



Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp



ORIGINAL

Toxicidad asociada a la cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal

A. Mancebo-González^a, M.S. Díaz-Carrasco^{a,*}, P. Cascales-Campos^b, A. de la Rubia^a y J. Gil Martínez^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Cirugía General, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 3 de noviembre de 2010; aceptado el 18 de enero de 2011

Disponible en Internet el 22 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Carcinomatosis peritoneal;
Cirugía citorreductora;
Morbilidad;
Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica;
Toxicidad

Resumen

Introducción: La carcinomatosis peritoneal es una forma de diseminación intraabdominal de diversos tumores, asociada con mal pronóstico. La realización de cirugía citorreductora y administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica constituye una alternativa para su tratamiento. El objetivo del estudio es describir la toxicidad derivada del procedimiento en pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal.

Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, incluyendo todos los pacientes sometidos al procedimiento, entre diciembre de 2007 y enero de 2010. Se registraron: datos antropométricos, antecedentes personales y quirúrgicos, indicación, tratamientos previos, grado de carcinomatosis, duración de la intervención, estancia hospitalaria, así como el tipo de complicaciones y/o eventos adversos tras la aplicación del tratamiento multidisciplinario.

Resultados: Se realizaron 46 intervenciones en 45 pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal de diferentes etiologías, mayoritariamente cáncer de ovario (83%). El fármaco más utilizado fue paclitaxel (35 intervenciones). No hubo mortalidad asociada, el tiempo medio de intervención fue 6,4 h y la estancia media hospitalaria 7 días. Se registraron eventos adversos en 42 procedimientos, siendo de grado 3-4 en un 28,3% de los pacientes. Las incidencias de reacciones severas fueron: 10,9% gastrointestinales, 10,9% infecciosas, 6,5% hemorragia o sangrado, 6,5% toxicidad medular, 4,4% respiratorias, 2,2% trastornos de la coagulación, y 2,2% hepatobiliares. Un paciente desarrolló neutropenia de grado III, probablemente asociada a cisplatino.

Conclusión: La morbilidad y mortalidad encontradas se han situado en la media de los trabajos publicados y se ha atribuido principalmente a las complicaciones quirúrgicas. Los datos de toxicidad inferior a otros estudios pueden deberse a la utilización de regímenes de quimioterapia más tolerables, sin asociación de fármacos y con paclitaxel como fármaco mayoritario.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msacramento.diaz@car.m.es (M.S. Díaz-Carrasco).

KEYWORDS

Cytoreductive surgery;
Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy;
Morbidity;
Peritoneal carcinomatosis;
Toxicity

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy associated toxicity in treatment of peritoneal carcinomatosis

Abstract

Introduction: Peritoneal carcinomatosis is a form of intra-abdominal dissemination of several tumours, which is associated with a poor prognosis. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is an alternative treatment. The aim of this study is to describe the toxicity associated with this procedure in patients with peritoneal carcinomatosis.

Method: We conducted a descriptive, retrospective, single-centre study, including all patients undergoing this procedure between December 2007 and January 2010. The following data were recorded: anthropometric data, personal and surgical events, indication, previous treatments, extent of carcinomatosis, intervention duration, hospital stay, and type of complications and/or adverse events following application of the multidisciplinary treatment.

Results: We performed 46 interventions on 45 patients diagnosed with peritoneal carcinomatosis from different causes, mainly ovarian cancer (83%). Paclitaxel was the most-used drug (35 interventions). There was no associated mortality, the average intervention time was 6.4 hours and the average hospital stay 7 days. We recorded adverse effects for 42 procedures, being grade 3-4 in 28.3% of the patients. The severe adverse events were: 10.9% gastrointestinal, 10.9% infectious, 6.5% haemorrhage or bleeding, 6.5% medullary toxicity, 4.4% respiratory, 2.2% coagulation and 2.2% hepatobiliary disorders. One patient developed grade III neutropaenia, probably associated with cisplatin.

