



>facultad de medicina>
>1961196961 Ciudad Real>

TEST DE SEGURIDAD Y EFECTIVIDAD EN EL CONTROL DE FLUIDOS Y DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO DURANTE EL DESARROLLO DE UN MODELO DE ACCESO LAPAROSCÓPICO PARA CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y USO DE PACLITAXEL EN CAVIDAD ABDOMINAL HIPERTÉRMICA MEDIANTE UN SISTEMA CERRADO CON RECIRCULACIÓN DE CO₂, EN UN MODELO EXPERIMENTAL PORCINO

Ana Alberca Páramo

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA POR LA UNIVERSIDAD DE CASTILLA-LA MANCHA

Directores:

Dr. David Padilla Valverde

Co- Directores:

Dr. Pedro Juan Villarejo Campos

Dr. Jesús Martín Fernández

“Somos lo que hacemos reiteradamente. La excelencia, por tanto, no es un acto, sino un hábito”.

Aristóteles

“El fracaso, derrota a los perdedores e inspira a los ganadores”.

Robert Kiyosaki

“La virtud es un justo medio entre dos extremos”.

Aristóteles

"Dadme un punto de apoyo y moveré el mundo".

Arquímedes

“Voici mon secret. Il est très simple: on ne voit bien qu'avec le cœur.

L'essentiel est invisible pour les yeux”.


El principito. Antoine de Saint-Exupéry

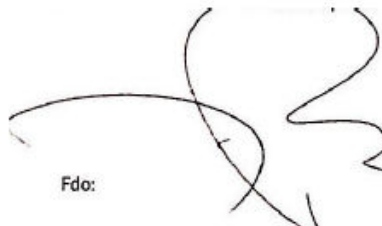


El Dr. Jesús Martín Fernández, Jefe de Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real y el Dr. David Padilla Valverde, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real

CERTIFICAN:

Que bajo su dirección y revisión, la presente Tesis Doctoral titulada "Test de seguridad y efectividad en el control de fluidos y distribución del fármaco durante el desarrollo de un modelo de acceso laparoscópico para cirugía citorrreductora y uso de Paclitaxel en cavidad abdominal hipertérmica mediante un sistema cerrado con recirculación de CO₂, en un modelo experimental porcino" ha sido realizada por Ana Alberca Páramo, reuniendo la calidad y rigor científico necesarios para ser defendida en la Universidad de Castilla-La Mancha como requisito para optar al grado de Doctor.

Fdo: 
Dr. Jesús Martín Fernández

Fdo: 
Dr. David Padilla Valverde

Para el desarrollo de este proyecto ha sido fundamental la colaboración de la empresa de biotecnología española Galmaz Biotech® (www.galmazbiotech.com) y el Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR).

La obtención de la beca de ayuda a proyectos de Investigación concedida por la Fundación Eugenio Rodríguez Pascual, ha permitido la realización del proyecto, “Test de seguridad y efectividad en el control de fluidos y distribución del fármaco durante el desarrollo de un modelo de acceso laparoscópico para cirugía citorreductora y uso de Paclitaxel en cavidad abdominal hipertérmica mediante un sistema cerrado con recirculación de CO₂, en un modelo experimental porcino”.

El trabajo ha sido presentado en los siguientes Congresos:

- V Jornadas de Investigación “Ciudad Real Biomédica”. Hospital General Universitario de Ciudad Real. 15 de Junio 2016

Póster: Resultados preliminares de modelo experimental con test de seguridad y efectividad en el control hemodinámico y fluidos durante el desarrollo de un modelo de acceso laparoscópico para cirugía citorreductora y quimioterapia hipertérmica mediante un sistema cerrado con recirculación de CO₂.

- XII Reunión Nacional de Cirugía 2019. 6-8 Noviembre 2019

Oral: *Seguridad y eficacia de la cirugía citorreductora asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica laparoscópica.*

Oral: *Comparación hemodinámica y gasométrica de la cirugía citorreductora asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica laparoscópica frente a las técnicas convencionales.*

Las publicaciones obtenidas a partir de este trabajo:

- *Laparoscopic cytoreductive surgery and HIPEC is effective regarding peritoneum tissue paclitaxel distribution. Clinical and Translational Oncology. DOI:10:1007/s12094-019-02052-8*

A mi padre

A mi madre

A mi hermana

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. David Padilla Valverde, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, director de esta tesis, por aportar tanto la idea principal de este proyecto como por sus incansables ganas de seguir investigando y colaborando en la realización de esta tesis.

Al Dr. Pedro Villarejo Campos, codirector de esta tesis, por sus grandes ideas, por sus inagotables ganas de investigar, por creer y confiar en mí, y por su inestimable colaboración en mi formación como especialista en Cirugía General.

Al Dr. Jesús Martín Fernández, codirector de esta tesis doctoral y Jefe del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su ayuda para el desarrollo de este proyecto.

A la Dra. Mercedes Estaire Gómez, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por sus incansables esfuerzos por no desfallecer ante ninguna adversidad y siempre encontrar algo por lo que luchar para conseguir sus sueños. Por creer en mí, y por impulsarme durante la formación a seguir creciendo.

A la Dra. Aurora Gil Rendo, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por sus inagotables esfuerzos en conseguir que cada uno de los residentes crezcamos como especialistas. Por su gran apoyo en todos los momentos de esta formación.

Al Servicio de Anestesia y Reanimación por su colaboración y participación en el proyecto, por su voluntariosa colaboración durante la experimentación.

Al Dr. Teodoro Palomino Muñoz, Jefe de Servicio del Servicio de Análisis Clínicos, y a Esther Fernández Grande, Facultativa Especialista de Área del mismo Servicio, por su colaboración constante y su dedicación en los procedimientos realizados durante cada experimentación.

A la Dra. Marta Rodríguez Martínez, Coordinadora del Servicio de Farmacia del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su imprescindible aportación para el tratamiento realizado durante la experimentación.

A la empresa de biotecnología española Galmaz Biotech, S.L. por su valiosa colaboración para poder desarrollar este trabajo.

A Dña. Pilar Marta, enfermera del Área Quirúrgica, indispensable en cada momento del proceso experimental. Por su colaboración constante, por dar lo mejor de ella en cada uno de nuestros proyectos, por tener siempre una frase agradable y acertada en cualquier momento y situación y por supuesto por sus sabios consejos.

A D. Javier Fernández Menor, Supervisor de Área Quirúrgica de Enfermería, por su inestimable colaboración en los proyectos de investigación.

A los compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital General Universitario de Ciudad Real, tanto adjuntos como residentes, por enseñarme diariamente en mi trayectoria profesional, por inculcarme valores a seguir y otros a olvidar, por poner un granito de arena en mi montaña.

Al Dr. Julen Oyarzabal Santamarina y al Dr. Ander Estella Hermoso de Mendoza, Facultativos del Centro de Investigación Médica Aplicada (CIMA) de Navarra porque sin ellos no hubiésemos podido concluir una parte importante de nuestro trabajo.

A mis abuelos, Baltasar y Adela, Concepción y José, por enseñarme que con paciencia y trabajo toda montaña puede ser escalada y que la cima siempre está a nuestro alcance. Por no rendirse nunca ante las adversidades y seguir siempre luchando. Porque no hay derrotas, solo batallas que ganar.

A mi padre, por no dudar nunca de mí, por esa fe ciega en todo cuanto hago y por no dejarme nunca caer. Por ser uno de los pilares fundamentales en mi vida, por quererme tanto, por inculcarme parte de mis valores y porque solo él entiende mi afán de aventura.

A mi madre, por estar en todo momento junto a mí, por ser el otro gran pilar de mi vida, por inculcarme el resto de mis valores y parte de su sabiduría, por levantarme cuando me caigo e ir siempre de mi mano. Por desvivirse por mi en todo momento, por esa comprensión eterna y por esos grandes consejos.

A Marina, mi hermana favorita, por estar en cada uno de mis pasos, por ser un gran apoyo en mi vida, por demostrarme día a día que los sueños se pueden conseguir. Por no permitirme nunca caer. Por alegrarse de mis aciertos y ser un apoyo en las derrotas de mis batallas.

