

# Consideraciones perioperatorias en el paciente oncológico sometido a cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

Luis Felipe Cuéllar-Guzmán<sup>1</sup>, Cuauhtémoc Peralta-Sánchez<sup>2</sup> y Rubí Tiznado-Muñoz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Jefe de Departamento de Anestesiología; <sup>2</sup>Residente del curso de Alta especialidad en Anestesia Oncológica; <sup>3</sup>Médico adscrito al Departamento de Anestesiología. Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

## Resumen

La cirugía citorreductora (CCR) combinada con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, del inglés Heated Intraperitoneal Chemotherapy) mejora el pronóstico de pacientes seleccionados con neoplasias superficiales peritoneales. En 1995 Sugarbaker describió formalmente la técnica de peritonectomía y demostró que el uso de los agentes citotóxicos permite un tratamiento más intensivo. El objetivo de la CCR es obtener una citorreducción macroscópica completa (CCR-0/1) de la enfermedad peritoneal y el de la HIPEC es eliminar el tumor microscópico no visible o tratar los pequeños depósitos residuales de tumor (< 2.5 mm), con la finalidad de prolongar la supervivencia y favorecer la calidad de vida de estos pacientes. Los fármacos utilizados son hidrofílicos de alto peso molecular y en altas concentraciones que no pueden atravesar la barrera peritoneal al plasma, lo que da lugar a un aclaramiento peritoneal lento. Esta técnica quirúrgica representa un reto para el anestesiólogo por las diferentes alteraciones fisiopatológicas que desencadenan este tipo de procedimientos. Además, en el Instituto Nacional de Cancerología se lleva a cabo el protocolo Enhanced Recovery After Surgery para una rápida recuperación de los pacientes teniendo en cuenta los siguientes factores: profilaxis antimicrobiana, normotermia, normovolemia, normoglucemia, analgesia postoperatoria y tromboprofilaxis, que se consideran en esta revisión.

**Palabras clave:** HIPEC. Quimioterapia. Hipertermia. Citorreducción. Normovolemia. Índice de Sugarbaker.

## Perioperative considerations in the cancer patient undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy

### Abstract

Cytoreductive surgery (CCR) combined with (heated intraperitoneal chemotherapy [HIPEC]) improves the prognosis of selected patients with superficial peritoneal neoplasms. The first administration of intraperitoneal drugs dates from the eighteenth century. In 1995, Sugarbaker formally describes the technique of peritonectomy and demonstrates that the use of cytotoxic agents allows a more intensive treatment. The objective of CCR is to obtain a complete macroscopic cytoreduction (RCC-0/1) of peritoneal disease and that of HIPEC is to remove the non-visible microscopic tumor or to treat small residual tumor deposits (<2.5 mm), with the purpose of prolonging the survival and favoring the quality of life of these patients. The drugs used are hydrophilic of high molecular weight and high concentrations that can not cross the peritoneal barrier to the

### Correspondencia:

L.F. Cuéllar-Guzmán

E-mail: Cuellarluis@hotmail.com,/

lcuellar@incan.edu.mx

Fecha de recepción: 13-12-2017

Fecha de aceptación: 30-01-2018

DOI: 10.24875/j.gamo.M18000107

Gac Mex Oncol. 2018;17:48-60

www.gamo-smeo.com

1665-9201/© 2018 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer México SA de CV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

*plasma, resulting in a slow peritoneal clearance. This surgical technique represents a challenge for the anesthesiologist because of the different pathophysiological alterations that triggers this type of procedure. In addition, the National Institute of Cancerology carries out the enhanced recovery after surgery protocol for the rapid recovery of patients taking into account: antimicrobial prophylaxis, normothermia, normovolemia, normoglycemia, postoperative analgesy, and thromboprophylaxis, which are considered in this review.*

**Key words:** Heated intraperitoneal chemotherapy. Chemotherapy. Hyperthermia. Citoreduccion. Normovolemia. Sugarbaker index.

## Introducción

Los expertos durante el Sexto Taller Internacional sobre Neoplasia Peritoneal de Superficie declararon que la CCR combinada con la HIPEC es un tratamiento estándar de la carcinomatosis peritoneal (CP) en centros multidisciplinarios experimentados (Lyon, noviembre de 2008).

Se sabe que la CP es una complicación oncológica grave asociada a la presencia de tumores malignos en la superficie peritoneal, los cuales se catalogan de origen abdominal ginecológico y no ginecológico (con mayor frecuencia en ovario, gástrico, colon y recto, pseudomixoma peritoneal y tumores primarios del peritoneo), teniendo como característica ser tumores con resección quirúrgica limitada y de mal pronóstico.

Es por ello que el anestesiólogo tiene el reto de tener un amplio conocimiento sobre las importantes alteraciones fisiopatológicas que se presentan en este tipo de procedimientos para poder mantener la normovolémia y compensar la hipotermia durante la fase citorrreductiva y la hipertermia durante la HIPEC, manejo perioperatorio adecuado de líquidos y el dolor, así como el control del estado de la coagulación. Además, la HIPEC por sí sola causa pérdidas significativas de líquidos, sangre y proteínas, aumento de la presión intraabdominal, hipertermia sistémica y aumento de la tasa metabólica.

La monitorización hemodinámica avanzada es esencial para el anestesiólogo, puesto que de esta manera se recoge información sobre la fluidoterapia en tiempo real. El precondicionamiento preoperatorio es obligatorio en los pacientes programados para la cirugía HIPEC y dará un mejor resultado. Postoperatoriamente, la optimización del estado del volumen, el apoyo nutricional temprano, la anticoagulación suficiente y el manejo de la coagulación son esenciales.

## Antecedentes

En 1934, J.V. Meigs (Nueva York) describe la depuración tumoral en cáncer de ovario con quimioterapia

adyuvante o radioterapia. En 1955, Weissberger introduce el concepto de quimioterapia intraperitoneal (IP) para tratar los tumores peritoneales como una enfermedad localizada. En 1960, E. Munnell y C. Griffiths reportan una supervivencia mejorada en el estadio IV de pacientes con cáncer de ovario con CCR agresiva a la carga tumoral residual < 2 cm. En 1969, R.T. Long, et al. reportan el éxito con el enfoque agresivo de terapia regional en pacientes con pseudomixoma peritoneal. En 1970, el concepto de quimioterapia IP se presenta en el *American National Cancer Institute*. En 1977, John S. Spratt diseña un sistema de administración para perfusión intracavitaria hipertérmica; J.R. Palta, en la Universidad de Missouri-Columbia, desarrolla un sistema de filtración de infusión terapéutica y J.M. Larkin informa sobre la termoterapia sistémica reduciendo la carga global del tumor. En 1978, Dedrick establece el modelo experimental de la farmacocinética de la entrega de fármacos intraperitoneales e identifica un grupo de fármacos citotóxicos que pueden penetrar 1-3 mm en el tejido; esto da lugar a la idea de que los depósitos tumorales deben ser de 2,5 mm o menos para que la IP tenga algún efecto. En 1979, John.S. Spratt, del Departamento de Cirugía de la Universidad de Louisville (Kentucky, EE.UU.), realiza la primera citorreducción extensa con aplicación de HIPEC; se trató a un paciente masculino de 35 años con el diagnóstico de pseudomixoma peritoneal con tiotepa hipertérmica. En 1980, Paul H. Sugarbaker investiga la eficacia de la técnica para la variedad de neoplasias malignas gastrointestinales; surgen agentes quimioterapéuticos específicos para tumores malignos específicos; Speyer utiliza una combinación de 5-fluoracilo y metrotexato en pacientes con CP, concluyendo que la administración vía intraperitoneal de estos agentes era segura y las concentraciones alcanzadas eran 200 a 300 veces mayores que las concentraciones a nivel sistémico. En 1987, un ensayo de fase I establece la ventaja farmacocinética de la quimioterapia IP sobre la quimioterapia intravenosa con cisplatino (CIS) y etopósido. En 1988, Fujimoto utiliza hipertermia para aumentar la eficacia de los

fármacos contra el cáncer. En 1994, el sistema de estadificación acuñado por Gilly, et al. en Lyon solo tiene en cuenta el tamaño del nódulo más grande y su distribución por la cavidad peritoneal. En 1996, se publica otro sistema, llamado Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP), diseñado por Sugarbaker y Jaquet. En 1995, P.H. Sugarbaker, del Instituto de Cáncer en Washington, describe formalmente la técnica de peritonectomía y demuestra que el uso de los agentes citotóxicos permite un tratamiento más intensivo. En el 2000, O. Glehen y F.N. Gilly describen la integridad de la puntuación de citorreducción para medir el grado de CCR logrado. En 2006, la *American Society of Clinical Oncology* cataloga la quimioterapia IP para cáncer de ovario como uno de los principales logros de la oncología clínica<sup>1,2</sup>.