Conclusion: The morbidity and mortality is in line with the average of published studies, and has mainly been attributed to surgical complications. Toxicity data lower than other studies can be due to using more tolerable chemotherapy regimens, not including drug combinations and given that paclitaxel was the main drug.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal (CP) es una forma de diseminación intraabdominal (de) los tumores malignos gastrointestinales y ginecológicos, y de los sarcomas abdominopélvicos, con o sin evidencia de enfermedad metastásica sistémica¹. Inicialmente puede ser asintomática o presentarse en forma de leves molestias abdominales; en la fase final de la enfermedad los pacientes sufren anorexia severa, disnea y dolor debido a cuadros de obstrucción intestinal, ascitis y derrame pleural como consecuencia del aumento de la carga tumoral^{2,3}.

Tradicionalmente el tratamiento de la CP ha sido paliativo, basado en la quimioterapia sistémica, asociada o no a la cirugía⁴. Sin embargo, la quimioterapia por vía sistémica tiene un acceso limitado a la cavidad peritoneal, lo que reduce su eficacia, y la cirugía permite eliminar exclusivamente la enfermedad macroscópica, pero no la microscópica, responsable de las recidivas⁵.

Los resultados del estudio multicéntrico EVOCAPE1 mostraron una supervivencia media en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen no ginecológico de 6 meses⁶.

Una de las causas más frecuentes de la CP es el cáncer de ovario. Debido a la ausencia de sintomatología clínica, cerca del 70-80% de las mujeres se diagnostican de cáncer de ovario en estadio III-IV, cuando la CP está ya establecida⁷. El tratamiento convencional ha consistido en la cirugía de exéresis seguida de la administración sistémica de un compuesto de platino y paclitaxel⁸. Aunque la mayoría de los pacientes responden al tratamiento, aparecen con frecuencia recaídas peritoneales, hasta en un 50% de las pacientes

con cirugía completa inicial, lo que contribuye a los bajos porcentajes de supervivencia a largo plazo. En la enfermedad avanzada se ha estimado una tasa de supervivencia a los 5 años inferior al 25%².

La administración de quimioterapia por vía intraperitoneal (IP) se ha propuesto como alternativa al tratamiento convencional, pues el fármaco alcanza concentraciones tisulares muy superiores a las conseguidas por vía sistémica³. En el carcinoma de ovario, Armstrong et al⁸ compararon la administración adyuvante de cisplatino y paclitaxel por vía sistémica frente a los mismos fármacos administrados combinando la vía i.v. y la intraperitoneal; observaron un aumento significativo en la supervivencia del segundo grupo, aunque asociada a un aumento de la toxicidad grado III-IV. Esta modalidad de tratamiento, no obstante, no está exenta de controversias que dificultan considerarla el tratamiento estándar.

A finales de la década de 1980, Sugarbaker⁹ propuso una nueva modalidad de tratamiento multidisciplinario, consistente en la combinación de cirugía radical seguida de la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria (HIPEC). Tras la realización de los procedimientos de peritonectomía, se distribuye la solución quimioterápica homogéneamente por toda la cavidad abdominal durante 60-90 min y se mantiene a una temperatura de 41-42 °C^{7,9}. El calor, además de ejercer un efecto citotóxico directo, ha demostrado un sinergismo con varios citostáticos administrados por vía intraperitoneal como oxaliplatino, mitomicina C y cisplatino³. La técnica se fundamenta en el tratamiento del componente microscópico de la enfermedad.

Aunque no existen muchos estudios aleatorizados y controlados que ofrezcan un nivel elevado de evidencia científica, son muchos los trabajos que concluyen en un aumento de la supervivencia a corto y largo plazo^{5,10-13}, así como en la calidad de vida, en pacientes seleccionados con CP de distintos orígenes^{4,12,14}.

El índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) es uno de los métodos más utilizados para cuantificar la extensión de la carcinomatosis previa¹⁵. Tanto dicha extensión como el tamaño del tumor residual tras la cirugía son factores pronósticos independientes que influyen de forma significativa en la supervivencia de los pacientes^{10,15,16}.