A mis amigos y amigas, por no dudar nunca de mí. Por estar siempre, por apoyarme en los buenos momentos y más aún en las adversidades.

A todos los que han creído en mí y han hecho posible la realización de este proyecto.

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE

II. ABREVIATURAS

III. TABLAS Y FIGURAS

IV. RESUMEN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

1. Introducción

1.1. Carcinomatosis peritoneal

1.1.1. Definición

1.1.2. Antecedentes históricos

1.1.3. Fisiopatología de la carcinomatosis peritoneal

1.1.3.1. Anatomía de la cavidad peritoneal

1.1.3.2. Función de las células mesoteliales

1.1.3.3. Fisiología del peritoneo

1.1.3.4. Biología molecular de la carcinomatosis peritoneal

1.1.3.5. Moléculas de adhesión en la diseminación locorregional tumoral

1.1.4. Epidemiología

1.1.5. Tratamiento

1.1.5.1. Cirugía citorreductora

1.1.5.2. Quimioterapia intraperitoneal

1.1.5.3. Fármacos quimioterápicos intraperitoneales

1.1.5.4. Hipertermia

1.1.5.5. Cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal según los distintos tipos de tumores

1.2. Acceso laparoscópico

1.3. Modelos experimentales de la quimiohipertermia intraabdominal

1.3.1. Modelo animal

1.3.2. Modelo de administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

1.3.3. Modelo animal de cirugía citorreductora asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica laparoscópica

1.4. Manejo anestésico

1.4.1. Cirugía convencional laparoscópica

2. Hipótesis

3. Objetivos

3.1. Objetivos primarios

3.2. Objetivos secundarios

4. Material y métodos

4.1. Modelo experimental

4.2. Monitorización y manejo anestésico

4.3. Determinaciones gasométricas y hemodinámicas

- 4.4. Procedimiento quirúrgico: citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
- 4.5. Administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica
- 4.6. Paclitaxel. Ficha técnica y modelo de identificación
- 4.7. Análisis termográfico
- 4.8. Sacrificio animal
- 4.9. Recogida de datos
 - 4.9.1. Datos hemodinámicos
 - 4.9.2. Datos de laboratorio
 - 4.9.3. Metodología de identificación del fármaco
 - 4.9.4. Datos térmicos
- 4.10. Análisis estadístico

5. Resultados

ESTUDIO EXPERIMENTAL

- 5.1. Análisis hemodinámico
 - 5.1.1. Análisis hemodinámico por tiempos
 - 5.1.1.1. Al comienzo de la cirugía (T1)
 - 5.1.1.2. Durante la cirugía (T2)
 - 5.1.1.3. Tras la cirugía e inicio de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (T3)
 - 5.1.1.4. En la mitad de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (T4)

5.1.1.5. Tras finalizar la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (T5)

5.1.2. Análisis hemodinámico global durante la realización de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

5.2. Análisis gasométrico

5.2.1. Análisis gasométrico por tiempos

5.2.1.1. Al comienzo de la cirugía (T1)

5.2.1.2. Durante la cirugía (T2)

5.2.1.3. Tras la cirugía e inicio de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (T3)

5.2.1.4. En la mitad de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (T4)

5.2.1.5. Tras finalizar la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (T5)

5.2.2. Análisis gasométrico global

5.3. Análisis termográfico

5.4. Análisis farmacológico

5.4.1. Análisis farmacológico con relación a las diferentes determinaciones

5.4.1.1. Plasmática

5.4.1.2. Líquido peritoneal

5.4.1.3. Diafragmático derecho

5.4.1.4. Diafragmático izquierdo

5.4.1.5. Peritoneal pélvico

5.4.2. Análisis farmacológico global

5.5. Análisis de las diferencias significativas

5.5.1. Diferencias significativas entre G1-G2

5.5.2. Diferencias significativas entre G1-G3

6. Discusión

6.1. Análisis de las alteraciones secundarias al uso de la laparoscopia durante la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica

6.1.1. Alteraciones hemodinámicas

6.1.2. Alteraciones analíticas

6.1.3. Alteraciones térmicas

6.2. Análisis del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con acceso laparoscópico

6.3. Seguridad y eficacia de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraabdominal con acceso laparoscópico

6.3.1. Seguridad de la distribución del fármaco quimioterápico

6.3.2. Eficacia de la distribución del fármaco quimioterápico

6.4. Análisis farmacológico

7. Conclusiones

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

II. ABREVIATURAS

Å: Ångström

ABC: Área Bajo la Curva

°C: Grados centígrados

CCR: Cirugía Citorreductora

CEA: Antígeno Carcinoembrionario

CI: Compartimento Inframesocólico

CO₂: Dióxido de Carbono

CP: Carcinomatosis Peritoneal

CPI: Índice de Potencia Cardíaca

DPMAX: Índice de Contractilidad Miocárdica

EB: Exceso de bases

EGF: Factor de Crecimiento Epidérmico (Epidermal Growth Factor)

ELWI: Agua Extravascular Pulmonar Indexada (Extravascular Lung Water Index)

EPD: Espacio Parietocólico Derecho

EPI: Espacio Parietocólico Izquierdo

EPIC: Quimioterapia Intraperitoneal Postoperatoria Temprana (Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy)

ERV: Espacio Retrovesical

ESD: Espacio Subdiafragmático Derecho

FC: Frecuencia cardíaca

FGF: Factor de crecimiento de Fibroblastos (Fibroblast Growth Factor)

FR: Frecuencia Respiratoria

GC: Gasto Cardíaco

GEDI: Índice Volumen Global al final de la Diástole (Global End-Diastolic Volume Index)

GEDV: Volumen Global Final de la Diástole (Global End-Diastolic Volume)

GEF: Fracción de Eyección Global (Global Ejection Fraction)

GIST: Tumor del estroma gastrointestinal

G CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos (Granulocyte Colony-Stimulating Factor)

GM CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Factor)

GOG: Grupo Oncológico Ginecológico (Gynecologic Oncology Group)

IC: Índice Cardíaco (Cardiac Index)

Hb: Hemoglobina

HGUCR: Hospital General Universitario Ciudad Real

HLA II: Antígeno Leucocitario Humano Tipo II (Human leukocyte antigen typ II)

HPLC: Cromatografía Líquida de Alta Eficacia (High Performance Liquid Chromatography)

Hto: Hematocrito

ICP: Índice Carcinomatosis Peritoneal

IL: Interleucina

im: Intramuscular

ip: Intraperitoneal

IPVP: Índice de Permeabilidad Pulmonar

ITBI: Volumen de Sangre Intratorácico Indexado (Intrathoracic Blood Volume Index)

iv: Intravenoso

Kg: Kilogramos

LC-MS/MS: Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas

m: Media

mg: Miligramo

ml: Mililitro

mm: Milímetro

mmHg: Milígramo de Mercurio

NS: No significativo

PA: Presión Arterial

PAM: Presión Arterial Diastólica

PAD: Presión Arterial Media

PAS: Presión Arterial Sistólica

PET: Tomografía por emisión de positrones

PET/TC: Tomografía por Emisión de Protones/ Tomografía Computarizada

PiCCO: Sistema de Monitorización Hemodinámica Invasiva (Pulse Induced Contour Cardiac Output)

PIPAC: Quimioterapia Intraperitoneal con Aerosoles Presurizados (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy)

PVC: Presión Venosa Central

QIP: Quimioterapia Intraperitoneal

QIPH: Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica

QT: Quimioterapia

RM: Resonancia Magnética

rpm: Revoluciones Por Minuto

RVSI: Índice de Resistencia Vascular Sistémica (Resistance Vascular Systemic Index)

RT: Radioterapia

Sat O₂: Saturación de O₂

SBP: Presión Sistólica Sanguínea (Systolic Blood Pressure)

sd: Desviación estándar

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto

sc: Subcutáneo

SVI: Índice de Volumen eyectado (Stroke Volume Index)

SVR: Resistencia Vascular Sistémica (Systemic Vascular Resistance)

SVV: Variación del volumen sistémico (Stroke Volume Variation)