### Índice de carcinomatosis peritoneal

Fruto de un esfuerzo colectivo realizado por Sugarbaker, et al., el ICP se desarrolló en la década de 1990 y se describió en varias publicaciones. Es una integración clínica que combina el número, tamaño y localización de implantes en la superficie peritoneal. Se divide la cavidad abdominal en nueve regiones, numeradas en sentido horario (0-8); el intestino delgado se valora independientemente y se divide en cuatro segmentos a lo largo de su longitud (9-10 para el yeyuno y 11-12 para el íleon). En total, suman 13 regiones intraabdominales y a cada una se le otorga una puntuación, según el tamaño de la lesión más grande que se encuentra en cada segmento: 0 puntos (LS-0 = ausencia de enfermedad), 1 punto (LS-1 = 0-0.5 cm), 2 puntos (LS-2 = 0.5-5 cm) y 3 puntos (LS-3 = mayor de 5 cm.). Esta puntuación tiene un máximo de 39 puntos y se correlaciona con la extensión de la enfermedad, la reseccabilidad y la supervivencia. La suma de estas puntuaciones que considera al paciente candidato a recibir IP es de 21 puntos<sup>2</sup> (Fig. 1).

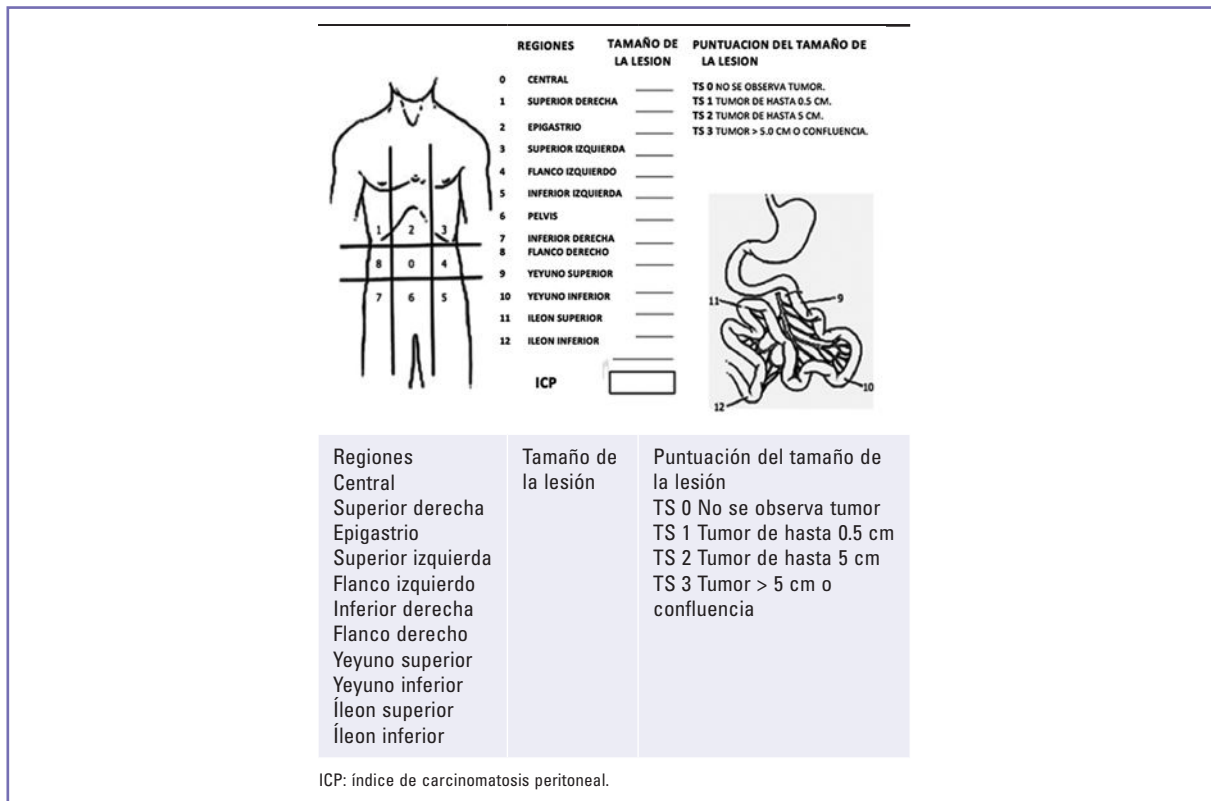
### Carcinomatosis peritoneal

Se denomina así al crecimiento de tejido neoplásico en el peritoneo (Sugarbaker, 1996) y se caracteriza por la presencia de nódulos tumorales blanquecinos macroscópicos, con variabilidad en su tamaño y consistencia, que pueden confluir formando placas o masas en la cavidad abdominopélvica. La diseminación tumoral de la cavidad peritoneal a la cavidad pleural puede ocurrir a través de los drenajes linfáticos, comprometiéndole la función pulmonar y cardíaca. Se asocia a

estadios tumorales avanzados y con mal pronóstico. La carcinomatosis de etiología ginecológica es la más frecuente y se presenta en el 70 a 75% de las pacientes con cáncer de ovario. La CP generalmente se origina de células cancerosas libres intraperitoneales, lo que a su vez puede ocurrir a partir de dos fuentes diferentes: 1) la exfoliación espontánea de las células cancerosas del tumor primario como resultado del curso natural de la invasión del cáncer y 2) la diseminación iatrogénica de células cancerosas debido a la ineficacia de la técnica libre de tumor durante la resección quirúrgica<sup>3</sup>. Cuando se identifica la CP como foco tumoral primario, se relaciona frecuentemente con mesotelioma peritoneal, carcinoma seroso y sarcoma. Aunque la CP se clasifica como enfermedad metastásica, representa un patrón de enfermedad especial considerado como enfermedad locorregional limitada a la cavidad abdominal<sup>4</sup>.