La tasa de complicaciones asociadas al procedimiento de citorreducción y administración de HIPEC se ha situado en un rango del 27 al 56%. Se han descrito con frecuencia abscesos, fístulas, íleo paralítico, neumonía y toxicidad hematológica³. El PCI, la duración de la cirugía y la pérdida de sangre son factores que se han relacionado de forma estadística con la aparición de mayor morbilidad¹⁷.

El objetivo de este estudio es describir la toxicidad derivada del procedimiento de cirugía citorreductora (CCR) y la administración de HIPEC en pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal.

Métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo, unicéntrico, en el que se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal, a los que se les realizó CCR seguido de HIPEC, desde diciembre de 2007 hasta enero de 2010. Los regímenes utilizados, en función de la indicación, fueron mitomicina C 10-12,5 mg/m², paclitaxel 60 mg/m², cisplatino 75 mg/m² y doxorubicina 15 mg/m². Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado, aplicándose la legislación vigente para la utilización de los fármacos en indicaciones fuera de ficha técnica.

Se registraron los datos antropométricos del paciente, antecedentes personales y quirúrgicos, indicación y tratamientos previos. El grado de carcinomatosis fue cuantificado según el PCI. La cirugía fue considerada óptima Cc-0 cuando tras la citorreducción no había residuo tumoral macroscópico en la cavidad peritoneal y óptima Cc-1 si el residuo tumoral era menor de 2,5 mm en su diámetro mayor, acorde con los criterios del Completeness Cytoreductive Score de Sugarbaker⁷. La aplicación de HIPEC solamente se contempló en aquellos casos considerados cirugía óptima Cc-0 y Cc-1.

Se registraron factores preoperatorios (estado físico del paciente según criterios de la American Society of Anesthesiologists [ASA]¹⁸, tiempo transcurrido desde el último ciclo de quimioterapia hasta la cirugía) y post-operatorios (duración de la intervención, necesidad de transfusión de hemoderivados, estancia hospitalaria), así como el tipo de complicaciones post-operatorias y/o acontecimientos adversos posteriores al tratamiento multidisciplinario. La gravedad de las complicaciones fue expresada en función de los Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 3.0¹⁹, ya que es un sistema de clasificación único que puede utilizarse tanto para evaluar la morbilidad de la cirugía como de la toxicidad por la quimioterapia²⁰. Se aplicó el algoritmo de causalidad de Karl-Lasagna modificado²¹ para

Tabla 1 Características de los pacientes sometidos a las 46 intervenciones de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria

Variables	
Sexo (H/M), n°	2/44
Edad (mediana/rango), años	56 [34-79]
Peso (media $\pm$ DE), kg	66,5 $\pm$ 13,1
Altura (media $\pm$ DE) en m	1,6 $\pm$ 0,1
Superficie corporal (media $\pm$ DE) en m ²	1,67 $\pm$ 0,16
Tumor primario (n°/%)	
Cáncer de ovario	38 (83%)
Carcinoma apendicular	5 (11%)
Sarcomatosis peritoneal (fibrohistiocitoma)	2 (4%)
Cáncer gástrico	1 (2%)

las reacciones adversas atribuidas a la administración de medicación concomitante.

Los datos se obtuvieron a través de la revisión de las historias clínicas, del programa del Área de Preparación de Citostáticos Farhos Oncología® y del sistema de información sanitario Estación clínica-Selene®.

Resultados

Durante el periodo considerado se realizaron 46 intervenciones en 45 pacientes diagnosticados de CP de diferentes etiologías. Todos los resultados se expresan sobre el total de intervenciones realizadas. La **tabla 1** recoge las características de los pacientes, incluido el origen de la CP. Todas las enfermedades de origen no ginecológico eran estadios IV limitados a la cavidad peritoneal. En el caso del cáncer de ovario, todos los pacientes presentaban enfermedad confinada en el abdomen en el momento de la intervención. El 76% de los casos intervenidos había recibido quimioterapia sistémica previa (**tabla 2**) y en el 58,7% se había practicado alguna intervención quirúrgica previa relacionada con su enfermedad oncológica. Sólo en 7 pacientes se utilizó el procedimiento como terapia de primera línea.