T ½: Tiempo medio de eliminación

T 80%: Tiempo en que 80 % del fármaco tarda en aclararse

TC: Tomografía Computarizada

TGF-β: Factor de crecimiento transformante beta (Transforming Growth Factor beta)

TTPA: Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado

VPP: Variación Presión Pulso

III. TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las técnicas de QIHP

Tabla 2. Estudios que combinan CCR laparoscópica con QIHP

Tabla 3. Agentes usados en la QIHP

Tabla 4. Temperatura de citotoxicidad de los agentes quimioterápicos

Tabla 5. Publicaciones de estudios experimentales que utilizaron QIHP en modelo porcino

Tabla 6. Estudios de QIHP en modelo murino

Tabla 7. Datos de fármacos quimioterápicos según el tipo tumoral

Tabla 8. Análisis de los datos hemodinámicos en T1

Tabla 9. Análisis de los datos hemodinámicos en T2

Tabla 10. Análisis de los datos hemodinámicos en T3

Tabla 11. Análisis de los datos hemodinámicos en T4

Tabla 12. Análisis de los datos hemodinámicos en T5

Tabla 13. Análisis hemodinámico global en T3-T5

Tabla 14. Análisis de los datos gasométricos en T1

Tabla 15. Análisis de los datos gasométricos en T2

Tabla 16. Análisis de los datos gasométricos en T3

Tabla 17. Análisis de los datos gasométricos en T4

Tabla 18. Análisis de los datos gasométricos en T5

Tabla 19. Análisis gasométrico arterial global en T3-T5

Tabla 20. Análisis gasométrico venoso global en T3-T5

Tabla 21. Determinaciones de Paclitaxel sérico

Tabla 22. Determinaciones de Paclitaxel en líquido intraabdominal

Tabla 23. Determinaciones de Paclitaxel en tejido diafragmático derecho

Tabla 24. Determinaciones de Paclitaxel en tejido diafragmático izquierdo

Tabla 25. Determinaciones de Paclitaxel en peritoneo pélvico

Tabla 26. Determinaciones de Paclitaxel (nmol/kg) en diferentes regiones abdominales

Tabla 27. Análisis de las diferencias entre G1-G2

Tabla 28. Análisis de las diferencias entre G1-G3

FIGURAS

Figura 1. Esquema de la evolución histórica de CCR + QIPH

Figura 2. Cavidad peritoneal y espacio subperitoneal. Las figuras ilustran de forma esquemática dos espacios completamente separados dentro de la cavidad abdominal. Ambos espacios se encuentran separados por el peritoneo. La cavidad peritoneal es un espacio continuo con recesos interconectados, mientras que el espacio subperitoneal es un espacio continuo con órganos pélvicos abdominales interconectados a través de ligamentos y del mesenterio. Las líneas discontinuas muestran las interconexiones que facilitan la diseminación peritoneal de la enfermedad

Figura 3. Estructura del mesotelio

Figura 4. Cerdo adulto raza Mini Pig

Figura 5. Proceso de intubación

Figura 6. Canulación de Vía Venosa Central

Figura 7. Vía venosa central y vía arterial colocadas. Monitorización en el modelo porcino

Figura 8. Monitorización durante la realización del procedimiento

Figura 9. Modelo porcino colocado para el inicio de la cirugía

Figura 10. Procedimiento laparoscópico. Se objetiva la disposición de los trocares colocados para la CCR laparoscópica

Figura 11. Visualización de trocar laparoscópico en cavidad abdominal

Figura 12. Realización de linfadenectomía laparoscópica

Figura 13. A: Intercambiador de gas, para control visual de la distribución de la solución con fármaco quimioterápico, usado también para evitar presiones intraabdominales elevadas. B: Burbujeo de la solución con fármaco quimioterápico en el intercambiador de gases que permite valorar una mejor distribución del Paclitaxel en el modelo QIPH cerrado con recirculación de CO₂.

Figura 14. Técnica cerrada de QIPH con movilización manual

Figura 15. Técnica de Coliseo de QIPH

Figura 16. Sistema de perfusión y recirculación de fluidos Combat-PRS®

Figura 17. Inicio de la distribución de la solución hipertérmica mediante el control de imágenes termográficas

Figura 18. Imagen térmica que muestra distribución homogénea de la temperatura durante el inicio del procedimiento QIPH

Figura 19. Imagen térmica del animal con ICP modificado de 5 en T4

Figura 20. Paclitaxel (mg/ml) en suero en las diferentes técnicas

Figura 21. Paclitaxel (mg/ml) en el líquido peritoneal en las diferentes técnicas

Figura 22. Paclitaxel (mg/ml) en tejido diafragmático derecho en las diferentes técnicas

Figura 23. Paclitaxel (mg/ml) en tejido diafragmático izquierdo en las diferentes técnicas

Figura 24. Paclitaxel (mg/ml) en región pélvica en las diferentes técnicas

Figura 25. Gráfico que expresa la cantidad de Paclitaxel en cada cuadrante y a lo largo del tiempo (T3, T4 y T5)

Figura 26 A y B. CCR abierta + Técnica Coliseo (G3)

Figura 27 A y B. CCR laparoscópica + QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1)

Figura 28. CCR + QIPH cerrado (G2)

Figura 29. Diferencias entre los valores de Paclitaxel sanguíneo respecto a las tres técnicas de abordaje

Figura 30. Diferencias en los valores de Paclitaxel de los fluidos peritoneales respecto a las 3 técnicas QIPH

Figura 31. Valores de penetración del Paclitaxel en el tejido diafragmático derecho en los tres métodos.

Figura 32. Valores de penetración del Paclitaxel en el tejido diafragmático izquierdo en los tres métodos.

Figura 33. Valores de infiltración peritoneal de Paclitaxel en los tres métodos de QIPH.

Figura 34. Absorción de Paclitaxel a nivel intraperitoneal y sistémico.

Figura 35. Absorción de Paclitaxel a nivel sistémico.

IV. RESUMEN Y JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

Actualmente la carcinomatosis peritoneal se considera una progresión locorregional de una patología tumoral primaria, como pueden ser tumores de origen ginecológico, gastrointestinal, mesenquimal y peritoneal. Anteriormente esta situación era considerada como un estadio terminal de la patología neoplásica, siendo por tanto tratada de forma paliativa con quimioterapia sistémica y en algunos casos con cirugía paliativa.

Hoy en día, el tratamiento en determinadas ocasiones de dicha estadificación consiste en la realización de una cirugía citorreductora radical y su asociación con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, planteándose de esta forma no solo la eliminación del tumor macroscópico sino también la del tumor residual microscópico.

Este tipo de tratamiento puede ser realizado usando técnicas con abdomen abierto (Técnica Coliseo) o de forma cerrada, incluso existen grupos como en nuestro caso que incorporan a la técnica cerrada la recirculación de fluidos usando CO₂, cuyo objetivo principal consiste en favorecer la circulación intraperitoneal del fármaco quimioterápico posibilitando que éste penetre en toda la cavidad y consiga tratar los residuos microscópicos restantes.

El principal objetivo de este estudio es la comparación de estas tres técnicas: una técnica abierta y dos técnicas cerradas (una con recirculación de fluidos y posibilidad de ayuda de forma externa con movilización del enfermo y la otra usando la técnica laparoscópica junto a la recirculación de fluidos con CO₂) con el objetivo de

comparar la igualdad o diferencias en la distribución del fármaco, así como comparar los parámetros hemodinámicos, térmicos y termográficos.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CARCINOMATOSIS PERITONEAL

1.1.1. DEFINICIÓN

La carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación de células tumorales procedentes de tumores peritoneales, neoplasias abdominales primarias de origen ginecológico, digestivo y urológico, o extraabdominales en el tejido peritoneal de la cavidad abdominal (1), aunque con frecuencia es la manifestación de la recidiva de la patología tumoral de base (2). Esta diseminación puede encontrarse como focos de aspecto milimétrico (micrometástasis) o por el contrario, formando grandes masas tumorales (macrometástasis), que pueden llegar a ocupar todo el abdomen y la pelvis, e incluso infiltrar cualquier órgano y estructura anatómica (3). La CP puede permanecer estable durante un período previo a la diseminación a distancia, dependiendo por supuesto de las características histológicas y biológicas del tumor primario, así como de su agresividad (3). Es durante este período de estabilidad en cavidad abdominal cuando podemos plantearnos un tratamiento erradicador de la enfermedad.