### Cirugía de citorreducción

Sugarbaker describió un enfoque gradual de la CCR en 1995. Se describieron seis procedimientos de peritonectomía: peritonectomía subdiafragmática y peritoneal derecha, peritonectomía subdiafragmática izquierda y parietal, omentectomía mayor y esplenectomía, omentectomía menor y extracción de la bursa omental, y peritonectomía pélvica con salpingooforectomía en mujer. Además, se realizan resecciones de otros órganos involucrados, como el útero, la vesícula biliar, el estómago, el páncreas distal, el colon y el intestino delgado. Las resecciones extendidas y multiviscerales deben realizarse solo si se puede lograr una CCR óptima o completa<sup>4</sup>. La CCR puede ser completa o no, y se estableció utilizando el *Completeness Cytoreductive Score* (CCS) según los criterios de Sugarbaker. Se puede calificar de acuerdo a una escala en cuatro categorías: CCR-0 (enfermedad no visible), CCR-1 (< 2,5 mm de enfermedad residual), CCR-2 (2,5-25 mm) y CCR-3 (enfermedad residual > 25 mm)<sup>5</sup>; o utilizando la puntuación R (R0 = resección completa, R1 = ninguna enfermedad grave con márgenes positivos microscópicos, R2 = enfermedad residual macroscópica [R2a = < 5 mm, R2b = 6-20 mm, R2c = 20 mm]). El CCS es el principal indicador pronóstico y se ha demostrado que es exacto en el pseudomyxoma peritoneal, el CP por cáncer de colon, la sarcomatosis, el mesotelioma peritoneal y el cáncer de ovario<sup>5,6</sup>. Los principales factores pronósticos para el incremento de la supervivencia a largo plazo en pacientes sometidos a CCR son: el grado de la citorreducción y el volumen



**Figura 1.** Índice de cáncer peritoneal. El abdomen y la pelvis se dividen en 13 regiones. El tamaño de las lesiones más grandes recibe una puntuación (0-3) en cada región abdominopélvica, dando un total 39 puntos. Tomado de Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(30):6906-16. Tomado de Li Y, et al. (2016)<sup>30</sup>

tumoral expresado por el ICP (debe ser inferior a 20), el estadio histológico y su localización. La CCR completa (CC-0) no solo es un indicador pronóstico importante, sino también un requisito necesario para el beneficio a largo plazo. Si la citorreducción no es completa, el rendimiento de la HIPEC rara vez se indica, porque la supervivencia es deficiente<sup>7</sup>. El denominador común para un buen resultado a largo plazo incluye lograr una citorreducción completa y evitar la cirugía en pacientes con una gran carga tumoral e histologías de células de anillo mal diferenciadas<sup>8</sup>.

La HIPEC consiste en la administración intraoperatoria de fármacos quimioterapéuticos a altas concentraciones (20-1,000 veces mayor que los niveles plasmáticos) en la cavidad abdominal, maximizando la destrucción de células malignas y minimizando los efectos sistémicos, inmediatamente después de la reducción quirúrgica. Se administra a temperaturas elevadas con la finalidad de potenciar su efecto (42-43°C)<sup>9</sup>. El calor tiene un efecto antitumoral por sí mismo. La administración de la quimioterapia puede

ser con técnica abierta («de coliseo») o cerrada. La técnica cerrada implica el cierre de la pared abdominal antes de la infusión de la quimioterapia, lo que reduce la pérdida de calor de las superficies peritoneales. Las ventajas incluyen: una temperatura más alta y uniforme en un periodo más corto de tiempo, incremento de la penetración tisular del fármaco a los tejidos, menos exposición a agentes citotóxicos por parte de los miembros del equipo quirúrgico y disminución del riesgo de contaminación<sup>9,10</sup>. Sin embargo, este método condiciona un aumento de la presión abdominal generando disminución del retorno venoso, así como restricción ventilatoria con disminución de la capacidad residual funcional. El principal inconveniente es la distribución desigual de los agentes quimioterapéuticos dentro de la cavidad peritoneal, lo que lleva a la acumulación de fluidos y a la acumulación de concentraciones tóxicas de agentes y calor. Esto puede ser aliviado hasta cierto punto con agitación externa manual. La técnica abierta o «de coliseo» implica una lámina de plástico de silicona colocada sobre un aparato retractor y la cavidad

abdominal abierta, asegurada a la piel. Se realiza una incisión a través de la hendidura para exponer el contenido abdominal y formar una cavidad elevada o coliseo para permitir la perfusión de la solución de quimioterapia hipertérmica. El beneficio principal es que permite a los cirujanos manipular el contenido abdominal, ayuda a una distribución homogénea del fármaco, no genera aumento de la presión abdominal y causa menor inestabilidad hemodinámica<sup>10,11</sup>. Los potenciales inconvenientes del procedimiento son la rápida disipación del calor, la necesidad de más esfuerzos para mantener las temperaturas ideales hipertérmicas y la exposición potencial de los cirujanos y personal quirúrgico a los agentes quimioterapéuticos, tanto por contacto directo como por partículas en aerosol. Para que la HIPEC sea administrada en la cavidad abdominal se colocan cuatro drenajes: dos subdiafragmáticos y dos pélvicos, uno de los cuales representa el flujo de entrada y tres de los catéteres de salida, el perfusado se hace circular a través de un circuito estéril conectado a una bomba de circulación externa y al mismo tiempo se calienta la solución citotóxica (44-46 °C) para mantenerla entre 42-43 °C dentro de la cavidad. La perfusión de la HIPEC se mantiene durante un promedio de 90 min (60-120 min) en función de las características farmacocinéticas y la dosis total del fármaco empleado<sup>11</sup>.

La hipertermia se ha convertido en el quinto método de terapia después de la cirugía, la quimioterapia, la radiación y la terapia biológica, y juega un papel importante en la terapia multidisciplinaria del cáncer<sup>12</sup>.

Repetir la CCR/HIPEC es un procedimiento factible y seguro con morbilidad y mortalidad similares a la citorreducción inicial. La repetición de CCR/HIPEC ofrece resultados de supervivencia alentadores en pacientes con bajo volumen, recurrencia peritoneal aislada y al menos un intervalo libre de enfermedad de un año a partir de la CCR/HIPEC inicial<sup>13</sup>.

## Manejo preoperatorio

Solo unos cuantos factores influyen en los resultados de la cirugía, como la desnutrición. La planificación nutricional debe tener en cuenta la pérdida reciente de peso como porcentaje del peso corporal actual, el índice de masa corporal y la albúmina sérica<sup>5</sup>.

La hipoalbuminemia preoperatoria puede utilizarse como un factor predictivo independiente para complicaciones postoperatorias graves y como predictor significativo de supervivencia, con riesgo de muerte

reducido en un 40% por cada gramo adicional de albúmina<sup>14</sup>.

Hoy en día, la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo coinciden en que la nutrición enteral debe ser utilizada como el método de elección en el tratamiento perioperatorio. Las Directrices de la Sociedad Alemana para la Medicina Nutricional recomiendan que los pacientes con cáncer desnutridos reciban productos nutritivos antes de comenzar la cirugía abdominal mayor y que la nutrición parenteral preoperatoria se implemente en pacientes con riesgo metabólico severo. Recomiendan que las dietas inmunomoduladoras sean las de elección en pacientes desnutridos y que la toma se realice durante 5-7 días antes del ingreso hospitalario.

La anemia preoperatoria está asociada con morbilidad y mortalidad postoperatoria.

La diabetes se ha asociado con peores resultados a corto plazo en la CCR/HIPEC. Los pacientes diabéticos tienen más probabilidades de sufrir complicaciones infecciosas, complicaciones trombóticas, arritmias, insuficiencia renal e insuficiencia respiratoria<sup>14</sup>. Predictor independiente altamente significativo del aumento de morbilidad y mortalidad<sup>4</sup>. Se ha demostrado que la depleción del músculo esquelético (sarcopenia) tiene una asociación con complicaciones postoperatorias y peor pronóstico en pacientes sometidos a CCR/HIPEC. La rehabilitación es una parte importante de la preparación quirúrgica del paciente. Incluye evaluación y apoyo nutricional, así como abstinencia de tabaco/alcohol y otras adicciones. Deben discutirse la interrupción de los antiinflamatorios no esteroideos y los anticoagulantes. La quimioterapia sistémica, si se continúa simultáneamente, debe ser detenida, al menos seis semanas antes de la cirugía<sup>5</sup>. Estado funcional: la puntuación de rendimiento del Grupo de Oncología Cooperativa Oriental (ECOG) cuantifica el impacto de la enfermedad en las actividades diarias de un paciente. Un estado ECOG  $\leq 2$  es uno de los criterios para la selección de pacientes<sup>14</sup>.