De los pacientes que recibieron quimioterapia sistémica previa, la mediana del tiempo desde el último ciclo de quimioterapia hasta la cirugía fue de 6 semanas [3-160 semanas]. El PCI medio fue de 13,6 $\pm$ 6,5. No hubo mortalidad intraoperatoria ni reingreso en UCI. El tiempo medio de la intervención quirúrgica fue de 6,4 $\pm$ 1,2 h.

Se administraron 35 preparaciones con paclitaxel, 6 con mitomicina C, 4 con cisplatino y 1 con doxorubicina (**tabla 2**), en un rango de temperatura de 41-42 °C y un tiempo de infusión entre 60-90 min. El estado físico de los pacientes según criterios ASA fue mayoritariamente de 3 (72%). La estancia media hospitalaria fue de 7 $\pm$ 3 días, con una media de estancia en el servicio de reanimación de 1,2 $\pm$ 0,6 días.

Se registraron eventos adversos en 42 intervenciones, siendo en 13 casos (28,3%) reacciones adversas grado III-IV. Las incidencias de reacciones severas fueron: un 10,9% efectos de tipo gastrointestinal; 10,9%, de tipo infeccioso; 6,5%, hemorragia o sangrado; 6,5%, toxicidad medular; 4,4%, problemas respiratorios; 2,2%, trastornos de la coagulación, y

Tabla 2 Quimioterapia administrada previamente a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria y durante la intervención quirúrgica

	Descripción	Nº
Ciclos de quimioterapia sistémica previa clasificada según el tipo de indicación (46 líneas de tratamiento en 35 pacientes)	<i>Cáncer de ovario</i>	
	Taxol-carboplatino	34
	Taxol-cisplatino	1
	Docetaxel-carboplatino	3
	Carboplatino-topotecan	1
	Gemcitabina semanal	1
	Ciclofosfamida-carboplatino	1
	Doxorrubicina liposomal-carboplatino	1
	<i>Cáncer de apéndice</i>	
	Xelox (capecitabina-oxaliplatino)	2
	<i>Sarcoma:</i>	
	Ifosfamida + epirrubicina	1
	<i>Estómago</i>	
	Epirrubicina-oxaliplatino-capecitabina+ Gemcitabina semanal	1
Toxicidad documentada tras quimioterapia sistémica previa (13 reacciones en 8 pacientes)	Reacción anafiláctica	3
	Toxicidad hematológica (anemia, trombocitopenia, neutropenia)	5
	Fiebre neutropénica	1
	Polineuropatía sensitiva	1
	Esofagitis/HDA	1
	Suboclusión intestinal	2
Quimioterapia intraperitoneal utilizada en las intervenciones de HIPEC clasificada según el tipo de indicación	Paclitaxel 60 mg/m ²	Ovario (35)
	Mitomicina C 10 mg/m ²	Apéndice(4)
		Gástrico (1)
	Mitomicina C 12,5 mg/m ²	Apéndice (1)
	Cisplatino 75 mg/m ²	Ovario (3)
		Sarcoma (1)
	Doxorrubicina 15 mg/m ²	Sarcoma (1)

2,2%, del sistema hepatobiliar. Las [tablas 3 y 4](#) muestran más detalladamente las reacciones observadas durante el ingreso y después del alta.

Los parámetros analíticos medios recogidos el día antes de la intervención fueron: creatinina $0,83 \pm 0,29$ mg/dl, hemoglobina $11,95 \pm 1,4$ g/dl, hematocrito $36,26 \pm 3,97\%$, plaquetas $246,17 \pm 124,1 \times 10^3$ /ul, leucocitos $6,88 \pm 2,59 \times 10^3$ /ul, neutrófilos $4,2 \pm 2,23 \times 10^3$ /ul y actividad de protrombina $92,02 \pm 11,26\%$. Los parámetros analíticos medios al alta fueron creatinina $0,72 \pm 0,31$ mg/dl, hemoglobina $9,84 \pm 1,24$ g/dl, hematocrito $29,4 \pm 3,83\%$, plaquetas $244 \pm 28,48 \times 10^3$ /ul, leucocitos $7,65 \pm 2,68 \times 10^3$ /ul, neutrófilos $5,39 \pm 2,13 \times 10^3$ /ul y actividad de protrombina $92,63 \pm 9,46\%$. Durante la intervención y el ingreso hospitalario, en 36 episodios los pacientes recibieron transfusiones de concentrados de hemátias: mediana 2 [0-10].

