



FORMACIÓN MÉDICA

Anestesia en la Cirugía Citorreductora y la Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC)

Mora Fernández C, Ferrer Robles, A, Gómez Romero G, Melero Larrocha C, Verd Rodríguez M.

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

Resumen

La consideración del peritoneo como un órgano, similar al hígado o al pulmón, y el tratamiento de las metástasis peritoneales (MP) con una cirugía citorreductora (CCR) óptima unida a la perfusión intraperitoneal de una solución hipertérmica del citostático adecuado, ha modificado radicalmente las opciones terapéuticas de los pacientes con carcinomatosis peritoneal (CP).

Hoy en día la combinación de CCR completa e HIPEC (hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy) es el tratamiento estándar del pseudomixoma y los mesoteliomas peritoneales, así como de la CP de origen colorectal. La HIPEC está en fase de evaluación, con resultados prometedores en el cáncer de ovario, en el gástrico y en la CP secundaria a tumores neuroendocrinos. Se ha iniciado además otra nueva línea terapéutica basada en el concepto de "carcinoprofilaxis", con la realización de un "second-look" en pacientes tipificados de alto riesgo de desarrollar una CP.

La supervivencia media de la CP de origen colorectal no es superior a los 18 meses, con los nuevos agentes citostáticos vía endovenosa. La combinación de CCR óptima + HIPEC, en pacientes seleccionados, ofrece una supervivencia media de 60 meses y una supervivencia a los 5 años entre un 32% y un 48%.

Introducción

La consideración del peritoneo como un órgano, similar al hígado o al pulmón, y el tratamiento de las metástasis peritoneales (MP) con una cirugía citorreductora (CCR) óptima unida a la perfusión intraperitoneal de una solución hipertérmica del citostático adecuado, ha modificado radicalmente las opciones terapéuticas de los pacientes con carcinomatosis peritoneal (CP).

Hoy en día la combinación de CCR completa e HIPEC (*hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy*) es el tratamiento estándar (1) del pseudomixoma y los mesoteliomas peritoneales, así como de la CP de origen colorectal. La HIPEC está en fase de evaluación, con

resultados prometedores en el cáncer de ovario, en el gástrico y en la CP secundaria a tumores neuroendocrinos. Se ha iniciado además otra nueva línea terapéutica basada en el concepto de "carcinoprofilaxis", con la realización de un "second-look" en pacientes tipificados de alto riesgo de desarrollar una CP (2).

La supervivencia media de la CP de origen colorectal no es superior a los 18 meses, con los nuevos agentes citostáticos vía endovenosa. La combinación de CCR óptima + HIPEC, en pacientes seleccionados, ofrece una supervivencia media de 60 meses y una supervivencia a los 5 años entre un 32% y un 48% (3).

Mortalidad y Morbilidad después de la CCR + HIPEC

Los primeros estudios de la CCR + HIPEC registraron tasas de mortalidad entre un 7% y un 8%, y complicaciones grado 3-4 (clasificación del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) de hasta el 71%. Posteriormente, la mejora de la técnica quirúrgica, el ajuste de las dosis y el tiempo de HIPEC, los criterios estrictos de selección de pacientes, la mejora del manejo anestésico y los cuidados postoperatorios, han disminuido esas cifras elevadas de morbi-mortalidad (4).

Las dos últimas evaluaciones nacionales de resultados de la HIPEC, holandesa (5) y del NSQIP del Colegio Americano de Cirujanos (6), muestran cifras de mortalidad del 2% - 3% y de morbilidad del 32% - 34%. En la tabla 1 mostramos un resumen de los resultados que recogen estas grandes series de 960 y 694 pacientes respectivamente.

| | |
|------------------------------|---------------------|
| Mortalidad | 2.3% - 3% |
| Morbilidad | 32% - 34% |
| Transfusión IO | 15% |
| Sangrado PO | 17% |
| Shock Séptico | 16% |
| C Pulmonares | 15% |
| Absceso intrabdominal | 9% |
| Insuficiencia Renal | 2.3% |
| Reintervención Q | 10% |
| Estancia Media | 13 - 16 días |

Tabla 1.- Resultados de la CCR + HIPEC.

