quimioterapia sistémica en 65 pacientes, cirugía de rescate en 20 pacientes y en los restantes 46 pacientes fue indicada la cirugía tras la recurrencia de su enfermedad. El escenario clínico en el que se indicó el tratamiento combinado queda expuesto en la **Figura 30**.

**Figura 30:** Escenario clínico en el que se indicó el tratamiento combinado con cirugía citorreductora e HIPEC.

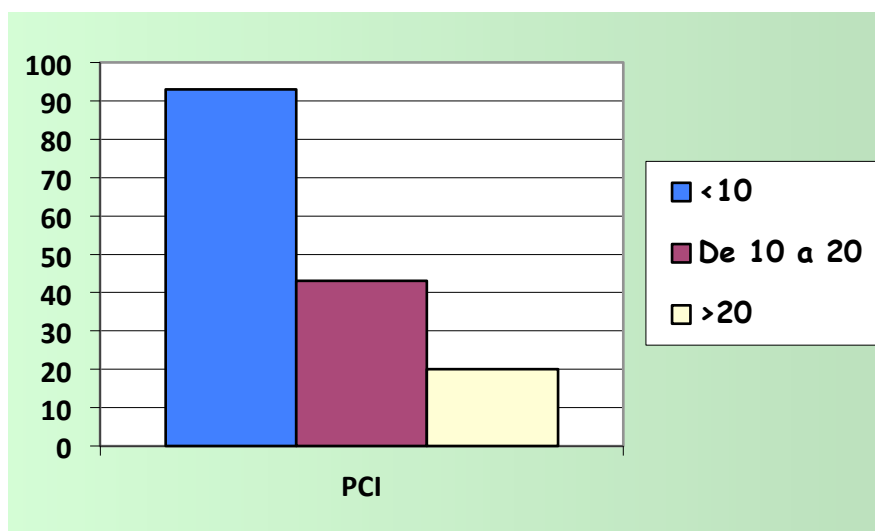


## 4.2. VARIABLES INTRAOPERATORIAS

El procedimiento quirúrgico más frecuentemente realizado fue la omentectomía mayor, en 122 pacientes (78,21%). Al inicio de la cirugía se procedió a la cateterización de ambos uréteres para su identificación durante la cirugía en 128 pacientes (82,05%), en otros 6 pacientes (3,85%) sólo se pudo cateterizar un uréter por dificultad técnica o por tratarse de un paciente monorreno. La apendicectomía se realizó en 86 pacientes (55,13%), los restantes 70 (44,87%) ya llevaban la resección apendicular en cirugías previas, ya fuera por procesos infecciosos o neoplásicos. En relación a la realización de ostomías, en 2 pacientes (1,28%) se indicó tras una anastomosis colorrectal baja, realizándose una ileostomía de protección. Seis pacientes tenían una ostomía previa a la cirugía, 4 colostomías de las que sólo una se reconstruyó en la misma cirugía, y 2 ileostomías, reconstruyéndose una de ellas.

**1. PCI:** la extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del índice de CP (PCI), tuvo una mediana de 8 con un rango de 0 a 32. Para una mejor valoración se han expresado los resultados de las frecuencias en intervalos, como se muestran en el **Figura 31**, lo cual indica que se trata de una serie de pacientes con baja carga tumoral. También se han estratificado en 2 grupos con la referencia de la mediana como punto de corte, 74 pacientes (47,44%) tuvieron más de 8 de PCI y los restantes 82 (52,56%) sumaron 8 o menos de PCI.

**Figura 31: Distribución del PCI de nuestros pacientes en intervalos.**



**2. Anastomosis digestivas:** el precisar una o ninguna anastomosis es uno de los criterios de inclusión en nuestro estudio, por lo que no hay pacientes con más de una anastomosis. Cincuenta y dos de los pacientes (33,33%) precisaron la realización de una anastomosis digestiva. Fue el colon derecho el más frecuentemente resecado, en 17 pacientes (10,89%), seguido del rectosigma en 13 pacientes (25,00%). La resección de un segmento de intestino delgado se realizó en 4 pacientes (2,56%). El paciente, que precisó de resección de intestino delgado y recto, se reconstruyó con una anastomosis colorrectal y una ileostomía de protección. También se incluyen dentro de este apartado 2 pacientes a los que se les reconstruyó el tránsito.

**3. Cirugía sobre el compartimento supramesocólico:** hace referencia a la cirugía que se realiza al menos en alguna de las siguientes localizaciones: hepatobiliar, esplénica, omento menor y diafragmas. Tuvo lugar en 71 pacientes (45,51%). Destacó por su mayor frecuencia la cirugía sobre el peritoneo diafragmático, que se realizó en 41 pacientes (26,28%) y sólo en 6 casos la cirugía se realizó sobre ambos diafragmas.

De manera particular, la cirugía de resección hepática se realizó en 5 pacientes (3,21%): cuatro metastasectomías (uno de ellos presentó una placa fibrosa superficial en los segmentos hepáticos V y VIII, otro con 2 lesiones superficiales en segmentos IV y V, y los otros 2 presentaron una lesión en el segmento III) y en el paciente restante se realizó un destechamiento de un quiste simple gigante localizado en lóbulo hepático izquierdo.

Por lo que respecta a la vesícula biliar se realizaron 14 colecistectomías (8,97%) por colelitiasis diagnosticada preoperatoriamente o en la exploración intraoperatoria, o en casos de afectación por la enfermedad neoplásica. En un paciente se realizó colecistectomía junto con resección de un implante en el hilio hepático.

**4. Urinario:** siete pacientes (4,49%) precisaron algún tipo de cirugía sobre el uréter-vejiga de la orina, 1 con resección de uréter, 3 con resección de vejiga (parcial-completa) y otros 3 por lesión iatrogénica acontecida durante las maniobras de citorreducción, 2 sobre el uréter y 1 sobre la vejiga urinaria.

**5. Linfadenectomía:** veintinueve (18,59%) pacientes fueron sometidos a algún tipo de linfadenectomía, 24 a linfadenectomía pélvica, 3 a linfadenectomía pélvica y

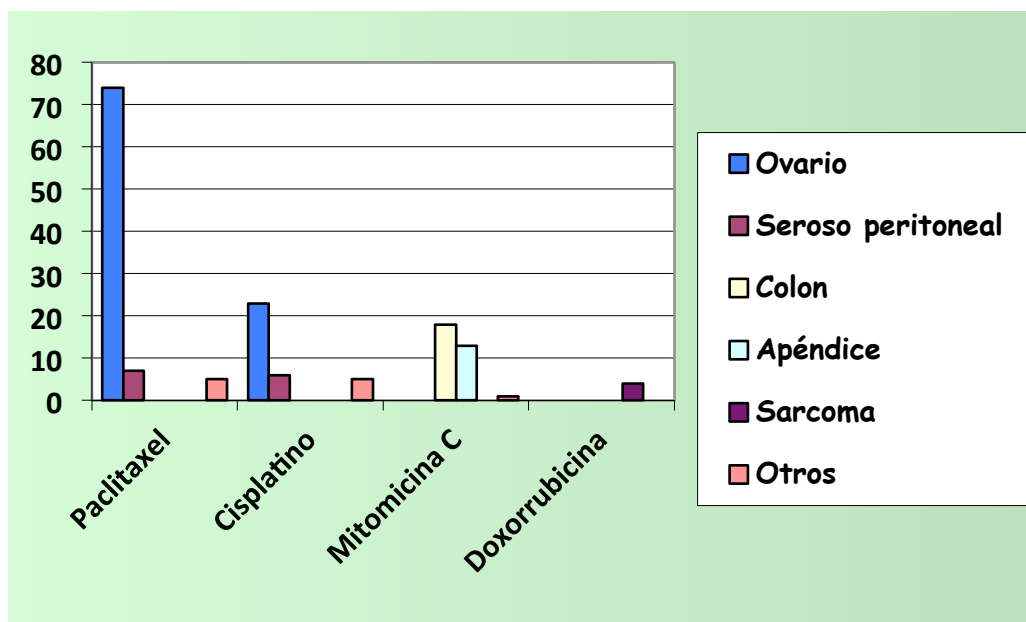
paraaórtica, 1 sólo a linfadenectomía paraaórtica y el restante a linfadenectomía inguinal.

**6. Áreas peritoneales reseçadas:** Teniendo en cuenta las áreas de división consideradas para el cálculo del PCI, la mediana del número de áreas peritoneales reseçadas por paciente fue de 3 con un rango de 0 a 13. El número máximo de áreas peritoneales reseçadas en un mismo paciente fue de 13, dándose hasta en 3 pacientes, 2 de origen ovárico y el restante de origen apendicular, con unos PCI de 20, 24 y 30, respectivamente.

**7. Grado de citorreducción:** en 136 pacientes (87,18%) la cirugía fue completa, sin residuo tumoral objetivable, considerándose esta como cirugía CC-0. En los 20 restantes (12,82%) la cirugía, siendo óptima, fue considerada como CC-1 por quedar residuo tumoral macroscópico tras la citorreducción siendo este menor de 2,5 milímetros en su diámetro máximo.

**8. Fármaco HIPEC:** se utilizó paclitaxel durante la fase de HIPEC en 86 pacientes (55,13%), en 34 pacientes (21,79%) cisplatino, en 32 pacientes (20,51%) mitomicina-C y en los 4 pacientes (2,56%) restantes doxorubicina. En la **Figura 32** se relaciona el tipo de quimioterápico con el origen neoplásico al cual se aplica.

**Figura 32: Relación de la quimioterapia intraoperatoria con el origen neoplásico.**



**9. Tiempo operatorio:** la mediana de la duración en minutos para la realización de la citorreducción más la fase de HIPEC fue de 300 minutos con un rango de 140 a 630 minutos.

**10. Transfusión de hemoderivados:** cincuenta y nueve pacientes (37,82%) precisaron transfusión de algún tipo de hemoderivados, en 56 de ellos al menos un concentrado de hematíes, en 6 pacientes al menos un pool de plaquetas y en otros 6 pacientes al menos una unidad de plasma fresco congelado durante la cirugía o en las primeras 24 horas. En particular, hubo 3 pacientes con un proceso hemorrágico en el postoperatorio, un paciente requirió reintervención por hemoperitoneo al que se le transfundieron 3 concentrados de hematíes, y otros 2 pacientes que tuvieron sangrado autolimitado y que precisaron: uno ,6 concentrados de hematíes, 2 pool de plaquetas y 2 de plasma fresco congelado; y el otro, 4 concentrados de hematíes.

Un resumen de los principales procedimientos quirúrgicos practicados en los pacientes que conforman la presente tesis queda reflejado en la **Tabla 15**.



Tabla 15: Procedimientos quirúrgicos.

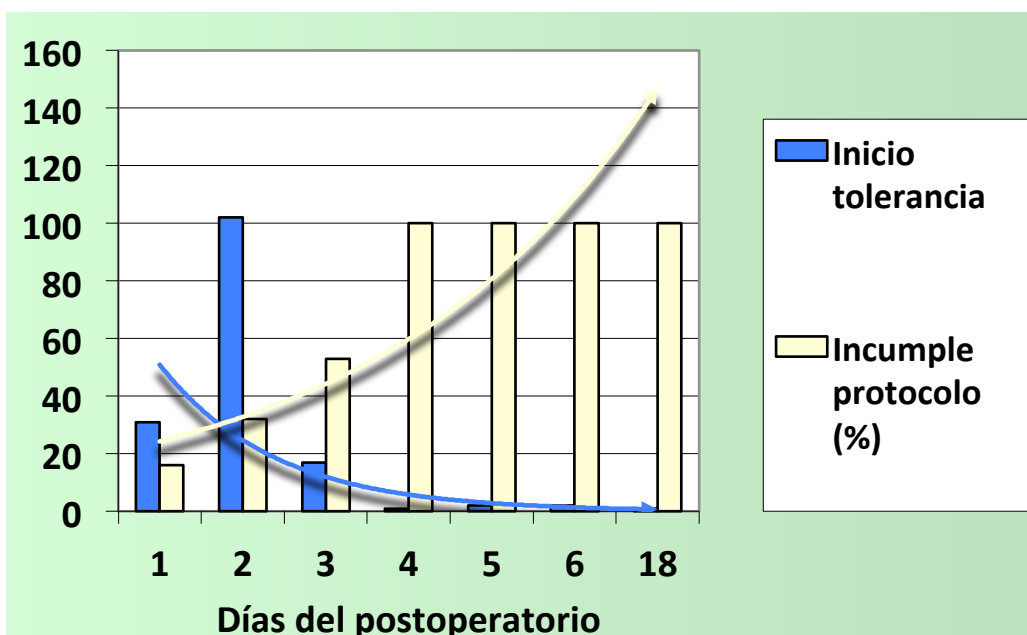
PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS	n (%)
<b>OMENTECTOMÍA MAYOR</b>	<b>122 (78,21)</b>
<b>PELVIPERITONECTOMÍA</b>	<b>114 (73,08)</b>
HA + DA + DOUGLAS	93 (59,62)
<b>APENDICECTOMÍA</b>	<b>86 (55,13)</b>
<b>RESECCIÓN INTESTINAL</b>	<b>52 (33,33)</b>
INTESTINO DELGADO	4 (7,69)
COLON DERECHO	17 (32,69)
COLON TRANSVERSO	3 (5,77)
COLON IZQUIERDO	10 (19,23)
RECTOSIGMA	13 (25,00)
RECTO + INTESTINO DELGADO	1 (1,92)
COLECTOMÍA SUBTOTAL	2 (3,85)
RECONSTRUCCIÓN DEL TRÁNSITO	2 (3,85)
<b>LINFADENECTOMÍA</b>	<b>29 (18,59)</b>
PÉLVICA	24 (82,76)
PÉLVICA + PARAAÓRTICA	3 (10,34)
PARAAÓRTICA	1 (3,45)
INGUINAL	1 (3,45)
<b>CIRUGÍA COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO</b>	<b>71 (45,51)</b>
<b>PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA</b>	<b>41 (26,28)</b>
DERECHA	33 (80,49)
IZQUIERDA	2 (4,88)
BILATERAL	6 (14,63)
<b>HEPÁTICO-BILIAR</b>	<b>48 (30,77)</b>
RESECCIÓN PARCIAL DEL GLISSON	31 (64,58)
COLECISTECTOMÍA	14 (29,17)
METASTASECTOMÍAS	4 (8,33)
HILIO	2 (4,17)
DESTECHAMIENTO QUISTE HEPÁTICO	1 (2,08)
<b>ESPLENECTOMÍA</b>	<b>18 (11,54)</b>
ENFERMEDAD	14 (77,78)
NECESIDAD	4 (22,22)
<b>OMENTECTOMÍA MENOR</b>	<b>2 (1,28)</b>
<b>PÁNCREAS DISTAL</b>	<b>2 (1,28)</b>
<b>UROLÓGICO</b>	<b>8 (5,13)</b>
ACCIDENTAL URÉTER	2 (25,00)
RESECCIÓN URÉTER	1 (12,50)
ACCIDENTAL VEJIGA URINARIA	2 (25,00)
PARCIAL VEJIGA URINARIA	2 (25,00)
TOTAL VEJIGA URINARIA	1 (12,50)
<b>PARED ABDOMINAL</b>	<b>8 (5,13)</b>
MALLA PREVIA	3 (37,50)
EVENTRORRAFIA	3 (37,50)
EVENTROPLASTIA	2 (25,00)
<b>OSTOMÍAS</b>	<b>8 (5,13)</b>
ILEOSTOMÍA DE PROTECCIÓN	2 (25,00)
ILEOSTOMÍA PREVIA	1 (12,50)
COLOSTOMÍA PREVIA	3 (37,50)
ILEOSTOMÍA (RECONSTRUCCIÓN)	1 (12,50)
COLOSTOMÍA (RECONSTRUCCIÓN)	1 (12,50)

### 4.3. VARIABLES POSTOPERATORIAS

**1. Estancia en Reanimación:** el protocolo de FT propone limitar la estancia en Reanimación, dando el alta a la sala de cirugía en el primer día postoperatorio. En 145 pacientes se consiguió aplicar dicha medida, lo que supuso una adherencia a la misma del 92,95%. El valor de la mediana es de 1 día de estancia en Reanimación con un rango de 1 a 7 días. De los 11 pacientes que permanecieron más de un día, 7 tuvieron complicaciones en el postoperatorio (63,64%) y 8 incumplieron el protocolo de FT (72,73%).

**2. Inicio de la tolerancia oral:** según el programa diario del FT se prueba la tolerancia oral en el primer día postoperatorio. En 31 pacientes (19,87%) se logró la adherencia a esta medida. La mediana del tiempo para el inicio de la tolerancia fue de 2 días con un rango de 1 a 18 días. Con más de 2 días para el inicio de la ingesta oral hubo 23 pacientes, 17 al 3º día, 1 al 4º día, 2 más al 5º día, otros 2 más al 6º día y el restante al 18º día. De estos 23, 11 presentaron complicaciones en el postoperatorio (47,83%) y 15 incumplieron el protocolo de FT (65,22%). Un paciente intervenido por un mesotelioma peritoneal con PCI 19 y una anastomosis digestiva ileocólica inició tolerancia a los 18 días debido a un íleo paralítico prolongado (ver **Figura 33**).

**Figura 33: Relación del inicio de la tolerancia oral con el fracaso del protocolo de FT.**



**3. Morbilidad postoperatoria:** de los 156 pacientes, se detectaron 48 complicaciones en 40 pacientes (25,64%). Veintiocho (17,95%) presentaron una o más complicaciones durante el ingreso hospitalario y 14 (8,97%) precisaron un reingreso hospitalario tras el alta, 2 de estos últimos tuvieron también una complicación en el primer ingreso. En total fueron 40 pacientes con complicaciones en el postoperatorio, 33 de los cuales (82,5%) incumplieron el protocolo de FT.

Respecto a la morbilidad del ingreso postoperatorio, de los 28 pacientes que presentaron complicaciones hubo 4 con más de una complicación: 1 de ellos presentó un íleo paralítico, insuficiencia renal aguda e infección de la herida quirúrgica, otro distrés respiratorio y hematoma de la herida, y los otros 2 distrés respiratorio y derrame pleural. En relación con el tratamiento requerido, 2 de ellos fueron reintervenidos de urgencias, 1 por hemoperitoneo con shock hipovolémico y el otro por dehiscencia de la anastomosis. De los 8 pacientes con íleo paralítico, 4 precisaron de colocación de SNG y a los pacientes con derrame pleural se les colocó un tubo de drenaje pleural. No hubo mortalidad en este periodo.

En relación a la morbilidad del reingreso, de los 14 pacientes que reingresaron, 1 de ellos presentó más de una complicación, fiebre y derrame pleural. Respecto al tratamiento, de los 8 pacientes con colección intraabdominal, a 4 se les drenó el absceso guiado por radiología, en otros 2 fue necesaria la reintervención quirúrgica para su lavado y en los 2 restantes la actitud fue conservadora. También requirieron una reintervención los 2 pacientes con dehiscencia de la anastomosis. Otras medidas fueron: a los 2 pacientes con íleo paralítico se les colocó SNG y al paciente con derrame pleural un tubo de drenaje pleural. Entre los reingresos hubo un paciente fallecido por shock séptico secundario a dehiscencia de la anastomosis digestiva.

En cuanto a la morbilidad total, las complicaciones más frecuentes han sido las gastrointestinales y las infecciosas, cada una se presentó en 13 pacientes (8,33%). Dentro de las gastrointestinales, la que más se ha repetido ha sido el íleo paralítico en 10 pacientes (6,41%). Y en relación a la complicación más frecuente dentro de las infecciosas, el absceso intraabdominal se dio en 9 pacientes (5,77%). En la **Tabla 16** se detallan los tipos de morbilidad según su presencia durante el ingreso postoperatorio o en el reingreso.

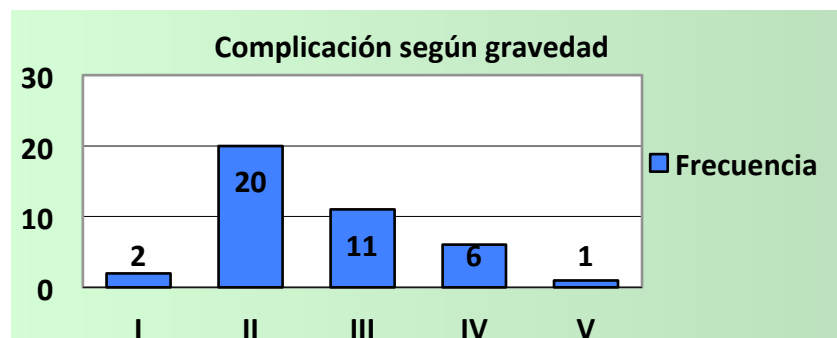
**Tabla 16: Tipos de morbilidad postoperatoria.**

COMPLICACIONES	POSTOPERATORIO n	REINGRESO n	TOTAL n (%)
ÍLEO PARALÍTICO	8	2	10 (6,41)
COLECCIÓN INTRAABDOMINAL	1	8	9 (5,77)
DERRAME PLEURAL	6	1	7 (4,49)
INFECCIÓN HERIDA	3		3 (1,92)
DISTRÉS RESPIRATORIO	3		3 (1,92)
HEMOPERITONEO	3		3 (1,92)
HEMATOMA DE PARED	3		3 (1,92)
DEHISCENCIA ANASTOMOSIS	1	2	3 (1,92)
HDA	1		1 (0,64)
SEROMA	1		1 (0,64)
DESORIENTACIÓN	1		1 (0,64)
ITU	1		1 (0,64)
IRA	1		1 (0,64)
FIEBRE		1	1 (0,64)
RELAJACIÓN DIAFRAGMÁTICA		1	1 (0,64)
<b>TOTAL n</b>	<b>33</b>	<b>15</b>	<b>48</b>

En relación a la gravedad de la complicación, 22 pacientes (14,10%) presentaron complicaciones menores (grado I-II) y los restantes 18 (11,54%) son complicaciones graves (grado III-V). De los 7 pacientes con una complicación grave: 3 fueron a consecuencia de una dehiscencia de anastomosis digestiva (1,92%), 2 por abscesos intraabdominales, 1 por hemoperitoneo y el restante por distress respiratorio. Según el orden anterior, los primeros 6 pacientes (3,85%) requirieron de reintervención y el último de reingreso en Reanimación.

En la **Figura 34** se presentan las frecuencias de cada tipo de complicación según su gravedad, los pacientes con más de una complicación se han clasificado según la complicación de mayor grado.

**Figura 34: Frecuencias según grado de la complicación.**



La **Tabla 17** muestra la relación entre el tipo de complicaciones y la gravedad de las mismas en los pacientes incluidos en la serie.

**Tabla 17: Tipo y gravedad de las complicaciones.**

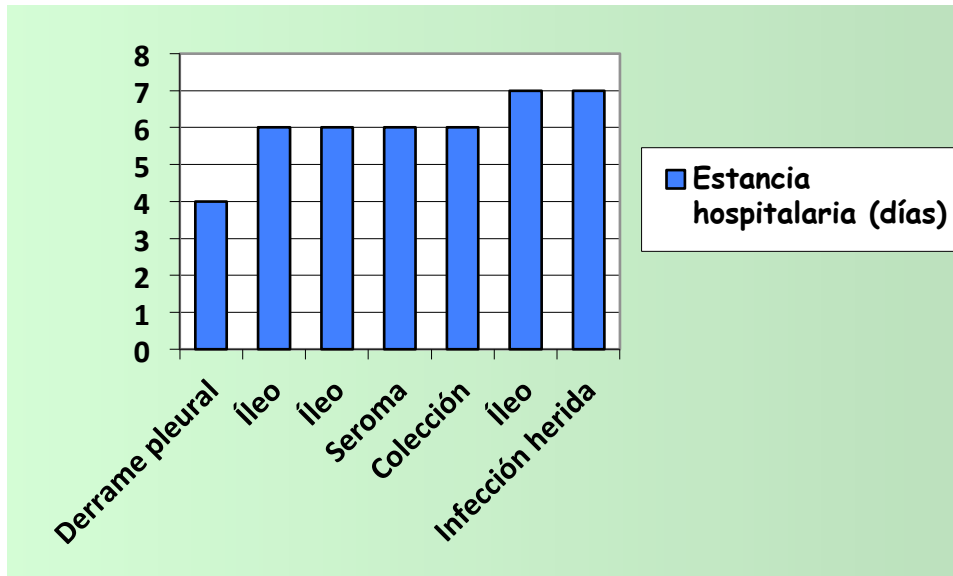
COMPLICACIONES	GRADOS SEGÚN NCI-CTCAE 3.0			TOTAL
	I-II	III	IV	
<b>GASTROINTESTINALES</b>				13
Íleo paralítico	8+2*			
Dehiscencia anastomótica			1+2*	
<b>HEMORRÁGICAS</b>				7
Sangrado autolimitado	2			
Hematoma pared abdominal	3			
Hemoperitoneo			1	
HDA		1		
<b>INFECCIOSAS</b>				14
ITU	1			
Herida quirúrgica	3			
Absceso intraabdominal	1+2*	4*	2*	
Fiebre	1			
<b>RESPIRATORIAS</b>				11
Distress respiratorio		2	1	
Derrame pleural		6+1*		
Relajación diafragmática	1*			
<b>URINARIAS</b>				1
Insuficiencia renal aguda	1			
<b>OTRAS</b>				2
Seroma	1			
Desorientación	1			
<b>TOTAL</b>	27	14	7	48

\*Se incluyen aquí los pacientes que precisaron reingreso hospitalario.

Del total de 28 pacientes con complicaciones durante el ingreso postoperatorio, 21 (75,00%) incumplieron el protocolo de FT. De ellos, 20 tuvieron una estancia hospitalaria postoperatoria superior a 7 días y 1 paciente, que tuvo derrame pleural, fue alta hospitalaria postoperatoria entre los primeros 7 días, pero reingresó por nuevo derrame pleural y fiebre. Un resumen de los 7 pacientes que presentaron una complicación en el ingreso postoperatorio, pero que cumplieron el protocolo de FT se describe en la **Figura 35**.

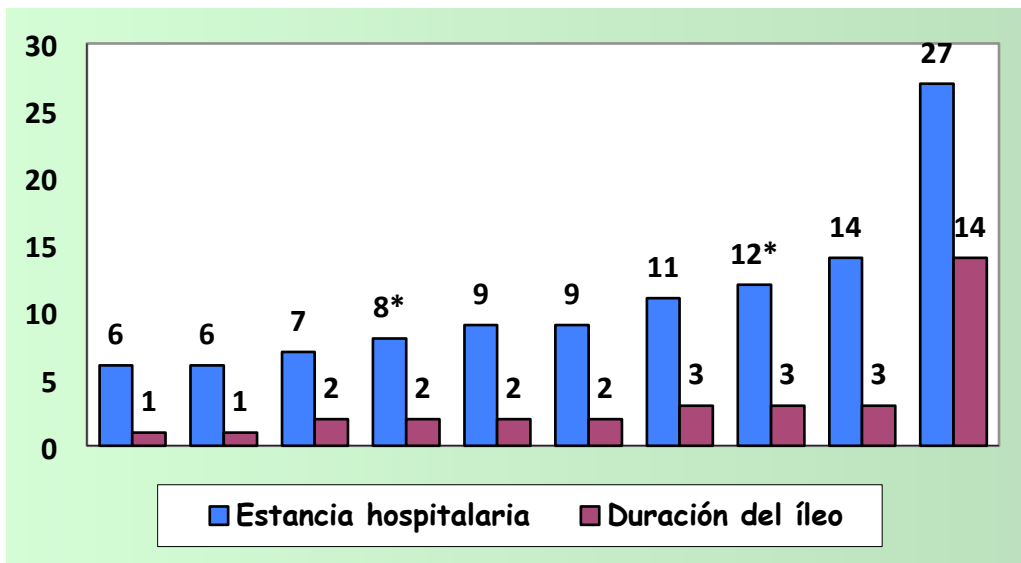
En relación a los 14 pacientes con reingreso, todos por definición incumplieron el protocolo de FT, por lo tanto del total de los 40 pacientes con complicaciones postoperatorias, 33 (82,50%) incumplieron el protocolo de FT.

**Figura 35: Tipos de complicaciones postoperatorias con estancia hospitalaria entre los primeros 7 días y sin reingreso.**



El íleo paralítico postoperatorio se presentó en 10 pacientes de la serie, 8 detectado durante el ingreso postoperatorio y en los 2 restantes fue el motivo del reingreso. Dentro de este grupo la estancia hospitalaria más prolongada fue de 27 días, en un paciente que además del íleo asoció infección de la herida quirúrgica e insuficiencia renal aguda. En la **Figura 36** se presentan los pacientes con íleo junto con su duración (respecto a la tolerancia oral) y estancia hospitalaria, 4 de ellos se resolvieron sin necesidad de colocar sonda nasogástrica.