Un paciente ingresó a los 50 días tras el alta por trombocitopenia y petequias en miembros inferiores, diagnosticándose púrpura trombocitopénica idiopática *versus* secundaria a medicación. El paciente había estado un mes

en tratamiento con heparina de bajo peso molecular de manera profiláctica y metamizol a demanda. La aplicación del algoritmo de Karl-Lasagna modificando estableció una imputabilidad de posible para cada medicamento. Otro paciente, tratado con cisplatino IP, desarrolló neutropenia de grado III ($870/\text{mm}^3$) a los 20 días post-operatorio. Tras tratamiento con filgrastim y recuperación de la cifra de neutrófilos inició la quimioterapia sistémica adyuvante.

Durante el periodo evaluado, se registraron 2 muertes, por progresión de la enfermedad y recaída peritoneal, con una mediana de supervivencia desde la cirugía de 16 meses [8-24 meses].

Discusión

Los resultados de las series publicadas con relación a la utilización de CCR, con procedimientos de perinectomía e HIPEC, han llevado a la utilización de esta técnica por numerosos equipos de trabajo en el tratamiento de la CP de diversos orígenes. Conocer las particularidades de

Tabla 3 Reacciones adversas tras quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria durante la estancia hospitalaria

Efecto adverso	Grado				Total
	1	2	3	4	
Toxicidad					37
<i>medular/hematológica</i>					
Leucocitopenia	1	-	-	-	
Plaquetopenia	2	1	-	-	
Anemia	11	20	2		
Efectos cardiacos					3
AC x FA	-	2	-	-	
Taquicardias	1	-	-	-	
Dermatológico					1
Prurito	1	-	-	-	
Gastrointestinal					26
Náuseas	-	10	-	-	
Vómitos	-	5	1	-	
Diarrea	2	1	-	-	
Estreñimiento	1	2	-	-	
Mucositis	1	-	-	-	
Íleo paralítico	-	2	-	-	
Úlcera gástrica	-	-	1	-	
Hemorragia/sangrado					5
HDA	-	-	-	1	
Sangrado limitado	-	1	-	-	
Hematoma de pared abdominal	1	-	1	-	
Hemoperitoneo	-	-	-	1	
Infección					2
Herida superficial	-	1	-	-	
Seroma en herida	-	1	-	-	
Linfáticos					3
Edema	-	3	-	-	
Neurológico					2
Disestesias en miembros inferiores	1	1	-	-	
Respiratorio					5
Dificultad respiratoria	-	-	-	1	
Derrame pleural	2	-	1	-	
Hidroneumotórax	-	1	-	-	
Total	24	51	6	3	84

utilización y los resultados obtenidos por los diversos equipos (en términos no sólo de eficacia sino también de toxicidad) puede mejorar su utilización.

Cabe destacar que la mayor parte de la información proviene de estudios observacionales descriptivos^{4,5,10,14,22}. En 2003, Verwaal et al¹¹ publicaron el único estudio prospectivo y aleatorizado que existe en la actualidad sobre el tratamiento de la CP de origen colorrectal mediante esta técnica, objetivándose una mejora en la supervivencia tanto libre de enfermedad como global, en comparación con el grupo convencional al que se le administraba exclusivamente quimioterapia sistémica. En CP de origen ovárico, una reciente revisión de Chua² en pacientes en los que se aplicó HIPEC tras la citoreducción, comunicó supervivencias a 5 años entre el

12 y el 66% en pacientes en los que se logró una citoreducción óptima.

Actualmente no existe, en relación con la vía intraperitoneal, un consenso sobre cuál es el régimen más adecuado de administración, cuáles son los fármacos más activos para cada una de las indicaciones, la modalidad más eficaz (intraoperatoria, post-operatoria precoz, post-operatoria diferida) o la temperatura ideal para aumentar el efecto citotóxico frente a las células tumorales, sin que ello suponga un incremento en la morbilidad y mortalidad.