Estos resultados son similares a los que presenta la cirugía abdominal mayor, y por tanto es posible que se amplíen, en un futuro, los restrictivos criterios de selección de los pacientes.

Objetivos y Metodología

A raíz de la implantación en nuestro hospital de un programa de CCR + HIPEC, hemos realizado una revisión de la literatura para recabar información sobre las técnicas y los resultados anestésicos en este campo.

Hemos realizado una búsqueda en PubMed con las palabras: Peritoneal Carcinomatosis, HIPEC, Anesthesia.

Resultados

En la tabla 2 mostramos los estudios sobre anestesia e HIPEC publicados en los últimos años, se especifica el número de pacientes y el periodo de tiempo evaluados.

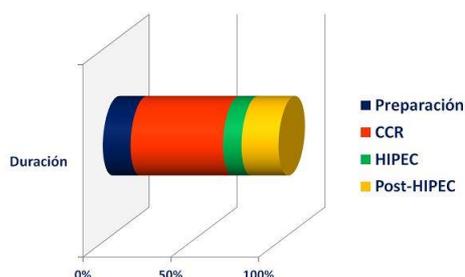
| Autores / Periodo | Nº Pacientes |
|--|---------------------|
| Pérez J. 2000-2005 | 17 |
| López-Berlanga JL. 2004 | 11 |
| Schmidt C. 2004 – 2007 | 78 |
| De Somer F. 2005 – 2006 | 27 |
| Miao N. 1999 – 2007 | 169 |
| Raue W. 2006 – 2009 | 18 |
| Raft J. 2004-2006 | 20 |
| Cooksley TJ. 2009 – 2010 | 69 |
| Desgranges FP. 2005 – 2010 | 35 |
| Bell JC. 2012. Encuesta 29 centros | ----- |
| Arakelian E. 2005 – 2006 | 76 |
| Thanigaimani K. 2009 – 2010 Prospectivo | 25 |

Tabla 2. Anestesia y CCR + HIPEC. Hemos encontrado 2 estudios españoles (Pérez J et al. [7] y López-Berlanga JL et al [8]), publicados en 2006 y 2004, respectivamente. Tabla 2. Anestesia y CCR + HIPEC.

Los estudios son mayoritariamente observacionales sobre series pequeñas de pacientes. Los trabajos con mayor número de pacientes, como el grupo de trabajo Miao N. et al, con 169, abarcan periodos de tiempo muy amplios, lo cual introduce el sesgo de los cambios de técnicas quirúrgicas, anestésicas y la evolución del manejo perioperatorio. Se

han publicado además, tres revisiones de la HIPEC enfocadas al manejo anestésico (9, 10, 11). Existe abundante literatura sobre la CCR + HIPEC desde el punto de vista de cirujanos, oncólogos y farmacólogos.

Discusión



Fases de la Cirugía

La duración media de la cirugía oscila entre las 6 y las 12 horas.

La fase de preparación anestésica es muy variable y descrita en muy pocos estudios. Se estima una media de 1,5 horas, hasta el inicio de la cirugía (12). La fase de la CCR es la más larga, con una duración media de 7 horas. La duración de la HIPEC depende del citostático empleado, oscilando entre los 30 y los 90 minutos. La fase final post-HIPEC, tiene una duración media de 2 horas.

Fase de CCR

Es la fase más larga y la que comporta más alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas. Se produce una gran pérdida de líquidos, que se inicia con el drenaje de la ascitis en muchos pacientes, registrándose entre 1.000 y 2.500 ml. de pérdidas de volumen extracelular (VEC) y de proteínas. Las resecciones multiviscerales, (colorectal, histerectomía, gastrectomía, segmentectomía hepática, resección diafragmática, esplenectomía, entre otras), comportan también pérdidas considerables de VEC. Además se

realizan diferentes peritonectomías, que comportan importantes pérdidas de VEC.



En esta fase debemos mantener la homeostasis térmica con manta de convección y sueroterapia caliente.