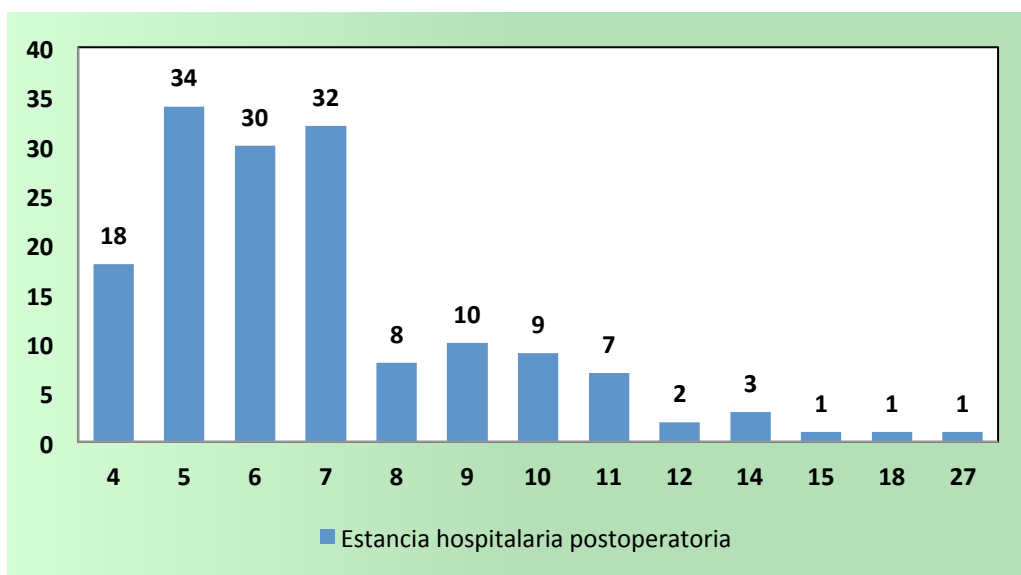
Figura 36: Relación de pacientes con íleo paralítico, su duración y estancia hospitalaria.



\*Estancia total: estancia hospitalaria postoperatoria más estancia hospitalaria del reingreso.

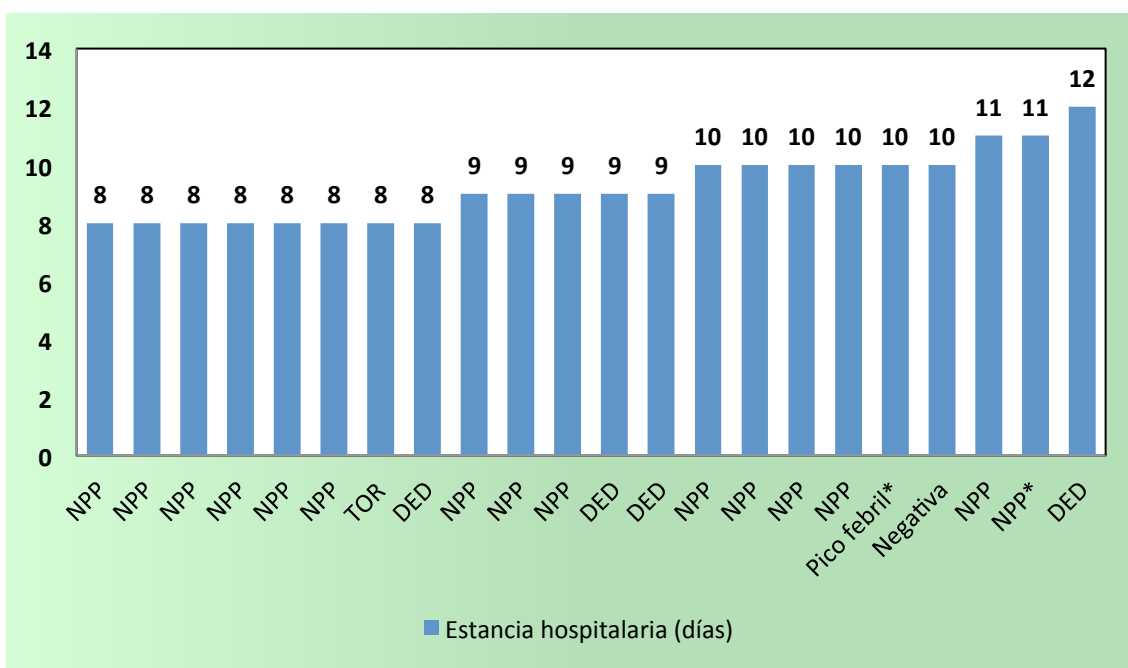
4. *Estancia hospitalaria:* la estancia hospitalaria de nuestros pacientes tiene una media de 7,01 días con una desviación estándar de 2,95 y una mediana de 6. La estancia mínima es de 4 y máxima de 27 días, siendo en 42 pacientes (26,92%) superior a 7 días. Únicamente 3 pacientes (1,92%) tuvieron una estancia mayor a 2 semanas. En la **Figura 37** se detalla el número de días de estancia hospitalaria postoperatoria de los pacientes incluidos en este trabajo.

Figura 37: Estancia hospitalaria postoperatoria de la serie.



De los 42 pacientes con estancia superior a 7 días, 20 se asociaron a complicaciones en el postoperatorio y los restantes 22 no presentaron complicaciones durante el ingreso postoperatorio y los motivos del retraso del alta fueron otros. De estos últimos, en 15 pacientes (9,62%) se retrasó el alta por la no presencia del personal sanitario responsable de la misma cuando se cumplían los criterios de alta. El resto de las razones se detallan en la **Figura 38**.

**Figura 38: Relación de pacientes con una estancia hospitalaria mayor a 7 días sin complicaciones postoperatorias con los motivos de su prolongación.**



NPP: no presencia del personal sanitario responsable del alta.

TOR: tolerancia oral retardada.

DED: débitos elevados por el drenaje.

\* Pacientes que reingresan.

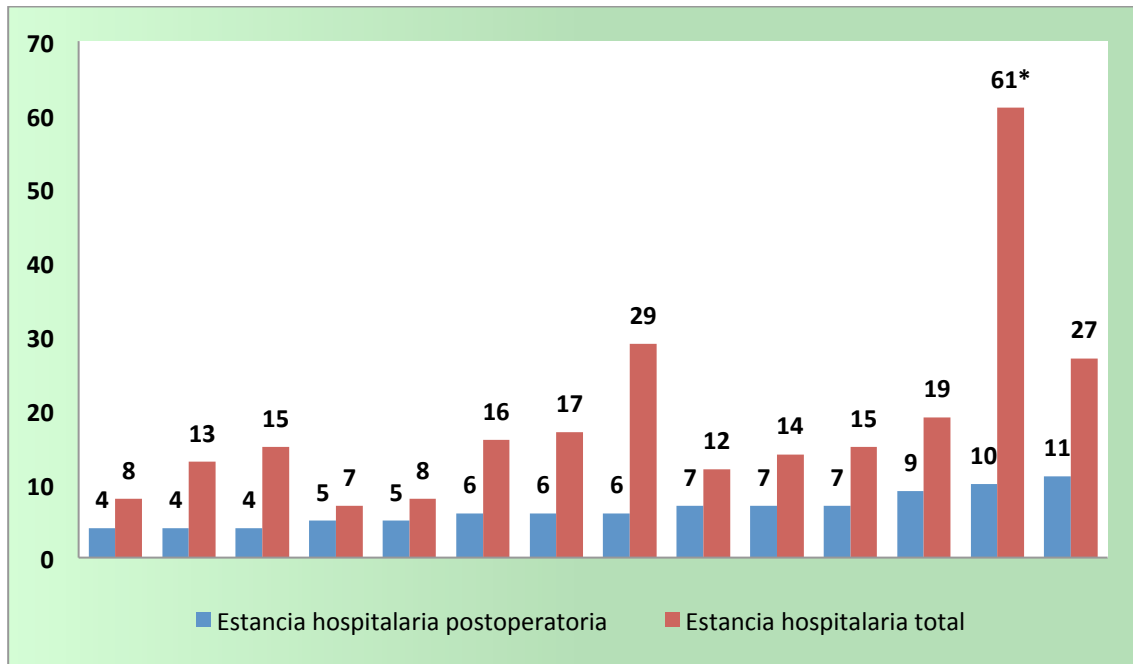
La mediana de tiempo desde el alta hasta el reingreso (estancia domiciliaria) fue de 6 días con rango de 2 a 29 días.

Respecto a los 14 pacientes que reingresaron el valor de la mediana de estancia hospitalaria durante el reingreso fue de 9,5 días con un rango de 2 a 51 días. Hasta 11 pacientes (78,57%) de los que reingresaron fueron alta hospitalaria postoperatoria en los primeros 7 días. La paciente con mayor estancia de reingreso corresponde con el único caso de mortalidad de nuestra serie, secundario a shock séptico por dehiscencia de la



anastomosis. En la **Figura 39** se resumen las estancias hospitalarias de los pacientes reingresados.

**Figura 39: Relación estancia hospitalaria postoperatoria con estancia hospitalaria total en los pacientes reingresados.**

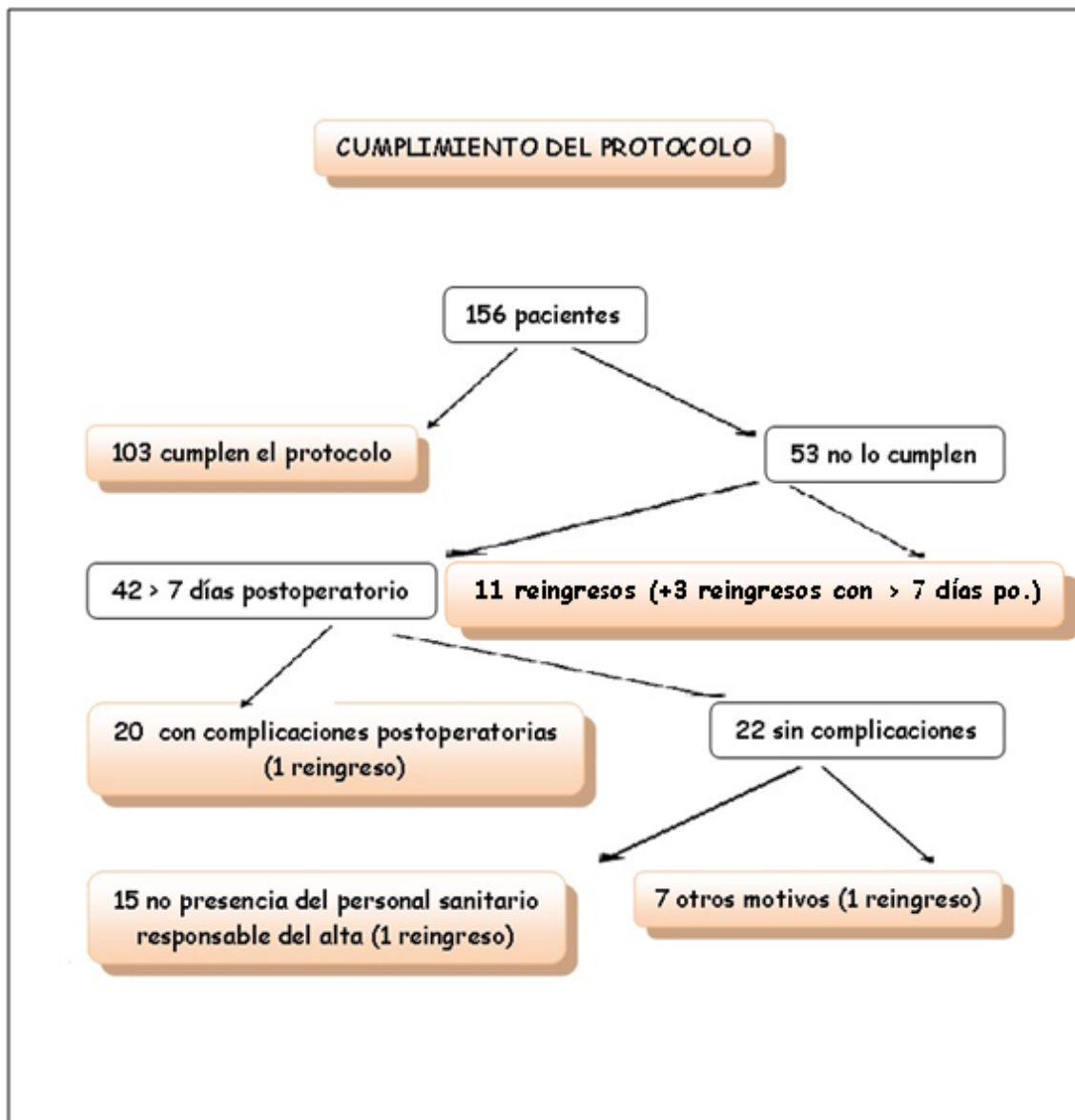


Estancia hospitalaria total: estancia hospitalaria postoperatoria más estancia del reingreso.

\*Paciente fallecida en el reingreso.

**5. Incumplimiento del protocolo de “fast-track”:** como ya definimos, el incumplimiento del protocolo de FT incluyó a aquellos pacientes con una estancia hospitalaria mayor a 7 días y los que precisaron de un reingreso hospitalario. Cincuenta y tres pacientes (34,00%) incumplieron dicho protocolo, un tercio de los pacientes de nuestra serie. En la **Figura 40** se representa un esquema de los pacientes según el incumplimiento del protocolo de FT.

Figura 40: Esquema del cumplimiento del protocolo de FT de la presente serie.



**5. RESULTADOS**



## **5.1. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES GLOBALES**



### **5.1.1. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GLOBALES**

#### **5.1.1.1. Variables preoperatorias**

Dentro de los factores analizados en el preoperatorio, sólo la edad ( $r$  de Pearson = 0,236) se relacionó con la aparición de complicaciones ( $p < 0,005$ ). Estratificando a los pacientes según el valor de la mediana, fueron los mayores de 57 años (RR = 1,54; OR = 2,55) y en intervalos de edad, los mayores de 70 años (RR = 3,16; OR = 4,09) los que presentaron mayor número de complicaciones ( $p < 0,05$  en ambas clasificaciones). El resto de los resultados se exponen en la **Tabla 18**.

**Tabla 18: Variables preoperatorias para el estudio univariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones globales.**

VARIABLES	COMPLICACIONES		p
	NO (116)	SI (40)	
<b>EDAD (años) Media ± DE, Mediana (rango)</b>	55,59 ± 11,23, 55 (33-78)	61,83 ± 11,40, 64 (38-79)	<b>0,003</b>
<b>EDAD (mediana) &gt; 57 años</b>			<b>0,013</b>
NO	67 (57,76)	14 (35,00)	
SI	49 (42,24)	26 (65,00)	
<b>INTERVALOS EDAD (años)</b>			<b>0,012</b>
<40	10 (8,62)	1 (2,50)	
40-55	44 (37,93)	13 (32,50)	
55-70	51 (43,97)	14 (35,00)	
>70	11 (9,48)	12 (30,00)	
<b>SEXO</b>			0,105
MUJER	112 (96,55)	36 (90,00)	
VARÓN	4 (3,45)	4 (10,00)	
<b>COMORBILIDAD</b>			0,810
NO	70 (60,34)	25 (62,50)	
SI	46 (39,66)	15 (37,50)	
<b>ESTUDIO PREANESTÉSICO (ASA)</b>			0,596
I	6 (5,17)	2 (5,00)	
II	87 (75,00)	27 (67,50)	
III	23 (19,83)	11 (27,50)	
<b>ORIGEN DE LA NEOPLASIA</b>			0,091
OVARIO-TROMPA-SEROSO	86 (74,14)	27 (67,50)	
COLON	11 (9,48)	7 (17,50)	
APÉNDICE	10 (8,62)	3 (7,50)	
SARCOMA	5 (4,31)	0 (0)	
MESOTELIOMA	0 (0)	2 (5,00)	
OTROS	4 (3,45)	1 (2,5)	
<b>CIRUGÍAS PREVIAS DE LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA</b>			0,715
NO	51 (43,97)	16 (40,00)	
1	49 (42,24)	16 (40,00)	
2	12 (10,34)	5 (12,50)	
>2	4 (3,45)	3 (7,50)	
<b>QUIMIOTERAPIA PREVIA</b>			0,689
NO	31 (26,72)	12 (30,00)	
SI	85 (73,28)	28 (70,00)	
<b>TIPO DE CIRUGÍA DESDE EL PUNTO DE VISTA ONCOLÓGICO</b>			0,737
PRIMARIA	18 (15,52)	7 (17,50)	
TRAS QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	46 (39,66)	18 (45,00)	
RESCATE	15 (12,93)	6 (15,00)	
RECURRENCIA	37 (31,90)	9 (22,50)	



### 5.1.1.2. Variables intraoperatorias

En relación a las variables intraoperatorias la aparición de complicaciones se ha relacionado en el análisis univariante con: la carga tumoral cuantificada con el PCI ( $r$  de Pearson = 0,182;  $p < 0,05$ ). Al clasificar a los pacientes en intervalos de valores de PCI, el grupo con PCI mayor de 20 presentó el mayor número de complicaciones globales (RR = 1,56; OR = 1,68;  $p < 0,05$ ).

La realización de anastomosis digestivas (RR = 2,03; OR = 3,18;  $p < 0,005$ ) y la resección del peritoneo diafragmático (RR = 2,27; OR = 3,31;  $p < 0,005$ ) se relacionaron con la aparición de complicaciones tras la cirugía.

Respecto al número de áreas peritoneales resecaadas, los que tuvieron más de 3 áreas se relacionaron con la aparición de complicaciones (RR = 1,57; OR = 2,14;  $p < 0,05$ ).

También, al analizar el tiempo operatorio, se obtuvo correlación con la presencia de complicaciones ( $r$  de Pearson = 0,168;  $p < 0,05$ ), al igual que si se dividen por intervalos de tiempo, el grupo con más de 300 minutos de cirugía tuvo mayor número de complicaciones (RR = 1,55; OR = 2,37;  $p < 0,05$ ).

Finalmente, la transfusión de hemoderivados se relacionó con las complicaciones globales (RR = 1,99; OR = 3,47;  $p < 0,005$ ), y en cuanto a la transfusión de concentrados de hematíes, la necesidad de más de 2 concentrados, también se acompañó de un mayor número de complicaciones postoperatorias (RR = 3,27; OR = 3,92;  $p < 0,01$ ). El resto de los resultados del análisis univariante se muestra en la **Tabla 19**.

Tabla 19: Variables intraoperatorias para el estudio univariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones.

VARIABLES	COMPLICACIONES		p
	NO (116)	SI (40)	
PCI Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	8,90 $\pm$ 6,60, 7,5 (0-30)	11,80 $\pm$ 7,67, 11,5 (2-32)	<u>0,023</u>
PCI (mediana) > 8			0,065
NO	66 (56,90)	16 (40)	
SI	50 (43,10)	24 (60)	
PCI INTERVALOS			<u>0,037</u>
<10	76 (65,52)	17 (42,50)	
10-20	27 (23,28)	16 (40,00)	
>20	13 (11,21)	7 (17,50)	
ANASTOMOSIS DIGESTIVA			<u>0,002</u>
NO	86 (74,14)	19 (47,50)	
SI	30 (25,86)	21 (52,50)	
CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO			0,077
NO	68 (58,62)	17 (42,50)	
SI	48 (41,38)	23 (57,5)	
PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA			<u>0,002</u>
NO	93 (80,17)	22 (55,00)	
SI	23 (19,83)	18 (45,00)	
URINARIO			0,382
NO	109 (93,97)	39 (97,50)	
SI	7 (6,03)	1 (2,50)	
LINFADENECTOMÍA			0,251
NO	92 (79,31)	35 (87,50)	
SI	24 (20,69)	5 (12,50)	
ÁREAS PERITONEALES RESECADAS Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	3,09 $\pm$ 2,31, 3 (0-13)	3,80 $\pm$ 3,11, 3,5 (0-13)	0,194
ÁREAS PERITONEALES RESECADAS (mediana) > 3			<u>0,040</u>
NO	79 (68,10)	20 (50,00)	
SI	37 (31,90)	20 (50,00)	
GRADO DE CITORREDUCCIÓN			0,115
CC-0	104 (89,66)	32 (80,00)	
CC-1	12 (10,34)	8 (20,00)	
FÁRMACO HIPEC			0,374
PACLITAXEL	64 (55,17)	22 (55,00)	
CISPLATINO	27 (23,28)	7 (17,50)	
MITOMICINA-C	21 (18,10)	11 (27,50)	
DOXORRUBICINA	4 (3,45)	0 (0)	
TIEMPO OPERATORIO (min) Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	311,95 $\pm$ 90,91, 300 (140-630)	349,00 $\pm$ 109,73, 342,5 (140-610)	<u>0,037</u>
TIEMPO OPERATORIO (mediana) > 300			<u>0,020</u>
NO	71 (61,21)	16 (40,00)	
SI	45 (38,79)	24 (60,00)	
TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS			<u>0,001</u>
NO	81 (69,83)	16 (40,00)	
SI	35 (30,17)	24 (60,00)	
CONCENTRADOS DE HEMATÍES			<u>0,006</u>
$\leq$ 2	108 (93,10)	31 (77,50)	
>2	8 (6,90)	9 (22,50)	

### 5.1.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GLOBALES (I-V)

Tras el análisis multivariante (**Tabla 20**) de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con la aparición de complicaciones, podemos observar como la edad mayor de 57 años (OR = 2,201, IC 95%: 1,003-4,827,  $p < 0.05$ ), la cirugía sobre el peritoneo diafragmático (OR = 2,351, IC 95%: 1,038-5,320,  $p < 0,05$ ) y la necesidad de realizar una anastomosis digestiva (OR = 2,625, IC 95%: 1,193-5,776,  $p < 0,05$ ) fueron las variables que, de forma independiente se relacionaron con la aparición de complicaciones.

**Tabla 20: Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones globales (I-V).**

VARIABLES	ODDS RATIO	ERROR ESTÁNDAR	IC 95%	p
<b>EDAD &gt; 57 (años)</b>				0,049
NO	1	-	-	
SI	2,201	0,401	1,003-4,827	
<b>PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA</b>				0,040
NO	1	-	-	
SI	2,351	0,416	1,038-5,320	
<b>ANASTOMOSIS DIGESTIVA</b>				0,016
NO	1	-	-	
SI	2,625	0,401	1,193-5,776	



## **5.2. ANÁLISIS DE LAS COMPLICACIONES GRAVES (III-V)**



### **5.2.1. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES**

#### **5.2.1.1. Variables preoperatorias**

Al analizar las variables preoperatorias sólo el grupo de más de 70 años los que tuvieron mayor número de complicaciones graves (RR = 2,68; OR = 3,57;  $p < 0,05$ ). El resto de los datos se detallan en la **Tabla 21**.

#### **5.2.1.2. Variables intraoperatorias**

En el análisis univariante de las variables intraoperatorias relacionadas con las complicaciones graves (III-V), la realización de una anastomosis digestiva se asoció con la manifestación de complicaciones graves (RR = 1,85; OR = 2,98;  $p < 0,05$ ). Otro de los procedimientos quirúrgicos que se relacionó con el hallazgo posterior de complicaciones graves fue la peritonectomía diafragmática (RR = 2,16; OR = 3,32;  $p < 0,05$ ).

La necesidad de transfusión de hemoderivados durante el procedimiento quirúrgico y en las primeras 24 horas también fue un factor que se relacionó con las complicaciones graves (RR = 1,94; OR = 3,87;  $p < 0,05$ ). Los demás resultados se describen en la **Tabla 22**.

Tabla 21: Variables preoperatorias para el estudio univariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones graves.

VARIABLES	COMPLICACIONES GRAVES (III-V)		p
	NO (138)	SI (18)	
EDAD (años) Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	56,62 $\pm$ 11,47, 57 (33-78)	61,61 $\pm$ 11,63, 59 (38-79)	0,085
EDAD (mediana) > 57 años			0,500
NO	73 (52,90)	8 (44,44)	
SI	65 (47,10)	10 (55,56)	
INTERVALO DE EDAD (años)			<b>0,038</b>
<40	11 (7,97)	0 (0)	
40-55	49 (35,51)	8 (44,44)	
55-70	61 (44,20)	4 (22,22)	
>70	17 (12,32)	6 (33,33)	
SEXO			0,294
MUJER	130 (94,20)	18 (100,00)	
VARÓN	8 (5,80)	0 (0)	
COMORBILIDAD			0,295
NO	82 (59,42)	13 (72,22)	
SI	56 (40,58)	5 (27,78)	
ESTUDIO PREANESTÉSICO (ASA)			0,575
I	8 (5,80)	0 (0)	
II	100 (72,46)	14 (77,78)	
III	30 (21,74)	4 (22,22)	
ORIGEN DE LA NEOPLASIA			0,310
OVARIO-TROMPA-SEROSO	102 (73,91)	11 (61,11)	
COLON	10 (7,25)	3 (16,67)	
APÉNDICE	16 (11,59)	2 (11,11)	
SARCOMA	5 (3,62)	0 (0)	
MESOTELIOMA	1 (0,72)	0 (0)	
OTROS	4 (2,90)	1 (5,56)	
CIRUGÍAS PREVIAS DE LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA			0,510
NO	61 (44,20)	6 (33,33)	
1	56 (40,58)	9 (50,00)	
2	14 (10,14)	3 (16,67)	
>2	7 (5,07)	0 (0)	
QUIMIOTERAPIA PREVIA			0,253
NO	36 (26,09)	7 (38,89)	
SI	102 (73,91)	11 (61,11)	
TIPO DE CIRUGÍA DESDE EL PUNTO DE VISTA ONCOLÓGICO			0,288
PRIMARIA	22 (15,94)	3 (16,67)	
TRAS QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	58 (42,03)	6 (33,33)	
RESCATE	16 (11,59)	5 (27,78)	
RECURRENCIA	42 (30,43)	4 (22,22)	



Tabla 22: Variables intraoperatorias para el estudio univariante de los factores asociados a la aparición de complicaciones graves.

VARIABLES	COMPLICACIONES GRAVES (III-V)		p
	NO (138)	SI (18)	
PCI Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	9,47 $\pm$ 6,92, 8 (0-32)	10,94 $\pm$ 7,51, 10 (2-23)	0,401
PCI (mediana) > 8			0,463
NO	74 (53,62)	8 (44,44)	
SI	64 (46,38)	10 (55,56)	
PCI INTERVALOS			0,374
<10	85 (61,59)	8 (44,44)	
10-20	36 (26,09)	7 (38,89)	
>20	17 (12,32)	3 (16,67)	
ANASTOMOSIS DIGESTIVA			<b>0,028</b>
NO	97 (70,29)	8 (44,44)	
SI	41 (29,71)	10 (55,56)	
CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO			0,363
NO	77 (55,80)	8 (44,44)	
SI	61 (44,20)	10 (55,56)	
PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA			<b>0,015</b>
NO	106 (76,81)	9 (50,00)	
SI	32 (23,19)	9 (50,00)	
URINARIO			0,294
NO	130 (94,20)	18 (100,00)	
SI	8 (5,80)	0 (0)	
LINFADENECTOMÍA			0,824
NO	112 (81,16)	15 (83,33)	
SI	26 (18,84)	3 (16,67)	
ÁREAS PERITONEALES RESECADAS Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	3,22 $\pm$ 2,46, 3 (0-13)	3,72 $\pm$ 3,21, 3 (0-13)	0,431
ÁREAS PERITONEALES RESECADAS (mediana) > 3			0,459
NO	89 (136,96)	10 (55,56)	
SI	49 (35,51)	8 (44,44)	
GRADO DE CITORREDUCCIÓN			0,604
CC-0	121 (87,68)	15 (83,33)	
CC-1	17 (12,32)	3 (16,67)	
FÁRMACO HIPEC			0,359
PACLITAXEL	76 (55,07)	10 (55,56)	
CISPLATINO	32 (23,19)	2 (11,11)	
MITOMICINA-C	26 (18,84)	6 (33,33)	
DOXORRUBICINA	4 (2,90)	0 (0)	
TIEMPO OPERATORIO (min) Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	319,71 $\pm$ 95,35, 300 (140-630)	334,17 $\pm$ 111,75, 337,5 (140- 540)	0,554
TIEMPO OPERATORIO (mediana) > 300			0,125
NO	80 (57,97)	7 (38,89)	
SI	58 (42,03)	11 (61,11)	
TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS			<b>0,007</b>
NO	91 (65,94)	6 (33,33)	
SI	47 (34,06)	12 (66,67)	
CONCENTRADOS DE HEMATÍES			0,101
$\leq$ 2	125 (90,58)	14 (77,78)	
>2	13 (9,42)	4 (22,22)	

### 5.2.2. ESTUDIO MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS A LA APARICIÓN DE COMPLICACIONES GRAVES (III-V)

Tras el análisis multivariante (**Tabla 23**) de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con la aparición de complicaciones graves, podemos observar como la cirugía sobre el peritoneo diafragmático (OR = 3,312, IC 95%: 1,213-9,049,  $p < 0.05$ ) fue la variable que, de forma independiente se relacionó con la aparición de complicaciones graves.