Su presentación clínica es muy diversa, pudiendo permanecer asintomático o presentar síntomas leves como molestias abdominales, ascitis, dificultad en el tránsito intestinal y finalmente cuadros de obstrucción intestinal (2).

El diagnóstico de dicha patología es difícil de establecer. Esto es debido a las limitaciones de las pruebas de imagen. Las pruebas diagnósticas más sensibles para el diagnóstico de la ascitis (secundaria a depósitos de células tumorales abdominales y a la disminución de proteínas sanguíneas que bloquean la reabsorción del fluido por el peritoneo) y de implantes tumorales (pastel epiploico u “omental cake”, engrosamiento y heterogeneidad de la grasa) mayores de 2 centímetros son la ecografía, la Tomografía Computarizada (TC) y la Resonancia Magnética (RM), aunque difícilmente detectarán la enfermedad peritoneal subcentimétrica (1). La TC tiene una sensibilidad entre 41-93% y una especificidad entre 78-96 % para la detección de CP. La sensibilidad más alta es para el cáncer de ovario (85-93%) (4). La Tomografía por Emisión de Protones asociado a la Tomografía Computarizada (PET/TC) presenta mayor sensibilidad y especificidad en la detección de la CP (5). Otro método de diagnóstico y sobre todo de estadificación más precisa, es el uso de la laparoscopia exploradora, que nos permitirá no solo valorar las metástasis, la reseccabilidad tumoral y la realización de biopsias, sino también seleccionar a los candidatos para la cirugía citorreductora (CCR) y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (QIPH) (6).

Durante la cirugía se puede provocar la exfoliación de células tumorales por la cavidad abdominal y provocar una CP posterior. Aunque la definición de CP al diagnóstico no depende de la extensión de la enfermedad ni del tamaño de los implantes, es cierto que el volumen presentado por dichos implantes se asocia con la supervivencia de los pacientes que han sido tratados previamente con quimioterapia (QT) sistémica (7).

1.1.2. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Inicialmente, la CP se consideró como una enfermedad terminal y diseminada, con un pronóstico ominoso y con una expectativa de tratamiento solo paliativo. Los esfuerzos para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de los pacientes con dicha entidad han sido un reto y han evolucionado significativamente con el paso de los años (8). Este concepto se modificó más tarde, pasando a ser considerada como una enfermedad locorregional, con una perspectiva de tratamiento basado en un tratamiento local agresivo quirúrgico (cirugía citorreductora: CCR) para controlar la extensión de la enfermedad combinado con la quimiohipertermia intraperitoneal (QIPH) (Figura 1).

En 1931, Sampson y cols. publicaron uno de los primeros trabajos en los que se consideraba esta enfermedad como una patología locorregional, basándose en 25 pacientes con CP de origen ovárico intervenidas en su hospital (9).

En 1934 Meigs y cols. describieron la citorreducción tumoral en el cáncer de ovario localmente avanzado asociándolo a tratamiento adyuvante postquirúrgico con radioterapia (RT) y ocasionalmente quimioterapia (QT), cuyo objetivo era el control local de la enfermedad (2,10,11). Posteriormente se inició el uso de la quimioterapia intraperitoneal (QIP) para el tratamiento de las metástasis peritoneales tanto de origen ovárico como de otros orígenes tumorales gastrointestinales (2).

Hasta finales de 1960 y principios de 1970 no se consolidó el uso de la CCR como tratamiento de la CP de origen ovárico en pacientes con estadios I-III, demostrándose una mejora en la supervivencia a 5 años del 40 % frente a las pacientes no tratadas con CCR, que era del 28 % (12).

En este período, Griffiths y cols. establecieron unos indicadores de pronóstico de supervivencia en pacientes con cáncer de ovario en estadio II y III tras la realización de la CCR (13). La presencia de masas tumorales residuales menores de 1.6 cm tras la cirugía y la combinación de la CCR con quimioterapia intravenosa tras la cirugía, se asociaron con un aumento significativo de la supervivencia (14).

Existen diferentes razones por las cuales el uso de tratamiento adyuvante con quimioterapia requiere de una CCR previa, como son: el aumento de la sensibilidad de las masas pequeñas a la quimioterapia, la mejora de la perfusión del tratamiento quimioterápico y la eliminación de los implantes necróticos (reduciendo el riesgo de obstrucción y perforación intestinal) (8).

En los años 50 se comenzó a usar mostazas nitrogenadas como tratamiento de la ascitis maligna secundaria a tumores intraabdominales (15).

Long y cols. en 1969, ya aseguraron que el tratamiento del pseudomixoma peritoneal con CCR y QIP u oral aumentaba la supervivencia del paciente (16). Desde 1970 se observó un aumento en el uso de tratamiento adyuvante, usando QIP, QT

intravenosa (iv) o RT, lo cual produjo un incremento del conocimiento acerca del tratamiento quimioterápico intravenoso e intraperitoneal (ip) (15).

Posteriormente Palta y cols. en 1977, publicaron los resultados del desarrollo de un sistema de filtración para la infusión de quimioterapia intraperitoneal (17) asociando además el uso de la hipertermia como causa de disminución de la carga tumoral (18).

En 1978, se demostró que el peritoneo favorecía un aclaramiento lento del fármaco quimioterápico y algunos años más tarde, en 1984 se argumentó la capacidad de actuación de los agentes quimioterápicos sobre restos tumorales tras la cirugía citorreductora (15).

Spratt y cols. combinaron los conceptos previos y usaron un sistema de transfusión térmica para calentar el espacio peritoneal durante la quimioterapia intraperitoneal (sistema TIFS), que implicaba la recirculación intracavitaria del fármaco, el mantenimiento de la concentración de fármaco y la distribución homogénea del fármaco (19).

A partir de 1980 se publican estudios de fase I que demuestran ventajas farmacocinéticas del uso de la quimioterapia intraperitoneal frente a la intravenosa y muestran un aumento de la supervivencia con una media de hasta 49 meses en pacientes con tumor residual menor de 2 cm, usando Cisplatino y Etopósido entre otros quimioterápicos (20). Sugarbaker y cols. en 1988, en estudios experimentales en

fase II demostraron el aumento de la supervivencia con el tratamiento basado en la citorreducción asociada a la QIPH (21).

En 1989, Sugarbaker y cols. ampliaron la definición inicial de Sampson y cols. considerando la CP como una enfermedad locorregional en tumores no solo de origen ovárico (9), también en la CP de origen gastrointestinal (22). Además propuso la realización de un tratamiento quirúrgico radical con el cual eliminar el tumor macroscópico de la cavidad abdominal para posteriormente administrar durante el mismo acto quirúrgico quimioterapia intraperitoneal asociándolo o no a hipertermia. El planteamiento inicial de dicho tratamiento consistía en erradicar el tumor visible, con la exéresis quirúrgica completa (cirugía citorreductora radical oncológica, realizando también peritonectomía) y el tumor microscópico residual, a partir de la QIP o QIPH (22–24).

Se considera que las células tumorales no perceptibles durante el acto quirúrgico son las responsables con el tiempo de las recidivas tumorales (22).

En 1995 Sugarbaker y cols. explicaron la importancia de la resección peritoneal en la CP describiendo seis formas diferentes de peritonectomías, asociándolas a técnicas de administración de quimioterapia intraperitoneal (25,26).