Una encuesta sobre el manejo intraoperatorio de 29 centros europeos de HIPEC (13), registra pautas de reposición de volumen entre 10-15 ml/Kg/h, con una media de 1 – 1,8 l/h. El tipo de fluidoterapia en todos los estudios se basa en distintas proporciones de cristaloides y coloides y en un uso sistemático o a demanda de albúmina (AH). Son publicaciones anteriores a la restricción del uso del Hidroxietilalmidón. Por ello, los nuevos protocolos de fluidoterapia deberán adaptarse a la restricción de coloides sintéticos y por tanto se incrementará el uso de albúmina humana.

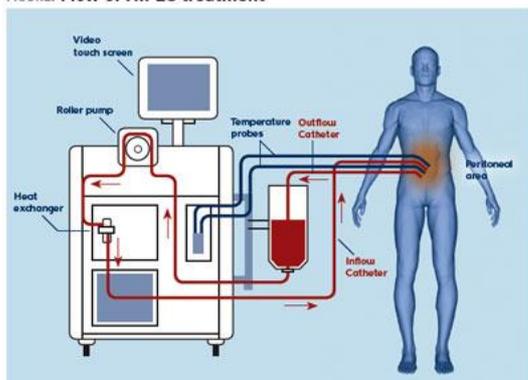
Un 70% de los centros usa algún tipo de monitorización mínimamente invasiva, y basan la reposición de la volemia en la Terapia guiada por objetivos hemodinámicos (TGOH). El registro de la Variación del Volumen Sistólico (VVS), permite conocer el estado de volemia del paciente y su capacidad de

respuesta a la carga de volumen o a la administración de drogas vasoactivas (DVA). La posibilidad de individualizar la fluidoterapia en estos pacientes, probablemente ha contribuido a evitar la sobrehidratación que comportan las pautas fijas y ajustar el uso de DVA. Así el uso de DVA ha disminuido desde el 40% de los estudios iniciales, hasta el 20% en la actualidad. Otro dato importante es la disminución del sangrado intraoperatorio, que ha supuesto pasar de un 50% de tasa de transfusión intraoperatoria a un 15%.

Se registra un 80% del uso de analgesia epidural intraoperatoria, aunque en los distintos estudios no se describe el tipo y la dosis de infusión continua o el uso de bolos.

Fase HIPEC

FIGURE. Flow of HIPEC treatment



En esta fase se perfunde el citostático en una solución a una temperatura entre 41° y 43° C, mediante una bomba de perfusión. La temperatura media esofágica alcanzada es de 37,7°C, y no debe superar los 38,5°C (7). Se produce un estado hiperdinámico, con disminución de las resistencias vasculares sistémicas e incremento de la frecuencia para mantener el gasto cardíaco. La magnitud de estos cambios hemodinámicos no es significativa, según algunos estudios, y ni siquiera se producen en la mayoría de los estudios que usan TGOH (12), quizás por el ajuste individualizado de la volemia.

En esta fase se interrumpen las medidas generales de calentamiento del paciente y se aplican medidas físicas de enfriamiento como hielo en la región craneal y sueros fríos endovenosos.

Cuando se usa [Oxaliplatino](#), el disolvente utilizado es Dextrosa al 5%. Se producirá una hiperglicemia por absorción del líquido peritoneal, con un aumento de la glicolisis y un incremento secundario de lactatos. Se observa en los diversos estudios una acidosis metabólica, con valores medios de pH de 7.27 y lactatos de 0,8 a 4,4, cifras lejos del umbral terapéutico de actuación (15). Además, se producirá una hiponatremia dilucional y por pérdidas peritoneales de sodio. La incidencia actual de insuficiencia renal secundaria al uso de oxaliplatino es de 0 a 5%, menor que en los primeros estudios, por el ajuste del tiempo y las dosis de perfusión. En general, se han abandonado las medidas de “*protección renal*” que con escasa evidencia, se aplicaban inicialmente. Estas medidas eran la administración profiláctica de furosemda, de dopamina y la poliuria de 200-300 ml./h.