**Tabla 23: Análisis multivariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones graves (III-V).**

VARIABLE	ODDS RATIO	ERROR ESTÁNDAR	IC 95%	p
<b>PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA</b>				0,019
NO	1	-	-	
SI	3,312	0,513	1,213-9,049	

### **5.3. ANÁLISIS DEL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST- TRACK”**



### ***5.3.1. ESTUDIO UNIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK”***

#### ***5.3.1.1. Variables preoperatorias***

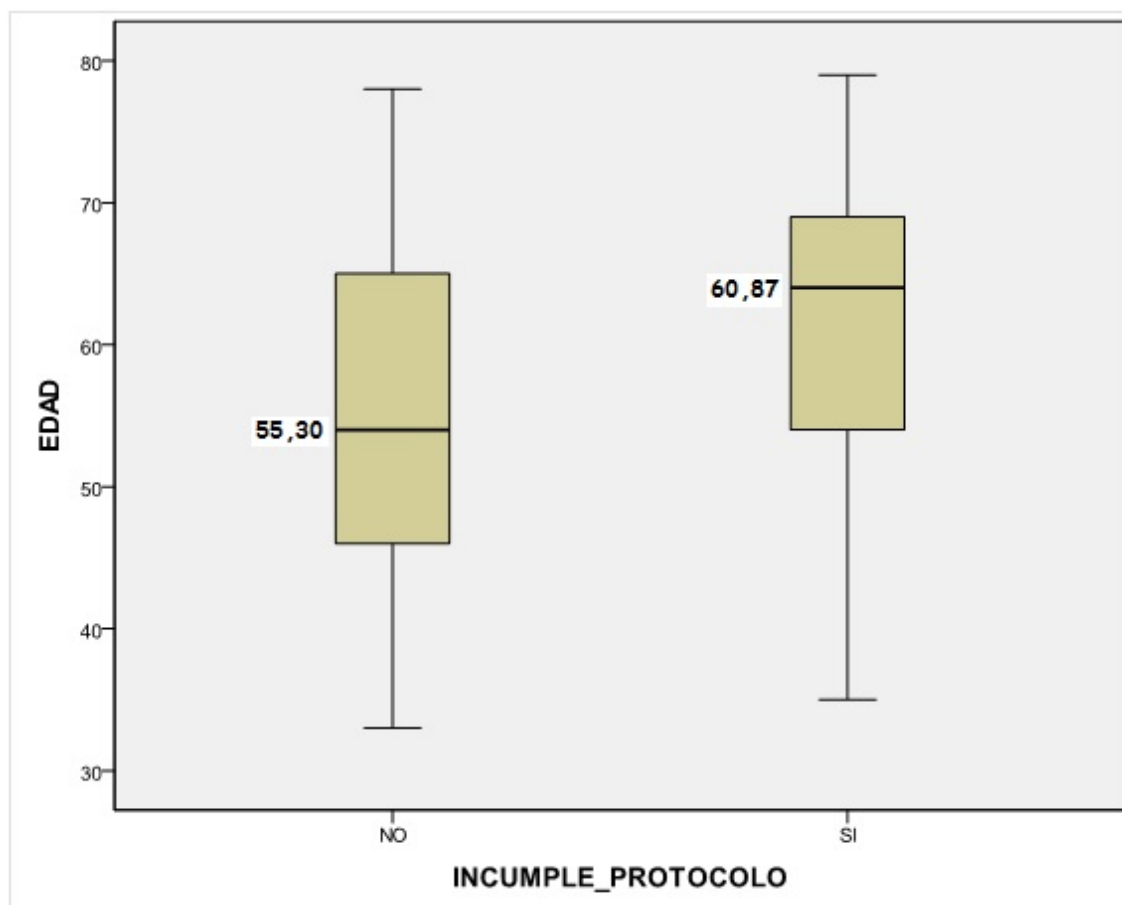
De las variables preoperatorias a estudio, sólo la edad de los pacientes se relacionó con el fracaso del protocolo de FT ( $r$  de Pearson = 0,229;  $p < 0,005$ ), y al estratificarse según el valor de la mediana, los mayores de 57 años se asociaron con el incumplimiento del protocolo de FT (RR = 1,79; OR = 3,48;  $p < 0,001$ ), el resto no mostraron relación con el incumplimiento de dicho protocolo (ver **Tabla 24**).

Tabla 24: Variables preoperatorias para el estudio univariante de los factores asociados al incumplimiento del protocolo de FT.

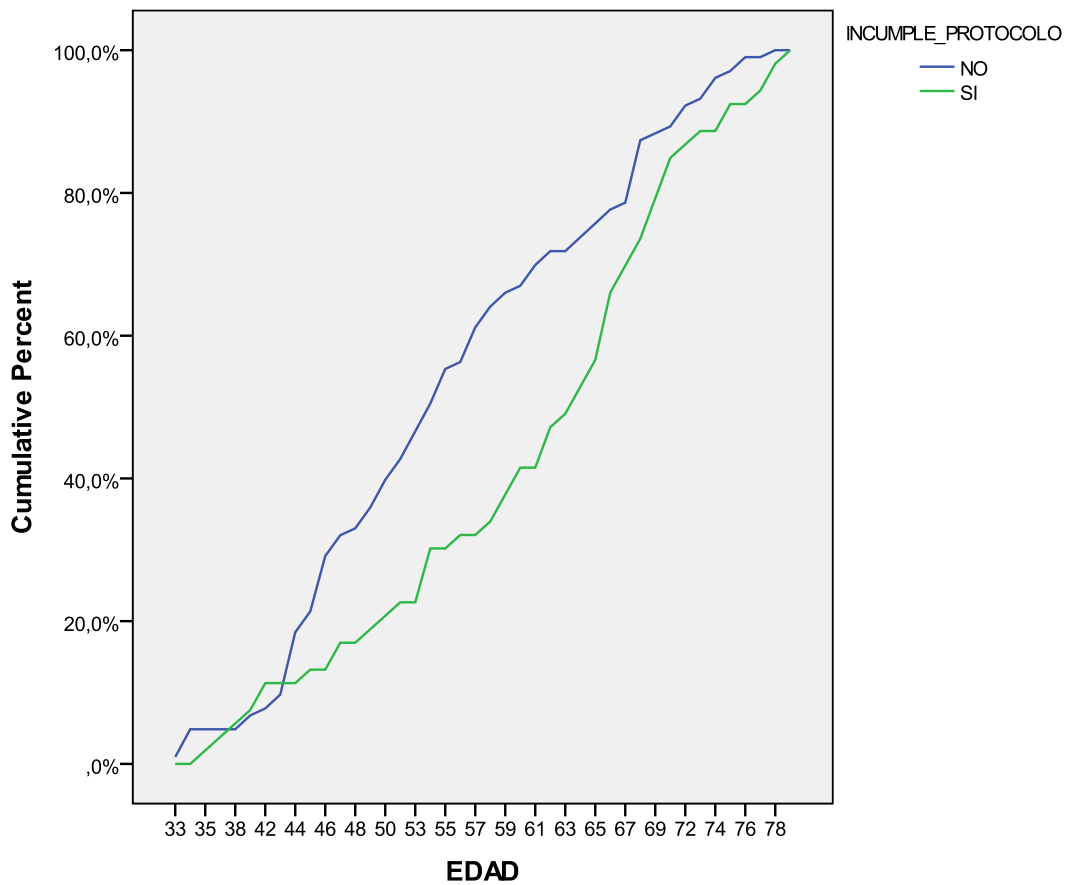
VARIABLES	INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE FT		p
	NO (103)	SI (53)	
<b>EDAD (años) Media ± DE, Mediana (rango)</b>	55,30 ± 11,20, 54 (33-78)	60,87 ± 11,47, 64 (35-79)	<b>0,004</b>
<b>EDAD (mediana) &gt; 57 años</b>			<b>&lt;0,001</b>
NO	64 (62,14)	17 (32,08)	
SI	39 (37,86)	36 (67,92)	
<b>INTERVALOS EDAD (años)</b>			0,063
<40	7 (6,80)	4 (7,55)	
40-55	45 (43,69)	12 (22,64)	
55-70	39 (37,86)	26 (49,06)	
>70	12 (11,65)	11 (20,75)	
<b>SEXO</b>			0,582
MUJER	97 (94,17)	51 (96,23)	
VARÓN	6 (5,83)	2 (3,77)	
<b>COMORBILIDAD</b>			0,924
NO	63 (61,17)	32 (60,38)	
SI	40 (38,83)	21 (39,62)	
<b>ESTUDIO PREANESTÉSICO (ASA)</b>			0,294
I	7 (6,80)	1 (1,89)	
II	76 (73,79)	38 (71,70)	
III	20 (19,42)	14 (26,41)	
<b>ORIGEN DE LA NEOPLASIA</b>			0,251
OVARIO-TROMPA-SEROSO	74 (71,84)	39 (73,58)	
COLON	9 (8,74)	4 (7,55)	
APÉNDICE	12 (11,65)	6 (11,32)	
SARCOMA	5 (4,85)	0 (0)	
MESOTELIOMA	0 (0)	2 (3,77)	
OTROS	3 (2,91)	2 (3,77)	
<b>CIRUGÍAS PREVIAS DE LA ENFERMEDAD ONCOLÓGICA</b>			0,257
NO	39 (37,86)	28 (52,83)	
1	47 (45,63)	18 (33,96)	
2	13 (12,62)	4 (7,55)	
>2	4 (3,88)	3 (5,66)	
<b>QUIMIOTERAPIA PREVIA</b>			0,366
NO	26 (25,24)	17 (32,08)	
SI	77 (74,76)	36 (67,92)	
<b>TIPO DE CIRUGÍA DESDE EL PUNTO DE VISTA ONCOLÓGICO</b>			0,336
PRIMARIA	16 (15,53)	9 (16,98)	
TRAS QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA	38 (36,89)	26 (49,06)	
RESCATE	14 (13,59)	7 (13,21)	
RECURRENCIA	35 (33,98)	11 (20,75)	

**1. Edad:** tras el análisis de la edad según el incumplimiento del protocolo de FT, se obtuvo diferencias significativas ( $p = 0,004$ ) con una media de edad de 55,30 años y una desviación estándar de 11,20 en el grupo de pacientes que cumplieron el protocolo, mientras que la edad media de los que no cumplieron fue de 60,87 años con una desviación estándar de 11,47. En la **Figura 41** se representa la comparación de las medias con su desviación estándar de ambos grupos, y en la **Figura 42** la comparación de las curvas del porcentaje acumulado de la edad según el cumplimiento del protocolo.

**Figura 41:** Distribución de la edad y su media según incumplimiento del protocolo de FT.



**Figura 42: Comparación de curvas del porcentaje acumulado de la edad según el cumplimiento del protocolo de FT.**



### 5.3.1.2. Variables intraoperatorias

En relación a las variables intraoperatorias, se relacionó con el incumplimiento del protocolo de FT la carga tumoral cuantificada con el PCI ( $r$  de Pearson = 0,220;  $p < 0,05$ ). Al clasificar a los pacientes según el valor de la mediana, PCI de 8, los de mayor puntuación se relacionaron con el incumplimiento (RR = 1,40; OR = 1,97;  $p < 0,05$ ) y al estratificar en intervalos de valores de PCI, el grupo con mayor de 20 presentó el mayor porcentaje de incumplimiento (RR = 1,59; OR = 1,71;  $p < 0,05$ ).

Dentro de los procedimientos quirúrgicos, la realización de una anastomosis digestiva (RR = 2,56; OR = 4,46;  $p < 0,005$ ), la resección del peritoneo diafragmático (RR = 2,26; OR = 3,14;  $p < 0,005$ ) y la cirugía sobre el compartimento supramesocólico



(RR = 1,69; OR = 2,82;  $p < 0,005$ ) se asociaron con el incumplimiento del protocolo de FT.

Respecto a la resección del número de áreas peritoneales, ésta también se relacionó con el incumplimiento del protocolo ( $r$  de Pearson = 0,242;  $p < 0,005$ ), y al estratificar a los pacientes, en aquellos en los que fue precisa la realización de 3 áreas o más (valor de la mediana) también se asociaron con el incumplimiento del protocolo (RR = 1,52; OR = 1,98;  $p < 0,05$ ).

Al analizar el tiempo operatorio, éste se relacionó con el incumplimiento del protocolo ( $r$  de Pearson = 0,229;  $p < 0,005$ ). Aquellos con un tiempo operatorio  $> 300$  minutos presentaron una tasa de incumplimiento mayor que los demás (RR = 1,80; OR = 3,07;  $p < 0,005$ ).

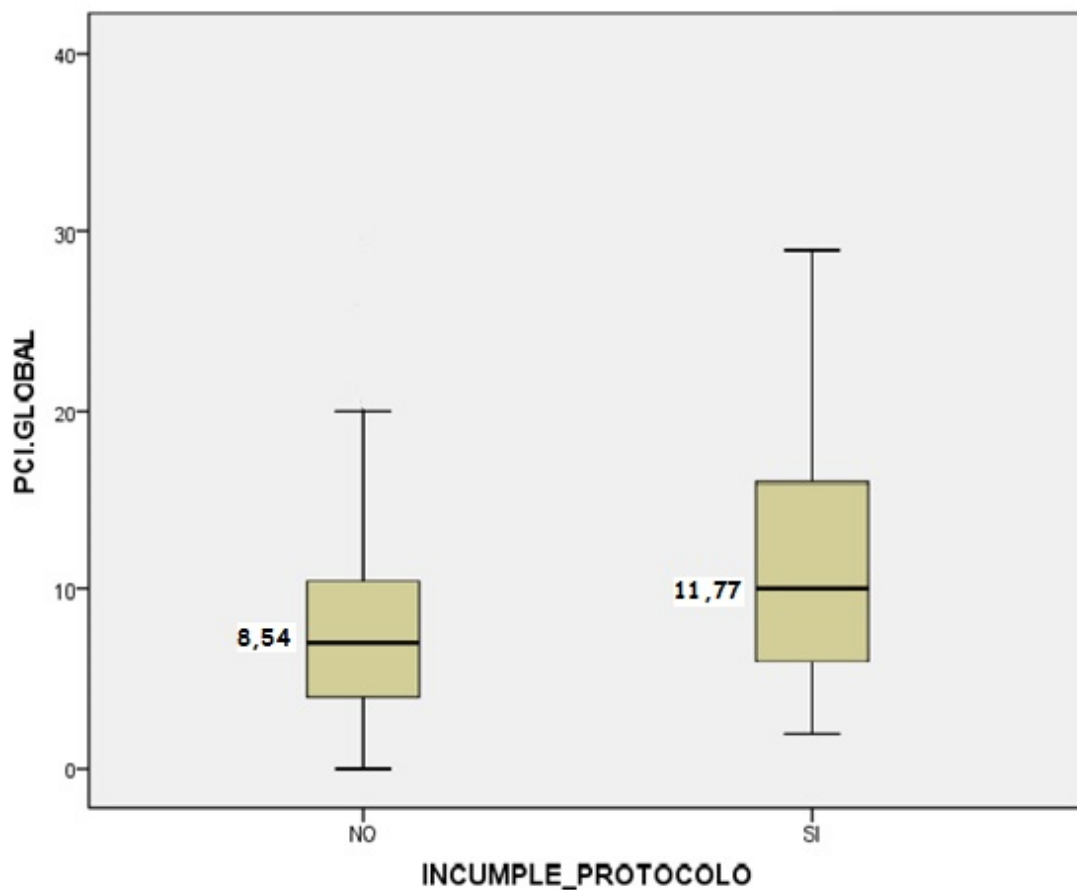
Finalmente, la transfusión de hemoderivados se relacionó con la no consecución del protocolo (RR = 1,64; OR = 2,30;  $p < 0,05$ ), y en cuanto a la transfusión de concentrados de hematías, más de 2 concentrados, también se acompañó de mayor número de incumplimientos del protocolo (RR = 2,78; OR = 3,18;  $p < 0,05$ ). El resto de los resultados se exponen en la **Tabla 25**.

**Tabla 25: Variables intraoperatorias para el estudio univariante de los factores asociados al incumplimiento del protocolo de FT.**

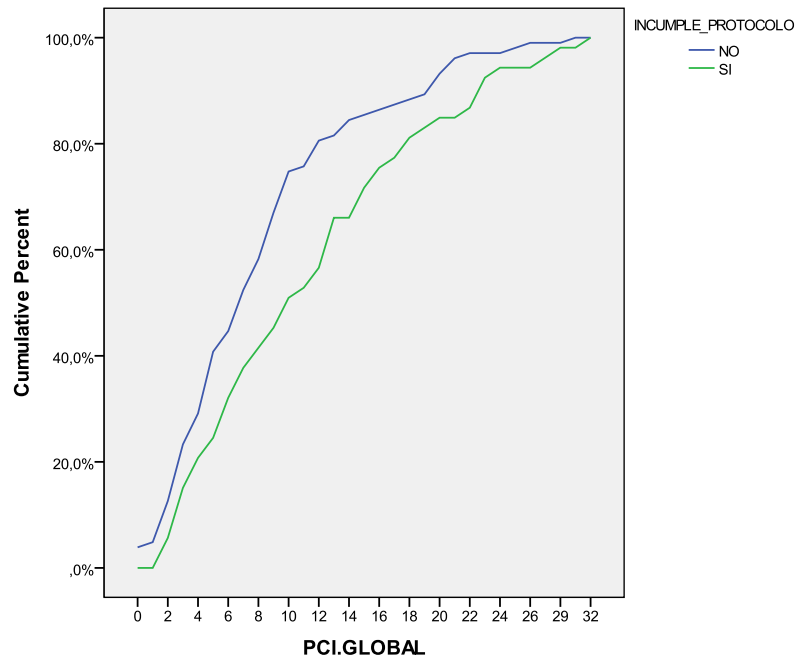
VARIABLES	INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE FT		p
	NO (103)	SI (53)	
PCI Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	8,54 $\pm$ 6,36, 7 (0-30)	11,77 $\pm$ 7,68, 10 (2-32)	<u>0,010</u>
PCI (mediana) > 8			<u>0,047</u>
NO	60 (58,25)	22 (41,51)	
SI	43 (41,75)	31 (58,49)	
PCI INTERVALOS			<u>0,032</u>
<10	69 (66,99)	24 (45,28)	
10-20	23 (22,33)	20 (37,74)	
>20	11 (10,68)	9 (16,98)	
ANASTOMOSIS DIGESTIVA			<u>&lt;0,001</u>
NO	81 (78,64)	24 (45,28)	
SI	22 (21,36)	29 (54,72)	
CIRUGÍA SOBRE EL COMPARTIMENTO SUPRAMESOCÓLICO			<u>0,003</u>
NO	65 (63,11)	20 (37,74)	
SI	38 (36,89)	33 (62,26)	
PERITONECTOMÍA DIAFRAGMÁTICA			<u>0,002</u>
NO	84 (81,55)	31 (58,49)	
SI	19 (18,45)	22 (41,51)	
URINARIO			0,829
NO	98 (95,15)	50 (94,34)	
SI	5 (4,85)	3 (5,66)	
LINFADENECTOMÍA			0,618
NO	85 (82,52)	42 (79,25)	
SI	18 (17,47)	11 (20,75)	
ÁREAS PERITONEALES RESECADAS Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	2,83 $\pm$ 2,07, 3 (0-13)	4,13 $\pm$ 3,13, 3 (0-13)	<u>0,008</u>
ÁREAS PERITONEALES RESECADAS (mediana) > 3			<u>0,048</u>
NO	71 (68,93)	28 (52,83)	
SI	32 (31,07)	25 (47,17)	
GRADO DE CITORREDUCCIÓN			0,105
CC-0	93 (90,29)	43 (81,13)	
CC-1	10 (9,71)	10 (18,87)	
FÁRMACO HIPEC			0,548
PACLITAXEL	56 (54,36)	30 (56,60)	
CISPLATINO	22 (21,36)	12 (22,64)	
MITOMICINA-C	21 (20,39)	11 (20,75)	
DOXORRUBICINA	4 (3,88)	0 (0)	
TIEMPO OPERATORIO (min) Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	305,49 $\pm$ 7,28, 300 (140-630)	352,26 $\pm$ 08,09, 360 (140-610)	<u>0,004</u>
TIEMPO OPERATORIO (mediana) > 300			<u>0,001</u>
NO	67 (65,05)	20 (37,74)	
SI	36 (34,95)	33 (62,26)	
TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS			<u>0,015</u>
NO	71 (68,93)	26 (49,06)	
SI	32 (31,07)	27 (50,94)	
CONCENTRADOS DE HEMATÍES			<u>0,022</u>
<=2	96 (93,20)	43 (81,13)	
>2	7 (6,80)	10 (18,87)	

1. **PCI:** tras el análisis del PCI se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,010$ ), con una media de PCI de 8,54 y una desviación estándar de 6,36 en el grupo de pacientes que cumplieron el protocolo, mientras que el PCI medio de los que no cumplieron el protocolo fue de 11,77 con una desviación estándar de 7,68. En la **Figura 43** se representa la comparación de las medias con su desviación estándar de ambos grupos, y en la **Figura 44** la comparación de las curvas del porcentaje acumulado de PCI según el cumplimiento del protocolo.

**Figura 43:** Distribución del valor del PCI y su media según el incumplimiento del protocolo de FT.

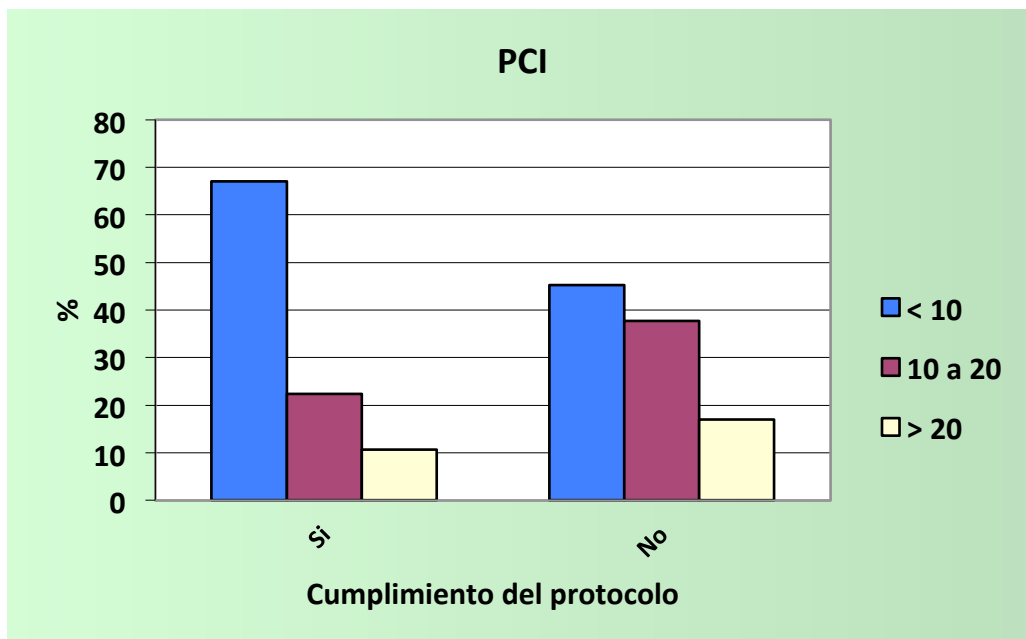


**Figura 44: Comparación curvas de porcentaje acumulado de PCI según cumplimiento del protocolo de FT.**



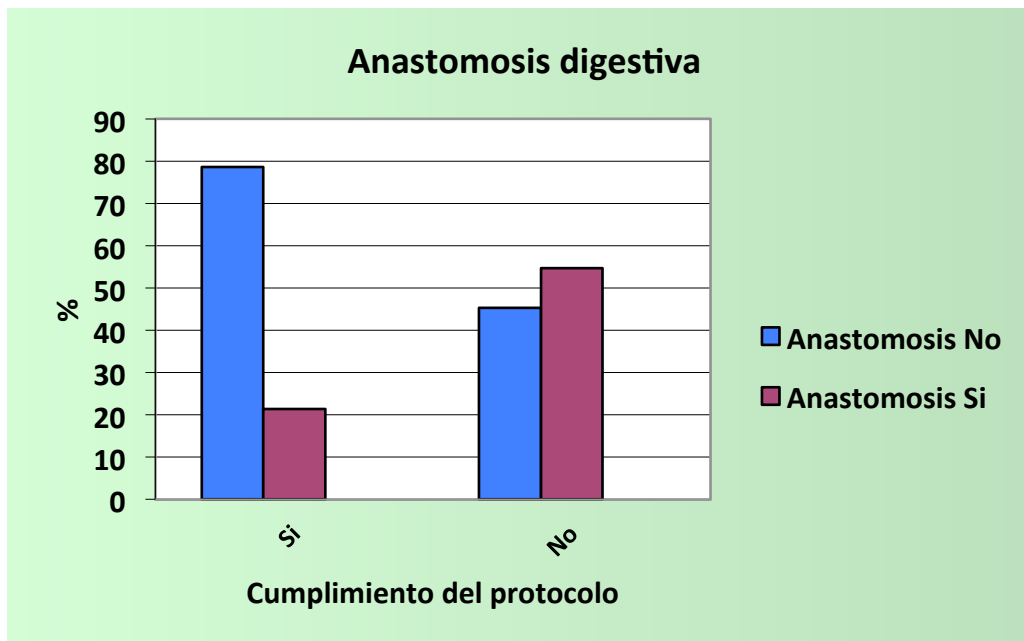
Respecto al PCI se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,032$ ), en el grupo que cumplieron el protocolo un 66,99% tuvieron un PCI menor de 10, el 22,33% entre 10 y 20 y el 10,68% mayor de 20, mientras que en el grupo donde se incumplió el protocolo un 45,28% tuvo un PCI menor de 10, el 37,74% entre 10 y 20 y el 16,98% mayor de 20 (Figura 45).

**Figura 45: Comparación de los intervalos de PCI según cumplimiento del protocolo de FT (%).**



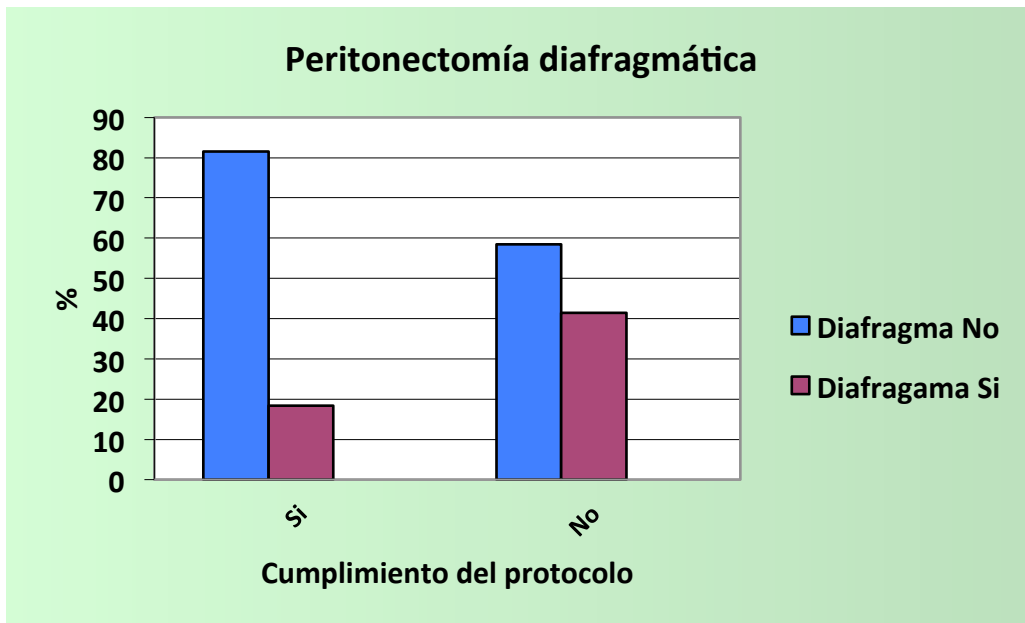
2. **Anastomosis digestiva:** se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,000$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 78,64% no tuvieron anastomosis y el 21,36% si, mientras que en el grupo donde se incumplió el protocolo un 45,28% no tuvieron anastomosis y el 54,72% si (ver **Figura 46**).

**Figura 46:** Comparación de la realización de anastomosis según cumplimiento del protocolo de FT (%).



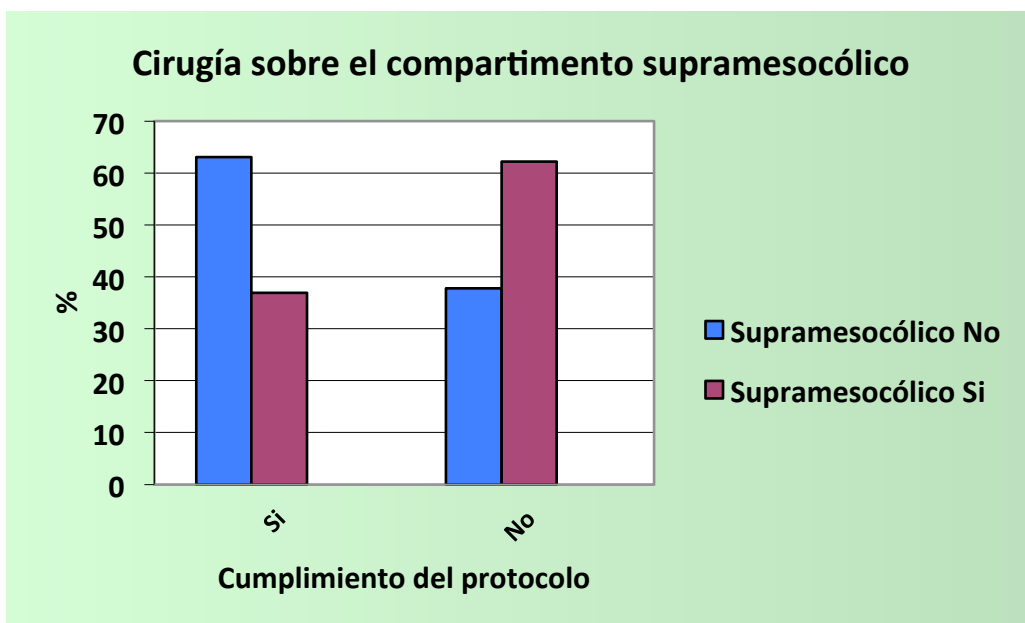
3. **Peritonectomía diafragmática:** se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,002$ ), en el grupo que cumplieron el protocolo un 81,55% no tuvieron peritonectomía diafragmática y el 18,45% si, mientras que en el grupo donde se incumplió el protocolo un 58,49% no tienen peritonectomía diafragmática y el 41,51% si (ver **Figura 47**).

Figura 47: Comparación de la peritonectomía diafragmática según cumplimiento del protocolo de FT (%).