El uso de quimioterapia intraperitoneal a lo largo de los años va siendo modificado por diferentes autores, incorporando diferentes modalidades de aplicación

de ésta. Describimos las múltiples modalidades de administración de QIPH, cada cual con sus ventajas e inconvenientes:

- La técnica de Coliseo ó QIPH abierta, según la cual a partir de una laparotomía media se realiza la CCR y posteriormente la perfusión del quimioterápico en solución hipertérmica. Esta técnica requiere la manipulación directa de los órganos intraabdominales por parte del cirujano, tras la CCR para asegurar una distribución homogénea del QT a nivel intraperitoneal y previo a la realización de las suturas anastomóticas (8).
- La técnica semiabierta o semicerrada pretende combinar las ventajas de la técnica cerrada con las de la abierta. Los bordes de la piel se sujetan a un retractor tipo Thompson, lo que permite mantener el abdomen con un nivel de líquido en la cavidad abdominal que se eleve ampliamente por encima del nivel de los bordes de la piel (27). El agente quimioterápico se instila a partir de unos catéteres de Tenckhoff obteniendo como beneficios frente a la abierta el acceso directo a la cavidad durante la administración del fármaco, la manipulación de los fluidos e intestinos y la homogeneización de la temperatura y distribución de la droga por todo el abdomen (28). Los inconvenientes son la rápida disipación del calor, requiriendo mayores esfuerzos para mantener la temperatura en la cavidad, la exposición de los cirujanos y participantes en la cirugía a los agentes quimioterápicos y el contacto directo con partículas aerosolizadas (29). En 1990, Fujimura y cols. minimizan la pérdida de calor y mantienen la homogeneidad de la cavidad

abdominal con la colocación de un cilindro acrílico en la cavidad aunque continúa la pérdida de calor y la exposición al quimioterápico (30).

- La técnica cerrada permite crear un espacio en el cual el fluido puede mantener una hipertermia, exposición y penetración del fármaco constante y homogénea (30). Sin embargo no se podría controlar la distribución desigual de los agentes, produciendo el acúmulo de fluidos, calor y aumento de toxicidad en ciertas zonas de la cavidad (31,32). Algunos autores sugieren la realización de la agitación manual externa como método para solventarlo (8).

Elias y cols. en el año 2000, realizaron un estudio prospectivo fase I-II que tenía como objetivo prioritario el desarrollo de una técnica de QIPH eficiente con homogeneidad en cuanto a la temperatura intraabdominal, y que pudiese ser reproducible, estandarizada y exportada a otros centros. Por supuesto, esta técnica debía permitir una buena difusión por toda la cavidad abdominal, además de evaluar la tolerancia de dicha técnica en los pacientes y la eficacia en cuanto a la erradicación del tejido tumoral. En dicho estudio se probaron en 32 pacientes, 7 técnicas de QIPH diferentes (usando cada técnica en al menos 4 pacientes previo a la realización de modificaciones de la técnica en función de problemas técnicos o intolerancia a la misma). En 5 pacientes se realizó además quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (EPIC: Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy) durante 4 días. Se usaron 6 sondas térmicas para la comprobación de la temperatura en la cavidad abdominal, las cuales se colocaron en diferentes posiciones dentro de la misma. Para la valoración de la difusión del fármaco se utilizó azul de metileno asociado al

quimioterápico utilizado. Se realizó un seguimiento de estos pacientes de aproximadamente 24 días. Con este estudio no se encontró homogeneidad de la temperatura ideal en la técnica cerrada frente a la abierta (32).

Glehen y cols. en 2008, realizaron un estudio en el cual comparaban las diferentes modalidades de perfusión de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, es decir, EPIC (administrada a partir de un catéter de Tenckhoff de forma precoz del primer al quinto día postquirúrgico o incluso inmediatamente), con la QIPH cerrada (que aprovecha la sinergia de la quimioterapia con la hipertermia), con la técnica abierta o Coliseo (en la cual se administra el tratamiento quimioterápico en una cavidad abierta, el uso de un expansor en la cavidad peritoneal que tenía el objetivo de aumentar la distribución de la quimioterapia hipertérmica) y con las técnicas semicerradas o semiabiertas (que combinaban las ventajas de ambas técnicas). Con este estudio no se objetivó superioridad en ninguna de las técnicas usadas en el tratamiento de la CP (29).

Sánchez y cols. en 2014, publicaron un estudio experimental sobre el uso de QIPH intraabdominal con técnica cerrada usando un sistema de recirculación con infusión de CO₂ a partir del sistema PRS-1.0 Combat. Objetivando una mejora de la distribución de la solución de perfusión, testada con el uso del colorante azul de metileno, no conseguida previamente en las técnicas cerradas. Aún no existen estudios que objetiven la superioridad de ninguna técnica (33).

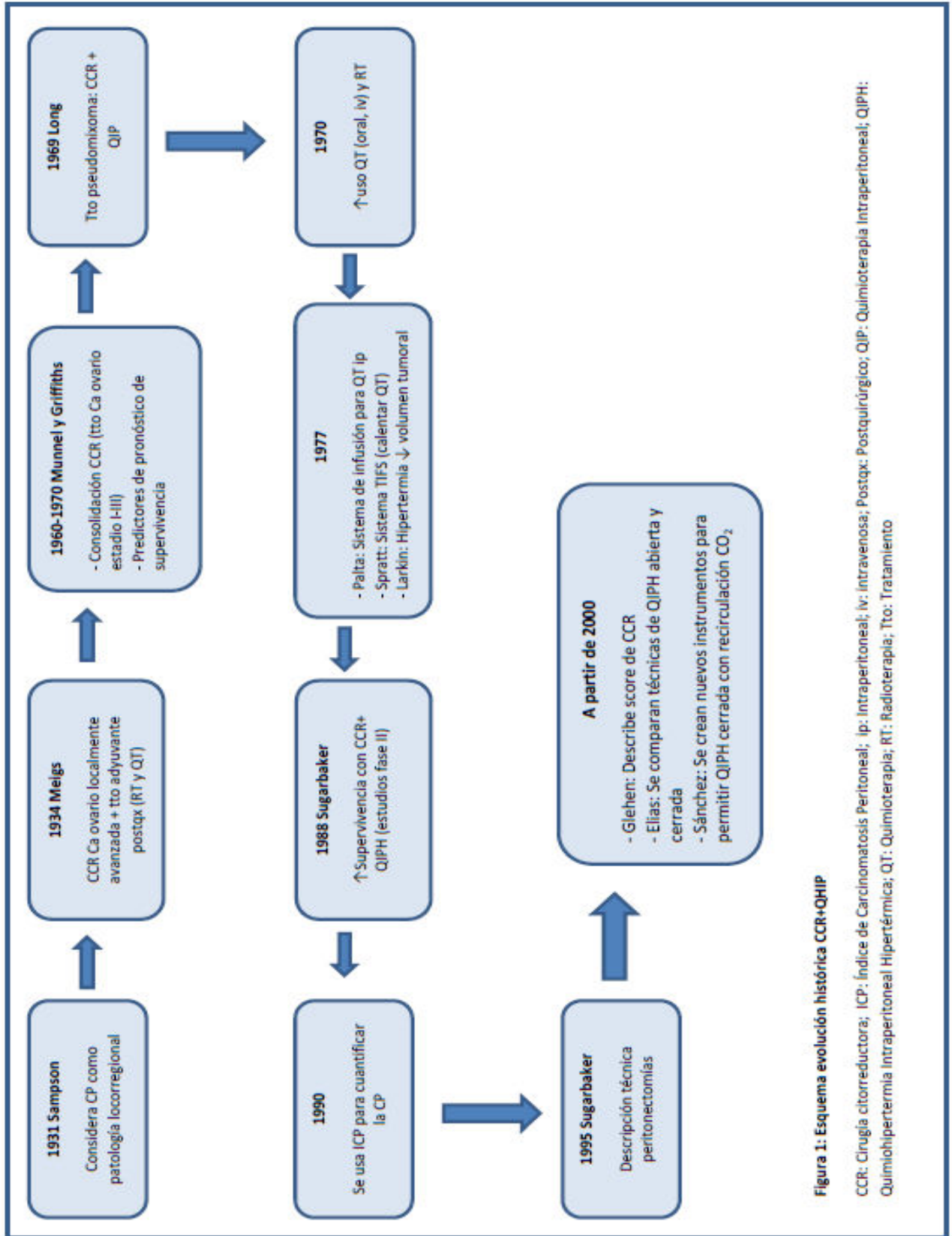


Figura 1: Esquema evolución histórica CCR+QHIP

CCR: Cirugía citorreductora; ICP: Índice de Carcinomatosis Peritoneal; ip: Intraperitoneal; iv: Intravenosa; Postqx: Postquirúrgico; QJP: Quimioterapia Intraperitoneal; QJPH: Quimiohipertermia Intraperitoneal Hipertrémica; QT: Quimioterapia; RT: Radioterapia; Tto: Tratamiento

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La diseminación tumoral en la cavidad abdominal tiene un origen multifactorial (34,35). Los mecanismos implicados en la diseminación tumoral en la cavidad abdominal son: la manipulación de la lesión durante la cirugía, el crecimiento y la contigüidad del tumor primario hacia zonas colindantes o la exfoliación de las células tumorales hacia el fluido peritoneal durante el crecimiento del tumor primario. Estos mecanismos hacen que las células tumorales migren hacia los ganglios linfáticos regionales o pasen a la vía hematógica pudiendo de esta forma, llegar al resto de tejidos y órganos, produciendo la temible diseminación metastásica sistémica (36).