## Valoración preanestésica

Los factores de riesgo de morbilidad y mortalidad severa incluyen parámetros relacionados con la enfermedad tales como el tipo histológico, la extensión de la CP, el uso de quimioterapia y/o radioterapia, los efectos tóxicos de dichos medicamentos y la extensión de la cirugía necesaria (número de órganos reseca-dos). Los estudios de laboratorio obligados deben

incluir biometría hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación, electrocardiograma (ECG), radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética, marcadores tumorales, albúmina, ecocardiograma y pruebas funcionales respiratorias<sup>4</sup>.

## Selección del paciente

Es importante señalar que la experiencia y la curva de aprendizaje consisten no solo en cómo aplicar la HIPEC, sino también cuándo y a quién<sup>15</sup>.

Generalmente la elección del paciente se realiza con base en la posibilidad de lograr un estado libre de enfermedad. Sin embargo, la decisión final de su aplicación no se realiza hasta la exploración quirúrgica, mediante la evaluación del ICP<sup>16</sup>. Buena situación general con un índice de Karnofsky de al menos el 80% y sin comorbilidad importante<sup>7</sup>. En la actualidad hay cuatro importantes evaluaciones clínicas de la metástasis peritoneal que deben utilizarse para seleccionar pacientes que tienen más probabilidades de beneficiarse: el tipo histopatológico de tumor, la distribución radiológica de la enfermedad (TC de tórax, abdomen y pelvis), el ICP y la completitud de la citorreducción<sup>5</sup>. La laparoscopia diagnóstica, también llamada laparoscopia de estadio, se está utilizando cada vez más en la estadificación preoperatoria de la enfermedad peritoneal para identificar pacientes con alta carga peritoneal cuya enfermedad se considera inoperable para evitar intervenciones innecesarias. El procedimiento es técnicamente factible y está asociado con una morbilidad y mortalidad operativas mínimas<sup>16</sup>. En pacientes bien seleccionados sometidos a CCR/HIPEC en centros de alto volumen se puede esperar una ventaja de supervivencia significativa con respecto a la quimioterapia sistémica sola. Cuando se ha aplicado esa ventaja de supervivencia a los análisis de rentabilidad, el costo incremental por año de vida ahorrado es aceptable y es similar al de otras terapias de cáncer ampliamente utilizadas<sup>17</sup>.

## Indicaciones

El tratamiento con CCR/HIPEC se encuentra indicado en cinco puntos de la historia natural del cáncer, de acuerdo al *Peritoneal Surface Oncology Group*: 1) en el momento del tratamiento primario al lograr la citorreducción óptima, 2) en el momento de la citorreducción de intervalo, 3) como una terapia de consolidación después de la respuesta patológica completa resultante del tratamiento inicial por una laparotomía de

segunda exploración, 4) en el momento de la primera recurrencia y 5) como terapia de rescate<sup>18</sup>.

## Contraindicaciones

Las contraindicaciones son las siguientes: 1) la existencia de metástasis, comúnmente en hígado y pulmones; 2) imágenes sugestivas de actividad tumoral a nivel del intestino delgado y del mesenterio, ya que imponen un reto terapéutico quirúrgico e incluso se considera una limitación determinante para una citorreducción adecuada (una contraindicación absoluta para el tratamiento combinado es la presencia de obstrucción segmentaria del intestino delgado y/o significativa participación mesentérica, con pérdida de su arquitectura); y 3) CP secundaria a cáncer de páncreas o de origen hepatobiliar, o de estómago (sobre todo al encontrar células en anillo de sello), las cuales constituyen las enfermedades más agresivas<sup>18</sup>.

## Sustancias quimioterapéuticas

La administración de quimioterapia en la cavidad peritoneal no solo asegura una mejor exposición del tejido tumoral al fármaco (20-1,000 veces mayores que los niveles plasmáticos), sino también menos toxicidad sistémica, porque solo una porción limitada del fármaco es absorbida desde la cavidad peritoneal hacia la circulación vascular sistémica<sup>4</sup>.

Los fármacos utilizados en la HIPEC son agentes hidrofílicos de alto peso molecular y altas concentraciones que no pueden atravesar la barrera peritoneal al plasma, lo que da lugar a un aclaramiento peritoneal lento. La mayoría no son específicos del ciclo celular y actúan sinérgicamente con hipertermia<sup>11</sup>. No deben causar toxicidad local y no deben requerir metabolización en su forma activa (ya que son absorbidos a través de la vena porta en el hígado y pueden tener un efecto antitumoral sobre la micrometastasis hepática)<sup>19</sup>. También deben ser directamente citotóxicos, tener una actividad bien establecida contra la neoplasia maligna que se está tratando y demostrar una ventaja farmacocinética después de la administración IP, con alta exposición locorregional de fármacos y toxicidad sistémica limitada<sup>2</sup>.

El peritoneo no es una membrana simple, sino un órgano complicado. La vía de absorción peritoneal y la farmacocinética después de la administración IP varían mucho según las características biofísicas de cada fármaco. Además, la formulación, el disolvente, la

concentración, la velocidad de administración y otros factores afectan críticamente a la farmacocinética<sup>20</sup>.

La presencia de la barrera plasmoperitoneal hace de la cavidad peritoneal un espacio relativamente cerrado que carece de vasos sanguíneos, lo que explica el escaso efecto de la quimioterapia intravenosa. La HIPEC está diseñada de acuerdo con la función de la barrera plasma-peritoneo, para lograr una alta concentración intraperitoneal de quimioterápicos con una baja concentración plasmática. La relación del área bajo la curva (AUC) es importante porque refleja cuánto del fármaco se conserva en la cavidad peritoneal y cuánto se absorbe en la circulación sistémica<sup>21</sup>.

La mitomicina C (MMC), antibiótico antitumoral aislado del caldo de una especie de *Streptomyces*, tiene una relación AUC satisfactoria de las concentraciones intraperitoneales y la concentración plasmática<sup>21</sup>. Es una molécula de gran tamaño con un perfil de toxicidad favorable que no se absorbe rápidamente sistémicamente, tiene estabilidad a altas temperaturas, efecto sinérgico con el calor y una compatibilidad con otros fármacos que permite la terapia combinada. Se administra en neoplasias apendiculares, colorrectales y gástricas. Los efectos de toxicidad suelen ser aditivos, por lo que múltiples administraciones aumentan el riesgo de nefrotoxicidad y fibrosis pulmonar<sup>22,23</sup>. Causa neutropenia en el 40% de los pacientes, pero la mayoría son menores. La dosis típica de MMC varía en la literatura desde 15 mg/m<sup>2</sup> en 1,5 l/m<sup>2</sup> de perfusado hasta una dosis única de 35 mg/m<sup>2</sup>. El régimen más común consiste en 40 mg MMC a 42 °C durante 90-120 minutos<sup>21</sup>. La semivida de la mitomicina C es de 40 minutos y el 80% del fármaco desaparece del espacio peritoneal en 90 minutos<sup>7</sup>.

El CIS es un agente alquilante. Se utiliza intraperitonealmente para el cáncer de ovario, el cáncer gástrico y mesotelioma peritoneal maligno (MPM). Tiene un peso molecular de 300, pero una baja relación AUC intraperitoneal al plasma. Funciona de forma sinérgica con la hipertermia, así como otros medicamentos, incluyendo la MMC y la doxorubicina. A altas dosis (sistémica o intraperitoneal) puede producirse ototoxicidad y nefrotoxicidad debido a la baja relación AUC entre el peritoneo y el plasma, además de gastrotoxicidad, neuropatía periférica, mielotoxicidad y cardiotoxicidad<sup>23</sup>.