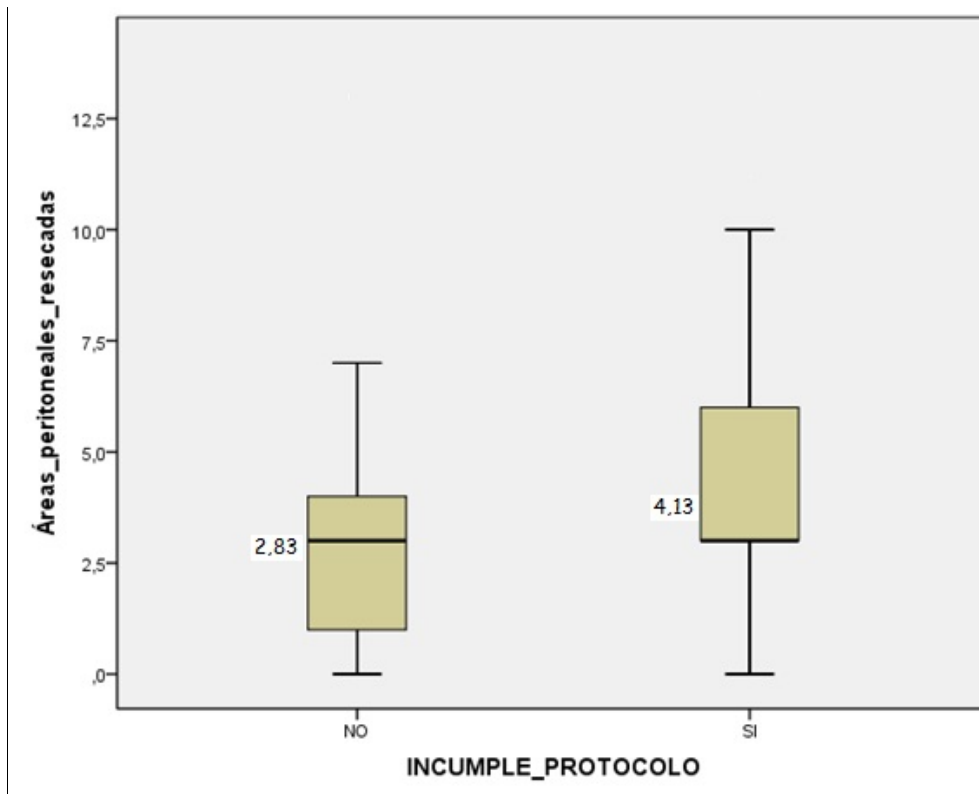
4. *Cirugía sobre el compartimento supramesocólico:* respecto a la cirugía sobre el compartimento supramesocólico se obtuvieron diferencias significativas ( $p=0,003$ ), en el grupo que cumplió el protocolo en un 63,11% no se realizó cirugía en dicho compartimento y el 36,89% si, mientras que en el grupo que incumplió el protocolo en un 37,74% no se realizó cirugía sobre el compartimento supramesocólico y en el 62,26% si (ver la **Figura 48**).

Figura 48: Comparación cirugía compartimento supramesocólico según cumplimiento del protocolo de FT (%).

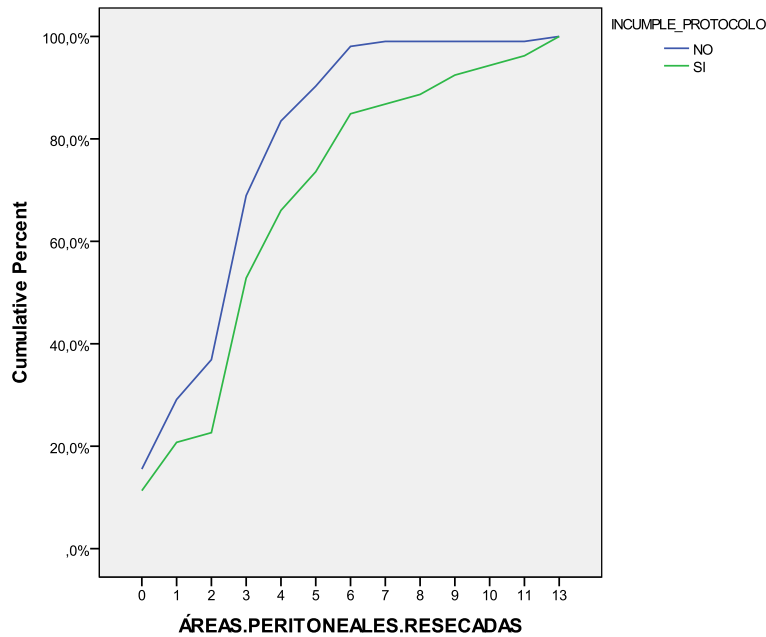


5. *Áreas peritoneales reseca*das: tras el análisis del número de áreas peritoneales resecadas según el incumplimiento del protocolo de FT, se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,008$ ), con una media de áreas peritoneales resecadas de 2,83 y una desviación estándar de 2,07 en el grupo de pacientes que cumplieron el protocolo, mientras que el número de áreas medio de los que no cumplieron el protocolo fue de 4,13 y una desviación estándar de 3,13. En la **Figura 49** se representa la comparación de las medias con su desviación estándar de ambos grupos y en la **Figura 50** la comparación de las curvas del porcentaje acumulado del número de áreas peritoneales resecadas según el cumplimiento del protocolo.

**Figura 49:** Distribución del número de áreas peritoneales resecadas y su media según el incumplimiento del protocolo de FT.

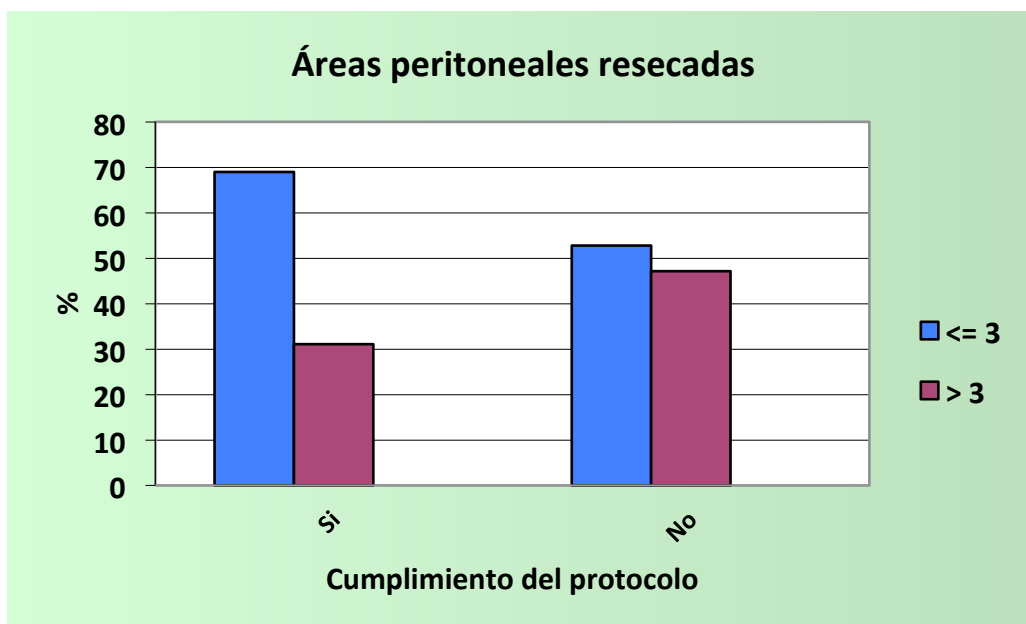


**Figura 50: Comparación curvas de porcentaje acumulado del número de áreas peritoneales resecaadas según cumplimiento del protocolo de FT.**



En el análisis según número de áreas peritoneales resecaadas clasificadas en 2 grupos según el valor de la mediana, se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,048$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 68,93% tuvieron 3 o menos áreas resecaadas y el 31,07% más de 3, mientras que en el grupo que incumplió el protocolo en un 52,83% se resecaron 3 o menos áreas y en el restante 47,17% más de 3 (ver **Figura 51**).

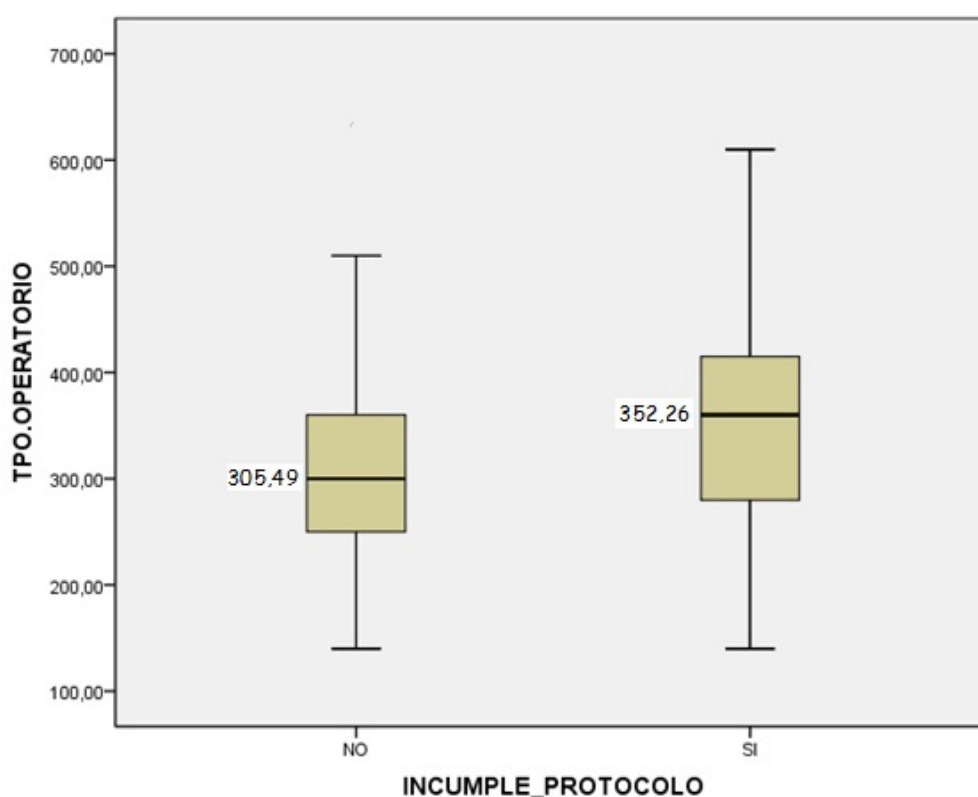
**Figura 516: Comparación del intervalo del número áreas peritoneales resecaadas según cumplimiento del protocolo de FT (%).**





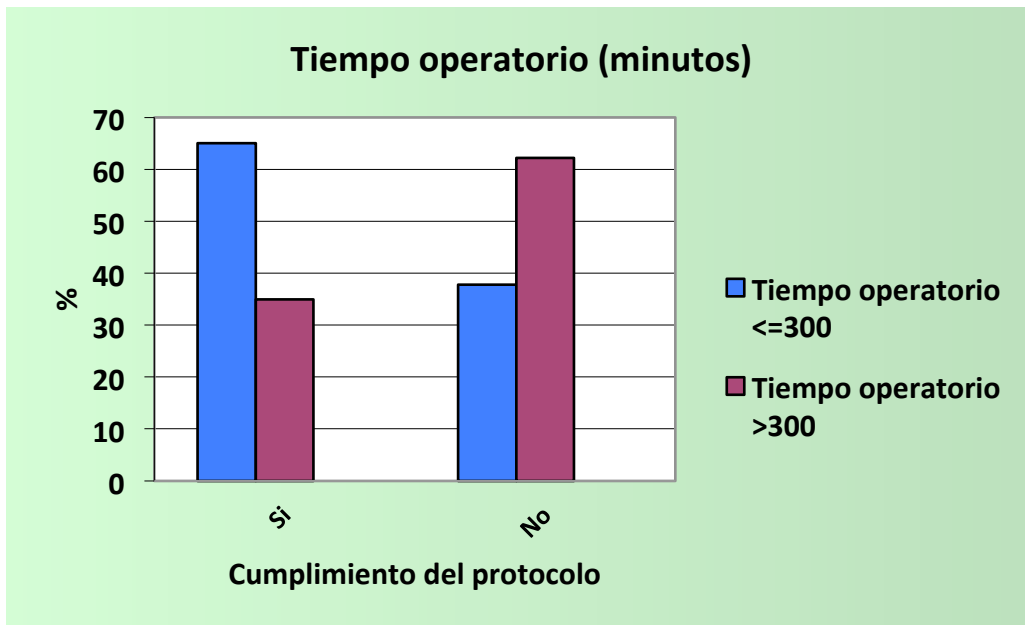
**6. Tiempo operatorio:** respecto al tiempo operatorio se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,004$ ), con una media de tiempo operatorio de 305,49 minutos y una desviación estándar de 87,28 en el grupo de pacientes que cumplieron el protocolo, mientras que el tiempo operatorio medio de los que no lo cumplieron fue de 352,26 minutos y una desviación estándar de 108,09. En la **Figura 52** se representa la comparación de las medias con su desviación estándar de ambos grupos.

**Figura 527: Distribución del tiempo operatorio y su media según el cumplimiento del protocolo de FT.**



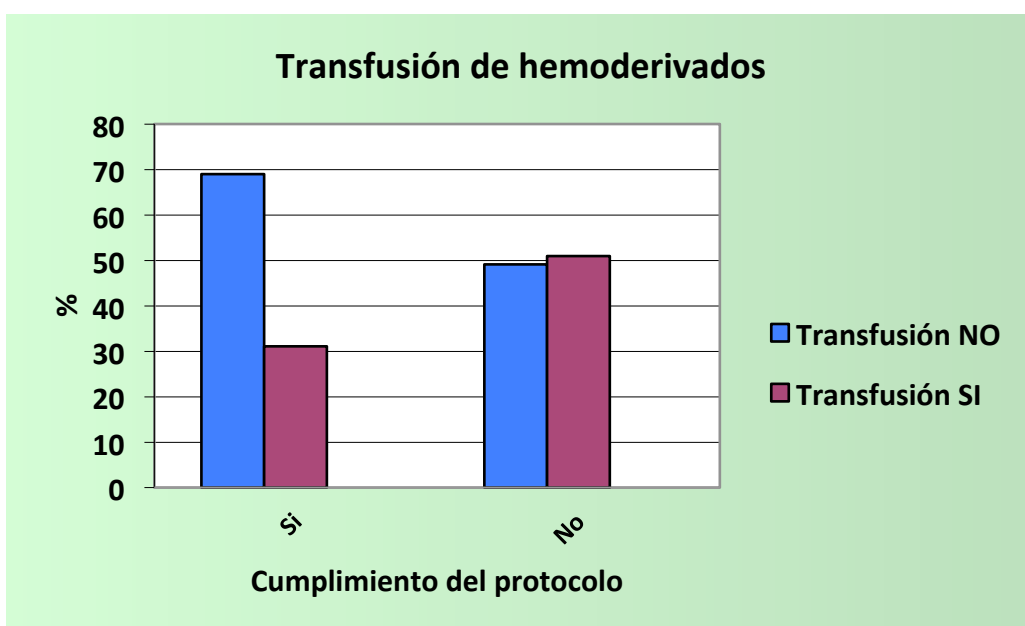
Además en el análisis según la mediana del tiempo operatorio, se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,001$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 65,05% tuvo un tiempo operatorio menor o igual a 300 minutos y el 34,95% una duración mayor a 300 minutos, mientras que en el grupo donde se incumplió el protocolo un 37,74% tuvo una duración menor o igual a 300 minutos y el 62,26% mayor a 300 minutos (ver la **Figura 53**).

Figura 53: Comparación del intervalo de tiempo operatorio según cumplimiento del protocolo de FT (%).



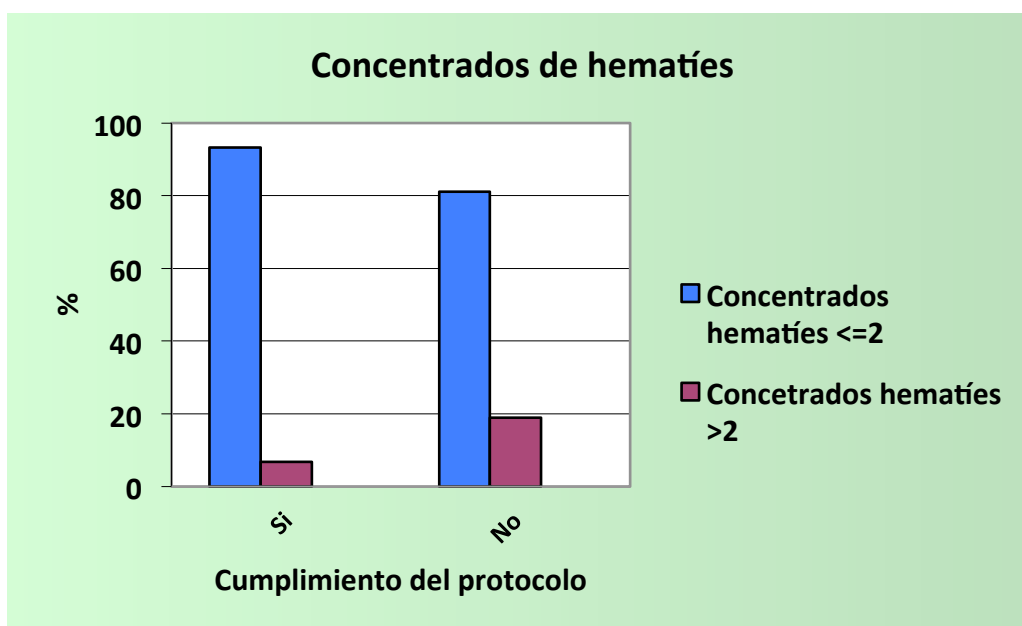
7. *Transfusión de hemoderivados:* en el análisis según la transfusión se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,015$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 68,93% no fue transfundido con hemoderivados y el 31,07% si, mientras que en el grupo que incumplió el protocolo un 49,06% no fueron transfundidos y el 50,94% si (ver la **Figura 54**).

Figura 54: Comparación de la transfusión de hemoderivados según cumplimiento del protocolo de FT (%).



En relación al análisis según la transfusión de concentrados de hematíes también obtuvo diferencias significativas ( $p = 0,022$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 93,20% se les administró 2 o menos concentrados de hematíes y el 6,80% más de 2, mientras que en el grupo que lo incumplió un 81,13% se les administró 2 o menos y el 18,87% más de 2 (ver la **Figura 55**).

**Figura 55: Comparación administración de concentrados de hematíes según cumplimiento del protocolo de FT (%).**



### 5.3.1.3. Variables postoperatorias

Los factores asociados al incumplimiento del protocolo de FT durante el postoperatorio fueron la estancia en Reanimación superior a 1 día (RR = 5,17; OR = 5,9;  $p < 0,005$ ) y el inicio a la tolerancia oral (r de Pearson = 0,268;  $p < 0,05$ ), particularmente a partir del tercer día tras la cirugía (RR = 3,68; OR = 4,69;  $p < 0,005$ ).

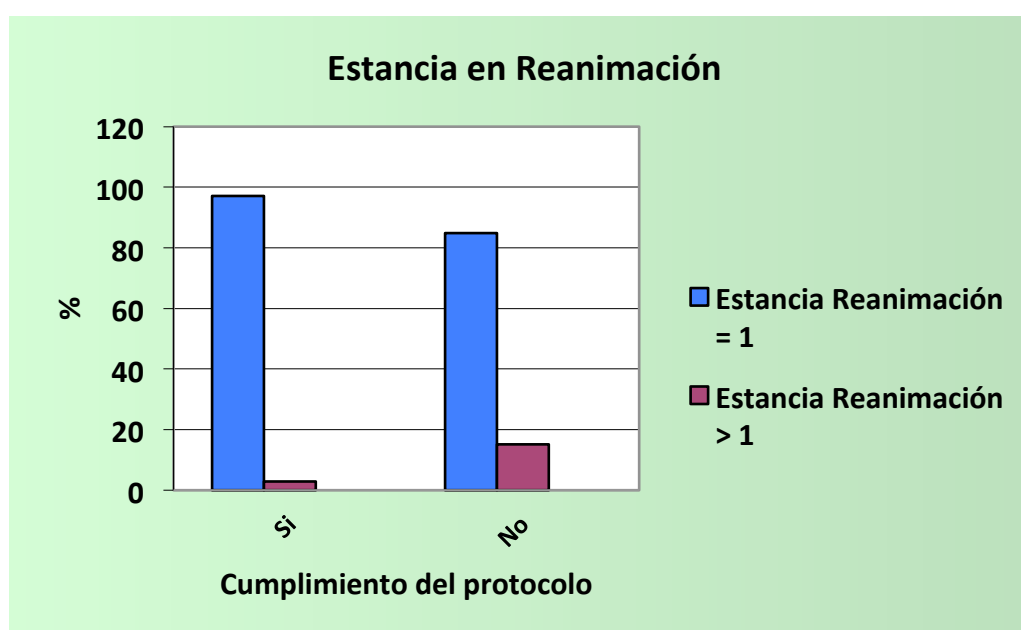
Como es lógico, la aparición de complicaciones postoperatorias fue un factor asociado al incumplimiento de nuestro protocolo (RR = 5,91; OR = 9,00;  $p < 0,001$ ). El resto de los datos se exponen en la **Tabla 26**.

Tabla 26: Variables del postoperatorio en el estudio univariante de los factores asociados al incumplimiento del protocolo FT.

VARIABLES	INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE FT		p
	NO (103)	SI (53)	
ESTANCIA EN REANIMACIÓN (días) Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	1,08 $\pm$ 0,61, 1 (1-7)	1,32 $\pm$ 0,94, 1 (1-6)	0,090
ESTANCIA EN REANIMACIÓN (mediana) > 1			<b>0,005</b>
NO	100 (97,09)	45 (84,91)	
SI	3 (2,91)	8 (15,09)	
INICIO DE LA TOLERANCIA ORAL (días) Media $\pm$ DE, Mediana (rango)	1,83 $\pm$ 0,55, 2 (1-3)	2,68 $\pm$ 2,40, 2 (1-18)	<b>0,013</b>
INICIO DE LA TOLERANCIA ORAL (mediana) > 2			<b>0,001</b>
NO	95 (92,23)	38 (71,70)	
SI	8 (7,77)	15 (28,30)	
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS			<b>&lt;0,001</b>
NO	96 (93,20)	32 (60,38)	
SI	7 (6,80)	21 (39,62)	

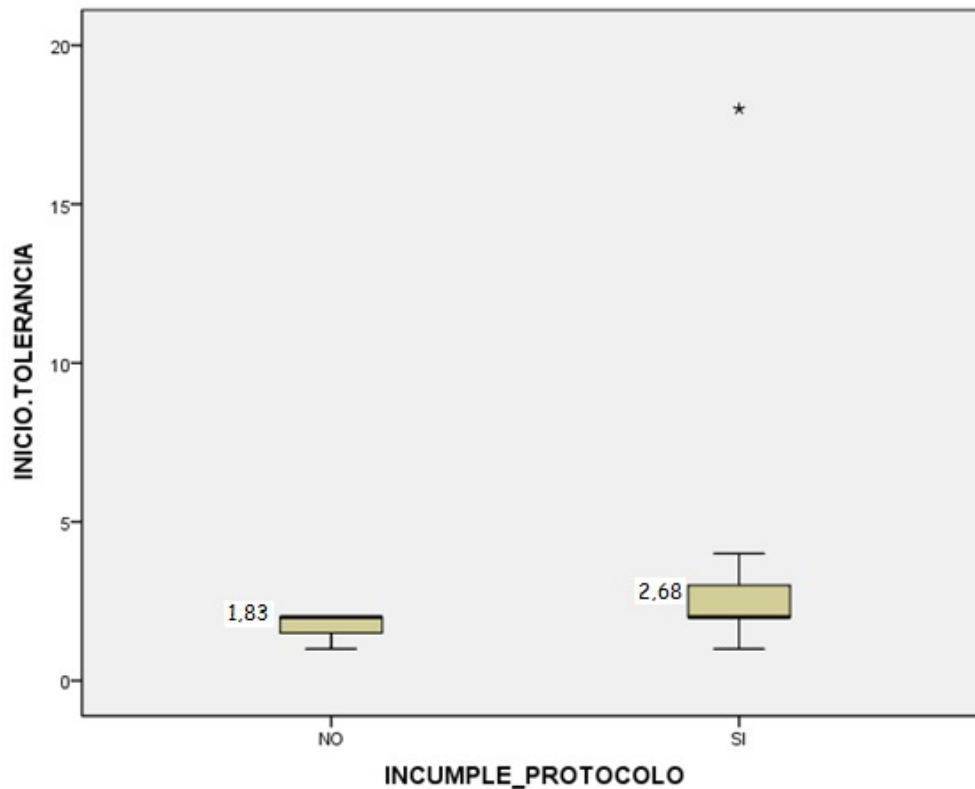
**1. Estancia en Reanimación:** en el análisis según la estancia en Reanimación se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,000$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 97,09% tuvo una estancia en Reanimación de 1 día y el 2,91% más de 1, mientras que en el grupo que incumplió el protocolo un 84,91% estuvieron 1 día en Reanimación y el 15,09% más de 1 (ver la **Figura 56**).

Figura 56: Comparación de la estancia en Reanimación según cumplimiento del protocolo de FT (%).



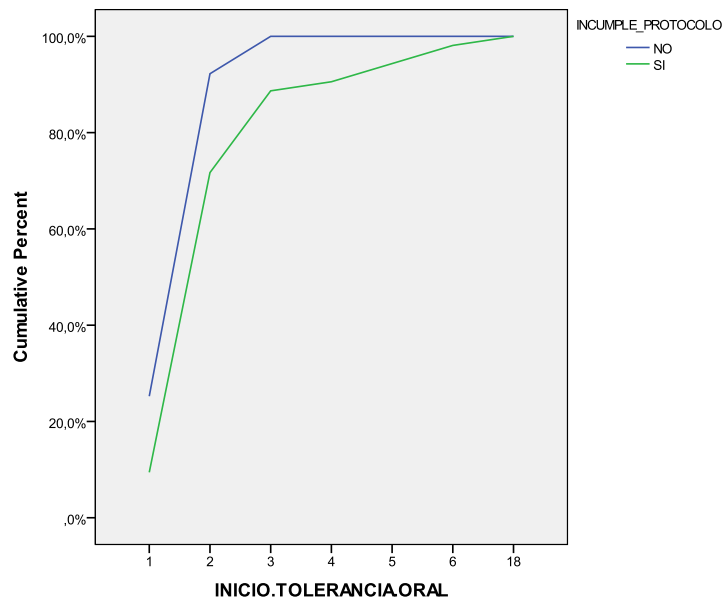
**2. Inicio de la tolerancia oral:** tras el análisis del inicio de tolerancia a la ingesta oral según el incumplimiento del protocolo de FT, se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,013$ ), con una media de inicio a la tolerancia de 1,83 días y una desviación estándar de 0,55 en el grupo de pacientes que cumplieron el protocolo, mientras que el inicio de tolerancia medio de los que no cumplieron el protocolo fue de 2,68 días con una desviación estándar de 2,40. En la **Figura 57** se representa la comparación de las medias con su desviación estándar de ambos grupos y en la **Figura 58** la comparación de las curvas del porcentaje acumulado del inicio de la tolerancia oral según el cumplimiento del protocolo.

**Figura 57: Distribución del inicio de la tolerancia oral y su media según incumplimiento del protocolo de FT.**



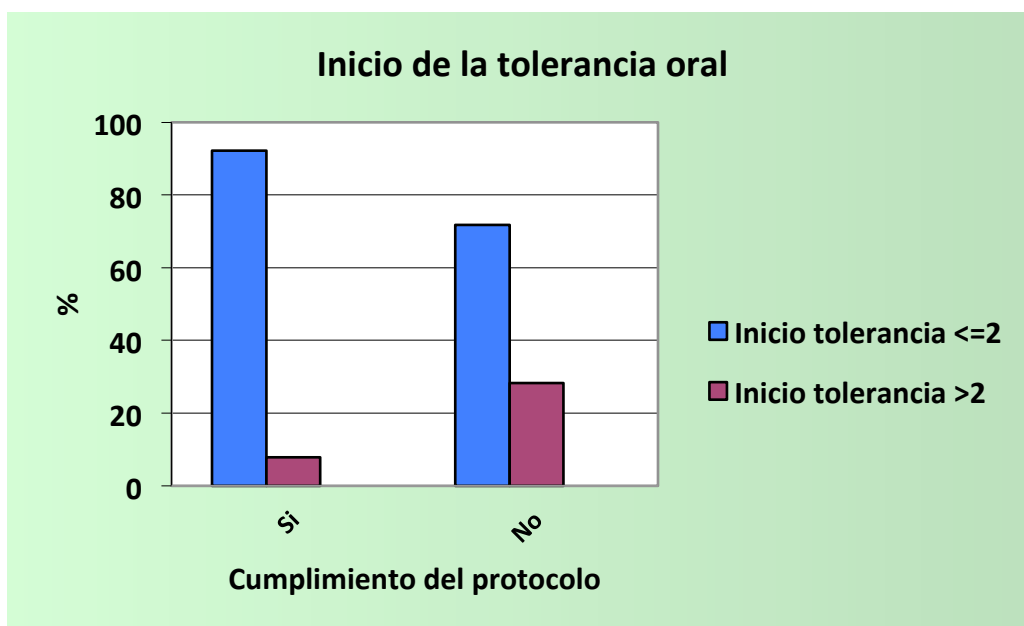
\*Paciente con íleo prolongado.