Las células tumorales que permanecen viables tras la CCR pueden circular y ser transportadas mediante movimientos hidrodinámicos asociados a la respiración por toda la cavidad abdominal, explicando de esta forma el aumento de implantes tumorales en la superficie hemidiafragmática derecha.

Biológicamente se han identificado tres patrones de propagación peritoneal: la distribución proximal de manera aleatoria en la cual la implantación temprana en la cavidad peritoneal se debe a moléculas de adhesión que se sitúan en la superficie de las células tumorales, la redistribución tumoral en la cual no existe adhesión del tumor primario a la superficie peritoneal por la baja agresividad biológica de las células tumorales y la distribución extendida del tumor, debido a moléculas de adhesión

situadas en la superficie de las células tumorales que producen moco el cual interfiere en la adherencia celular (37).

La ascitis y zonas de reabsorción con capacidad fagocitaria como son el epiplón y los apéndices epiploicos justifican las acumulaciones tumorales muy voluminosas conocidas como omental cake. El peristaltismo intestinal y la gravedad facilitan la distribución tumoral en zonas más declives (saco de Douglas, gotieras parietocólicas y región retrohepática) y en zonas anatómicas fijas (región ileocecal y primera porción yeyunal).

También se produce un bloqueo linfático tumoral que altera la absorción de los fluidos peritoneales y aumenta la formación de ascitis maligna con algo de contenido proteico cuando el volumen tumoral es muy importante en el compartimiento superior (especialmente en los hemidiafragmas), contribuyendo al crecimiento y desarrollo del tumor intraabdominal.

Respecto de la administración de la quimioterapia intraperitoneal, Dedrick y Flessner, dicen que la cinética de los fármacos citotóxicos en la cavidad abdominal se basa en el área de exposición peritoneal efectiva, las características hidrófilas del fármaco citotóxico, el aclaramiento plasmático elevado y el volumen tumoral residual nulo o mínimo (15,38).

La presión y la temperatura intraabdominal también influyen en la farmacocinética.

- a) La presión influye en la difusión y penetración del fármaco en los tejidos, así pues una presión intraabdominal de hasta 25 cm de H₂O genera un mayor flujo de movilización del fármaco hacia el tejido subperitoneal, y por tanto mayor penetración de los fármacos (39).

- b) La hipertermia con valores entre 41 °C y 43 °C en perfusión continua durante la quimioterapia intraperitoneal potencia el sinergismo de algunos fármacos, como los citotóxicos, aumentando su actividad, y su penetración en las células tumorales pudiendo llegar a más de 2 mm de profundidad (40), además de producir efecto tóxico directo sobre el tejido tumoral (41). Temperaturas superiores a los 43 °C pueden producir lesiones tisulares graves en los tejidos sanos que afecten a la viabilidad de órganos intraabdominales.

1.1.3.1. ANATOMÍA DE LA CAVIDAD PERITONEAL

El peritoneo es una membrana serosa, compuesta por dos capas: una visceral, que recubre la superficie de los órganos y otra parietal que recubre la cavidad celómica. Entre las dos capas se encuentra la cavidad peritoneal que es un espacio potencial en el cual no hay órganos. Este espacio normalmente contiene solo una pequeña cantidad de líquido peritoneal que no se ve en las imágenes radiológicas axiales de los pacientes normales.

En la cavidad abdominal y pélvica existen dos espacios, la cavidad peritoneal y el espacio subperitoneal separados por el peritoneo. Es importante la distinción de

ambos espacios para poder entender la propagación tumoral. El término subperitoneal hace referencia a todo aquello que se sitúa por debajo del peritoneo (incluye el espacio extraperitoneal, los ligamentos, mesenterios y órganos suspendidos). Los órganos cuya superficie está cubierta por peritoneo son subperitoneales y los órganos posteriores al peritoneo son órganos extraperitoneales. Debido a que solo hay dos espacios en el abdomen y no hay órganos en la cavidad peritoneal todos los órganos abdominales y pélvicos junto a sus vasos sanguíneos, linfáticos y nervios se sitúan en el espacio subperitoneal.

El peritoneo visceral rodea el mesenterio, forma la capa serosa del intestino y se continúa con el peritoneo parietal que recubre el espacio extraperitoneal. Conforme se van formando los ligamentos, los mesenterios y los órganos en suspensión, la cavidad peritoneal desarrolla conexiones con el espacio subperitoneal, siendo éste un espacio continuo grande (42).

Dado que todos los órganos encontrados en la cavidad abdominal y pélvica son subperitoneales, este espacio representa una vía natural para la propagación de la enfermedad (a lo largo del mesenterio, los ligamentos, vasos linfáticos viscerales, y los conductos). La continuidad del espacio subperitoneal explica la propagación de la enfermedad de un órgano a otro.

Las células tumorales que se encuentran en la cavidad peritoneal difunden por vía peritoneal atravesando el peritoneo visceral. El patrón de propagación en la cavidad peritoneal sigue el flujo del fluido peritoneal. El espacio subperitoneal

promueve la propagación de la enfermedad bidireccional. La propagación transperitoneal se produce cuando la enfermedad se extiende desde el espacio subperitoneal a la cavidad peritoneal mediante el cruce de la membrana peritoneal (42) (Figura 2).