La doxorubicina es un antibiótico antitumoral que tiene un buen perfil para el uso intraperitoneal. Es una molécula grande con alta proporción de AUC de intraperitoneal a plasma, es estable y sinérgica con la hipertermia. Se metaboliza rápidamente en el hígado

para disminuir los efectos sistémicos. Es compatible con el CIS y la MMC. El mecanismo de la actividad antineoplásica incluye la intercalación del ADN, la inhibición de la topoisomerasa II y la formación de radicales libres de oxígeno<sup>21</sup>. Su semivida es de 12 minutos. A los 90 minutos, el 80% del fármaco es eliminado del espacio peritoneal. Efectos secundarios: cardiotoxicidad (arritmia, cardiomiopatía) y mielotoxicidad<sup>22</sup>.

La doxorubicina liposomal pegilada es una nanopartícula de gran tamaño molecular en comparación con la doxorubicina libre. Su semivida se estima en 180 minutos. La duración de la HIPEC cuando se usa doxorubicina liposomal pegilada es de 3 horas<sup>23</sup>.

El paclitaxel es un alcaloide vegetal. Los taxanos provienen de la corteza del árbol de Tejo del Pacífico. Es específico del ciclo celular, evitando las mitosis. Estabiliza los microtúbulos, por lo que son incapaces de despolimerizar la tubulina libre. Es una molécula grande con una proporción AUC muy alta de intraperitoneal a plasma<sup>21</sup>.

Los agentes elegidos comúnmente son el CIS para el mesotelioma peritoneal, la MMC en el pseudomixoma peritoneal, la MMC y el oxaliplatino para la CP por cáncer colorrectal, la MMC para la CP por cáncer gástrico, el CIS para la CP por cáncer de ovario<sup>24</sup> y el paclitaxel en pacientes con CP de origen ovárico<sup>25</sup>. Recientemente también se ha utilizado el irinotecán con buenos resultados.

## Tratamiento perioperatorio

La cirugía se divide en tres fases: CCR, HIPEC y reconstrucción. Durante la primera etapa de la CCR es importante considerar que la exposición visceral suele ser prolongada. El segundo periodo es la HIPEC; en esta fase se genera un efecto hiperdinámico secundario a la hipertermia, con incremento en la demanda de oxígeno y del gasto cardíaco, así como hipercapnia y desequilibrio hidroelectrolítico desencadenado por la administración de las soluciones de transporte de los agentes citotóxicos. La tercera fase corresponde a la reconstrucción, revisión y cierre abdominal; en esta etapa es preciso corroborar que el paciente tenga un adecuado estado de coagulación<sup>18</sup>.

## Periodo transanestésico

La profilaxis antimicrobiana debe hacerse con antibióticos de amplio espectro que cubran bacterias grampositivas y gramnegativas<sup>5</sup>.

## **Técnica anestésica**

Es recomendable realizar una técnica combinada con anestesia general y regional mediante bloqueo a nivel torácico, con una difusión ideal hasta T4 por la extensión de la incisión quirúrgica<sup>18</sup>. Anestesia general: se sugiere inducción de secuencia rápida, por el riesgo de broncoaspiración<sup>5</sup> debido a que los pacientes con CP cursan con aumento de la presión intraabdominal por ascitis o por obstrucción intestinal tumoral<sup>18</sup>. El mantenimiento se puede realizar con una técnica balanceada con flujos bajos de halogenados y analgesia epidural. Se aplica monitoreo estándar (tipo I y II) (ECG-5 derivaciones, SpO<sub>2</sub>, PANI, ETCO<sub>2</sub>, TNM, entropía o BIS, temperatura central, diuresis), además del obligado monitoreo invasivo con línea arterial y monitorización hemodinámica menos invasiva, como el eco-Doppler esofágico o el dispositivo FloTrac™/Vigileo™, que requiere parámetros dinámicos de precarga cardíaca (variabilidad del volumen sistólico [VVS], flujo sanguíneo aórtico, tiempo de eyección del ventrículo izquierdo), son herramientas interesantes para experimentar más información sobre el estado líquido y hemodinámico del paciente en tiempo real con una relación riesgo/beneficio apropiada<sup>25</sup>.

## **Cambios fisiopatológicos durante la CCR/HIPEC**

### **Temperatura**

El mantenimiento de la normotermia durante todo el procedimiento debe ser otro objetivo del tratamiento perioperatorio.

Durante la primera fase del procedimiento (CCR), el anestesiólogo se enfrenta a pérdidas sustanciales de líquidos debido al drenaje de ascitis, el procedimiento prolongado y la exposición extrema, pudiendo ocurrir hipotermia. Esta se debe prevenir utilizando el calentamiento forzado del aire con mantas e infusiones calientes<sup>25,26</sup>. La hipotermia perioperatoria ocurre en más del 70% de los pacientes y puede dar lugar a varias complicaciones: aumento de la pérdida de sangre durante la cirugía al afectar la función plaquetaria y función enzimática del factor de coagulación, aumento de la incidencia de infección de herida quirúrgica inducida por vasoconstricción periférica con una reducción significativa de la tensión subcutánea de oxígeno y un deterioro de la función inmunitaria<sup>26</sup>.

Durante la HIPEC, la temperatura corporal medida esofágica, vesical o timpánica, se eleva hasta 40.5 °C

(media 37.7 °C)<sup>22,25</sup>. En el espacio intraabdominal se eleva hasta aproximadamente 42 °C, con riesgo de hipertermia sistémica. La elevación de las temperaturas corporales genera un estado hiperdinámico que puede incrementar la tasa metabólica y la demanda de oxígeno en aproximadamente un 35%, seguida de taquicardia (50%), aumento de la concentración de CO<sub>2</sub> y una acidosis metabólica concomitante y valores elevados de lactado arterial<sup>26</sup>.

Por encima de los 41 °C, los niveles circulantes de noradrenalina y adrenalina se incrementan en un 50 y 55%, respectivamente. Se produce vasodilatación periférica, la cual lleva a una disminución en la presión arterial media en un 15% y las resistencias vasculares sistémicas; la presión venosa central y la presión pulmonar en cuña se reducen aproximadamente un 50%. Hay un incremento de hasta el 300% (promedio de 200%) en el volumen minuto a expensas tanto del volumen corriente como de la frecuencia respiratoria. Dicha respuesta hiperventilatoria va más allá de una reacción a la hipercarbia asociada con el aumento de la tasa metabólica propia de la hipertermia y se cree que es despertada por receptores localizados en la médula espinal, piel, hipotálamo anterior y bulbos carotídeos.

El sudor alcanza una velocidad pico de 10-12 ml/min (600-720 ml/hora) a una temperatura de 41 °C. Asimismo, la hipertermia parece tener un efecto directo depresor del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular que no llega por sí mismo a disminuir la producción de orina.

Existe evidencia de que tanto las células en multiplicación como las que no lo están son sensibles a la hipertermia; pero las primeras se destruyen más rápido. La hipertermia tiene efectos citotóxicos directos en las células cancerosas<sup>18</sup>, como la desnaturalización de proteínas, el aumento de la permeabilidad de las membranas celulares, la inducción de la apoptosis, la inhibición de la angiogénesis, y provoca una embolia de microvasos tumorales tisulares, dando como resultado necrosis isquémica del tejido tumoral. En segundo lugar, la hipertermia perturba la homeostasis de las células cancerosas y el metabolismo energético, activa los lisosomas y destruye el citoplasma y el núcleo, matando directamente las células cancerosas en las fases S y M del ciclo celular. En tercer lugar, la hipertermia también interrumpe las proteínas de la membrana celular del cáncer a nivel molecular e interfiere con la síntesis de ADN, ARN y proteína<sup>19</sup>. Induce proteínas de choque térmico que sirven como receptores de células asesinas naturales e inhiben la angiogénesis. Por



encima de los 41 °C incrementa la citotoxicidad de células malignas, el umbral de letalidad terapéutico es estrecho, comienza a partir de los 41.5 °C; sin embargo, por encima de los 42 °C aparecen los efectos secundarios que sobrepasan los potenciales beneficios<sup>18</sup>. La tolerancia del tejido normal y del tejido canceroso a la hipertermia es diferente<sup>19</sup>. Las investigaciones muestran que las células normales pueden continuar soportando hasta 47 °C durante una hora bajo condiciones de alta temperatura, mientras que las células tumorales malignas solo pueden tolerar un máximo de 43 °C durante una hora<sup>2</sup>.