**Figura 58: Comparación curvas de porcentaje acumulado de inicio de la tolerancia oral según cumplimiento del protocolo de FT.**



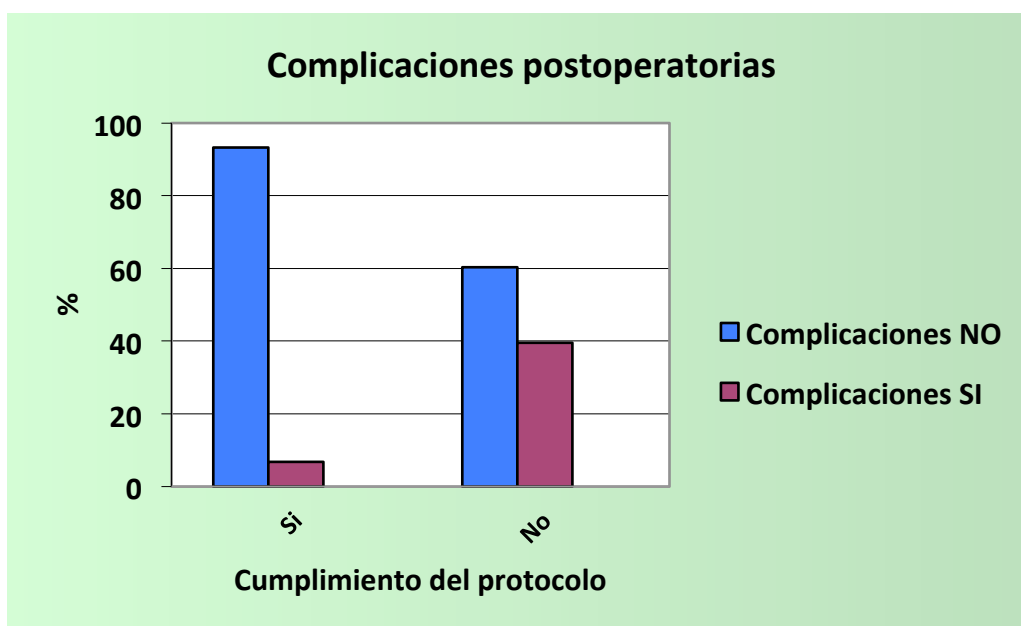
En el análisis según el inicio de la tolerancia oral por intervalos se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,001$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 92,23% inició la tolerancia en 2 o menos días y el 7,77% al tercer día o más, mientras que en el grupo donde se incumplió el protocolo un 71,70% en 2 o menos días y el 28,30% al tercer día o más (ver la **Figura 59**).

**Figura 59: Comparación del inicio de la tolerancia oral según el cumplimiento del protocolo de FT (%).**



**3. Complicaciones postoperatorias:** en el análisis según las complicaciones postoperatorias se obtuvieron diferencias significativas ( $p = 0,000$ ), en el grupo que cumplió el protocolo un 93,20% no presentaron complicaciones en el postoperatorio y el 6,80% si, mientras que en el grupo donde se incumplió el protocolo un 60,38% no presentaron complicaciones y el 39,62% si (ver la **Figura 60**).

**Figura 60:** Comparación de las complicaciones postoperatorias según el cumplimiento del protocolo de FT (%).



### 5.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LOS FACTORES ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK”

Tras el análisis multivariante (**Tabla 27**) de los factores que se relacionaron en el análisis univariante con el incumplimiento del protocolo de FT, podemos observar como la edad mayor de 57 años (OR = 3,159, IC 95%: 1,286-7,758,  $p < 0,05$ ), la necesidad de realizar una anastomosis digestiva (OR = 3,834, IC 95%: 1,562-9,414,  $p < 0,005$ ) y la presencia de al menos una complicación en el postoperatorio (OR = 18,704, IC 95%: 6,888-50,790,  $p < 0,001$ ) fueron las variables que, de forma independiente se relacionaron con el incumplimiento del protocolo de FT.

Tabla 278: Análisis multivariante de los factores relacionados con el fracaso del protocolo de FT.

VARIABLES	ODDS RATIO	ERROR ESTÁNDAR	IC 95%	p
<b>EDAD &gt; 57 años</b>				0,012
NO	1	-	-	
SI	3,159	0,458	1,286-7,758	
<b>ANASTOMOSIS DIGESTIVA</b>				0,003
NO	1	-	-	
SI	3,834	0,457	1,562-9,414	
<b>MORBILIDAD POSTOPERATORIA</b>				<0,001
NO	1	-	-	
SI	18,704	0,510	6,888-50,790	



**6. DISCUSIÓN**



## **6.1. REFERENTE A LA MORBILIDAD DE LA CITORREDUCCIÓN E HIPEC**



Uno de los aspectos más importantes que se tienen en cuenta en la evaluación de una terapéutica oncológica novedosa es la tasa de complicaciones asociadas a la misma, así como la mortalidad derivada de su aplicación.

### **6.1.1. TASAS DE MORBIMORTALIDAD**

**1. Morbimortalidad global:** la realización de procedimientos de citorreducción con peritonectomía e HIPEC en la CP de diferentes orígenes presenta globalmente una tasa de morbilidad entre el 10 y 52%, con una tasa de mortalidad relacionada con el procedimiento del 0 al 10%<sup>143,194-197,380-386</sup>. La tasa de complicaciones grado I varía según las series del 6 al 70%, las de grado II del 3 al 50%, las de grado III entre el 0 y el 40% y la morbilidad grado IV varía del 0 a 15%. En nuestra serie, la morbilidad fue del 25,64% dentro del rango general comunicado en la literatura. Las complicaciones grado I, II, III y IV se situaron en cifras similares a las descritas en la literatura, aunque en el rango inferior, con tasas del 1,28%, 12,82%, 7,05% y 4,49% respectivamente y con una tasa de mortalidad del 0,64% relacionada con el procedimiento.

**2. Morbimortalidad específica de la HIPEC:** a las complicaciones derivadas del propio procedimiento quirúrgico, debemos añadir la toxicidad sistémica secundaria a la utilización de HIPEC, excluyendo la anemia que se relaciona fundamentalmente con la agresión quirúrgica. Ésta se sitúa entre el 4 al 27%, especialmente en los grupos que utilizan derivados del platino como citostático<sup>195-197,380,381,387</sup>. En el estudio de Raspagliesi F *et al.*<sup>195</sup>, un 17% de los 40 pacientes incluidos en el estudio desarrollaron toxicidad sistémica, a expensas de toxicidad hematológica grado II (3 pacientes), toxicidad renal (2 pacientes) y toxicidad gastrointestinal (2 pacientes). El trabajo de Bae JH *et al.*<sup>196</sup> puso de manifiesto la presencia de trombocitopenia hasta en 12 de los 45 pacientes del grupo HIPEC-carboplatino, complicación que se resolvía espontáneamente en las primeras 2 semanas del postoperatorio. En el mismo trabajo, se resalta la ausencia de complicaciones hematológicas en el grupo de 22 pacientes tratados con paclitaxel.

**3. Tipos y frecuencias de las complicaciones:** entre las complicaciones descritas en la literatura más frecuentemente asociadas a la citorreducción quirúrgica e HIPEC en

CP se encuentran: el íleo paralítico postoperatorio<sup>373,388,389</sup>, la dehiscencia anastomótica<sup>380</sup>, la hemorrágica<sup>390,391</sup>, las complicaciones infecciosas<sup>392,393</sup>, la toxicidad derivada del citostático utilizado en la HIPEC<sup>195-197,387</sup> y el derrame pleural<sup>381,394</sup>. En nuestra serie, el íleo paralítico fue la complicación más frecuentemente detectada, en 10 pacientes (6,41%), seguida del absceso intraabdominal en 9 pacientes (5,77%) y el derrame pleural en 7 pacientes (4,49%). En ningún caso tuvimos complicación sistémica atribuible a los fármacos utilizados durante la fase de HIPEC.

**4. Curva de aprendizaje:** diferentes publicaciones<sup>395-397</sup> relacionan el volumen de pacientes tratados con cirugía abdominal compleja y la mortalidad postoperatoria, existiendo una relación inversa. La curva de aprendizaje es uno de los factores relacionados con la obtención de tasas ajustadas de morbilidad postoperatoria. Smeenk RM *et al.*<sup>396</sup>, demostraron en su estudio en el que incluyeron 323 procedimientos, durante un periodo de 10 años, que tras la mejora en la selección de pacientes y la experiencia acumulada, las tasas de morbimortalidad postoperatoria decrecieron, así como la duración de la estancia postoperatoria. El trabajo de Moran BJ *et al.*<sup>397</sup>, comunicó la disminución de la tasa de dehiscencias anastomóticas del 12 al 0% con una tasa de reintervenciones por hemorragia del 15 al 0% en un periodo de 6 años al estudiar 100 pacientes con pseudomixoma peritoneal, analizando los resultados en 3 periodos de tiempo.

Esta tendencia a la mejora de los resultados relacionados con la morbilidad y mortalidad y especialmente con la supervivencia ha sido ampliamente estudiada en pacientes con cáncer de ovario sometidas a extensas cirugías de citorreducción sin quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Como se demuestra en el metaanálisis de Bristow RE *et al.*<sup>398</sup>, la culminación de una cirugía óptima es más probable en centros con experiencia y alto volumen de enfermos, suponiendo este factor un elemento relacionado íntimamente con las probabilidades de supervivencia de las pacientes tratadas.

### 6.1.2. FACTORES RELACIONADOS CON LA MORBIMORTALIDAD

Diversos factores analizados en la literatura se han relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias tales como: la extensión de la cirugía y el número de áreas peritoneales resecaadas, particularmente la peritonectomía diafragmática<sup>194,387,395</sup> el número de resecciones viscerales<sup>399,400</sup>, el número de anastomosis digestivas realizadas<sup>399,401</sup>, la realización de una citorreducción incompleta<sup>400,401</sup>, la edad<sup>400</sup>, la dosis del agente citostático utilizado<sup>387</sup> y la transfusión perioperatoria<sup>401</sup>. Otros que no se han estudiado y podrían tener relación son el estado nutricional, hemodinámico y respiratorio antes y después del procedimiento<sup>387</sup>.

Nuestra serie demostró la asociación con la aparición de complicaciones postoperatorias en el análisis univariante de los factores relacionados con la aparición de complicaciones (**Tablas 18 y 19**, páginas 206 y 208) que la mayor longevidad de los pacientes ( $p < 0,005$ ), en concreto en el subgrupo con más de 57 años ( $p < 0,05$ ), la extensión de la enfermedad ( $p < 0,05$ ), en el subgrupo de PCI mayor de 20 ( $p < 0,05$ ), la realización de una anastomosis digestiva ( $p < 0,005$ ), la realización de procedimientos de peritonectomía diafragmática ( $p < 0,005$ ), el mayor número de áreas peritoneales resecaadas, en el subgrupo de más de 3 áreas ( $p < 0,05$ ), el tiempo operatorio prolongado ( $p < 0,05$ ), específicamente a partir de los 300 minutos ( $p < 0,05$ ) y la mayor transfusión intraoperatoria de hemoderivados ( $p < 0,005$ ), además del subgrupo con transfusión de más de 2 concentrados de hematíes ( $p < 0,05$ ) fueron factores relacionados con la aparición de complicaciones en el postoperatorio. En el análisis multivariante (**Tabla 20**, página 209) la edad mayor de 57 años (OR = 2,201, IC 95%: 1,003-4,827,  $p < 0,05$ ), el procedimiento de peritonectomía diafragmática (OR = 2,351, IC 95%: 1,038-5,320,  $p < 0,05$ ) y la realización de una anastomosis digestiva (OR = 2,625, IC 95%: 1,193-5,776,  $p < 0,05$ ) resultaron ser factores independientes predictivos de complicaciones (I-V).

En relación a las complicaciones graves III-V (**Tablas 21 y 22**, páginas 214 y 215), pudimos constatar en el análisis univariante cuales fueron los factores con que se relacionaron: la edad mayor, en el subgrupo de más de 70 años ( $p < 0,05$ ), la realización de una anastomosis digestiva ( $p < 0,05$ ), el procedimiento de peritonectomía diafragmática ( $p < 0,05$ ) y la transfusión de hemoderivados perioperatoria ( $p < 0,01$ ). En

el análisis multivariante (**Tabla 23**, página 216) solamente la realización de peritonectomía diafragmática (OR = 3,312, IC 95%: 1,213-9,049,  $p < 0.05$ ) fue el factor que de forma independiente se relacionó con la aparición de complicaciones graves.

**1. Edad:** se trata de un factor reconocido de morbilidad en este tipo de procedimientos. En nuestra experiencia una edad mayor de forma general y también al ser estratificada por intervalos y por el valor de la mediana han resultado estar relacionados con el incremento de la morbilidad global (I-V) y específicamente en aquellas de mayor gravedad (III-V) en el análisis univariante, mientras que ha sido también un factor independiente para la morbilidad global. Una edad mayor de 57 años se relacionó con un riesgo de 2,2 veces superior de presentar complicaciones globales.

En la serie de Smeenk RM *et al.*<sup>400</sup> en pacientes con pseudomixoma peritoneal, la edad fue un factor relacionado con la morbilidad. Además una edad mayor de 70 años se asoció a una mortalidad del 20%. En un estudio retrospectivo reciente<sup>402</sup>, que compara pacientes con menos de 70 años frente a pacientes con 70 o más años con tratamientos de citorreducción e HIPEC por CP, no se han comunicado diferencias significativas en las tasas de morbilidad (41,5 vs 50%, respectivamente) y mortalidad (1,43 vs 3,3%, respectivamente), mostrando la factibilidad de este procedimiento también en pacientes mayores seleccionados. A la hora de seleccionar a los pacientes, variables como el estado funcional y la extensión de la enfermedad deberían ser criterios de selección, más que la edad por sí misma de forma aislada<sup>403</sup>.

**2. ASA:** la evaluación preoperatoria del índice ASA también es un factor relacionado con la aparición de morbilidad y mortalidad postoperatoria. En nuestro centro, todos los pacientes son evaluados preoperatoriamente por el equipo de Anestesiología que evalúa el riesgo anestésico en función de la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiólogos, determinando el mismo en 4 grupos. Nuestro grupo no considera candidatos para este procedimiento a pacientes con alto riesgo anestésico (ASA IV). En nuestro análisis, la aparición de complicaciones no se relacionó con el índice ASA. Saxena A *et al.*<sup>404</sup> en su trabajo sobre 145 pacientes tratados de pseudomixoma peritoneal comunicaron que el presentar un ASA preoperatorio igual o mayor de III se relacionó con la presencia de complicaciones graves grado IV y mortalidad.



**3. PCI:** en nuestro análisis una puntuación elevada de PCI fue un factor relacionado con la morbilidad global en el análisis univariante. Esto se puede explicar por la habitual relación entre un mayor PCI y un mayor grado de extensión de la cirugía<sup>195,387,399,400,404</sup>, aunque determinados pacientes a pesar de un menor PCI pueden tener una dificultad añadida en función de la localización de la enfermedad. En consecuencia, la necesidad de realizar procedimientos extensos de citorreducción, especialmente en el compartimento supramesocólico, supone mayor número de gestos quirúrgicos, aumento del número de resecciones intestinales y por consiguiente de anastomosis digestivas, mayores pérdidas hemáticas y prolongación de los tiempos quirúrgicos.

En una publicación previa de nuestro grupo<sup>405</sup> el PCI mayor de 12 fue un factor independiente predictivo con un riesgo 2,9 veces superior para la aparición de morbilidad global y 6,7 veces superior para su correlación con la morbilidad grave.

El punto de corte referente al valor de PCI a partir del cual se establece un riesgo aumentado de complicaciones en el postoperatorio es variable según las publicaciones<sup>387,404,406</sup>. El trabajo de Chua TC *et al.*<sup>406</sup> en pacientes con CP por CCR, pseudomixoma peritoneal y mesotelioma peritoneal, estableció un PCI de 17 como punto de corte a partir del cual la incidencia de complicaciones se elevaba considerablemente.

El PCI se ha relacionado con la aparición de morbilidad postoperatoria no solamente en el primer procedimiento de cirugía e HIPEC aplicado al paciente, sino también tras la realización de procedimientos iterativos. De nuevo Saxena A *et al.*<sup>407</sup> demostraron que la existencia de un PCI mayor de 16 se relacionaba con la aparición de complicaciones grado IV. En nuestra serie el PCI no fue determinante, probablemente por ser pacientes ultraseleccionados con bajo PCI, como lo refleja el tener mediana de 8.

**4. Anastomosis digestiva:** el realizar una o más anastomosis digestivas es un factor repetido en la mayoría de los estudios que analizan la morbilidad quirúrgica, y por lo tanto también se ha relacionado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio tras citorreducción e HIPEC<sup>194,387</sup>. En nuestra serie el realizar una anastomosis digestiva se ha visto relacionado con la aparición de morbilidad tanto global como grave. Además ha demostrado ser un factor independiente predictivo con

un riesgo 2,6 veces superior de morbilidad global y como se verá después, en el incumplimiento del protocolo de FT.

En otra publicación previa de nuestro grupo<sup>405</sup> el tener una o más anastomosis digestivas se relaciona con ambos tipos de morbilidad, siendo un factor independiente con un riesgo 5 veces superior para la morbilidad grave específicamente.

Ni el número de anastomosis realizadas ni la necesidad de protección de las mismas con ostomías derivativas son puntos bien aclarados en la literatura. Gusani N *et al.*<sup>408</sup> comunicaron que la realización de anastomosis digestivas añadía un riesgo de 2,2 veces mayor por cada anastomosis realizada para desarrollar complicaciones grado III ó IV. Chua TC *et al.*<sup>406</sup> describieron que la resección y anastomosis en un segmento de intestino delgado, y no del colon, resultó ser un factor independiente de morbilidad.

Existen controversias en la literatura respecto a la resección de colon y el posterior manejo de la anastomosis en relación a la HIPEC<sup>399</sup>. La tasa de dehiscencias anastomóticas en este procedimiento se sitúa en torno al 3 y 17,4%<sup>131,150,387</sup>. En concreto, en una serie<sup>387</sup> se halló un 9% de dehiscencias anastomóticas, siendo más alta que la tasa en cirugía electiva común sin HIPEC, que se sitúa generalmente en el 5%<sup>409</sup>. El impacto que tiene la HIPEC sobre las anastomosis es un factor relativamente poco estudiado. En nuestra serie la dehiscencia anastomótica ocurrió en 3 de las 52 anastomosis intestinales practicadas (5,77%), situándonos dentro del rango descrito en la literatura de dehiscencias asociadas a la peritonectomía e HIPEC. Sabemos que el calor por sí mismo no tiene efectos deletéreos sobre las anastomosis<sup>159</sup>. Respecto a los fármacos utilizados, se han descrito alteraciones en la cicatrización de la misma, con una menor densidad en la formación del colágeno, tras procedimientos de HIPEC realizados con mitomicina-C y cisplatino en animales de experimentación<sup>410,411</sup> no demostrándose este efecto en los estudios realizados con el 5-fluorouracilo y el paclitaxel<sup>412,413</sup>. En concordancia con la literatura las dehiscencias de nuestra serie ocurrieron en 2 ocasiones con el uso de mitomicina-C y en la otra con cisplatino como citostático intraperitoneal.

Otro factor a tener en cuenta es el orden cronológico en el que se realizan las anastomosis en relación al tratamiento HIPEC. La gran mayoría, fieles a las recomendaciones de Sugarbaker<sup>3</sup>, realizan las anastomosis tras la aplicación del citostático, con el objetivo de que ambos cabos anastomóticos queden bañados por el

quimioterápico y evitar así posibles recurrencias en los mismos como consecuencia del tratamiento integral de todas las superficies peritoneales. Sin embargo, un elemento desfavorable asociado a esta opción es la edematización de dichos cabos. Otros grupos<sup>401,414</sup>, al igual que el nuestro, realizan las anastomosis antes de la fase de HIPEC, con cabos anastomóticos no contundidos ni edematizados por el efecto del calor. Hasta el momento no se han comunicado tasas de recurrencia en dichos cabos anastomóticos diferentes entre ambos grupos.

La realización o no de ostomías digestivas proximales para proteger dichas anastomosis también es un aspecto controvertido. Verwaal VJ *et al.*<sup>401</sup> y Moran BJ *et al.*<sup>415</sup> apuestan por la ostomía proximal sistemática en las resecciones anteriores bajas de rectosigma. Mientras que ésta es una práctica habitual en pacientes con cáncer de recto sometidos a radioterapia previa de la pelvis, el estudio de Hansson J *et al.*<sup>416</sup> concluyeron que el único factor relacionado con la aparición de complicaciones era precisamente el haber realizado previamente un estoma derivativo de protección. Se debería tener en cuenta la complejidad que supone la realización de la ileostomía de protección, por un lado la alteración hidroelectrolítica que produce y por otro la necesidad de su reconstrucción futura con su morbilidad correspondiente. Nuestro grupo restringe el uso de ostomías temporales de protección de la anastomosis. En la presente serie, solamente en 2 pacientes de los 14 (14,29%) con resección del rectosigma se indicó la presencia de una ostomía de protección, pacientes con anastomosis bajas o ultrabajas (del tercio inferior del recto).

**5. Peritonectomía diafragmática:** la región diafragmática, se considera el segundo obstáculo más importante, tras el hilio hepático, para conseguir una citorreducción óptima, y además una de las regiones más frecuentemente afectadas<sup>417</sup>. En nuestro estudio es el factor más importante con la morbilidad global y grave, imprimiendo un riesgo 2,3 veces superior para el desarrollo de morbilidad global y 3,3 veces superior para la consecución de morbilidad grave.

En cáncer de ovario se han descrito tasas de afectación diafragmática en el 42% de casos en los que la enfermedad está limitada en la pelvis y hasta en un 71% en los que hay enfermedad fuera de la pelvis en áreas diferentes al diafragma<sup>417</sup>. En nuestra serie, en la que el origen de la CP más frecuente es el cáncer de ovario, el 26,28% de los

pacientes presentaban afectación diafragmática en el momento de la cirugía y la gran mayoría de ellos (95,12%) con afectación del diafragma derecho.

La realización de peritonectomías diafragmáticas se ha relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias<sup>406</sup>. Tras la peritonectomía del diafragma el derrame pleural ocurre en más del 50% de los pacientes y alrededor de un 15% de los mismos precisarán para su resolución la realización de toracocentesis evacuadora o la colocación de un tubo de drenaje pleural. En nuestra experiencia, sólo hemos cuantificado los derrames pleurales que requirieron drenaje pleural como complicaciones grado III, 5 (en un caso por partida doble, en el postoperatorio y en su reingreso) pacientes de los 41 que fueron sometidos a cirugía sobre el área diafragmática precisaron la colocación de un tubo de drenaje pleural (9,76%). Hubo 2 pacientes sin cirugía sobre el diafragma que requirieron de drenaje pleural. Además, la realización de citorreducción del diafragma izquierdo y globalmente del compartimento superior izquierdo se ha relacionado con la aparición de complicaciones relacionadas con la esplenectomía y resección de la cola pancreática, como son el aumento de las pérdidas sanguíneas perioperatorias y la presencia de fistulas pancreáticas<sup>404</sup>. En nuestros pacientes incluidos en este trabajo no se han objetivado ninguna fistula pancreática, aunque solamente se realizaron de 2 resecciones de cola pancreática.

**6. Número de áreas peritoneales reseçadas:** Este factor junto al PCI nos da una idea de la extensión de la enfermedad y por tanto de la posible complejidad de la cirugía. En nuestro estudio se ha relacionado en el análisis univariante con la morbilidad global.

En un estudio<sup>194</sup> de 200 procedimientos de citorreducción quirúrgica e HIPEC se obtuvo en el análisis multivariante como factor predictivo de morbilidad grave sólo al número de áreas peritoneales reseçadas (OR 1,321).

**7. Tiempo quirúrgico:** la duración del procedimiento quirúrgico se ha relacionado con la aparición de complicaciones en el postoperatorio tras cirugía citorreductora e HIPEC. En nuestra experiencia, tiempo quirúrgicos superiores a 300 minutos se han asociado a la aparición de complicaciones globales, pero sin llegar a ser un factor independiente.

Los resultados de nuestra serie previa en CP de ovario<sup>405</sup>, el tiempo quirúrgico también se relacionó con la morbilidad global.

La duración de los procedimientos quirúrgicos comunicados en la literatura a partir de los cuales se asocia un aumento del riesgo postoperatorio es variable, dependiendo de la experiencia del equipo quirúrgico, del tipo de pacientes tratados y de la patología que origina la CP. Roviello F *et al.*<sup>197</sup> en CP ovárica tratada con citorreducción e HIPEC comunicaron un ascenso en la tasa de complicaciones en las pacientes con intervenciones superiores a las 8 horas frente a las pacientes con igual o menos de 7 horas. Saxena A *et al.*<sup>404</sup> encontraron un tiempo operatorio superior a las 10 horas como factor independiente para la aparición de complicaciones grado IV y mortalidad postoperatoria. Younan R *et al.*<sup>418</sup> relacionaron un tiempo operatorio superior a las 8,7 horas con la presencia de un riesgo aumentado de complicaciones digestivas postoperatorias (perforación, fístula y dehiscencia anastomótica).

**8. Transfusión de hemoderivados:** otro factor que ha demostrado estar relacionado con la aparición de complicaciones postoperatorias, es la necesidad de transfusión perioperatoria. En nuestra experiencia, este factor se relacionó con la presencia de complicaciones globales y graves en el análisis univariante.

La presencia de anemia no es infrecuente en pacientes oncológicos que han sido tratados con quimioterapia sistémica. La corrección de la anemia preoperatoria ha demostrado disminuir las necesidades intraoperatorias de transfusión<sup>419</sup>. La detección preoperatoria de los pacientes de riesgo para ser transfundidos en el acto operatorio puede ir encaminada a la resolución de la anemia con medidas farmacológicas, como la utilización de eritropoyetina recombinante antes de la cirugía. En un estudio prospectivo y aleatorizado, doble ciego, en el que se utilizó eritropoyetina recombinante e hierro oral durante 2 semanas antes de la cirugía *versus* placebo, los pacientes tratados con este esquema preoperatorio presentaron unas menores tasas de transfusión sanguínea intraoperatoria, menores tasas de morbimortalidad postoperatoria y mejores resultados respecto a la supervivencia<sup>420</sup>. No obstante, este método tiene como principal inconveniente el alto coste económico asociado al fármaco.

Los pacientes transfundidos y especialmente los politransfundidos, ven alterados la dinámica de inmunidad celular, incluyendo el procesamiento de antígenos, la actividad de los macrófagos, función de linfocitos T, neutrófilos y monocitos<sup>421</sup>. Algunos estudios han relacionado la transfusión sanguínea con una mayor incidencia de

complicaciones infecciosas postoperatorias. En este sentido, la mejora de los cuidados preoperatorios puede tener un impacto en el postoperatorio.

**6.2. REFERENTE AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK”**





La cirugía FT nace de la mano del cirujano danés Kehlet H a lo largo de la década de los noventa. Su origen viene de la necesidad de mejorar los cuidados perioperatorios, pues a pesar de los grandes adelantos en la técnica anestésica y quirúrgica había tasas por encima de lo deseado en morbimortalidad y periodos prolongados de recuperación y convalecencia. Además, se empieza a cuestionar cómo procedimientos rigurosamente exitosos se complicaban o su recuperación representaba una ardua tarea de superación para los pacientes.

Principalmente en los años ochenta es cuando se inicia el desarrollo del conocimiento de la respuesta al estrés quirúrgico, conformando la tercera variable, que se suma a la técnica anestésica y a la quirúrgica, y que determinarán el devenir postoperatorio del paciente quirúrgico, sin olvidar las características propias de cada paciente, como la edad y comorbilidades, que conforman la cuarta variable de esta ecuación, siendo la única no modificable.

En este contexto, el grupo de Kehlet H fue pionero y comenzó su investigación para disminuir la respuesta al estrés quirúrgico, responsable en gran medida de los resultados negativos del postoperatorio cuando el acto quirúrgico era teóricamente “perfecto”. Esta respuesta se asienta en 2 caminos, por vía neural aferente la respuesta es endocrino-metabólica y favorece el desequilibrio hacia el catabolismo, y a nivel local (de la acción directa de la cirugía) se liberan los factores proinflamatorios dando lugar a una respuesta inflamatoria sistémica. Ambas respuestas, consecuencia del estrés quirúrgico ponen en riesgo la funcionalidad orgánica y acentúan la fatiga postoperatoria.

La primera medida que se estudió fue el alivio del dolor, pues representa el factor limitante de mayor grado para la recuperación y es uno de los desencadenantes de la respuesta endocrino-metabólica. Se demostró que la mejor analgesia intra y postoperatoria es el bloqueo regional, siendo la epidural la ideal en procedimientos torácicos y abdominales, y en concreto en el postoperatorio una combinación de analgésicos orales no opioides. Aunque esta medida facilitó una recuperación satisfactoria, su aplicación aislada no supuso una mejoría en los resultados globales del postoperatorio. De aquí que posteriormente se manifestara la necesidad de una terapia multimodal, no sólo la aplicación de una sola medida.

Seguidamente cobró importancia la recuperación activa, es decir, el cirujano toma el mando de los progresos en la recuperación del paciente, dentro de una relación

de confianza forjada en el preoperatorio, en contraposición de la actitud pasiva y expectante, dónde el tiempo ejercía la toma de decisiones sobre el manejo del paciente. Al igual que un medicamento o la propia técnica quirúrgica tienen su fundamento y sus indicaciones, las medidas perioperatorias se plantean como herramienta terapéutica para restablecer el estado del paciente previo a la cirugía, y esto no puede basarse en la cronoterapia. Este es el planteamiento que surge, y se inician las investigaciones para estudiar cada paso de la recuperación postquirúrgica, demostrando que los pilares son la ingesta y movilización precoz y otras medidas como la información preoperatoria del proceso de recuperación, restricción de fluidoterapia intravenosa perioperatoria, evitar analgésicos opioides, profilaxis antitrombótica, profilaxis antibiótica, etc. De tal forma se van generando una lista de medidas basadas en la evidencia científica, que previamente no existía, y se van retirando aquellas que se hacían por tradición como la preparación intestinal para la cirugía abdominal, o la colocación de drenajes y de sonda nasogástrica<sup>207,249,352,353,360,422</sup>.