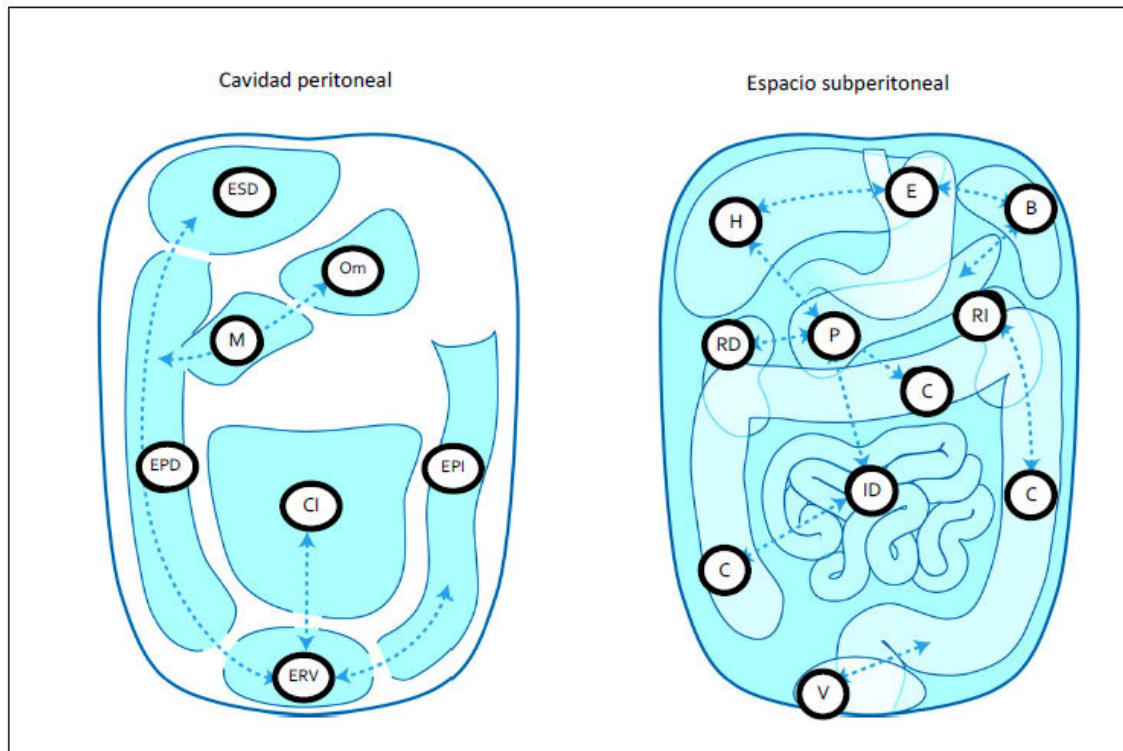


Figura 2. Cavidad peritoneal y espacio subperitoneal. Las figuras ilustran de forma esquemática dos espacios completamente separados dentro de la cavidad abdominal. Ambos espacios se encuentran separados por el peritoneo. La cavidad peritoneal es un espacio continuo con recesos interconectados, mientras que el espacio subperitoneal es un espacio continuo con órganos pélvicos abdominales interconectados a través de ligamentos y del mesenterio. Las líneas discontinuas muestran las interconexiones que facilitan la diseminación peritoneal de la enfermedad (42).

B: Bazo; C: Colon; CI: Compartimento inframesocólico; E: Estómago; EPD: Espacio Parietocólico Derecho; EPI: Espacio Parietocólico Izquierdo; ERV: Espacio retrovesical; ESD: Espacio subdiafragmático derecho; H: Hígado; ID: Intestino Delgado; M: Morrison; Om: Omento menor; P: Páncreas; RD: Riñón derecho; RI: Riñón Izquierdo; V: Vejiga

En la figura 2 se muestran que estos son dos espacios completamente separados dentro de la cavidad abdominal. La cavidad peritoneal es un espacio continuo con interconexiones y el espacio subperitoneal es también un espacio continuo que contiene todos los órganos pélvicos abdominales que están interconectados a través de ligamentos y mesenterios. Estas líneas pueden explicar cómo se produce la propagación de la enfermedad (42).

1.1.3.2. FUNCIÓN DE LAS CÉLULAS MESOTELIALES

Las células mesoteliales, son células que recubren cavidades serosas (pleural, pericárdica, peritoneal, y en el hombre los testículos) formando una capa protectora, fundamental para mantener la homeostasis de la serosa. Esta capa fue descrita en 1827 por Bichat y recibe el nombre de mesotelio (43), aunque no fue hasta 1890 cuando comenzaron a usar éste término (44).

El mesotelio es considerado como una membrana semipermeable, activa (transporta partículas por micropignocitosis) y protectora, que funciona como primera línea de defensa contra la invasión de microorganismos, efectos citotóxicos de los linfocitos y posibles células tumorales que se adhieren y crecen (45).

Valle y cols. demostraron que estas células expresan en la superficie de membrana moléculas HLA II (Human leukocyte antigen typ II) y secretan citocinas como IL6 (Interleucina), IL 1, GM CSF (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor), G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), las cuales son importantes en

la reparación tisular (46). Las moléculas de adhesión que expresan las células mesoteliales están involucradas en la diseminación peritoneal y en la siembra tumoral. Estas moléculas presentan un papel importante en la regulación del tráfico en la cavidad peritoneal (47).

El peritoneo presenta numerosas funciones, una de las principales consiste en facilitar el transporte tanto de líquido como de células a través de las cavidades serosas. Las microvellosidades que presentan las células mesoteliales en su superficie luminal contribuyen a ello, pues aumentan el área de superficie y permiten la unión de las glucosaminas, que provocan un aumento de la absorción. Otra función importante consiste en proporcionar una superficie resbaladiza y no adhesiva que permitirá el movimiento intracelular, esta superficie se establece mediante la secreción de una pequeña cantidad de fluido estéril que contiene fosfatidilcolina producida por cada célula mesotelial. Además, proporciona una línea de defensa frente a diversos agentes y permite la reparación de los tejidos a partir de la liberación de factores de crecimiento (48).

Para que se produzca la diseminación tumoral en el peritoneo es necesaria la separación de las células cancerígenas del tumor primario, la adhesión de éstas al peritoneo (por medio de las integrinas) (49), la invasión del espacio peritoneal, la proliferación de las células tumorales y la neogénesis vascular (50). El lugar más frecuente de implantación tumoral es el epiplón mayor, por la interacción específica entre las células tumorales y las células mesoteliales del epiplón (49).

Las células tumorales en la cavidad abdominal poseen gran afinidad para implantarse en la matriz intercelular de la serosa peritoneal, siendo éste un proceso muy rápido que se ve facilitado por el efecto de las integrinas, otras moléculas de adhesión y los factores de crecimiento como el FGF (Factor de crecimiento de Fibroblastos), EGF (Factor de Crecimiento Epidérmico), TGF- β (Factor de crecimiento transformante beta) (51). La unión de las células tumorales con la matriz intercelular de los tejidos es muy intensa e imposible de evitar a pesar del uso de lavados de arrastre habituales. Cuando las células tumorales se recubren de fibrina y otros productos, pueden crecer y proliferar protegidas del entorno exterior. De esta forma en esta fase inicial la red neoformativa vascular no permite la actuación de los fármacos citotóxicos que se puedan usar por vía sistémica. Además, las adherencias tisulares pueden ejercer un efecto protector y evitar de esta forma el efecto citotóxico de los quimioterápicos sistémicos, por ello en esta fase se recomienda el uso de quimioterápicos intraperitoneales (51).

El número de células necesarias para la implantación tumoral peritoneal es muy inferior al necesario para producir metastatizaciones tumorales hepáticas, pulmonares... quizás debido a la protección de estas células por las sustancias que las rodean así como de la fibrina, que impide su destrucción, y favorecen su diseminación (52).

1.1.3.3. FISIOLÓGÍA DEL PERITONEO

La cavidad abdominopélvica está recubierta por una membrana serosa, que presenta un espesor total de 90 micras, y que recibe el nombre de peritoneo. En esta membrana encontramos dos superficies: el peritoneo parietal o capa externa, que se encuentra en íntimo contacto con la pared abdominal y el peritoneo visceral o capa interna que recubre la superficie de los órganos intraabdominales. Los componentes más importantes del peritoneo son (Figura 3):

- ✓ Las células mesoteliales que conforman una capa de células (mesotelio), descansan sobre una membrana basal y recubren la membrana peritoneal, ofreciendo en conjunto una escasa resistencia al paso de moléculas, incluso a las de tamaño menor a 30.000 daltons. Son más frecuentes en el peritoneo visceral. Producen citoquinas y quimiocinas en respuesta al contacto con soluciones no compatibles (52).

- ✓ El intersticio que se sitúa debajo del mesotelio, y que está constituido por una capa de tejido conjuntivo, formado fundamentalmente por células (destacamos los fibroblastos como células más relevantes) y fibras (destacando el colágeno). La presión intersticial suele ser nula, o incluso negativa, aunque durante procesos como la diálisis peritoneal esta presión aumenta, facilitando el paso del líquido y de solutos hacia el intersticio.

- ✓ Los capilares contribuyen al intercambio de agua y solutos en el líquido peritoneal. Las paredes de los mismos están formadas por células endoteliales que suponen la barrera fundamental para la interposición en el transporte de agua y solutos. El paso de los diferentes solutos, tiene lugar a partir de tres tipos de poros: las aquaporinas 1 o poros ultrapequeños, que permiten el paso de moléculas ultrapequeñas como el agua y sustancias liposolubles de 2 a 4 Å (Ångström) de tamaño, los poros de pequeño tamaño que permiten el paso de moléculas de agua y de albúmina, con un diámetro de 40 - 50 Å, situados en las uniones intercelulares y los poros de mayor tamaño, que permiten el paso de macromoléculas y que se sitúan en la unión intercelular de las vénulas postcapilares con diámetros de 150 - 250 Å.
- ✓ Los vasos linfáticos se encargan del drenaje y absorción del líquido peritoneal, evitando el edema en el intersticio. Es pues, un mecanismo de defensa ante la ascitis, pudiendo absorber aproximadamente hasta 1 mililitro por minuto.