El objetivo del anestesiólogo debe ser la restauración de la normotermia mediante el uso de infusiones frías y la perpetuación de los valores metabólicos estándar, mediante el ajuste de la ventilación respiratoria a las condiciones hipermetabólicas durante la HIPEC<sup>25</sup>.

## Volemia

Una adecuada terapia de fluidos se considera «pie-dra angular» importante de la estabilidad hemodinámica<sup>26</sup> y debe ser uno de los principales objetivos del anestesiólogo.

Mantener y restaurar la normovolemia durante el periodo citorreductor con soluciones cristalinas y coloides, así como sustitutos de la sangre antes de iniciar el procedimiento de HIPEC, es de importancia crítica para prevenir alteraciones fisiopatológicas excesivas<sup>6</sup>, ya que alterar la permeabilidad capilar puede resultar en daño tisular y consecutivamente fuga capilar<sup>26</sup>.

La circulación de fluidos intraoperatorios para las intervenciones abdominales mayores es hasta de 12 ml/kg/h<sup>6</sup>.

La incidencia de disfunción renal en el postoperatorio ha sido del 1.3-5.7% y se ha relacionado no solo con la nefrotoxicidad de la quimioterapia utilizada para la HIPEC. Es importante una fluidoterapia perioperatoria adecuada con la perpetuación de la micro y macrocirculación para reducir el riesgo de mala perfusión e hipoperfusión tisular<sup>25</sup>. Se deben mantener los valores de creatinina perioperatorios inalterados, simplemente manteniendo la optimización hemodinámica (optimización del gasto cardíaco, perfusión tisular y oxigenación) y adecuada diuresis<sup>26</sup>. Los factores de riesgo conocidos para la lesión renal aguda son hipovolemia, hipotensión, cirugía mayor, fármacos nefrotóxicos, transfusiones de sangre e inflamación sistémica<sup>11</sup>.

El uso estandarizado de furosemida (dosis media de 25 mg) o dosis bajas de dopamina para mejorar la

producción urinaria y prevenir la disfunción renal es desaconsejable.

La elección de las perfusiones de cristaloides o coloides para el manejo intraoperatorio de fluidos en la cirugía abdominal está sujeta a un acalorado debate dentro de la comunidad de anestesiólogos<sup>26</sup>.

Para asegurar la presión oncótica coloidal, los coloides artificiales son una buena alternativa. El hidroxietil almidón isooncótico de tercera generación (6% de HES 130/0.4) podría demostrar un efecto de volumen fiable del 90-100%<sup>25</sup>.

Los coloides, tanto humanos como sintéticos, proporcionan un efecto 1:1 para un paciente sensible al fluido. El Voluven® se usó anteriormente, sin embargo, viene con sus propios riesgos de nefrotoxicidad y coagulopatía. Sigue por verse si Plasmalyte® tendrá un mejor desempeño en estos pacientes<sup>5</sup>.

En los últimos años, la cuestión de fluidoterapia «liberal» frente a «restrictiva» parece haberse convertido en fluidoterapia «dirigida por objetivo» frente a «no dirigida».

La administración de fluidos liberales expone al paciente al riesgo de sobrecarga de fluidos, edema tisular y complicaciones abdominales, cardíacas o pulmonares<sup>26</sup>.

Sin embargo, una línea fina entre hipovolemia e hipervolemia es muy sutil y puede cambiar durante la cirugía<sup>25,26</sup>, por lo tanto el manejo adecuado de líquidos y catecolaminas como la norepinefrina desempeña un papel crítico a través del mantenimiento del volumen sanguíneo óptimo durante las diferentes fases quirúrgicas para garantizar un suministro adecuado de oxígeno a los tejidos, evitando al mismo tiempo estados de sobrehidratación.

La terapia dirigida por objetivos es un método eficaz para reducir la duración de las complicaciones postoperatorias e incluso la mortalidad en pacientes sometidos a CCR/HIPEC<sup>26</sup>.

Se ha considerado que la variación del volumen sistólico (VVS) superior al 10% es un marcador de la capacidad de respuesta al volumen<sup>11</sup>.

Dado que ciertos agentes quimioterapéuticos son nefrotóxicos, las mediciones de la producción de orina se convierten en un parámetro de monitorización importante. Los objetivos varían de 50 a 100 ml cada quince minutos o > 3-4 ml/kg/30 min, dependiendo de los subgrupos de pacientes<sup>27</sup>.

El drenaje de la ascitis y el vaciamiento extensivo se asocian con una pérdida perioperatoria enorme de proteínas, hasta 700 g por día. Para cubrir este déficit de proteína, a menudo es necesario administrar albúmina humana y/o plasma fresco congelado<sup>26</sup>. Sustituimos la

albúmina solo en el caso de una disminución profunda de los niveles plasmáticos de albúmina (< 15 mg/dl) y la transfusión de plasma fresco congelado está restringida a pacientes con un trastorno de sangrado clínicamente evidente de acuerdo con las normas europeas<sup>25</sup>.

### **Función cardíaca**

Las respuestas iniciales al estrés por calor es la dilatación de la vasculatura periférica, lo que aumenta la pérdida de calor del núcleo al medio ambiente. Aumenta la frecuencia cardíaca con el fin de mantener el gasto cardíaco hasta en un 18%<sup>8</sup> frente a la disminución de la resistencia vascular periférica<sup>22,25</sup>.

Existe un incremento en la velocidad pico del flujo aórtico y del VVS como resultado de alteraciones en el inotropismo cardíaco<sup>18</sup>.

La técnica cerrada incrementa la presión intraabdominal, alterando la poscarga y el gasto cardíaco, debido a la reducción en el retorno venoso por la compresión de la vena cava, generando una reducción del volumen de sangre abdominal y un aumento de la resistencia vascular esplácnica, además de favorecer la disminución del flujo sanguíneo renal<sup>18</sup>.

El sistema PICCO se utiliza para el manejo hemodinámico y de fluidos dirigido a objetivos. En una sola medición de termodilución transpulmonar nos alerta de un edema pulmonar no cardíaco en pacientes con niveles bajos de albúmina sérica<sup>22,25</sup>.

Después de la terapia con CIS intraperitoneal puede ocurrir taquicardia ventricular sin pulso refractaria a amiodarona, como resultado de la cardiotoxicidad directa (semivida de CIS no unido a otras moléculas, 20-30 minutos en pacientes con función renal normal), del desgaste selectivo del magnesio renal y de la prolongación del intervalo QT. Por lo tanto, el anestesiólogo debe buscar la prolongación del intervalo QT y medir los niveles plasmáticos de magnesio perioperatoriamente<sup>25,26</sup>.

### **Sistema respiratorio**

La administración de HIPEC genera aumento en la presión intraabdominal, generando un desplazamiento craneal del diafragma (patrón restrictivo), esto origina aumento en la presión de la vía aérea en aproximadamente un 20-40%, así como una disminución transitoria del índice de oxigenación de un 15-20%, aumento en el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno un 140% y una reducción de la capacidad residual funcional<sup>18</sup>.

Se ha sugerido la utilización de 10-13 cmH<sub>2</sub>O de presión positiva al final de la espiración, evitando que las presiones pico se eleven por encima de 30-35 cmH<sub>2</sub>O para minimizar los efectos de la restricción temporal<sup>24</sup>.