Finalmente Kehlet H decide combinar esta serie de medidas con el objetivo de favorecer una recuperación acelerada con un menor periodo de convalecencia y evitar la disfunción orgánica consecuencia de la respuesta al estrés quirúrgico. Desde entonces ha participado en numerosos estudios dónde aplican esta idea en diversos procedimientos quirúrgicos, con resultados positivos que abren un nuevo camino a desarrollar. Planteamiento que queda plasmado en su publicación en la revista *Lancet*<sup>202</sup>.

De forma paralela en el tiempo ha irrumpido la cirugía endoscópica, particularmente la laparoscópica, constituyendo uno de los mayores avances en cirugía. Su éxito se debe a la disminución de la estancia hospitalaria y de las tasas de morbilidad y mortalidad, y se ha demostrado que su beneficio se apoya en la reducción del estrés quirúrgico. Por esta razón, la cirugía mínimamente invasiva se considera una medida perioperatoria de gran impacto, pues en algunos artículos su beneficio se equipara al beneficio aportado por el resto de las medidas perioperatorias<sup>260</sup>.

Uno de los impedimentos para la aceptación de la cirugía FT es la complejidad del propio diseño del protocolo. Los resultados aunque positivos, son difícilmente comparables entre diversos estudios, porque miden combinaciones de medidas distintas, o porque son aplicados en diferentes procedimientos, o porque se desconoce el grado de

adherencia al protocolo, y principalmente por la inexistencia de un sistema fiable que mida el grado de recuperación tras la cirugía. Para comprobar la calidad de esta terapia multimodal habría que medir el grado de recuperación, o la convalecencia o el nivel de disfunción orgánica, sin embargo lo que se mide son otras variables que en teoría se relacionan directamente como son la duración de la estancia hospitalaria junto con el número de reingresos y las tasas de morbilidad y mortalidad. Otras variables secundarias son las escalas analógicas de dolor postoperatorio, de la convalecencia, duración hasta la reincorporación a la vida laboral, disponibilidad de camas y costes. Este último se sitúa en primer plano en algunos artículos, pero cabe recordar que no es el objetivo de estos programas<sup>322</sup>.

La cirugía de la CP que usa procedimientos de peritonectomía e HIPEC, es una cirugía agresiva en pacientes con enfermedad oncológica avanzada y quienes han sido previamente tratados con múltiples líneas de citostáticos. Es por esta razón, que las cifras de morbilidad y mortalidad son elevadas<sup>194</sup>. Sin embargo, no todos los pacientes están sujetos a procedimientos de citorreducción con la misma intensidad. Algunos pacientes sólo requieren de cirugía pélvica sin necesidad de resección intestinal y anastomosis, aunque la citorreducción implique áreas peritoneales extensas. En estos pacientes, cuyo perfil ha sido usado en este programa de rehabilitación FT, es posible poner los procedimientos de recuperación acelerada en vigor. En nuestra serie, 103 de los 156 pacientes incluidos han cumplido nuestros criterios de éxito del protocolo, que consisten en una estancia hospitalaria de 7 o menos días sin requerir reingreso. Las cifras de morbilidad y mortalidad se sitúan en el rango inferior respecto a aquellas de otras series publicadas, siendo las cifras de estancia hospitalaria aparentemente inferiores (**Tabla 28**).

Para la discusión referente al protocolo de FT y con la intención de comparar nuestra serie con la literatura, se han seleccionado un grupo de artículos representativos del conocimiento actual<sup>222,233,260,321,322,337,353,356,357,361,364,365,371,423</sup>.

**Tabla 28: Origen de la carcinomatosis, PCI, morbilidad, mortalidad, citostático (HIPEC) y estancia hospitalaria de varios estudios publicados representativos y la serie presente.**

Autor	Año	n	Origen	PCI <sup>a</sup>	HIPEC	FT	Morbilidad III-IV (%)	Mortalidad (%)	EH <sup>a</sup> (días)	TR (%)
Stephens <sup>179</sup>	1999	200	GI	19,6	MC	No	27	1,5	ND	ND
Smeenk <sup>385</sup>	2006	103	PP	ND	MC	No	54	11	21 <sup>b</sup>	ND
Kusamura <sup>387</sup>	2006	209	Varios	20	CP + MC o DR	No	12	0,9	23	ND
Cotte <sup>380</sup>	2007	81	Ovario	11,5	CP	No	13,6 <sup>c</sup>	2,5	17	ND
Yan <sup>395</sup>	2007	140	Varios	16	Varios	No	20	4	30	19
Minicozzi <sup>424</sup>	2008	24	Varios	14	Varios	No	28	0	11,5	ND
Roviello <sup>197</sup>	2010	53	Ovario	<6	MC y CP	No	23	0	10 <sup>b</sup>	ND
Cascales <sup>373</sup>	2011	46	Ovario	12,3	PT	Si	15,3	0	6,9	5,7
Deraco <sup>425</sup>	2013	116	MP	21 <sup>b</sup>	Varios	No	41,3 <sup>d</sup>	2,6	25 <sup>b</sup>	ND
Levine <sup>426</sup>	2014	1097	Varios	12	Varios	No	22,2	3,8	14,1	ND
Serie actual	2015	156	Varios	9,64	Varios	Si	11,5	0,6	7,3	8,9

EH: Estancia hospitalaria; TR: Tasa de reingreso; CP: Cisplatino; MC: Mitomicina-C; DR: Doxorubicina; PT: Paclitaxel; GI: Gastrointestinal; PP: Pseudomixoma peritoneal; MP: Mesotelioma peritoneal; ND: No disponible.

<sup>a</sup> Corresponden a la media.

<sup>b</sup> Resultados expresados en mediana.

<sup>c</sup> Morbilidad grado I-IV.

<sup>d</sup> Morbilidad grado III-V.

### 6.2.1. MEDIDAS PERIOPERATORIAS

**1. Tipos y frecuencias:** en relación a qué medidas son las que hay que aplicar, se puede remitir a los 20 ítems basados en la evidencia científica propuestos por el grupo ERAS<sup>243</sup>, o los principales de Kehlet H<sup>222</sup>. Lo ideal sería llegar a un acuerdo para utilizar los mismos y así obtener resultados comparables, además el poner muchas medidas podría complicar su propia aplicación. Los 5 elementos más repetidos por la mayoría de nuestro grupo de artículos<sup>222,233,260,321,322,337,353,356,357,361,364,365,371,423</sup> son: la información preoperatoria al paciente del programa de cuidados perioperatorios y de los criterios para el alta hospitalaria, la analgesia epidural en los procedimientos torácicos y abdominales, analgesia multimodal ahorradora de opioides, la ingesta oral precoz y la movilización precoz (**Tabla 29**). En esta lista se recogen los pilares de esta terapia multimodal, aunque probablemente falte la cirugía mínimamente invasiva. Ésta última se considera una medida fundamental en estos programas, pero su desarrollo ha sido

independiente al de la cirugía FT y la mayoría de los estudios la analizan como una medida independiente.

El número de medidas perioperatorias de nuestro grupo de artículos seleccionados oscila de 8 a 20, con una mediana de 12, aunque medidas como la profilaxis antibiótica, antitrombótica y de la enfermedad ulcerosa pueden no haberse detallado por estar ampliamente estandarizadas en la práctica diaria. En nuestro caso consta de 19 medidas de las 32 que se han utilizado en los 14 artículos revisados, siendo uno de los grupos que aplican mayor número de medidas respecto a los artículos publicados.

Algunos autores optan por no dejar drenajes tras la cirugía. Conocemos que su uso no previene la dehiscencia de anastomosis y además son generalmente retirados antes de los días de mayor riesgo de producirla<sup>295,296</sup>. En nuestra serie, el drenaje pélvico sólo ha sido usado para prevenir la formación de hematomas que pudieran dificultar la evolución postoperatoria. No hemos realizado preparación mecánica del colon en el periodo preoperatorio, basándonos en datos publicados en cirugía colorrectal<sup>228</sup>. El lavado perioperatorio del colon no disminuye el número de dehiscencias anastomóticas, de hecho aumenta la morbilidad y mortalidad por generar alteraciones hidroelectrolíticas.

Según la amplia experiencia en programas de FT en cirugía colorrectal, las bases de la rehabilitación multimodal descansan en 2 pilares fundamentales: la ingesta oral y deambulación precoz. Respecto a la primera, sabemos que no hay mejor estímulo para el peristaltismo que la propia comida<sup>315,427</sup>, en nuestro trabajo se ha conseguido el inicio de la ingesta oral en el primer día postoperatorio solamente en el 19,87% (31 pacientes). Dos metaanálisis confirmaron que la sonda nasogástrica no tiene un papel rutinario en la cirugía de colon<sup>264,265</sup> pues retrasa el alta hospitalaria e incrementa las complicaciones pulmonares<sup>428</sup>. La necesidad de colocar una sonda nasogástrica debido a vómitos tras introducir la ingesta oral se ha calculado en al menos el 10% de los casos, en nuestra serie fue del 3,85% (6 pacientes), que corresponde al 60% de los que sufrieron un íleo paralítico. La ayuda farmacológica juega un papel importante, con el uso de procinéticos e inhibidores de los receptores de serotonina.

La deambulación precoz es el otro pilar de los programas de rehabilitación de FT, como previamente hemos descrito. Previene la sensación de encamamiento

prolongado, una situación que ocurre en la mayoría de los pacientes al menos durante los 3 o 4 primeros días del postoperatorio, teniendo también un efecto beneficioso en el tránsito intestinal<sup>323,324</sup>. Es uno de los puntos que el cirujano tiene que insistir al paciente en la visita preoperatoria, dado que de lo contrario la velocidad de los acontecimientos podría sorprender al paciente y por tanto dificultar la puesta en marcha de esta medida. En nuestra serie la mayoría de los pacientes se han levantado de la cama en el primer día postoperatorio.

**Tabla 29: Enumeración de medidas perioperatorias que se detallan en cada uno de los artículos seleccionados.**

Medidas perioperatorias	222	233	260	321	322	337	353	356	357	361	364	365	371	423	SA	Total
<b>Preoperatorio</b>																
Información de FT y criterios de alta	X	X	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X	14
Programa diario cuidados	X			X	X	X		X	X	X			X	X	X	10
No preparación intestinal	X	X	X		X	X		X		X		X			X	9
Bebida carbohidratos	X	X	X		X	X		X							X	6
Alimento prebiótico		X														1
Ayuno sólidos 6 h líquidos 2 h		X	X		X	X		X				X			X	7
No premedicación			X		X	X		X		X						5
PEU							X		X						X	3
Profilaxis antitrombótica					X				X	X	X			X	X	6
Profilaxis antibiótica					X					X	X	X			X	5
<b>Intraoperatorio</b>																
Analgésia regional-epidural	X	X	X		X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	13
Cirugía mínimamente invasiva	X						X	X					X			4
Incisión transversa		X				X										2
No SNG	X	X	X		X			X		X		X	X	X	X	10
No drenajes	X	X	X		X			X		X		X	X	X		9
Fluidoterapia iv restrictiva-adaptada	X		X		X	X		X	X		X	X			X	9
Normotermia			X			X					X	X			X	5
Oxigenoterapia		X							X							3
Anestesia local herida							X	X								2
Antiinflamatorio-corticoides							X								X	2
<b>Postoperatorio</b>																
AMAO	X	X		X	X	X	X			X	X	X	X			10
Analgésia oral						X										1
Ingesta oral precoz	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	14
Suplementos nutricionales						X				X					X	2
Movilización precoz	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	15
Profilaxis náuseas y vómitos				X			X			X				X	X	5
Retirada precoz fluidoterapia iv					X	X					X					3
Retirada precoz SV	X		X			X		X	X	X		X	X	X		10
Fisioterapia respiratoria		X							X		X			X	X	5
Laxantes			X							X					X	2
Limitar estancia UCI					X				X					X	X	4
SEFT				X												1
<b>Total</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>17</b>	<b>17</b>	<b>8</b>	<b>15</b>	<b>10</b>	<b>16</b>	<b>11</b>	<b>13</b>	<b>10</b>	<b>12</b>	<b>20</b>	<b>32/15</b>

SA: Serie actual; PEU: Profilaxis enfermedad ulcerosa; AMAO: Analgesia multimodal ahorradora de opioides; SEFT: Salas especializadas en FT.

**2. Criterios de alta:** una de las preguntas que definen al FT es, ¿por qué está aún este paciente ingresado? Esta cuestión surge con la intención de evitar que los cuidados perioperatorios sean pasivos, y así favorecer una recuperación acelerada. Por este motivo detrás de cada conjunto de medidas perioperatorias hay una serie de criterios de alta que diariamente se van revisando y consisten en el adecuado control del dolor con analgésicos orales no opioides, capacidad de tolerar la ingesta oral, movilización segura y conformidad del paciente. Este último criterio puede ser controvertido, porque pueden influir factores personales, familiares, sociales, etc. En una serie de pacientes sometidos a cirugía de colon<sup>337</sup> se mide el tiempo en el que logran la recuperación funcional, que se corresponde con los habituales criterios de alta a excepción de la conformidad del paciente, y lo comparan con el día del alta hospitalaria, que es el día el cual el paciente muestra su conformidad. Con las diferencias de ambos tiempos se mide el nivel organizativo y la adaptación social al programa.

**3. Aplicación a distintos procedimientos quirúrgicos:** los protocolos de recuperación acelerada se han aplicado a numerosos tipos de procedimientos, siendo la cirugía colorrectal la más estudiada<sup>222,233,260,337</sup>. Otros procedimientos analizados son: el recambio de cadera y rodilla<sup>321</sup>, la duodenopancreatectomía cefálica<sup>423</sup>, resecciones hepáticas<sup>322</sup>, nefrectomía<sup>353</sup>, resección gástrica<sup>356</sup>, esofagectomía (Ivor-Lewis)<sup>357</sup>, exéresis de neoplasia ovárica<sup>361</sup>, resecciones pulmonares<sup>364</sup>, aneurisma de aorta infrarrenal<sup>365</sup>, procedimientos torácicos, abdominales y urológicos en pediatría<sup>371</sup>, etc. Algunas de estas son cirugías complejas por su agresividad, tiempo quirúrgico prolongado, pérdidas hemáticas, y en todas se han obtenido resultados positivos en cuanto a reducción de estancia hospitalaria y/o morbimortalidad. La mayor preocupación de la cirugía FT es que en el intento de acelerar la recuperación se incrementa la morbilidad postquirúrgica, pero progresivamente se ha ido analizando en procedimientos cada vez más complejos, y ante los alentadores resultados publicados decidimos implantarlo en la cirugía de CP con procedimientos de citorreducción e HIPEC desde septiembre de 2009.

La única publicación que expone resultados de un programa de FT en cirugía radical de CP, fue realizada por nuestro grupo en 2011<sup>373</sup>. Se trata de una serie descriptiva de 46 pacientes seleccionadas con un volumen bajo de carcinomatosis de cáncer de ovario. Los resultados mostraron una tasa de morbilidad grave (15,3%) similar a las series previas (**Tabla 28**), con una disminución considerable de la estancia



hospitalaria (6,9 días de media). Estos datos apoyan la aplicabilidad de estas medidas. La serie actual con un mayor número de pacientes y de distintos orígenes neoplásicos, analiza la implementación del mismo programa de rehabilitación, obteniendo similares resultados. Además hemos tratado de sentar las bases para futuras investigaciones al exponer que la edad mayor de 57 años, el hecho de requerir una anastomosis intestinal frente a ninguna y el presentar una complicación en el postoperatorio fueron factores independientes para que el FT no sea tan efectivo como esperable.

El hecho de que exista un mayor acceso a los programas de tratamiento de la CP permite una mejor selección de pacientes. Un escenario claro, a tenor de nuestros resultados, para comenzar un programa de FT sería aquel subgrupo de pacientes jóvenes (< 55 años), con baja carga tumoral (PCI < 10) y en los que durante los procedimientos de citorreducción no fuera preciso la resección-anastomosis digestiva.

**4. Adherencia:** implantar un programa de FT supone la aplicación de una serie de medidas en pacientes quirúrgicos, lo que conlleva unas variables y limitaciones que no se pueden controlar. Aunque se ha visto que centros con más experiencia logran en la práctica un mayor porcentaje de medidas aplicadas, estos están lejos aún del 100%<sup>337</sup>. El análisis del grado de implantación se denomina “adherencia al protocolo”, donde se registra paciente a paciente y medida a medida las que se ponen en práctica y las que no<sup>260,337,371</sup>. Se puede expresar como la media de elementos aplicados por paciente o como porcentaje de pacientes con el 100% de las medidas aplicadas. En el ensayo clínico de LAFA<sup>260</sup> se obtuvo una media de 11 medidas exitosamente aplicadas de las 15 que conformaban el protocolo (73,33%). Este dato nos puede dar información de las posibilidades de mejora, efectividad del protocolo, evalúa el grado organizativo del centro y en caso de un ensayo nos ayuda a comparar el grado de similitud con el grupo control. En nuestro trabajo la variable “adherencia al protocolo” no ha sido evaluada y supone una de las limitaciones del mismo.

**5. Cumplimiento:** otra variable que trata de medir la utilidad del protocolo es el cumplimiento del mismo. Se diferencia de la adherencia en que este se mide en base a un objetivo preestablecido, que suele ser un número de días de estancia hospitalaria<sup>357,358</sup>. A la hora de confeccionar un programa multimodal se puede estimar o poner como referencia un número máximo de días de estancia hospitalaria con el que pensamos que sería significativo en comparación con el seguimiento tradicional. Este

tipo de variable se estudia sobre todo en series observacionales en los que no hay grupo control para analizar los factores asociados al incumplimiento del protocolo de FT, como ocurre en nuestro trabajo. Dos estudios de FT, que se aplican en procedimientos de esofagectomía, tienen una tasa de cumplimiento entre 59 y 78%<sup>357,358</sup>. En nuestro caso el grado de cumplimiento es del 66%, situándose dentro de los valores normales de la literatura y está basado en un criterio subjetivo encaminado a conseguir un alta menor o igual a 7 días.

### 6.2.2. RESULTADOS EN “FAST-TRACK”

**1. Estancia hospitalaria y reingreso, y morbimortalidad:** el riesgo incrementado de reingreso es una de las mayores preocupaciones tras la puesta en marcha de protocolos de FT en cirugía<sup>202,249,306</sup>, pero recientes datos sugieren que el alta planificada o al tercer día tras la resección colónica puede reducir los reingresos a niveles aceptables<sup>429</sup>. En nuestra serie la tasa de reingresos fue del 8,97% (14 pacientes), dentro del rango observado en la literatura de pacientes con CP tratado con citorreducción e HIPEC (6-19%)<sup>373,395</sup>. Otra preocupación con el alta precoz ha sido el potencial traslado de los cuidados sanitarios a atención primaria. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que la fatiga postoperatoria se reduce por la recuperación más rápida de las actividades normales tras la cirugía FT, sin incrementar la necesidad de apoyo por otras instituciones sanitarias<sup>430</sup> y con una mejoría general en la función orgánica<sup>431</sup>.

Cada estudio propone uno o varios objetivos principales, en relación a la cirugía de FT. Los más comunes son la duración de la estancia hospitalaria junto con el índice de reingresos o la estancia hospitalaria total (suma de la estancia postoperatoria y la del reingreso<sup>260,337</sup>) y las tasas de morbilidad (distinguen complicaciones quirúrgicas o médicas<sup>361,365</sup> y leves o graves) y mortalidad. En nuestra serie se ha descrito una media de 7,3 días de estancia hospitalaria postoperatoria, con un 8,97% de reingresos, una morbilidad grave (grado III-IV) del 11,3% y una mortalidad del 0,6% (un paciente), datos situados en el rango inferior incluso por debajo de la mayoría de los artículos publicados<sup>222,233,260,321,322,337,353,356,357,361,364,365,371,423</sup>, lo que apoya la seguridad y

factibilidad de la cirugía FT en cirugía radical de la CP, sin olvidar el objetivo inicial de la cirugía FT, que es una recuperación acelerada junto con una menor disfunción orgánica con morbilidad reducida frente al tiempo de estancia hospitalaria. Otras posibles variables utilizadas como objetivo de un estudio se detallan en la **Tabla 30**.

**Tabla 30: Uso de las variables principales de un conjunto de artículos relevantes.**

Variables principales	222	233	260	321	322	337	353	356	357	361	364	365	371	423	SA	Total
Estancia hospitalaria postoperatoria	X	X	S	X	X	X	X	X	S	X	X	X	X	X	X	15
Tasa de reingreso	X	S	S	S		S		S		S		S	S	X	X	11
Estancia hospitalaria total			X		X	S				S				X		5
Estancia hospitalaria recuperación						X										1
Morbimortalidad	S	S	S		S	S		S	S	X	X	X	S	X	X	13
Morbilidad médica										X		X			S	3
Morbilidad grave			S		S					S	X				X	5
Adherencia al protocolo			X			X							S			3
Cumplimiento del protocolo									X						X	2
Dolor							S	S		S			X			4
Función gastrointestinal		X	S				S	S		X						5
Fatiga		X											S			2
Parámetros inflamatorios								S								1
Calidad de vida			S	X									S			3
Costes			S		X			S								3
Total	3	5	9	3	5	6	3	7	3	8	3	4	7	4	6	

SA: Serie actual; X: Variables principales; S: Variables secundarias.

En la literatura, siguiendo con el grupo de artículos seleccionados, 8 son estudios controlados<sup>357,361</sup> y aleatorizados<sup>233,321,322,353,356,365</sup>. Seis de ellos obtienen diferencias significativas en la duración de la estancia hospitalaria, sin diferencias significativas en las tasas de morbilidad y mortalidad, de tal forma se está consiguiendo acelerar la recuperación ahorrando al paciente una menor estancia pero sin reducir las complicaciones. Esta situación se puede explicar, porque los estudios referidos son relativamente recientes con una antigüedad menor a 10 años, lo que significa que al grupo control por razones éticas se le han aplicado algunas de las medidas de FT

reduciendo así las diferencias entre ambos grupos. En el estudio LAFA<sup>260</sup> en el que se registra la aplicación individual de cada medida perioperatoria, se obtiene que en el grupo de FT se aplican de media 11 de los 15 ítems, y en el grupo de cuidados tradicionales se aplican hasta 6.

Por otro lado el no encontrar diferencias significativas en las tasas de morbimortalidad y sí en la estancia hospitalaria, también puede deberse a que estos programas tratan de contrarrestar la respuesta inflamatoria, influyendo principalmente en reducir las complicaciones médicas<sup>211</sup>, pues las quirúrgicas en teoría son consecuencia de una técnica quirúrgica defectuosa. Esta distinción es controvertida, pero útil para mejorar el análisis de los programas de FT. Las complicaciones médicas suelen estar infraestimadas. Como por ejemplo la fatiga postoperatoria podría considerarse una complicación médica, pero que al no poder cuantificarla se queda a menudo sin registrar. Esta variable se corrobora en los otros 2 estudios controlados<sup>361,365</sup>, que diferencian las complicaciones médicas de las quirúrgicas, y sobre todo el que se realiza con pacientes de cáncer de ovario<sup>361</sup>, porque halla diferencias significativas en estancia hospitalaria pero no en morbimortalidad, pero al analizar las complicaciones médicas sí que obtiene diferencias significativas.

**2. Dolor postoperatorio:** los factores que limitan en mayor medida el cumplimiento por el paciente del programa diario preestablecido son el dolor, la función gastrointestinal y la fatiga postquirúrgica<sup>222,233,260,353,361</sup>. Su estudio y control son el paso intermedio para conseguir los objetivos finales pretendidos por la cirugía FT y además son requisitos de la mayoría de los criterios de alta hospitalaria. Para el dolor se aplican las medidas de analgesia epidural junto con analgesia multimodal ahorradora de opioides, con un esquema de aplicación preestablecido según intensidad del dolor. Cobra importancia administrar la suficiente analgesia para conseguir alivio del dolor también en movimiento y al toser. Para esto en determinados artículos hacen uso de escalas analógicas de la intensidad del dolor en diferentes momentos del postoperatorio, de esta forma se registra la calidad de las medidas analgésicas y de la necesidad de progresar en el esquema analgésico<sup>356,371,361</sup>. Una variable indirecta es el registro de la utilización de analgésicos de rescate<sup>233,353</sup>.

**3. Función gastrointestinal:** se ve influenciada por la propia anestesia y la sensación dolorosa, junto a la irritación directa de la cirugía abdominal, siendo

multifactorial. Su estudio se basa en variables de tiempo de tolerancia a líquidos y a sólidos (cuando tolera 3 comidas seguidas) hasta que ventosea y defeca, de forma más indirecta el tiempo necesario de uso de fluidoterapia intravenosa y la necesidad de procinéticos de rescate.

Si se presenta un cuadro de íleo paralítico se analizará el uso o no de sonda nasogástrica y su duración, y el tiempo hasta la recuperación de la ingesta oral<sup>233,260,356,361</sup>. La adherencia a estas técnicas reducen su duración tras la resección colorrectal de 24 a 48 horas en el 90% de los pacientes, comparado con las 96 a 120 horas con cuidados tradicionales<sup>202,249,306</sup>. De esta forma se evita el discomfort, la distensión abdominal, el deterioro de la función pulmonar y la nutrición oral insuficiente asociada al íleo. Dentro de las medidas actuales para su profilaxis se encuentran la analgesia epidural, analgesia multimodal ahorradora de opioides, no SNG de rutina, la ingesta oral precoz, la movilización precoz y la pauta de procinéticos, todas ellas utilizadas en nuestra serie. Se obtuvo que de los 10 íleos paralíticos postoperatorios, 9 de ellos se resolvieron en las primeras 72 horas.

**4. *Fatiga postoperatoria:*** es la consecuencia de la pérdida de masa y debilitamiento muscular por el incremento del catabolismo e inactividad física o encamamiento de más de un día. Con la aplicación de estas medidas se trata de contrarrestar el catabolismo bloqueando la vía aferente neuronal con la anestesia epidural, o aportando suplementos nutricionales como una sobrecarga de carbohidratos hasta 2 horas antes de la cirugía o en el postoperatorio inmediato con bebidas ricas en proteínas, y también con un programa activo de movilización precoz desde el mismo día de la cirugía. La dificultad viene dada por su medición. Se han considerado variables indirectas de la fatiga: la espirometría, la fuerza de tracción con un dinamómetro de mano, escala analógica de fatiga, cuestionario de depresión y ansiedad<sup>233</sup>. En nuestro trabajo no se incluyó ninguna de estas variables por su limitada correlación y aumento de la complejidad del programa.

**5. *Costes:*** varios estudios han demostrado la reducción de costes que resulta de la disminución de la estancia hospitalaria, morbilidad y convalecencia<sup>202,249,306</sup>, pero las conclusiones generales en cuanto a las ganancias cuantitativas son difíciles de exponer a causa de las diferentes estructuras de salud y características de los pacientes.

**6. Calidad de vida:** en un estudio<sup>371</sup> sobre población pediátrica que trata de estudiar la funcionalidad y recuperación de los niños, realiza a los padres un cuestionario de satisfacción a cerca de la recuperación durante las 2 semanas tras el alta hospitalaria y pregunta el tiempo subjetivo de convalecencia de sus hijos. Obtiene una satisfacción del 91% y una media de 5,5 días de convalecencia tras el alta hospitalaria. Y en otro estudio<sup>321</sup> dirigido a cirugía ortopédica de cadera y rodilla, evalúan la ganancia en calidad de vida tras la cirugía usando EQ-5D (Szende and Williams 2004) con un seguimiento de hasta 3 meses. Resulta una ganancia de calidad de vida mayor en el grupo de FT respecto al convencional.

### **6.2.3. FACTORES ASOCIADOS AL INCUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO DE “FAST-TRACK”**

La causa principal del incumplimiento de un protocolo de FT en cirugía suele ser la morbilidad postoperatoria (quirúrgica o médica, leve o grave). Otras razones pueden ser la inconformidad por parte del paciente o indisponibilidad para dar el alta hospitalaria por parte del equipo sanitario responsable<sup>357</sup>.

En nuestra serie, el análisis univariante de los factores relacionados con el incumplimiento del protocolo FT (**Tablas 24, 25 y 26**, páginas 220, 224 y 234) demostró que la mayor longevidad de los pacientes ( $p < 0,005$ ), en concreto en el subgrupo con más de 57 años ( $p < 0,005$ ), la extensión de la enfermedad ( $p < 0,05$ ), tanto los mayores de 8 de PCI ( $p < 0,05$ ) como en el subgrupo de PCI mayor de 20 ( $p < 0,05$ ), la realización de una anastomosis digestiva ( $p < 0,001$ ), la realización de procedimientos de peritonectomía diafragmática ( $p < 0,005$ ), el haber realizado algún procedimiento en el compartimento supramesocólico ( $p < 0,005$ ), el mayor número de áreas peritoneales resecaadas ( $p < 0,01$ ), en particular el subgrupo de más de 3 áreas ( $p < 0,05$ ), el tiempo operatorio prolongado ( $p < 0,005$ ), específicamente a partir de los 300 minutos ( $p < 0,005$ ), la mayor transfusión intraoperatoria de hemoderivados ( $p < 0,05$ ), además del subgrupo con transfusión de más de 2 concentrados de hematíes ( $p < 0,05$ ), la estancia en Reanimación mayor a un día ( $p < 0,01$ ), el inicio tardío a la tolerancia oral ( $p < 0,05$ ), en concreto el subgrupo que inició la tolerancia al tercer día en adelante ( $p <$

0,005) y el presentar una complicación postoperatoria ( $p < 0,001$ ) fueron factores relacionados con el fracaso del protocolo de FT. En el análisis multivariante (**Tabla 27**, página 238) la edad mayor de 57 años (OR = 3,846, IC 95%: 1,347-9,012,  $p < 0,005$ ), la realización de una anastomosis digestiva (OR = 3,215, IC 95%: 1,168-6,782,  $p < 0,01$ ), la presencia una complicación postoperatoria (OR = 4,793, IC 95%: 1,567-7,524,  $p < 0,01$ ) y el padecer morbilidad quirúrgica (OR = 17,192, IC 95%: 2,844-11,358,  $p < 0,005$ ) resultaron ser factores independientes predictivos de que el protocolo de FT no se pudiera cumplir.