Las indicaciones de la técnica en los pacientes incluidos en el presente estudio coinciden con las descritas en la bibliografía, aunque los fármacos utilizados y las dosis son muy variables²². La CP por cáncer de ovario ha sido

Tabla 4 Reacciones adversas tras quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria post-ingreso

Efecto adverso	Grado				Total
	1	2	3	4	
<i>Toxicidad medular/hematológica</i>					1
Neutropenia tardía	-	-	1	-	
<i>Coagulación</i>					1
Púrpura trombocitopénica	-	-	1	-	
<i>Gastrointestinal</i>					5
Diarrea	-	-	2	-	
Cuadro suboclusivo	-	1	1	-	
Fístula recto-vaginal	-	-	1	-	
<i>Hemorragia/sangrado</i>					2
Sangrado vaginal	-	2	-	-	
<i>Hepatobiliar</i>					1
Colecistitis aguda	-	-	1	-	
<i>Infección</i>					6
Abdominal	-	-	3	-	
Colecciones	-	-	-	1	
Absceso pélvico	-	1	1	-	
<i>Neurológico</i>					1
Disestesias en miembros inferiores	1	-	-	-	
Total	1	4	11	1	17

la enfermedad mayoritaria. En esta indicación, se ha utilizado el protocolo propuesto por Muñoz-Casares et al⁷, administrándose mayoritariamente paclitaxel, fármaco con el que se ha demostrado baja toxicidad y buena tolerancia en administración intraperitoneal. En 3 pacientes se utilizó el cisplatino, por existir contraindicación para paclitaxel por reacción alérgica previa. En la CP de origen apendicular y en el único paciente incluido por carcinoma gástrico se ha utilizado un régimen basado en mitomicina C, siendo este el fármaco mayoritario en los estudios realizados^{4,22,23}. En el caso de la sarcomatosis peritoneal se han administrado los fármacos mayoritariamente utilizados en los estudios previos: cisplatino y doxorubicina²².

La morbilidad asociada al procedimiento incluye tanto las complicaciones quirúrgicas como la toxicidad sistémica, que se da presumiblemente debido a la absorción de la quimioterapia administrada por vía intraperitoneal²⁴. Chua et al²³, en el año 2009, y Baratti et al²⁴ en 2010 publicaron excelentes revisiones en relación a la morbilidad y mortalidad asociada al procedimiento de CCR-HIPEC. Estas revisiones ponen de manifiesto la dificultad para comparar los resultados entre los diversos grupos de trabajo, ya que existen muchas diferencias en cuanto a la indicación, selección de pacientes, temperatura, fármacos, asociaciones, dosis, etc. Otra dificultad añadida para comparar los resultados de toxicidad-morbilidad es el concepto más o menos amplio utilizado por los distintos autores. Por ejemplo, Rufán et al²⁵ describen un porcentaje de morbilidad mayor post-operatoria superior al del presente estudio, a pesar de que sólo incluyen datos de la morbilidad típicamente asociada a la cirugía y no contemplan otro tipo de toxicidades que probablemente también estuvieron

presentes (anemia, vómitos, diarrea, etc.), mientras que Kusamura et al²⁶ solo describen la toxicidad sistémica, probablemente asociada a la quimioterapia administrada.

El índice de complicaciones se ha relacionado, además, con el volumen de pacientes intervenidos en cada centro y con la experiencia del equipo quirúrgico^{23,27}.

Los datos publicados sitúan la mortalidad del procedimiento entre el 0 y el 19%, en general, y entre el 0,9 y el 8% en las series con mayor número de pacientes y la estancia en UCI entre 1-5 días^{23,24}. Cabe destacar de los resultados que no ha aparecido mortalidad relacionada con el procedimiento y que la estancia media en el servicio de reanimación ha sido de 1,2 días. La estancia media hospitalaria estuvo en el límite inferior de lo descrito en otros estudios (5-48 días), a pesar de que los datos corresponden a lo que podría denominarse la curva de aprendizaje del centro^{23,27}.