Fase Post-HIPEC

En esta fase final se realizan las anastomosis y el paciente recupera su temperatura previa a la HIPEC. Es posible que debamos reiniciar las medidas de calentamiento para mantener la normotermia. Los requerimientos de fluidoterapia son menores con respecto a la fase CCR (16), en general se considera adecuado un ritmo de 8 - 10 ml/Kg/h. La hiperglucemia puede requerir perfusiones de insulina, sobre todo en el caso de pacientes diabéticos. En la valoración de la necesidad de transfusión influirán no sólo las pérdidas hemáticas, sino también la hemodilución y la anemia preoperatoria.

Se producen alteraciones transitorias de la coagulación, durante 24 – 72 horas, que no suelen requerir tratamiento y no modifican las pautas de retirada de los catéteres epidurales (INR < 1,5).

La posibilidad de extubar a los pacientes en el quirófano depende sobre todo del uso intraoperatorio de la analgesia epidural, con el consiguiente ahorro de opioides, así como de la ausencia de complicaciones intraoperatorias. Se registran tasas de extubación en el quirófano de un 40% en los estudios iniciales (17), y de casi un 100% en las series actuales.

Fase Postoperatoria

En el periodo postoperatorio, se describen importantes pérdidas de fluidos secundarias a un estado inflamatorio local producido por la HIPEC. Ello implica una pérdida de 4 – 5,7 litros/día, de los cuales un 40% será a través de los drenajes abdominales (18). Se describen balances positivos en el primer día postoperatorio de 10 – 15 l. que implican una ganancia de peso de ± 6 Kg. Quizás el uso más generalizado de la TGOH (19), pueda evitar la sobrehidratación de algunos pacientes, al individualizar la fluidoterapia.

La toxicidad de los citostáticos empleados en la HIPEC ha disminuido desde los primeros estudios, en relación al tipo de quimioterápico (20), al ajuste de las dosis y a la duración de la perfusión. Se han descrito toxicidades hematológicas (neutropenia, plaquetopenia) y renales.

Las complicaciones médicas más frecuentes son las pulmonares (5,6), con una incidencia del 15% al 18%. Entre ellas está el derrame pleural (21), sobre todo cuando se realiza peritonectomía o resección diafragmática, que suele requerir drenaje torácico.

La descripción del curso postoperatorio de los pacientes en las unidades de Reanimación registra también una disminución de las complicaciones en los últimos años (22). Desde estancias medias iniciales de 4 a 5 días, en la actualidad la estancia media (9) es de 1 a 2 días.

Líneas de Futuro

La dificultad de estudiar grandes grupos de pacientes en un solo centro, señala la necesidad de diseñar estudios multicéntricos para elaborar conclusiones consistentes. Existe un gran vacío en la literatura científica española sobre la descripción y los resultados anestésicos de la CCR y la HIPEC. La heterogeneidad de los pacientes y métodos utilizados es otro de los problemas que se plantea en la investigación de la HIPEC (23).

La introducción de la monitorización mínimamente invasiva y la TGOH puede en un futuro modificar los protocolos de fluidoterapia y uso de DVA en este grupo de pacientes.

La ampliación de las indicaciones de la HIPEC a los distintos tipos de cáncer y a pacientes con mayor morbilidad, abre nuevas vías de investigación para relacionar factores de riesgo de los pacientes y resultados quirúrgicos y de supervivencia.

Bibliografía

- 1.- Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, Malka D, Boige V, Ducreux M. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer*. 2014 Jan;50(2):332-40. ([PubMed](#))
- 2.- Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012 Oct;21(4):689-703. ([PubMed](#))