### **Alteraciones metabólicas**

La HIPEC se relaciona con múltiples alteraciones electrolíticas: la hiponatremia es una de las más comunes, generalmente de origen dilucional, por la absorción de la solución de transporte a través del peritoneo. Cuando se utilizan soluciones de transporte del tipo dextrosa, como cuando se utiliza oxaliplatino en 3-5 litros de glucosa al 5%, es común la hiperglucemia y/o hiponatremia<sup>6</sup>. El CIS produce hipomagnesemia y arritmias cardíacas secundarias<sup>5</sup>. Hasta el 95% de los pacientes requiere la reposición de electrolitos, más frecuentemente calcio, magnesio y potasio. La acidosis metabólica debe corregirse de acuerdo a la causa. Los pacientes con HIPEC frecuentemente desarrollan acidosis láctica<sup>18</sup>.

### **Pérdida sanguínea**

La cirugía mayor se asocia a menudo con pérdida significativa de sangre, con valores entre 200 y 9.000 ml. La pérdida sanguínea no solo se debe a razones quirúrgicas, sino también a una mayor tendencia al sangrado debido a un deterioro de la coagulación debido a grandes cambios de volumen, hipertermia, toxicidad quimioterapéutica o entidad tumoral<sup>25,26</sup>.

La transfusión de glóbulos rojos y plasmas frescos congelados es necesaria en aproximadamente el 50% de todos los pacientes en el intraoperatorio y en aproximadamente un tercio de todos los pacientes en el postoperatorio<sup>25</sup>.

Sin embargo, la transfusión sanguínea alogénica es un factor de riesgo pronóstico independiente para la supervivencia a largo plazo. Por lo tanto, el rescate de la sangre del ahorrador de células con posterior irradiación (50 Gy) para asegurar la eliminación de las células cancerosas es una opción. Contiene mayores niveles de glóbulos rojos morfológicamente intactos y de larga vida, con un pH más fisiológico, mayores niveles de 2,3-difosfoglicerato y niveles más bajos de K<sup>26</sup>.

### **Coagulación**

Se puede concebir un deterioro de la coagulación debido al gran desplazamiento de volumen y a la pérdida de proteínas con alto volumen de fluidos y posiblemente debido a la quimioterapia hipertérmica<sup>6</sup>.

El pico es alrededor de 24 a 48 horas después de la cirugía, con la restauración de un perfil de coagulación normal en 72 h<sup>10</sup>.

Alrededor de 1/3 de los pacientes desarrollan trastornos de la coagulación con tendencia a la hemorragia, lo que resulta en una alta tasa de transfusión de FFP (*fresh-frozen plasma*) en pacientes sometidos a HIPEC<sup>26</sup>.

En más del 90% de todos los centros en los que se realiza la HIPEC, la gestión de la coagulopatía está guiada por pruebas de laboratorio estándar como el tiempo parcial de tromboplastina (TTP), tiempo de protrombina o ratio internacional normalizada (INR). La coagulación podría ser defectuosa debido a la disminución de los niveles de factores de coagulación<sup>6,25</sup> que no se miden mediante pruebas de coagulación estándar, como el factor XIII.

Solo en 1/5 de todos los centros se monitorizaron los parámetros de la coagulación mediante dispositivos, como la tromboelastografía con tromboelastometría de rotación o el tiempo de coagulación activado, herramientas útiles para detectar trastornos complejos de la coagulación como la hiperfibrinólisis, la trombocitopenia o la deficiencia de factor XIII; por lo tanto, deben utilizarse de forma sistemática en este ámbito quirúrgico<sup>25</sup>.

Análisis de laboratorio han revelado alteración de la coagulación con aumento del INR, disminución de la antitrombina III y valores de fibrinógeno, así como TTP activado prolongado y un número reducido de plaquetas<sup>18,22</sup>.

La administración preventiva del ácido tranexámico antifibrinolítico ha demostrado reducir la pérdida de sangre y la transfusión de concentrado de eritrocitos mediante el bloqueo de la hiperfibrinólisis. Por lo tanto, el uso sistemático de ácido tranexámico con una dosis de 1 g cada 8 h perioperatoriamente, también en la cirugía HIPEC, debe ser considerado<sup>26</sup>.

## Tratamiento postoperatorio

La mayoría de los pacientes deben ser trasladados a la UCI, ya que la pérdida de líquido postoperatoria durante las primeras 72 h después de la cirugía es todavía muy alta, con valores hasta de 4.1 l/día, mientras que la mayor parte de la pérdida de líquidos se produce por drenajes abdominales (40%) debido a la superficie peritoneal gravemente herida y exudativa<sup>22,25</sup>. La dilución, así como la pérdida de proteínas intraabdominales por el exudado inducida por citocinas es también notable, con la disminución de los niveles

de albúmina comenzando a disminuir durante la cirugía con la necesidad frecuente de administración exógena<sup>25</sup>.

Debido a la inflamación y liberación de citocinas, los pacientes desarrollan vasodilatación sistémica y estado hiperdinámico, que conducen a hipotensión y taquicardia que requerirán fármacos vasoactivos en el postoperatorio inmediato<sup>26</sup>.

Puede ocurrir desequilibrio hidroelectrolítico, por lo que se miden periódicamente electrolitos séricos: sodio, cloruro, potasio, calcio, magnesio y fosfato. Se deben reponer de ser necesario<sup>29</sup>.

El control glucémico es necesario para ayudar a reducir la incidencia de complicaciones, incluyendo disminución de la cicatrización de heridas, aumento del riesgo de infección, motilidad gastrointestinal deteriorada, deterioro de la función cardiovascular, aumento del riesgo de polineuropatía y aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda. La recomendación actual para el control de la glucosa en pacientes críticamente enfermos es de 140-180 mg/dl<sup>29</sup>.

Las complicaciones respiratorias postoperatorias son una fuente importante de morbilidad. Las opciones preventivas son la ventilación no invasiva postoperatoria o la cánula nasal de alto flujo<sup>9</sup>. El uso de presión positiva continua después de la extubación se ha relacionado con una mejor recuperación postoperatoria, probablemente por reclutamiento de atelectasias basales y manteniendo abiertas aquellas áreas pulmonares que se han colapsado debido a la ventilación mecánica prolongada, cantidades de ascitis y procedimiento HIPEC<sup>25,26</sup>.

Los pacientes con daño a la mucosa relacionado con estrés (SRMD) tienen tasas de mortalidad mucho más altas que los que no tienen (57% vs. 24%). Dos factores de riesgo se asocian independientemente con SRMD: insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica durante al menos 48 h y coagulopatía definida como un recuento plaquetario < 50.000/cumm, un INR > 1.5 o un TTP > 2 veces el valor de control. A todos los pacientes después de CRS y HIPEC se les deben administrar antagonistas de los receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones<sup>29</sup>.

El tiempo promedio en la UCI de los pacientes se sitúa entre 1 y 3 días<sup>22,26</sup>.

Las complicaciones más frecuentes incluyen: sangrado, infección de la herida, abscesos, fuga de anastomosis, perforación intestinal, sepsis intraabdominal, pancreatitis, fístula intestinal, insuficiencia renal y toxicidad hematológica. La complicación específica de la administración de quimioterapia es la neutropenia, que

es causada por la absorción sistémica del fármaco. Se ha notificado toxicidad de grado 3-4 en el 8 al 31% de los pacientes<sup>28</sup>.

### **Manejo del dolor**

La anestesia epidural torácica (TEA), comúnmente considerada como el «patrón oro» para el tratamiento perioperatorio del dolor, conduce a la reducción de la administración de analgésicos opioides y no opioides<sup>18</sup>, valores significativamente menores de NRS en las primeras 60 h después de la cirugía, capacidad residual funcional superior, capacidad vital y volumen espiratorio forzado, mejoría de la motilidad y función intestinal, y equilibrio de la oferta y demanda de oxígeno miocárdico<sup>26</sup>.