Las complicaciones más comúnmente descritas en la literatura médica son el íleo paralítico, fuga de anastomosis, hemorragias, infecciones, derrame pleural, fístulas, abscesos, toxicidad hematológica e insuficiencia renal^{16,23,24}. La mayoría de autores coinciden en destacar que las complicaciones mayoritarias son las asociadas a la cirugía mayor gastrointestinal realizada^{16,23}. No existen estudios comparativos que permitan determinar si la utilización de HIPEC aumenta la incidencia de estas complicaciones respecto a la cirugía sola.

En nuestro estudio la toxicidad severa, de grado III-IV, se presentó en un 28,3% de los pacientes, situándose dentro del rango de descrito en la bibliografía médica, para la CP en general (0% a 54%)^{23,24} y para la de origen ovárico en particular (0%-40%)². Las complicaciones severas más relevantes han

sido precisamente las asociadas con los procedimientos quirúrgicos realizados: infección abdominal, absceso pélvico, fístulas, cuadro suboclusivo, íleo, etc. El hecho de que la mayoría de complicaciones aparecidas en nuestro estudio sean similares a las comunicadas en diferentes estudios, aun con fármacos y dosis distintas, refuerza su atribución mayoritaria a complicaciones quirúrgicas.

Comentario aparte merece la aparición de complicaciones pulmonares en un 11,1% de los pacientes del estudio. Complicaciones como embolia pulmonar, derrame pleural o neumotórax pueden ser consecuencia de la cirugía diafragmática que reciben algunos pacientes para lograr una citorreducción óptima²⁸. La administración adicional de HIPEC se ha relacionado con mayor incidencia de complicaciones pulmonares²⁴.

Kusamura et al²⁶ publicaron sus resultados en cuanto a toxicidad sistémica relacionada con el procedimiento, que podría tener relación directa con la quimioterapia administrada. La toxicidad sistémica más frecuente fue la renal, asociada al uso de cisplatino en dosis elevadas y unido a otros fármacos. También encontraron un 5,3% de toxicidad hematológica de grado 3-4, a pesar de que excluyeron los datos de anemia como parámetro de mielotoxicidad al considerar que su aparición es consecuencia más del sangrado intraoperatorio que del efecto mielotóxico de los fármacos utilizados. En el presente estudio no ha aparecido ningún caso de toxicidad renal, si bien solamente 4 pacientes fueron tratados con cisplatino, y la dosis utilizada fue significativamente inferior a la empleada por Kusamura. La anemia ha sido frecuente (74%), de forma similar a otros estudios²⁷, aunque solo 2 pacientes la desarrollaron en grado 3 y ambos tenían ya anemia de grado 1 al inicio del procedimiento. Por la relación temporal con la cirugía podría descartarse la asociación con la quimioterapia administrada.

En nuestra serie la toxicidad más claramente asociada a la quimioterapia se detectó en una paciente con CP ovárica en la que se usó cisplatino y que desarrolló neutropenia a los 20 días del procedimiento, coincidiendo con el nadir habitual del fármaco, lo que refuerza la asociación con el mismo²⁴. Otra paciente desarrolló púrpura trombocitopénica 2 meses después de la intervención y aunque no puede descartarse totalmente una posible asociación etiológica con la quimioterapia (paclitaxel), los fármacos más sospechosos de causarla fueron la heparina y el metamizol.

Los efectos gastrointestinales más habituales (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento), fueron mayoritariamente de grado 1-2 y sería difícil imputar su aparición al uso de HIPEC, ya que se trata de efectos de aparición frecuente tras la cirugía gastrointestinal.

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes incluidos presentaban CP de origen ovárico y fueron tratados con paclitaxel IP. Este fármaco presenta la ventaja de tener un peso molecular elevado, lo que le hace menos penetrable en el peritoneo y en consecuencia la toxicidad sistémica esperable es menor. Rufián et al²⁵, usando el mismo esquema, no describieron toxicidades sistémicas atribuibles al fármaco. Bae et al²⁹ y Kim et al³⁰, con dosis muy superiores (175 mg/m²), usadas como consolidación, no encontraron toxicidad hematológica asociada a paclitaxel.