El tener una complicación postoperatoria está fuertemente relacionado con el no cumplimiento del programa, como también ocurre en la literatura médica<sup>357,358</sup>. Además de las complicaciones y de forma independiente se relacionan en nuestra serie con la edad y la necesidad de una anastomosis digestiva. Es decir, en pacientes de edad avanzada o a los que les realizamos una anastomosis digestiva, aún sin que sufran ninguna complicación en el postoperatorio tuvieron mayor probabilidad de no conseguir el objetivo del protocolo propuesto. En este análisis no sale significativa la peritonectomía diafragmática, como salía en los análisis de morbilidad posiblemente porque su efecto esté englobado dentro de las complicaciones postoperatorias.

Al revisar en detalle a los 42 pacientes que tuvieron una estancia postoperatoria superior a 7 días sin desarrollar ninguna complicación, detectamos a 22 pacientes. En 15 de ellos el motivo del retraso del alta fue la no presencia del personal quirúrgico responsable para dar el alta hospitalaria. Por lo tanto, de los 53 pacientes que no cumplieron el protocolo de FT: en 20 hubo una complicación postoperatoria (37,74%); en 15 se retrasó el alta por la no presencia del personal capacitado para darla, contabilizándose 14 porque 1 de ellos se registró con los reingresos (26,42%); 14 reingresaron; y 6 por otros motivos (11,32%).

A pesar de ser la serie más importante analizada en la cirugía de la CP tratados los pacientes con citorreducción e HIPEC, la principal limitación sigue siendo la ausencia de un grupo control con el que comparar los resultados obtenidos. Este punto es interesante y actualmente es una vía de trabajo en evolución. El diseño de futuros trabajos en este campo debe tener en cuenta de forma delicada el no incurrir en problemas éticos derivados en el grupo control de la omisión de medidas con los que ya tenemos suficiente base científica demostrada como para ser obviadas.





**7. CONCLUSIONES**



1. La aplicación de un protocolo de “fast-track” en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal tratados mediante citorreducción e HIPEC es segura y factible.

2. En nuestra serie se alcanzaron cifras de morbilidad global (I-V) del 25,64% y grave (III-V) en el 11,54%, con un solo caso de mortalidad relacionada con el procedimiento (0,64%).

3. La aparición de complicaciones postoperatorias se relacionó de forma independiente con la edad, la necesidad de realizar una peritonectomía diafragmática y la realización de una anastomosis digestiva.

4. El cumplimiento del protocolo de “fast-track” fue posible en 2 de cada 3 pacientes incluidos en la presente tesis doctoral (64%).

5. Fueron factores independientes relacionados con el incumplimiento del protocolo de “fast-track”: la edad, la necesidad de una anastomosis digestiva y la aparición de complicaciones en el postoperatorio.



**8. BIBLIOGRAFÍA**



1. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol* 1931;7:423-44.
2. Folprecht G, Kohne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Cancer Treat Res* 2007;134:425-40.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
4. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, *et al.* Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer research* 1980;40(2):256-60.
5. Gomes da Silva R, Cabanas J, Sugarbaker PH. Limited survival in the treatment of carcinomatosis from rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2005;48(12):2258-63.
6. Warrick C. An improvement on the practice of a relief of symptoms, becomes an absolute cure for an ascites, exemplified in the case of Jane Roman: and Recommended to the consideration of the Royal Society, by Christopher Warrick, of Truro, Surgeon. *Philos Trans R Soc Lond B Biol* 1744;43:12-9.
7. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc* 1955;159(18):1704-7.
8. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-61.
9. Pingpank J, James F. Diagnosis and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. En: Hellman and Rosenberg's *De Vita. CANCER, Principles and Practice of Oncology*. 8th ed. Philadelphia. USA: Lippincott. Williams and Wilkins;2008.p. 2389-99.
10. Sadler TW. Cavidades Corporales. En: Langman. *Embriología Médica*. Madrid-España: Editorial Médica Panamericana S.A.;1996.p.162-70.
11. Williams R, White H. The greater omentum: its applicability to cancer surgery and cancer therapy. *Curr Probl Surg* 1986;23(11):789-865.
12. Wang ZB, Li M, Li JC. Recent advances in the research of lymphatic stomata. *Anat Rec (Hoboken)* 2010;293(5):754-61.
13. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010;60:277.
14. Ewing J. *Neoplastic Diseases*. Royal 8vo. Third ed. Philadelphia and London: WB Saunders Co;1928.
15. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Abridged republication of FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Cancer* 2015 Jun 25.
16. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, *et al.* Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel *versus* moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup Study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
17. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
18. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, *et al.* Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide *versus* intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
19. Stuart GC, Kitchener H, Bacon M, *et al.* 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the

- Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:750-5.
20. Barrios P, Roqué M, Lozano JM, *et al.* Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/19.
  21. Berman ML. Future directions in the surgical management of ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:33.
  22. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol* 2006;100:33-7.
  23. Helm CW, Richard SD, Pan J, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(1):61-9.
  24. Prat J; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynecol Obstet* 2014;124:1-5.
  25. Colgan TJ, Murphy J, Cole DE, *et al.* Occult carcinoma in prophylactic oophorectomy specimens: prevalence and association with BRCA germline mutation status. *Am J Surg Pathol* 2001;25:1283-9.
  26. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP, *et al.* Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001;195:451-6.
  27. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, *et al.* Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9.
  28. Kuhn E, Meeker A, Wang TL, *et al.* Shortened telomeres in serous tubal intraepithelial carcinoma: an early event in ovarian high-grade serous carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 2010;34:829-36.
  29. Kuhn E, Bahadirli-Talbot A, Kurman R, *et al.* CCNE1 amplification may precede centrosome number abnormality in progression from serous tubal intraepithelial carcinoma to high-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 2013;26(Suppl.2):283.
  30. Garg K, Rabban J. Practical value of systematic and complete examination of fallopian tubes in unselected women undergoing salpingectomy for benign indications: results of a prospective Study. *Mod Pathol* 2013;26(Suppl.2):276.
  31. Li J, Abushahin N, Pang S, *et al.* Tubal origin of "ovarian" low-grade serous carcinoma. *Mod Pathol* 2011;24(11):1488-99.
  32. Flesken-Nikitin A, Hwang CI, Cheng CY, *et al.* Ovarian surface epithelium at the junction area contains a cancer-prone stem cell niche. *Nature* 2013;495:241-5.
  33. Eltabbakh GH, Werness BA, Piver S, Blumenson LE. Prognostic factors in extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;71(2):230-9.
  34. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14(1):35-41.



35. Zhang C, Li XP, Cui H, *et al.* Advanced primary peritoneal carcinoma: clinicopathological and prognostic factor analyses. *J Zhejiang Univ Sci B* 2008;9(6):435-40.
36. Bakrin N, Gilly FN, Baratti D, *et al.*; Association Francaise de Chirurgie. Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39(7):742-7.
37. Jayne DG, Fook S, Loi C, *et al.* Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-50.
38. Elias D, Quenet F, Goéré D. Current status and future directions in the treatment of peritoneal dissemination from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2012;21:611-23.
39. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, *et al.* Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicenter prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
40. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000;43(10):1341-8.
41. Sugarbaker PH. Peritoneal Surface Oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy. *Tech Coloproctol* 2005;9(2):95-103.
42. Elias D, Delperro JR, Sideri L, *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004;11:518-21.
43. 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. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
44. Verwaal VJ, Van Ruth S, Witkamp A, *et al.* Long term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71.
45. Hompes D, D'Hoore A, Wolthuis A, *et al.* The use of Oxaliplatin or Mitomycin C in HIPEC treatment for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a comparative study. *J Surg Oncol* 2014;109(6):527-32.
46. 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(5):681-5.
47. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, *et al.* Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecán after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004;15(10):1558-65.
48. Elias D, Benizri E, Pocard M, *et al.* Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *EJSO* 2006;32:632-6.
49. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology* 2000;58(2):96-107.
50. Al-Shammaa HAH, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1159-66.

51. Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, *et al*. Importance of positive peritoneal lavage cytology findings in the stage grouping of gastric cancer. *Surg Today* 1999;29:111-5.
52. Imano M, Imamoto H, Itoh T, *et al*. Impact of intraperitoneal chemotherapy after gastrectomy with positive cytological findings in peritoneal washings. *Eur Surg Res* 2011;47(4):254-9.
53. Fukagawa T, Katai H, Saka M, *et al*. Significance of lavage cytology in advanced gastric cancer patients. *World J Surg* 2010;34:563-8.
54. Kodera Y, Imano M, Yoshikawa T, *et al*. A randomized phase II trial to test the efficacy of intra-peritoneal paclitaxel for gastric cancer with high risk for the peritoneal metastasis (INPACT trial). *Jpn J Clin Oncol* 2011;41:283-6.
55. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, *et al*. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: past, present, and future. *J Surg Oncol* 2009;100:335-44.
56. Hall JJ, Loggie BW, Shen P, *et al*. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:454-63.
57. Yang XJ, Huanq CQ, Suo T, *et al*. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18(6):1575-81.
58. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, *et al*. A systemic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2702-13.
59. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:233-48.
60. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, *et al*. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110(3):275-84.
61. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, *et al*. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clininopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomixoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 1995;19(12):1390-408.
62. Ferreira CR, Carvalho JP, Soares FA, *et al*. Mucinous ovarian tumors associated with pseudomixoma peritonei of adenomucinosis type: immunohistochemical evidence that they are secondary tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:59-65.
63. Ronnett BM, Shmookler BM, Diener-West M, *et al*. Immunohistochemical evidence supporting the appendiceal origin of pseudomixoma peritonei in women. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16(1):1-9.
64. Szych C, Staebler A, Connolly DC, *et al*. Molecular genetic evidence supporting the clonality and appendiceal origin of pseudomixoma peritonei in women. *Am J Pathol* 1999;154(6):1849-55.
65. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, *et al*. Long-term survival following treatment of pseudomixoma peritonei: an analysis of surgical Therapy. *Ann Surg* 2005;241:300-8.

66. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004;91:304-11.
67. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systemic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomixoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14:484-92.
68. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6(8):727-31.
69. Wagner JC, Sleggs AC, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestosis in the northwestern Cap Province. *Br J Int Med* 1960;17:260-5.
70. Price B. Analysis of current trends in the United States of mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol* 1997;45:211-8.
71. Sridhar KS, Doria R, Raub WA Jr, *et al.* New strategies are need in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer* 1992;70:2969-79.
72. Garcia Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic Chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:676-81.
73. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, *et al.* Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin *versus* cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
74. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Deraco M. Cytoreductive Surgery with selective *versus* complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol* 2012;19(5):1416-24.
75. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, *et al.* Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer* 2002;94(9):2441-6.
76. Eilber FC, Rosen G, Forscher C, *et al.* Surgical resection and intraperitoneal chemotherapy for recurrent abdominal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1999;6:645-50.
77. Jaques DP, Coit DG, Hajdu SI, Brennan MF. Management of primary and recurrent soft-tissue sarcoma of the retro peritoneum. *Ann Surg* 1990;212:51-9.
78. Conlon KC, Casper ES, Brennan MF. Primary gastrointestinal sarcomas: analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* 1995;2:26-31.
79. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, *et al.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002;347:472-80.
80. Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Pechoux C, *et al.* Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal Chemotherapy *versus* cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:917-23.
81. Rossi CR, Deraco M, De Simone M, *et al.* Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: Clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 2004;100:1943-50.
82. Hensley ML, Blessing JA, Mannel R, *et al.* Fixed-dose rate gemcitabina plus docetaxel as first-line therapy for metastatic uterine leiomyosarcoma: A Gynecologic Oncology Group phase II trial. *Gynecol Oncol* 2008;109:329-34.
83. Kusamura S, Raspagliesi F, Baratti D, *et al.* Uterine sarcoma treated by cytoreductive Surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion: A feasibility study. *J Chemother* 2004;16:19-22.

84. Hayes-Jordan A, Green HL, Lin H, *et al.* Complete cytoreduction and HIPEC improves survival in desmoplastic small round cell tumor. *Ann Surg Oncol* 2014;21:220-4.
85. Lifante JC, Glehen O, Cotte E, *et al.* Natural History of Peritoneal Carcinomatosis from Digestive Origin. En: Wim Ceelen. *Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach*. New York: Springer;2007.p.119-29.
86. Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, *et al.* Safety and efficacy of bidirectional Chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2009;100:311-6.
87. Tsujimoto H, Hagiwara A, Shimotsuma M, *et al.* Role of milky spots as selective implantation sites for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996;122:590-5.
88. Shimotsuma M, Shields JW, Simpson-Morgan MW, *et al.* Morphophysiological function and role of Omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology* 1993;26:90-101.
89. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:465-72.
90. Lindberg U, Karlsson R, Lassing I, *et al.* The microfilament system and malignancy. *Semin Cancer Biol* 2008;18(1):2-11.
91. Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T, *et al.* Mechanism of formation of peritoneal dissemination. En: Yonemura Y. *Peritoneal dissemination. Molecular mechanism and the latest therapy*. Kanazawa: Maeda Shoten Co. Ltd;1998.
92. Heath RM, Jayne DG, O'Leary R, *et al.* Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction. *Br J Cancer* 2004;90(7):1437-42.
93. Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, *et al.* Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens. *Immunity* 2009;30(5):731-43.
94. Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, *et al.* Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *Cancer Res* 1993;53(3):687-92.
95. Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y. Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33(1):33-7.
96. Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, *et al.* Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46(4):535-9.
97. Guller U, Zajac P, Schnider A, *et al.* Disseminated single tumor cells as detected by real-time quantitative polymerase chain reaction represent a prognostic factor in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Ann Surg* 2002;236(6):768-75.
98. van del Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, *et al.* Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells. *Ann Surg* 1998;227(2):242-8.
99. van del Tol PM, Haverlag R, van Rossen ME, *et al.* Glove poder promotes adhesión formation and facilitates tumour cell adhesión and growth. *Br J Surg* 2001;88(9):1258-63.

100. Neuhaus SJ, Watson DI. Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes: a review. *Surg Endosc* 2004;18(9):1316-22.
101. Pietra N, Sarli L, Costi R, *et al.* Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
102. Cromheecke M, De Jong KP, Hoehstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Durg Oncol* 1999;25:451-63.
103. Kouri M, Pychoen S, Kuusela P. Elevated CA19.9 as the most significant prognostic factor in advanced colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 1992;49:78-85.
104. Ahadi M, Tehranian S, Memar B, *et al.* Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignancy-related ascites: systematic review and meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77(4):418-24.
105. Xiao Y, Zhang J, He X, *et al.* Diagnostic values of carcinoembryonic antigen in predicting peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer: a meta-analysis. *Ir J Med Sci* 2014;183(4):557-64.
106. Morales-Gutiérrez C, Vegh I, Colina F, *et al.* Survival of patients with colorectal carcinoma: possible prognostic value of tisular carbohydrate antigen 19.9 determination. *Cancer* 1999;86:1675-81.
107. van Ruth S, Hart AA, Bonfrer JM, *et al.* Prognostic value of baseline and serial carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19.9 measurements in patients with pseudomixoma peritonei treated with cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2002;9:961-7.
108. Carmignani CP, Hampton R, Sugarbaker CE, *et al.* Utility of CEA and CA19.9 tumor markers in diagnosis and prognostic assessment of mucinous epithelial cancers of the appendix. *J Surg Oncol* 2004;87:162-6.
109. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, *et al.* Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol* 1983;2:275-85.
110. Bozkurt M, Yumru AE, Aral I. Evaluation of the importance of the serum levels of CA125, CA15.3, CA19.9, carcinoembryonic antigen and alpha fetoprotein for distinguishing benign and malignant adnexal masses and contribution of different test combinations to diagnostic accuracy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2013;34(6):540-4.
111. Mogensen O. Prognostic value of CA125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;44:207-12.
112. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, *et al.* A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112(1):40-6.
113. Wagner PL, Austin F, Sathaiyah M, *et al.* Significance of serum tumor marker levels in peritoneal carcinomatosis of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol* 2013;20(2):506-14.
114. Yan TD, Morris DL, Shigeki K, *et al.* Preoperative investigations in the management of peritoneal Surface malignancy with cytoreductive Surgery and perioperative intraperitoneal Chemotherapy: Expert consensus statement. *J Surg Oncol* 2008;98(4):224-7.
115. González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C. Imaging of peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2009;15(3):184-9.
116. de Bree E, Koops W, Kröger R, *et al.* Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive

- surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(1):65-71.
117. Tempany CMC, Zou KH, Siverman SG, *et al.* Staging of advanced ovarian: comparison of imaging modalities-report from the Radiological Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 2000;215:761-7.
  118. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, *et al.* Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology* 2002;223(2):495-9.
  119. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-74.
  120. Chang-Yun L, Yonemura Y, Ishibashi H, *et al.* Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in peritoneal carcinomatosis. *Gan To Kagaku Ryoho* 2011;38(12):2060-4.
  121. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, *et al.* Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2005;103(4):839-49.
  122. Kim HW, Won KS, Zeon SK, *et al.* Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: enhanced CT *versus* 18F-FDG PET/TC. *Clin Nucl Med* 2013;38(2):93-7.
  123. Delbeke D, Martin WH. Positron emission tomography imaging in oncology. *Radiol Clin North Am* 2001;39:883-917.
  124. Kim S, Chung JK, Kang SB, *et al.* [18F]FDG PET as a substitute for second-look laparotomy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:196-201.
  125. Low RN, Saleh F, Song SY, *et al.* Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination: a longitudinal study. *Radiology* 1999;211(2):519-28.
  126. Spencer JA, Swift SE, Wilkinson N, *et al.* Peritoneal carcinomatosis: image-guided peritoneal core biopsy for tumor type and patient care. *Radiology* 2001;221:173-7.
  127. Souza FF, Mortelé KJ, Cibas ES, *et al.* Predictive value of percutaneous imaging-guided biopsy of peritoneal and omental masses: results in 111 patients. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:131-6.
  128. Passot G, Glehen O, Pellet O, *et al.* Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:315-23.
  129. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal Surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:625-7.
  130. Fader AN, Escobar PF. Laparoendoscopic single-site surgery (LESS) in gynecologic oncology: technique and initial report. *Gynecol Oncol* 2009;114:157-61.
  131. Elias D, Blot F, El Otmany A, *et al.* Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-6.
  132. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999;43:15-25.
  133. Bozzetti F, Yu W, Baratti D, *et al.* Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *J Surg Oncol* 2008;98(4):273-6.

134. Yan TD, Deraco M, Baratti D, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: Multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-42.
135. Pelz JO, Stojadinovic A, Nissan A, *et al.* Evaluation of a peritoneal surface disease severity score in patients with colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2009;99(1):9-15.
136. Pelz JO, Chua TC, Esquivel J, *et al.* Evaluation of best supportive care and systemic chemotherapy as treatment stratified according to the retrospective peritoneal surface disease severity score (PSDSS) for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *BMC Cancer* 2010;10(22):689.
137. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, *et al.* Regional chemotherapy and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994;41:124-9.
138. van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, *et al.* Extensive cytoreductive Surgery combined with intraoperative intraperitoneal perfusión with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:663-8.
139. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, *et al.* Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997;79:884-91.
140. Ouchi K, Sugawara T, Ono H, *et al.* Therapeutic significance of palliative operations for gastric cancer for survival and quality of life. *J Surg Oncol* 1998;69:41-4.
141. Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, *et al.* Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-7.
142. Deraco M, Baratti D, Inglese MG, *et al.* Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusión (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomixoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2004;11:393-8.
143. Deraco M, Casali P, Inglese MG, *et al.* Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003;83:147-53.
144. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, *et al.* Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
145. Verwaal VJ, Smeenk R, Zoetmulder FAN, *et al.* Learning curve of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin and pseudomixoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2006;13:46.
146. Mueller H, Hahn M, Simsa J. Cytoreductive surgery in the elderly patients: is it feasible? *Hepatogastroenterology* 2008;55(88):2005-11.
147. Reuter NP, Macgregor JM, Woodall CE, *et al.* Preoperative performance status predicts outcome following heated intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg* 2008;196(6):909-13.
148. González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Postoperative residual Disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal Surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008;98(4):237-41.
149. Préfontaine M, Gelfand AT, Donovan JT, Powell JL. Reproducibility of tumor measurements in ovarian cancer: a study of interobserver variability. *Gynecol Oncol* 1994;55(1):87-90.

150. Elias D, Laurent S, Antoun S, *et al.* Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(4):407-12.
151. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006;7:69-76.
152. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, *et al.* Cytoreductive Surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(2):315-25.
153. Esquivel J. Cytoreductive surgery for peritoneal malignancies—development of standards of care for the community. *Surg Oncol Clin N Am* 2007;16(3):653-66.
154. Sugarbaker PH. Peritonectomies procedures. Sugarbaker PH. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston: Kluwer Academic Publisher;1996.p.375-85.
155. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, *et al.* Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2009;16(2):463-72.
156. O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, *et al.* Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(1):6-10.
157. Kuzu MA, Köksoy C, Kale T, *et al.* Experimental study of the effect of preoperative 5-fluorouracil on the integrity of colonic anastomoses. *Br J Surg* 1998;85(2):236-9.
158. Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, *et al.* Effects of intraperitoneal Chemotherapy on anastomotic healing in the rat. *J Surg Res* 1991;50(1):82-7.
159. Shimizu T, Maeta M, Koga S. Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. *Br J Surg* 1991;78(1):57-9.
160. Honoré C, Goéré D, Souadka A, *et al.* Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis After curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20:183-92.
161. 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;98:414-22.
162. Elias D, Honoré C, Dumont F, *et al.* Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011;254:289-93.
163. Elias D, Goéré D, Di Pietrantonio D, *et al.* Results of systematic second-look Surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008;247:445-50.
164. Mery E, Jouve E, Guillermet S, *et al.* Intraoperative fluorescence imaging of peritoneal dissemination of ovarian carcinomas. A preclinical study. *Gynecol Oncol* 2011;122(1):155-62.
165. Sheth RA, Upadhyay R, Stangenberg L, *et al.* Improved detection of ovarian cancer metastases by intraoperative quantitative fluorescence protease imaging in a pre-clinical model. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):616-22.
166. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62(1):1-11.
167. Iitsuka Y, Kaneshima S, Tanida O, *et al.* Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer. *Cancer* 1979;44(4):1476-80.



168. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch* 2000;67(1):5-8.
169. Flessner MF. Intraperitoneal drug therapy: physical and biological principles. Ceelen WP. Peritoneal carcinomatosis: a multidisciplinary approach. New York: Springer;2007.p.131-52.
170. Dedrick RL, Flessner MF. Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(7):480-7.
171. Ozols RF, Locker GY, Doroshow JH, *et al.* Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer. *Cancer Res* 1979;39(8):3209-14.
172. Glehen O, Kwiatkowski 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. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
173. Elias D, Detroz B, Debaene B, *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology* 1994;41:207-13.
174. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res* 1984;44:605-12.
175. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, *et al.* Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res* 1984;44:1840-2.
176. Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, *et al.* *J Surg Oncol* 2008;98(4):232-6.
177. Thomas F, Ferron G, Gesson-Paute A, *et al.* Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted *versus* open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008;15(12):3623-4.
178. Guerbet M, Goullé JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2007;33(5):623-6.
179. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, *et al.* Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol* 2006;32(10):1222-5.
180. Elias D, Antoun S, Goharin A, *et al.* Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000;1(5):431-9.
181. Esquis P, Consolo D, Magnin G, *et al.* High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2006;244:106-12.
182. Elias D, Antoun S, Raynard B, *et al.* Traitement des carcinoses péritonéales par exérèse complète et chimiohyperthermie intrapéritonéale. Étude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure technique. *Chirurgie* 1999;124:380-9.
183. Pascual-Ramírez J, Sánchez García S, González Ruiz de la Herrán F, *et al.* Security and efficiency of a closed-system, turbulent-flow circuit for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive ovarian surgery: perioperative outputs. *Arch Gynecol Obstet* 2014;290(1):121-9.
184. Ortega-Deballon P, Facy O, Rat P. A "happy marriage" between open and closed techniques of heated intraperitoneal chemotherapy. *Cancer J* 2009;15:448.

185. Garofalo A, Valle M, García J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic Chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:682-5.
186. Esquivel J, Averbach A, Chua TC. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with limited peritoneal surface malignancies: feasibility, morbidity and outcome in an early experience. *Ann Surg* 2011;253:764-8.
187. Elias D, El Otmany A, Bonnay M, *et al.* Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology* 2002;63(4):346-52.
188. Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC. Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1994;4(10):1820-6.
189. Elias D, Gilly F, Boutitie F, *et al.* Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.
190. Elias D, Gilly F, Quenet F, *et al.* Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:456-62.
191. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, *et al.* Comparison of two kinds of intraperitoneal Chemotherapy following complete cytoreductive Surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;14:509-14.
192. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez A, *et al.* Neoadjuvant intraperitoneal Chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot Study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;68:267-74.
193. Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, *et al.* Morbidity and mortality associated with peritoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg* 2002;183:529-32.
194. Stephens AD, Alderman R, Chang D, *et al.* Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790-6.
195. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, *et al.* Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion Chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671-5.
196. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, *et al.* Treatment of ovarian cancer with paclitaxel or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol* 2007;106:193-200.
197. Roviello F, Pinto E, Corso G, *et al.* Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;102:663-70.
198. McQuellon R, Duckworth KE. Health-related quality of life and cytoreductive Surgery plus hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy. *Curr Probl Cancer* 2009;33:203-18.
199. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, *et al.* Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(1):53-8.

200. Tsilimparis N, Bockelmann C, Raue W, *et al.* Quality of life in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: is it worth the risk? *Ann Surg Oncol* 2013;20(1):226-32.
201. Seretis C, Youssef H. Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: a systematic review. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(12):1605-13.
202. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery, and challenges in postoperative recovery. *Lancet* 2003;362:1921-8.
203. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997;78(5):606-17.
204. Avery-Jones F. Postoperative pain. En: Bailey H, ed. *Pye's surgical handicraft*. Bristol, UK: Wright;1961.p.197-206.
205. Editorial: postoperative pain. *Anaesth Intensive Care* 1976;4:95.
206. Petrakis JK. Acute pain services in a community hospital. *Clin J Pain* 1989;5(1):34-41.
207. Kehlet H, Wilmore DW. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery. *Ann Surg* 2008;248:189-98.
208. Møiniche S, Hansen BL, Christensen SE, *et al.* Patients' activity and length of stay after hip arthroplasty with balanced analgesia and early mobilization. *Ugeskr Laeger* 1992;154(21):1495-9.
209. Kehlet H. Fast-track surgery-an update on physiological care principles to enhance recovery. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396:585-90.
210. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-13.
211. Kehlet H, Mythen M. Why is the surgical high-risk patient still at risk? *Br J Anaesth* 2011;106:289-91.
212. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990;72:153-84.
213. Wahba RWM. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth* 1991;38:384-400.
214. Hill J, Lendsay TF, Hechtman HB. Mediators of lung injury following ischemia and reperfusion in mediators of sepsis. In: Lamy M, Thijs LG, eds. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer Verlag;1992.p.31-51.
215. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, *et al.* A clinical prediction rule for delirium after elective non-cardiac surgery. *JAMA* 1994;271:134-9.
216. Rosenberg J. Late postoperative hypoxaemia. Mechanisms and clinical implications. *Dan Med Bull* 1995;42:40-6.
217. Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J. Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 1996;76:552-9.
218. Christensen T, Bendix T, Kehlet H. Fatigue and cardiorespiratory function following abdominal surgery. *Br. J. Surg* 1982;69:417.
219. Schulze S, Roikjaer O, HasselstrCm L, *et al.* Epidural bupivacaine and morphine plus systemic indomethacin eliminates pain but not systemic response and convalescence after cholecystectomy. *Surgery* 1988;103:321.
220. Møiniche S, Hjortsø NC, Hansen BL, *et al.* The effect of balanced analgesia on early convalescence after major orthopaedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38:328-35.
221. Kehlet H. The surgical stress response should it be prevented? *Can J Surg* 1991;34:565-7.