La TEA con anestésicos locales y opioides es superior en el control del dolor dinámico, desempeñando un papel clave en la extubación y movilización temprana, reduciendo las complicaciones pulmonares postoperatorias y con el potencial de disminuir la incidencia de dolor postoperatorio y síndrome de dolor crónico<sup>25</sup>.

La trombocitopenia y las perturbaciones en la coagulación son un factor de riesgo de hematoma espinal después de la analgesia epidural; es una complicación grave pero muy rara<sup>26</sup>.

### **Nutrición**

La alimentación enteral debe iniciarse tan pronto como sea posible, ya que beneficia a estos pacientes en la reducción de complicaciones infecciosas, con el fin de mantener la integridad intestinal y reducir la translocación bacteriana<sup>29</sup>. Sin embargo, no siempre es factible debido al íleo postoperatorio, la sepsis y las complicaciones intraabdominales (fugas anastomóticas, obstrucción y fístulas). Dado que esta población de pacientes ya está desnutrida o en riesgo de desnutrición, debe considerarse la nutrición parenteral suplementaria<sup>5</sup>.

Los conceptos de vía rápida han demostrado ser seguros y viables para lograr estancias hospitalarias más cortas y reducir costos<sup>26</sup>.

### **Tromboembolia venosa**

Todos los pacientes oncológicos con cirugía mayor > 30 min deben recibir profilaxis de tromboembolia venosa (TEV).

Los riesgos trombóticos específicos para los pacientes con HIPEC incluyen cirugía prolongada,

inmovilidad, malignidad preexistente, edad, insuficiencia cardíaca o respiratoria preexistente, obesidad, tabaquismo y presencia de catéteres venosos centrales<sup>29</sup>. Los pacientes sometidos a CCR/HIPEC tienen un riesgo muy alto de TEV, con una incidencia entre el 5 y el 10%<sup>27</sup>.

Existe una serie de opciones para la profilaxis de la TEV, como dispositivos mecánicos (medias de compresión graduada, dispositivos de compresión neumática intermitente y la bomba pie-venosa) y medidas farmacológicas que incluyen heparina no fraccionada de dosis baja, heparina de bajo peso molecular (preoperatoria, postoperatoria y extendida durante cuatro semanas) e incluso anticoagulación completa de pacientes de alto riesgo durante 1-3 meses después del alta<sup>29</sup>.

### **Conclusión**

La CCR y la HIPEC se han convertido en un tratamiento estándar para pacientes seleccionados con ciertas neoplasias peritoneales superficiales. La cirugía prolongada durante varias horas puede asociarse con pérdidas relevantes de líquido, sangre, proteínas y temperatura. Por otro lado, durante la HIPEC el aumento de la temperatura corporal conduce a un aumento de la tasa metabólica. Esto condiciona una elevada morbimortalidad, por lo tanto, la cuestión principal es mantener o restaurar un volumen circulante adecuado mediante la sustitución adecuada de líquidos intravenosos.

El monitoreo hemodinámico no invasivo proporciona al anestesiólogo información sobre el estado de hidratación del paciente. Los parámetros de coagulación tienen que ser monitorizados de cerca y sustituidos si ocurre una tendencia de hemorragia clínica relevante. Se puede recomendar analgesia epidural torácica postoperatoria para garantizar una terapia adecuada del dolor y reducir la duración de la ventilación postoperatoria, así como la administración de opioides intravenosos postoperatorios. Es por ello que conocer todos los cambios fisiopatológicos que ocurren en este tipo de procedimientos facilitará al anestesiólogo el brindar un adecuado control perioperatorio.

### **Declaración de responsabilidades éticas**

Ambos autores declaran haber cumplido con las responsabilidades éticas incluidas en las normas de publicación de esta revista.

## Declaración de becas o ayudas

Ambos autores declaran no contar con apoyo de beca o ayuda de esta o ninguna otra institución.

## Requisitos de autoría

Ambos autores confirman contar con los requisitos de autoría estipulados en la carta de presentación.

## Declaración de conflicto de interés

Ambos autores declaran no tener conflicto de interés alguno en este manuscrito.

## Bibliografía

1. Beeharry MK, Liu WT, Yao XX. A critical analysis of the cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy combo in the clinical management of advanced gastric cancer: an effective multimodality approach with scope for improvement. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:1-13.
2. Neuwirth MG, Alexander HR, Karakousis GC. Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):18-28.
3. Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol.* 2014;12:136.
4. Spiliotis J, Halkia E, Bree E. Treatment of peritoneal surface malignancies with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy—current perspectives. *Curr Oncol.* 2016;23(3):266-75.
5. Ashvin R, Nikhilesh J. Preoperative preparation and patient selection for cytoreductive surgery and HIPEC. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):208-14.
6. Raspé C, Flöther L, Schneider R, et al. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(6):1013-27.
7. Vallicelli C, Cavaliere D, Catena F, et al. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: review of the literatura. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29:895-8.
8. Esquivel J. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: survival outcomes and patient selection. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):72-78.
9. van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, et al. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2015;16(4):14.
10. Hotouras A, Desai D. Heated IntraPERitoneal Chemotherapy (HIPEC) for patients with recurrent ovarian cancer: a systematic literature review. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:661-70.
11. Seshadri RA, Glehen O. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22(3):1114-30.
12. Liang H. Intraperitoneal chemotherapy for locally advanced gastric cancer to prevent and treat peritoneal carcinomatosis. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:62.
13. Mogal H, Chouliaras K, Levine EA, et al. Repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: review of indications and outcomes. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):129-42.
14. Maciver A, Lee N, Skitzki JJ, et al. Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CS/HIPEC) in colorectal cancer: evidence-based review of patient selection and treatment algorithms. *Eur J Surg Oncol.* 2017 Jun;43(6):1028-39.
15. Wu Z, Li Z, Ji J. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016; 1:63.
16. Rajeev R, Turaga KK. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer Control.* 2016;23:36-46.
17. Vanounou T, Garfinkle R. Evaluation of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin in the era of value-based medicine. *Ann Surg Oncol.* 2016;23:2556-61.
18. Schmidt C, Moritz S, Rath S, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2009;100:297-301.
19. Ji ZH, Peng KW, Li Y. Intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer: pathology of peritoneal carcinomatosis and rationale for intraperitoneal chemotherapy/hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2016;1:69.
20. Kitayama J. Intraperitoneal chemotherapy against peritoneal carcinomatosis Current status and future perspective. *Surg Oncol.* 2014;23(2):99-106.
21. Goodman MD, McPartland S, Detelich D, et al. Chemotherapy for intraperitoneal use: a review of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and early post-operative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016;7(1):45-57.
22. Piso P., Schmidt C., Wiesenack C., et al. Particularities of anesthesia and postoperative intensive care related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *RJAIC* 2009: 815-820.
23. Sugarbaker PH, Speeten KV. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2016; 7(1):29-44.
24. Mayoral SA, Ascencio IHC. Consideraciones anestésicas para citorreducción y perfusión intraoperatoria intraperitonealde quimioterapia hiper-térmica. *Rev Mex Anestesiología.* 2013;36:37-46.
25. Raspé C, Piso P, Wiesenack C, et al. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anesthesiol.* 2012;25:348-55.
26. Carrillo ER, Nava LJA, Romero SG, et al. Manejo perioperatorio de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. *Rev Mex Anestesiología.* 2014;37:193-200.
27. Cascales-Campos PA, López-López V, Muñoz-Casares FC, et al. Morbidity and mortality outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients aged 75 years and over: Spanish group of peritoneal cancer surgery (GECOP) multicenter study. *Surg Oncol.* 2016;25:111-6.
28. Bhatt A, Glehen O. The role of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: A review. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):188-97.
29. Padmakumar AV. Intensive care management of patient after cytoreductive surgery and HIPEC - A concise review. *Indian J Surg Oncol.* 2016; 7(2):244-8.
30. Li Y, Zhou YF, Liang H, et al. Chinese expert consensus on cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal malignancies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(30):6906-16.