Entre los factores de riesgo que mejor se relacionan con la morbilidad y mortalidad del procedimiento se encuentran la extensión de la carcinomatosis (PCI > 16), la duración de

la intervención (≥ 9 h), y la presencia de enfermedad residual tras la cirugía³¹. En nuestro estudio la PCI media ha sido de 13,6, la duración media de la intervención de 6,4 h y la resección fue óptima en 45 de las 46 intervenciones. Esta distribución de factores de riesgo podría estar relacionada con la menor morbilidad encontrada respecto a otros estudios.

Otros autores también encontraron una correlación estadística entre la morbilidad y las pérdidas hemáticas durante la cirugía¹⁷. En nuestro estudio, el 92,3% de los pacientes que presentaron complicaciones de grado III-IV habían recibido una o más transfusiones sanguíneas (mediana 2,5 [1-10]).

La principal limitación del presente estudio sería su diseño retrospectivo. Cabe indicar, no obstante, que dado el carácter excepcional de la técnica, el seguimiento de los pacientes y el registro en la historia clínica fue exhaustivo. También limita la variabilidad de enfermedades y fármacos utilizados, que dificulta la evaluación de toxicidades *versus* otros estudios con series más homogéneas.

En conclusión, la morbilidad y mortalidad encontradas tras el procedimiento de CCR más HIPEC se ha situado en la media de los trabajos publicados, y se ha atribuido principalmente a las complicaciones quirúrgicas. Los datos de toxicidad inferior a otros estudios pueden deberse a la utilización de regímenes de quimioterapia más tolerables, sin asociación de fármacos y con paclitaxel como fármaco mayoritario.

Por último, cabe señalar que para establecer de forma definitiva la relación beneficio/riesgo de la técnica de Sugarbaker son necesarios estudios comparativos con otros esquemas de combinación de quimioterapia y cirugía.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63:364-7.
2. Chua TC, Robertson G, Liew W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:1637-45.
3. Stewart JH, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol*. 2005;12:765-77.
4. Gockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009;7:5.
5. Levine EA, Stewart JH, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg*. 2007;204:943-53, discussion 953-955.
6. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieu J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358-63.

7. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, Lizárraga E, Díaz-Iglesias C, Aranda E, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Present, future directions and proposals. *Clin Transl Oncol.* 2007;9:652–62.
8. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34–43.
9. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221:29–42.
10. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113:315–25.
11. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis or colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21:3737–43.
12. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:2426–2432.
13. Elias D, Delperro JR, Sideri L, Benhamou E, Pocard M, Baton O, 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.
14. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, Popp FC, Dahlke MH, Schlitt HJ, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009;100:317–20.
15. Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:69–73.
16. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg.* 2007;31:1813–20.
17. Spiliotis J, Rogdakis A, Vaxevanidou A, Datsis A, Zacharis G, Christopoulou A. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal carcinomatosis. *J BUON.* 2009;14:259–64.
18. ASA Physical Status Classification System [consultado 30/8/2010]. Disponible en: <http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm>.
19. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0. Published date: August 9, 2006. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
20. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98:253–7.
21. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.
22. Barrios P, Roqué M, Lozano JM, Ramos I, Bianchi A, Bonfill X. Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/19. 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.
23. Chua TC, Yan TD, Saxena, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009;249:900–907.
24. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Early and long-term postoperative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2:36–43.
25. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Díaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2006;94:316–24.
26. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2550–8.
27. Kerschner AG, Mallalieu J, Pitroff A, Kerschner F, Esquivel J. Morbidity and mortality of 109 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) performed at a community hospital. *World J Surg.* 2010;34:62–9.
28. Gouy S, Chereau E, Custodio AS, Uzan C, Pautier P, Haie-Meder C, et al. Surgical procedures and morbidities of diaphragmatic surgery in patients undergoing initial or interval debulking surgery for advanced-stage ovarian cancer. *J Am Coll Surg.* 2010;210:509–14.
29. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel- or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol.* 2007;106:193–200.
30. Kim JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. Consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using paclitaxel in patients with epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101:149–55.
31. 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.