- 3.- Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-5. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 4.- Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J*. 2009 May-Jun;15(3):196-9. ([PubMed](#))
- 5.-Kuijpers AM, Mirck B, Aalbers AG, Nienhuijs SW, de Hingh IH, Wiezer MJ, van Ramshorst B, van Ginkel RJ, Havenga K, Bremers AJ, de Wilt JH, Te Velde EA, Verwaal VJ. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: nationwide long-term outcome following the Dutch protocol. *Ann Surg Oncol*. 2013 Dec;20(13):4224-30. ([PubMed](#)) ([pdf1](#)) ([pdf2](#)) ([epub](#))
- 6.- Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, Nguyen VQ, Carmichael JC, Mills SD, Pigazzi A. Surgical Outcomes of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg*. 2013 Dec 18. ([PubMed](#))
- 7.- Pérez J, Rodríguez MJ, Campaña O, Veiras S, Lorenzo D, Lamas M, Alvarez J. Anesthetic management for scheduled peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 20 patients. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2006 Nov;53(9):550-5. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 8.- López-Berlanga JL, De Miguel A, Elvira A. Anesthesia and postoperative care of 11 patients undergoing peritonectomy and hypothermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2004 Oct;51(8):423-8. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 9.- Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012 Jun;25(3):348-55. ([PubMed](#))
- 10.- Webb CA, Weyker PD, Moitra VK, Raker RK. An overview of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for the anesthesiologist. *Anesth Analg*. 2013 Apr;116(4):924-31. ([PubMed](#)) ([pdf](#)) ([epub](#))
- 11.- Rothfield KP, Crowley K. Anesthesia considerations during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012 Oct;21(4):533-41. ([PubMed](#))
- 12.- Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, Graf BM, Bucher M. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 15;100(4):297-301. ([PubMed](#))
- 13.- Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec;19(13):4244-51. ([PubMed](#))
- 14.- Thanigaimani K, Mohamed F, Cecil T, Moran BJ, Bell J. The use of cardiac output monitoring to guide the administration of intravenous fluid during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Colorectal Dis*. 2013 Dec;15(12):1537-42. ([PubMed](#))
- 15.- De Somer F, Ceelen W, Delanghe J, De Smet D, Vanackere M, Pattyn P, Mortier E. Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin. *Perit Dial Int*. 2008 Jan-Feb;28(1):61-6. ([PubMed](#)) ([pdf](#))
- 16.- Raue W, Tsilimparis N, Langelotz C, Rau B, Schwenk W, Hartmann J. Initial results after implementation of a multimodal treatment for peritoneal malignancies. *Acta Chir Belg*. 2011 Mar-Apr;111(2):68-72. ([PubMed](#))
- 17.- Desgranges FP, Steghens A, Rosay H, Méus P, Stoian A, Daunizeau AL, Poudroux-Martin S, Piriou V. Epidural analgesia for surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: a risky technique? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2012 Jan;31(1):53-9. ([PubMed](#))
- 18.- Cooksley TJ, Haji-Michael P. World. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2011 Dec 19;9:169. ([PubMed](#)) ([pdf1](#)) ([pdf2](#)) ([epub](#))
- 19.- Thanigaimani K, Mohamed F, Cecil T, Moran BJ, Bell J. The use of cardiac output monitoring to guide the administration of intravenous fluid during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Thanigaimani K, Mohamed F, Cecil T, Moran BJ, Bell J.

Colorectal Dis. 2013 Dec;15(12):1537-42. ([PubMed](#))

20.- Glockzin G, von Breitenbuch P, Schlitt HJ, Piso P. J. Treatment-related morbidity and toxicity of CRS and oxaliplatin-based HIPEC compared to a mitomycin and doxorubicin-based HIPEC protocol in patients with peritoneal carcinomatosis: a matched-pair analysis. Surg Oncol. 2013 May;107(6):574-8. ([PubMed](#))

21.- Arakelian E, Torkzad MR, Bergman A, Rubertsson S, Mahteme H. Pulmonary influences on early post-operative recovery in patients after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment: a retrospective study. Arakelian E, Torkzad MR, Bergman A, Rubertsson S, Mahteme H. World J Surg Oncol. 2012 Nov 27; 10:258. ([PubMed](#)) ([pdf](#)) ([epub](#))

22.- Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. World J Surg Oncol. 2011 Dec 19;9:169. ([PubMed](#)) ([pdf](#)) ([epub](#))

23.- Cascales PA, Gil J, Galindo PJ, Machado F, Frutos IM, Paricio PP. Heterogeneity in patients and methods. A problem for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Oct;158(2):361-2. ([PubMed](#))

Correspondencia al autor

Carlos Mora Fernández

luisc.mora@ssib.es

FEA Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor

Hospital Universitario Son Espases. Palma de Mallorca.

[Publicado por AnestesiaR el 14 mayo 2014](#)