222. Kehlet H. Fast-track colorectal surgery. *Lancet* 2008;371:791-3.
223. Hathaway D. Effects of preoperative instruction on postoperative outcomes: a meta-analysis. *Nurs Res* 1986;35:269-74.
224. Tonnesen H, Rosenberg J, Nielsen HJ, *et al.* Effect of preoperative abstinence on poor postoperative outcome in alcohol misusers: randomized controlled trial. *BMJ* 1999;318:1311-6.
225. Mills E, Eyawo O, Lockhart I, *et al.* Smoking cessation reduces postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2011;124(144-154):148.
226. Bucher P, Gervaz P, Soravia C, *et al.* Randomized clinical trial of mechanical bowel preparation *vs* no preparation before elective leftsided colorectal surgery. *Br J Surg* 2005;92(4):409-14.
227. Ram E, Sherman Y, Weil R, *et al.* Is mechanical bowel preparation mandatory for elective colon surgery? a prospective randomized study. *Arch Surg* 2005;140(3):285-8.
228. Güenaga KF, Matos D, Wille-Jorgensen P. Mechanical bowel preparation for elective colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(9)CD001544.
229. Platell C, Barwood N, Makin G. Randomized clinical trial of bowel preparation with a single phosphate enema or polyethylene glycol before elective colorectal surgery. *Br J Surg* 2006;93(4):427-33.
230. Brady M, Kinn S, Stuart P. Preoperative fasting for adults to prevent perioperative complications. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD004423.
231. Søreide E, Eriksson LI, Hirlekar G, *et al.* Task Force on Scandinavian Preoperative Fasting Guidelines, Clinical Practice Committee Scandinavian Society of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. Pre-operative fasting guidelines: an update. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(8):1041-7.
232. Rayes N, Seehofer D, Muller AR, *et al.* Influence of probiotics and fibre on the incidence of bacterial infections following major abdominal surgery-results of a prospective trial. *Z Gastroenterol* 2002;40:869-76.
233. Gatt M, Anderson AD, Reddy BS, *et al.* Randomized clinical trial of multimodal optimization of surgical care in patients undergoing major colonic resection. *Br J Surg* 2005;92:1354-62.
234. Nygren J. The metabolic effects of fasting and surgery. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20(3):429-38.
235. Yuill KA, Richardson RA, Davidson HIM, *et al.* The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective uppergastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively: a randomised clinical trial. *Clin Nutr* 2005;24(1):32-7.
236. Noblett SE, Watson DS, Huong H, *et al.* Pre-operative oral carbohydrate loading in colorectal surgery: a randomized controlled trial. *Colorectal Dis* 2006;8(7):563-9.
237. Smith AF, Pittaway AJ. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD002192.
238. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208(2):227-40.
239. Mandala M, Falanga A, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011;22(6):85-92.

240. Jorgensen CC, Jacobsen M, Soeballe K, *et al.* Thromboprophylaxis only during hospitalisation in fast-track hip and knee arthroplasty, a prospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3(12):e003965.
241. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: an advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Clin Infect Dis* 2004;38(12):1706-15.
242. Nelson RL, Glenny AM, Song F. Antimicrobial prophylaxis for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1)CD001181.
243. Lassen K, Soop M, Nygren J, *et al.*; Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg* 2009;144(10):961-9.
244. Kehlet H. Modification of responses to surgery by neural blockade: Clinical implications. En: Cousins MJ, Bridenbaugh PO, eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. Philadelphia: Lippincott; 1997 (in press).
245. Kehlet H. General *versus* regional anesthesia. En: Rogers M, Tinker J, Covino B, Longnecker DE, eds. *Principles and Practice of Anesthesiology*. St Louis: CV Mosby; 1993. p. 1218-34.
246. Liu SS, Carpenter RL, Mackey DC, *et al.* Effect of perioperative analgesic technique on rate of recovery after colon surgery. *Anesthesiology* 1995;83(4):757-65.
247. Møiniche S, Bülow S, Hesselfeldt P, *et al.* Convalescence and hospital stay after colonic surgery with balanced analgesia, early oral feeding, and enforced mobilisation. *Eur J Surg* 1995;161(4):283-8.
248. Liu S, Carpenter RL, Neal JM. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995;82(6):1474-506.
249. White PF, Kehlet H, Neal JM, *et al.* Fast-Track Surgery Study Group. The role of the anesthesiologist in fast-track surgery: from multimodal analgesia to perioperative medical care. *Anesth Analg* 2007;104:1380-96.
250. Apfel CC, Kranke P, Eberhart LH, *et al.* Comparison of predictive models for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2002;88(2):234-40.
251. Rüsç D, Eberhart L, Biedler A, *et al.* Prospective application of a simplified risk score to prevent postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2005;52(5):478-84.
252. Carlisle JB, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD004125.
253. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, *et al.* Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomized double blind multicentre trial. *BMJ* 2006;333(7563):324.
254. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144-50.
255. Kehlet H, Nielsen HJ. Impact of laparoscopic surgery on stress responses, immunofunction, and risk of infectious complications. *New Horiz* 1998;6(2):80-8.
256. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(20):2050-9.
257. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H, *et al.* Short-term endpoints of conventional *versus* laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC

- CLASICC trial): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718-26.
258. Veldkamp R, Kuhry E, Hop WC, *et al.* Laparoscopic surgery *versus* open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomised trial. *Lancet Oncol* 2005;6:477-84.
259. Basse L, Jakobsen DH, Bardram L, *et al.* Functional recovery after open *versus* laparoscopic colonic resection: a randomized, blinded study. *Ann Surg* 2005;241:416-23.
260. Vlug MS, Wind J, Hollmann MW, *ET al.* Laparoscopy in combination with fast track multimodal management is the best perioperative strategy in patients undergoing colonic surgery: a randomized clinical trial (LAFA-study). *Ann Surg* 2011;254:868-75.
261. Darouiche RO, Wall MJ Jr, Itani KM, *et al.* Chlorhexidine–alcohol *versus* povidone–iodine for surgical-site antisepsis. *N Engl J Med* 2010;362:18-26.
262. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse *vs* midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD005199.
263. O'Dwyer PJ, McGregor JR, McDermott EW, *et al.* Patient recovery following cholecystectomy through a 6 cm or 15 cm transverse subcostal incision: a prospective randomized clinical trial. *Postgrad Med J* 1992;68(804):817-9.
264. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, *et al.* A meta-analysis of selective *versus* routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg* 1995;221:469-76.
265. Nelson R, Tse B, Edwards S. Systematic review of prophylactic nasogastric decompression after abdominal operations. *Br J Surg* 2005;92:673-80.
266. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Study of Wound Infection and Temperature Group. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infection and shorten hospitalization. *N Engl J Med* 1996;334(19):1209-15.
267. Scott EM, Buckland R. A systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J* 2006;83(5):1090-113.
268. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology* 2008;109:318-38.
269. Pietsch AP, Lindenblatt N, Klar E. Perioperative hypothermia. Impact on wound healing. *Anaesthesist* 2007;56:936-9.
270. Kermode JC, Zheng Q, Milner EP. Marked temperature dependence of the platelet calcium signal induced by human vonWillebrand factor. *Blood* 1999;94:199-207.
271. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology* 2008;108:71-7.
272. Flores-Maldonado A, Medina-Escobedo CE, Ríos-Rodríguez HM, Fernández-Domínguez R. Mild perioperative hypothermia and the risk of wound infection. *Arch Med Res* 2001;32:227-31.
273. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001;358:876-80.
274. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, *et al.* Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9320):1812-8.

275. Tambyraja AL, Sengupta F, MacGregor AB, *et al.* Patterns and clinical outcomes associated with routine intravenous sodium and fluid administration after colorectal resection. *World J Surg* 2004;28(10):1046-52.
276. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, *et al.* Danish Study Group on Perioperative Fluid Therapy. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003;238(5):641-8.
277. Rahbari NN, Zimmermann JB, Schmidt T, *et al.* Meta-analysis of standard, restrictive and supplemental fluid administration in colorectal surgery. *Br J Surg* 2009;96:331-41.
278. Bundgaard-Nielsen M, Secher NH, Kehlet H. 'Liberal' vs 'restrictive' perioperative fluid therapy: a critical assessment of the evidence. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:843-51.
279. Conway DH, Mayall R, Abdul-Latif MS, *et al.* Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery. *Anaesthesia* 2002;57(9):845-9.
280. Noblett SE, Snowden CP, Shenton BK, Horgan AF. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection. *Br J Surg* 2006;93(9):1069-76.
281. Walsh SR, Tang T, Bass S, Gaunt ME. Doppler-guided intra-operative fluid management during major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2008;62(3):466-70.
282. Rosenberg J. Late postoperative hypoxaemia. Mechanisms and clinical implications. *Dan Med Bull* 1995;42:40-6.
283. Roos D, van Bruggen R, Meischl C. Oxidative killing of microbes by neutrophils. *Microbes Infect* 2003;5:1307-15.
284. Said HK, Hijjawi J, Roy N, *et al.* Transdermal sustained-delivery oxygen improves epithelial healing in a rabbit ear wound model. *Arch Surg* 2005;140:998-1004.
285. Qadan M, Akça O, Mahid SS, *et al.* Perioperative supplemental oxygen therapy and surgical site infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Surg* 2009;144:359-66.
286. Togioka B, Galvagno S, Sumida S, *et al.* The role of perioperative high inspired oxygen therapy in reducing surgical site infection: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2012;114:334-42.
287. Gantt CL. Red blood cells for cancer patients. *Lancet* 1981;2:363.
288. Waters JH, Yazer M, Chen YF, Kloke J. Blood salvage and cancer surgery: a meta-analysis of available studies. *Transfusion* 2012;52(10):2167-73.
289. Liang TB, Li DL, Liang L, *et al.* Intraoperative blood salvage during liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: efficiency of leukocyte depletion filters in the removal of tumor cells. *Transplantation* 2008;85:863-9.
290. Carless P, Moxey A, O'Connell D, Henry D. Autologous transfusion techniques: a systematic review of their efficacy. *Transfus Med* 2004;14:123-44.
291. Chen G, Zhang F, Gong M, Yan M. Effect of perioperative autologous *versus* allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8:560-5.
292. Devon KM, McLeod RS. Pre and peri-operative erythropoietin for reducing allogeneic blood transfusions in colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(1)CD007148.

293. Hoffmann J, Lorentzen M. Drainage after cholecystectomy. *Br J Surg* 1985;72:423-7.
294. Ritter MA, Keating EM, Faris PM. Closed wound drainage in total hip or total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:35-8.
295. Hoffmann J, Shokoah-Amiri MH, Damm P, Jensen R. A prospective, controlled study of prophylactic drainage after colonic anastomoses. *Dis Colon Rectum* 1987;30:449-52.
296. Karliczek A, Jesus EC, Matos D, *et al.* Drainage or nondrainage in elective colorectal anastomosis: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006;8:259-65.
297. Lopes AD, Hall JR, Monaghan JM. Drainage following radical hysterectomy and pelvis lymphadenectomy: Dogma or need? *Obstet Gynecol* 1995;86:960-3.
298. McPhail MJ, Abu-Hilal M, Johnson CD. A meta-analysis comparing suprapubic and transurethral catheterization for bladder drainage after abdominal surgery. *Br J Surg* 2006;93(9):1038-44.
299. Basse L, Werner M, Kehlet H. Is urinary drainage necessary during continuous epidural analgesia after colonic resection? *Reg Anesth Pain Med* 2000;25(5):498-501.
300. Hansen CT, Sorensen M, Moller C, *et al.* Effect of laxatives on gastrointestinal functional recovery in fast-track hysterectomy: a double-blind, placebo-controlled randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(4):1-7.
301. Basse L, Madsen JL, Kehlet H. Normal gastrointestinal transit after colonic resection using epidural analgesia, enforced oral nutrition and laxative. *Br J Surg* 2001;88(11):1498-500.
302. Tjandra JJ, Chan MK. Systematic review on the short-term outcome of laparoscopic resection for colon and rectosigmoid cancer. *Colorectal Dis* 2006;8(5):375-88.
303. Delaney CP, Wolff BG, Viscusi ER, *et al.* Alvimopan, for postoperative ileus following bowel resection: a pooled analysis of phase III studies. *Ann Surg* 2007; 245(3):355-63.
304. Kehlet H. Postoperative ileus-an update on preventive techniques. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008;5:552-8.
305. Carli F, Kehlet H, Baldini G, *et al.* Evidence basis for regional anesthesia in multidisciplinary fast-track surgical care pathways. *Reg Anesth Pain Med* 2011;36:63-72.
306. Khoo CK, Vickery CJ, Forsyth N, *et al.* A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer. *Ann Surg* 2007;245:867-72.
307. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, *et al.* Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *JAMA* 2003;290(18):2455-63.
308. Zutshi M, Delaney CP, Senagore AJ, *et al.* Randomized controlled trial comparing the controlled rehabilitation with early ambulation and diet pathway *vs* the controlled rehabilitation with early ambulation and diet with preemptive epidural anesthesia/analgesia after laparotomy and intestinal resection. *Am J Surg* 2005;189(3):268-72.
309. Joshi GP; PROSPECT Working Group. Postoperative pain management: number-needed-to-treat approach *versus* procedure-specific pain management approach. *Pain* 2013;154(1):178-9.



310. Cepeda MS, Carr DB, Miranda N, *et al.* Comparison of morphine, ketorolac, and their combination for postoperative pain: results from a large, randomized, double-blind trial. *Anesthesiology* 2005;103(6):1225-32.
311. Inan A, Koca C, Sen M. Effects of diclofenac sodium on bursting pressures of anastomoses and hydroxyproline contents of perianastomotic tissues in a laboratory study. *Int J Surg* 2006;4:222-7.
312. Cahill RA, Sheehan KM, Scanlon RW, *et al.* Effects of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on colonic anastomotic and skin wound integrity. *Br J Surg* 2004;91:1613-8.
313. Gorissen KJ, Benning D, Berghmans T, *et al.* Risk of anastomotic leakage with non-steroidal anti-inflammatory drugs in colorectal surgery. *Br J Surg* 2012;99:721-7.
314. Charlton S, Cyna AM, Middleton P, Griffiths JD. Perioperative transversus abdominis plane (TAP) blocks for analgesia after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12)CD007705.
315. Reissman P, Teoh TA, Cohen SM, *et al.* Is early oral feeding safe after elective colorectal surgery? *Ann Surg* 1995;222:73-7.
316. Lewis SJ, Egger M, Sylvester PA, Thomas S. Early enteral feeding vs “nil by mouth” after gastrointestinal surgery: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMJ* 2001;323(7316):773-6.
317. Han-Geurts IJ, Hop WC, Kok NF, *et al.* Randomized clinical trial of the impact of early enteral feeding on postoperative ileus and recovery. *Br J Surg* 2007;94(5):555-61.
318. Watters JM, Kirkpatrick SM, Norris SB, *et al.* Immediate postoperative enteral feeding results in impaired respiratory mechanics and decreased mobility. *Ann Surg* 1997;226(3):369-80.
319. Charoenkwan K, Phillipson G, Vutyavanich T. Early vs delayed (traditional) oral fluids and food for reducing complications after major abdominal gynaecologic surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD004508.
320. Fearon KC, Luff R. The nutritional management of surgical patients: enhanced recovery after surgery. *Proc Nutr Soc* 2003;62(4):807-11.
321. Larsen K, Sorensen OG, Hansen TB, *et al.* Accelerated perioperative care and rehabilitation intervention for hip and knee replacement is effective: a randomized clinical trial involving 87 patients with 3 months of follow-up. *Acta Orthop* 2008;79:149-59.
322. Lin DX, Li X, Ye QW, *et al.* Implementation of a fast-track clinical pathway decreases postoperative length of stay and hospital charges for liver resection. *Cell Biochem Biophys* 2011;61:413-9.
323. Harper CM, Lyles UM. Physiology and complications after bed rest. *J Am Geriatr Soc* 1988;36:1047-54.
324. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg* 2002;183(6):630-41.
325. Gustafson Y, Brännström B, Berggren D, *et al.* A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 1991;39:655-62.
326. Kehlet H. Fast-track hip and knee arthroplasty. *Lancet* 2013;381:1600-2.
327. Bundgaard-Nielsen M, Jorgensen CC, Jorgensen TB, *et al.* Orthostatic intolerance and the cardiovascular response to early postoperative mobilization. *Br J Anaesth* 2009;102:756-62.

328. Bundgaard-Nielsen M, Jans O, Muller RG, *et al.* Does goaldirected fluid therapy affect postoperative orthostatic intolerance?: a randomized trial. *Anesthesiology* 2013;119:813-23.
329. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, *et al.* Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* 1995;345:1387-91.
330. Stiller KR, Munday RM. Chest physiotherapy for the surgical patient. *Br J Surg* 1992;79:745-9.
331. De Oliveira GS Jr, Almeida MD, Benzoni HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology* 2011;115:575-88.
332. Lunn TH, Andersen LØ, Kristensen BB, *et al.* Effect of high-dose preoperative methylprednisolone on recovery after total hip arthroplasty: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2013;110(1):66-73.
333. Kariv Y, Delaney CP, Senagore AJ, *et al.* Clinical outcomes and cost analysis of a 'fast track' postoperative care pathway for ileal pouch-anal anastomosis: a case control study. *Dis Colon Rectum* 2007;50:137-46.
334. Senagore AJ, Delaney CP. A critical analysis of laparoscopic colectomy at a single institution: lessons learned after 1000 cases. *Am J Surg* 2006;191:377-80.
335. Ansari D, Gianotti L, Schröder J, Andersson R. Fast-track surgery: procedure-specific aspects and future direction. *Langenbecks Arch Surg* 2013;398(1):29-37.
336. Adamina M, Gié O, Demartines N, Ris F. Contemporary perioperative care strategies. *Br J Surg* 2013;100(1):38-54.
337. Maessen J, Dejong CH, Hausel J, *et al.* A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg* 2007;94:224-31.
338. Kehlet H, Mogensen T. Hospital stay of 2 days after open sigmoidectomy with a multimodal rehabilitation programme. *Br J Surg* 1999;86:227-30.
339. Ionescu D, Iancu C, Ion D, *et al.* Implementing fast-track protocol for colorectal surgery: a prospective randomized clinical trial. *World J Surg* 2009;33:2433-8.
340. Serclova Z, Dytrych P, Marvan J, *et al.* Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study. *Clin Nutr* 2009;28:618-24.
341. Wang G, Jiang ZW, Xu J, *et al.* Fast-track rehabilitation program *vs* conventional care after colorectal resection: a randomized clinical trial. *World J Gastroenterol* 2011;17:671-6.
342. Nygren J, Hausel J, Kehlet H, *et al.* A comparison in 5 European centres of case mix, clinical management and outcomes following either conventional or fast track perioperative care in colorectal surgery. *Clin Nutr* 2005;24:455-61.
343. Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, *et al.* Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr* 2005;24:466-77.
344. Delaney CP, Fazio VW, Senagore AJ, *et al.* 'Fast track' postoperative management protocol for patients with high co-morbidity undergoing complex abdominal and pelvic colorectal surgery. *Br J Surg* 2001;88:1533-8.
345. Petersen MK, Madsen C, Andersen NT, Soballe K. Efficacy of multimodal optimization of mobilization and nutrition in patients undergoing hip replacement: a randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:712-7.
346. Keulemans Y, Eshuis J, de Haes H, *et al.* Laparoscopic cholecystectomy: day-care *versus* clinical observation. *Ann Surg* 1998;228:734-40.

347. Johansson M, Thune A, Nelvin L, Lundell L. Randomized clinical trial of day-care *versus* overnight-stay laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 2006;93:40-5.
348. Majeed AW, Troy G, Nicholl JP, *et al.* Randomised, prospective, single-blind comparison of laparoscopic *versus* small-incision cholecystectomy. *Lancet* 1996;347:989-94.
349. Balzano G, Zerbi A, Braga M, *et al.* Fast-track recovery programme after pancreaticoduodenectomy reduces delayed gastric emptying. *Br J Surg* 2008;95:1387-93.
350. Kennedy EP, Grenda TR, Sauter PK, *et al.* Implementation of a critical pathway for distal pancreatectomy at an academic institution. *J Gastrointest Surg* 2009;13:938-44.
351. van Dam RM, Hendry PO, Coolsen MM, *et al.* Initial experience with a multimodal enhanced recovery programme in patients undergoing liver resection. *British Journal of Surgery* 2008;95(8):969-75.
352. Gralla O, Haas F, Knoll N, *et al.* Fast-track surgery in laparoscopic radical prostatectomy: basic principles. *World J Urol* 2007;25:185-91.
353. Recart A, Duchene D, White PF, *et al.* Efficacy and safety of fast-track recovery strategy for patients undergoing laparoscopic nephrectomy. *J Endourol* 2005;19:1165-9.
354. Koupparis A, Dunn J, Gillatt D, Rowe E. Improvement of an enhanced recovery protocol for radical cystectomy. *Br J Med Surg Urology* 2010;3:237-40.
355. Liu XX, Jiang ZW, Wang ZM, Li JS. Multimodal optimization of surgical care shows beneficial outcome in gastrectomy surgery. *JPEN J Parenter Enter Nutr* 2010;34:313-21.
356. Wang D, Kong Y, Zhong B, *et al.* Fast-track surgery improves postoperative recovery in patients with gastric cancer: a randomized comparison with conventional postoperative care. *J Gastrointest Surg* 2010;14:620-7.
357. Munitiz V, Martinez-de-Haro LF, Ortiz A, *et al.* Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy. *Br J Surg* 2010;97:714-8.
358. Cerfolio RJ, Bryant AS, Bass CS, *et al.* Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Chest* 2004;126:1187-94.
359. Ferri LE, Feldman LS, Stanbridge DD, Fried GM. Patient perception of a clinical pathway for laparoscopic foregut surgery. *J Gastrointest Surg* 2006;10:878-82.
360. Bergland A, Gislason H, Raeder J. Fast-track surgery for bariatric laparoscopic gastric bypass with focus on anaesthesia and peri-operative care. Experience with 500 cases. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:1394-9.
361. Marx C, Rasmussen T, Jakobsen DH, *et al.* The effect of accelerated rehabilitation on recovery after surgery for ovarian malignancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85:488-92.
362. Ottesen M, Sorensen M, Kehlet H, Ottesen B. Short convalescence after vaginal prolapse surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:359-66.
363. Muehling BM, Halter GL, Schelzig H, *et al.* Reduction of postoperative pulmonary complications after lung surgery using a fast track clinical pathway. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:174-80.
364. Padilla Alarcón J, Peñalver Cuesta JC. Experience with lung resection in a fast-track Surgery program. *Arch Bronconeumol* 2013;49(3):89-93.

365. Muehling B, Schelzig H, Steffen P, *et al.* A prospective randomized trial comparing traditional and fast-track patient care in elective open infrarenal aneurysm repair. *World J Surg* 2009;33:577-85.
366. Cohen MS, Finkelstein SE, Brunt LM, *et al.* Outpatient minimally invasive parathyroidectomy using local/regional anesthesia: a safe and effective operative approach for selected patients. *Surgery* 2005;138:681-9.
367. Rayan SS, Hodin RA. Short-stay laparoscopic adrenalectomy. *Surg Endosc* 2000;14:568-72.
368. D'Hubert E, Proske JM. How to optimize the economic viability of thyroid surgery in a French public hospital? *J Visc Surg* 2010;147:259-63.
369. Dooley WC. Ambulatory mastectomy. *Am J Surg* 2002;184:545-9.
370. Bansal P, Saxena KN, Taneja B, Sareen B. A comparative randomized study of paravertebral block *versus* wound infiltration of bupivacaine in modified radical mastectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2012;28(1):76-80.
371. Reismann M, Dingemann J, Wolters M, *et al.* Fast-track concepts in routine pediatric surgery: a prospective study in 436 infants and children. *Langenbecks Arch Surg* 2009;394(3):529-33.
372. Reismann M, Arar M, Hofmann A, *et al.* Feasibility of fast-track elements in pediatric surgery. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22(1):40-4.
373. Cascales Campos PA, Gil Martínez J, Galindo Fernández PJ, *et al.* Perioperative fast track program in intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) after cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2011;37:543-8.
374. Urbach DR, Baxter NN. Reducing variation in surgical care. *BMJ* 2005;330(7505):1401-2.
375. Delaney CP, Senagore AJ, Gerkin TM, *et al.* Association of surgical care practices with length of stay and use of clinical protocols after elective bowel resection: results of a national survey. *Am J Surg* 2010;199:299-304.
376. Lassen K, Hannemann P, Ljungqvist O, *et al.* Enhanced Recovery After Surgery Group. Patterns in current perioperative practice: survey of colorectal surgeons in five northern European countries. *BMJ* 2005;330:1420-1.
377. Windsor ACJ, Klava A, Somers SS, *et al.* Manipulation of local and systemic host defence in the prevention of perioperative sepsis. A review. *Br J Surg* 1995;82:1460-7.
378. Ziegler TR, Gatzert C, Wilmore DW. Strategies for attenuating protein-catabolic responses in the critically ill. *Ann Rev Med* 1994;45:459-80.
379. Lunn TH, Kehlet H. Perioperative glucocorticoids in hip and knee surgery - benefit *vs* harm? A review of randomized clinical trials. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:823-34.
380. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31(9):1813-20.
381. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, *et al.* Cytoreductive Surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113(2):315-25.
382. Younan R, Kusamura S, Baratti D, *et al.* Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2005;12:910-8.

383. Yan TD, Alderman R, Edwards G, Sugarbaker P. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma—a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2007;14:515-25.
384. 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. *Ann Surg Oncol* 2006;13:635-44.
385. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:186-90.
386. 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. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-9.
387. 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(5):1144-53.
388. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, *et al.* Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2010;101:149-55.
389. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, *et al.* Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-32.
390. Frenel JS, Leux C, Pouplin L, *et al.* Oxaliplatin-based hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in primary or recurrent epithelial ovarian cancer: A pilot study of 31 patients. *J Surg Oncol* 2011;103:10-6.
391. Fagotti A, Costantini B, Vizzielli G, *et al.* HIPEC in recurrent ovarian cancer patients: Morbidity-related treatment and long-term analysis of clinical outcome. *Gynecol Oncol* 2011;122:221-5.
392. Guardiola E, Delroeux D, Heyd B, *et al.* Intra operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2009;9:14.
393. Bereder J, Glehen O, Habre J, *et al.* Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(15):5542.
394. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, *et al.* The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11:753-9.
395. Yan TD, Links M, Fransi S, *et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy—a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14(8):2270-80.
396. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94:1408-14.
397. Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)* 2006;28:375-8.

398. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, *et al.* Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
399. Yan TD, Edwards G, Alderman R, *et al.* Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma-a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol* 2007;14:515-25.
400. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei-a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:186-90.
401. Verwaal VJ, van Tinteren H, Ruth SV, Zoetmulder FA. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2004;85:61-7.
402. Spiliotis JD, Halkia E, Boumis VA, *et al.* Cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal carcinomatosis in the elderly. *Int J Surg Oncol* 2014;2014:987475.
403. Klaver YL, Chua TC, de Hingh IH, Morris DL. Outcomes of elderly patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2012;105(2):113-8.
404. Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1291-301.
405. Cascales Campos PA, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality Outcomes of cytoreductive Surgery and hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(8):970-5.
406. 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. *Ann Surg* 2010; 251:101-6.
407. Saxena A, Yan TD, Morris DL. Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after iterative peritonectomy procedures. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:309-14.
408. Gusani N, Cho S, Colovos C, *et al.* Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
409. Abete M, Ronchetti V, Casano A, Pescio G. Anastomotic leakage after traditional surgery of the colon and rectum. *Minerva Chir* 2003;58:167-74.
410. Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, *et al.* Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in rats. *J Surg Res* 1991;50:82-7.
411. Makrin V, Lev-Chelouche D, Even Sapir E, *et al.* Intraperitoneal heated chemotherapy affects healing of experimental colonic anastomosis: an animal study. *J Surg Oncol* 2005;89:18-22.
412. Kuzu M, Koksoy C, Kale T, *et al.* Experimental study of the effect of preoperative 5-fluorouracil on the integrity of colonic anastomoses. *Br J Surg* 1998;85:236-9.
413. Arikan AY, Gunal O, Pehlivan M, Alper M. The effect of intraperitoneal paclitaxel administration on colonic anastomosis. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1273-6.

414. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:178-86.
415. Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:585-603.
416. Hansson J, Graf W, Pahlman L, *et al.* Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2009;35(2):202-8.
417. Tsolakidis D, Amant F, Van Gorp T, *et al.* Diaphragmatic surgery during primary debulking in 89 patients with stage IIIB-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010;116:489-96.
418. Younan R, Kusamura S, Baratti D, *et al.* Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2005;12:910-8.
419. Benoist S, Panis Y, Pannegeon V, *et al.* Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. *Surgery* 2001;129:433-9.
420. Skosmadakis N, Messaris E, Maris A, *et al.* Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: prospective randomized double-blind study. *Ann Surg* 2003;237:417-21.
421. Katz SC, Shia J, Liao KH, *et al.* Operative blood loss independently predicts recurrence and survival after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009;249:617-23.
422. Lujan J, Frutos MD, Hernández Q, *et al.* Long-term results of laparoscopic gastric bypass in patients with morbid obesity, a prospective Study of 508 cases. *Cir Esp* 2008;83:71-7.
423. Montiel Casado MC, Pardo Sánchez F, Rotellar Sastre F, *et al.* Experience of a cephalic pancreatoduodenectomy fast-track program. *Cir Esp* 2010;87(6):378-84.
424. Minicozzi A, Borzellino G, Momo EN, *et al.* Treatment of the peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IHPC): postoperative morbidity and mortality and short-term follow-up. *Ann Ital Chir* 2008;79(4):231-9.
425. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, *et al.* The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1093-100.
426. Levine EA, Stewart JH 4th, Shen P, *et al.* Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 1,000 patients. *J Am Coll Surg* 2014;218(4):573-85.
427. Behrns KE, Kircher AP, Galanko JA, *et al.* Prospective randomized trial of early initiation and hospital discharge on a liquid diet following elective intestinal surgery. *J Gastrointest Surg* 2000;4:217-21.
428. McAlister FA, Bertsch K, Man J, *et al.* Incidence of and risk factors for pulmonary complications after nonthoracic surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:514-7.
429. Andersen J, Hjort-Jakobsen D, Christiansen PS, Kehlet H. Readmission rates after a planned hospital stay of 2 *versus* 3 days in fast-track colonic surgery. *Br J Surg* 2007;94:890-3.

430. Jakobsen DH, Sonne E, Andreasen J, Kehlet H. Convalescence after colonic surgery with fast-track vs conventional care. *Colorectal Dis* 2006;8:683-7.
431. Jakobsen DH, Sonne E, Kehlet H. Nursing workload and fast-track colonic surgery. *J Adv Periop Care* 2006;2:177-81.