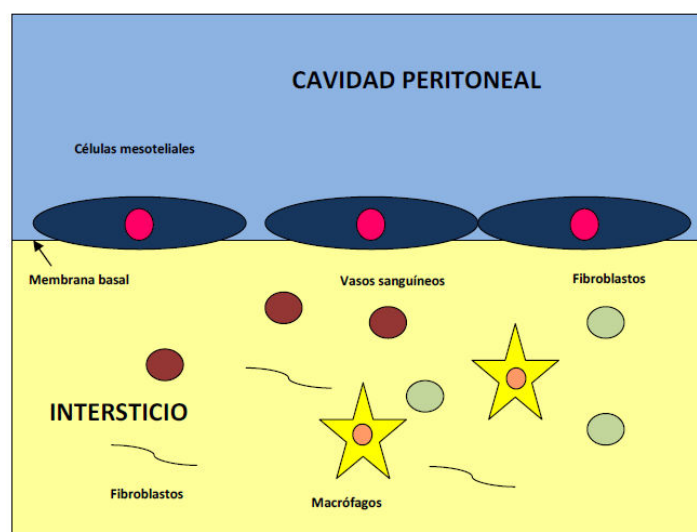


Figura 3. Estructura del mesotelio

El intercambio pasivo y activo de distintos elementos en función de su permeabilidad constituye una de las funciones más relevantes de la membrana peritoneal. El desarrollo de esta función dependerá de la carga molecular del elemento que se intercambie, de su afinidad por los lípidos y de su peso molecular (52). En el peritoneo parietal el mecanismo de transporte de los solutos está basado en la difusión (membrana semipermeable), y el transporte de líquidos se realiza a través de ósmosis o ultrafiltración (53).

Además es importante destacar la función defensiva del peritoneo frente a las infecciones intraabdominales, así como su capacidad de defensa ante la implantación tumoral (52).

Durante la respiración, se produce un movimiento diafragmático que favorece la circulación del líquido intraperitoneal, siendo la zona subdiafragmática derecha la más activa en cuanto a la absorción del mismo, debido a la comunicación de los poros intercelulares con los vasos linfáticos intradiafragmáticos. Así pues, durante la inspiración, se contrae el diafragma e impulsa la linfa desde los conductos linfáticos mediastínicos hasta el conducto torácico. Mientras que durante la espiración, cuando se relaja el diafragma estos poros se abren y el líquido peritoneal se impulsa. Todo ello hace pensar que el líquido peritoneal se desplace en sentido cefálico, hacia el diafragma y los vasos linfáticos torácicos, pudiendo explicar las metástasis pleurales que se desarrollan en los tumores primarios de origen abdominal.

1.1.3.4. BIOLOGÍA MOLECULAR DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La carcinomatosis peritoneal es una secuencia de eventos que en conjunto forman una cascada metastásica peritoneal. Las moléculas implicadas en la adhesión celular dependerán del tipo de tumor metastásico. El conocimiento de este tipo de moléculas nos ayudará a establecer una estrategia terapéutica devastadora contra la progresión del tumor primario. La invasión tumoral en la capa mesotelial parece deberse al sistema Fas/FasL, un sistema regulador de la apoptosis (54). Cuando se produce una alteración en el gen Fas, denominado APO-1 o CD95 o FasL denominado CD95L, se produce una alteración del proceso de apoptosis. En todo proceso tumoral se observará:

- La diseminación tumoral, que es un proceso multifactorial, cuyo mecanismo implicado más importante es la exfoliación espontánea de las células tumorales y su inmersión en la serosa. En este estadio podríamos aislar células tumorales viables a partir del líquido ascítico o durante el acto quirúrgico.
- La adhesión mesotelial, gracias a moléculas como CD 44, integrinas, selectinas y otras moléculas de adhesión leucocitaria (VCAM1, ICAM1, PECAM1, CD44).
- La invasión mesotelial, que puede ser debida a dos mecanismos diferentes, uno en el cual las células tumorales invaden espacios (a partir de IL, TNF- α , IL8) y otro en el cual destruyen la monocapa mesotelial.

- La invasión estromal y proliferación realizada por las integrinas.
- La angiogénesis del tumor peritoneal, pues el crecimiento tumoral requiere un suministro sanguíneo para proveer las demandas metabólicas. La capa más profunda del peritoneo contiene una rica red capilar y es por ello, ideal para el crecimiento tumoral. Poco se sabe de los mediadores de la angiogénesis peritoneal (55).

1.1.3.5. MOLÉCULAS DE ADHESIÓN EN LA DISEMINACIÓN LOCORREGIONAL TUMORAL

La carcinomatosis peritoneal forma una especie de microecosistema dónde la adhesión intercelular se produce a través de interacciones moleculares homotípicas o heterotípicas (35).

Paget definía la carcinomatosis peritoneal como “semillas y suelo”, siendo la capacidad metastásica de las células tumorales las semillas que dependían de un ambiente de implantación adecuado, el suelo, para su crecimiento (56).

Las moléculas de adhesión que se encuentran en la superficie peritoneal desempeñan un papel muy importante en la unión de las células tumorales libres a la capa mesotelial, destacando la liberación de las citoquinas (IL 1 β y el Factor de necrosis tumoral α) que se liberan en el microambiente inflamatorio y que favorecen su expresión (57). Dentro de las moléculas de adhesión fundamentales para esta

diseminación y adherencia posterior de las células neoplásicas, encontramos la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM1) que se encuentra en las células mesoteliales y que promueve dicho proceso (58).

La activación del gen del tumor primario parece permitirnos la predicción del lugar dónde este tumor tendrá mayor tendencia a metastatizar (59). El papel de la circulación de las células madre condicionaría la formación de nichos celulares que facilitarían la formación metastásica (60).

1.1.4. EPIDEMIOLOGÍA

La CP presenta actualmente una incidencia difícil de determinar, esto es debido a las limitaciones actuales en los medios diagnósticos por imagen y las determinaciones biológicas de las cuales disponemos. Actualmente los métodos de imagen como la ecografía y la TC diagnostican la ascitis. Sin embargo el diagnóstico de implantes menores de 2 cm en la ecografía y menores de 5 mm en la TC son difíciles de identificar (61).

Un método efectivo para el diagnóstico de dicha patología es la laparoscopia con realización de biopsia, sin embargo, el uso de esta técnica presenta un riesgo de diseminación tumoral por la cavidad peritoneal (62).

La incidencia de la CP depende del tipo de tumor primario:

- El cáncer ovárico de tipo epitelial presenta una incidencia de diseminación peritoneal al diagnóstico de la enfermedad del 70-75% (63).
- El 10-35 % de los pacientes con cáncer colorrectal recidivado presentan metástasis exclusivamente peritoneales (64).
- El cáncer gástrico presenta diseminación tumoral en el 15-50 %, especialmente en aquellos pacientes con afectación de la serosa al diagnóstico inicial (estadio T4) (65).
- Existen otros tumores de baja incidencia con probabilidad de diseminación tumoral al diagnóstico como son la neoplasia apendicular y los sarcomas (66).

1.1.5. TRATAMIENTO

Hasta la década de los años 70, el tratamiento establecido ante la CP era la quimioterapia sistémica y/o cirugía con indicación paliativa (sobre todo como método de control de síntomas y complicaciones). La reducción de volumen tumoral, también denominado debulking se asocia a recidiva peritoneal precoz, aunque se realice una extirpación completa y la extensión sea localizada y limitada (67). La quimioterapia

intraperitoneal como único tratamiento, sin realización de cirugía radical no modifica la supervivencia de los pacientes (68).

El estudio EVOCAPE 1, prospectivo y multicéntrico demostraba que la supervivencia de la CP secundaria a diferentes tumores primarios y tratados con quimioterapia intraperitoneal ó con cirugía radical no modificaba su expectativa de vida tras dicho tratamiento (7). Posteriormente se utilizaron tratamientos quimioterápicos que usaban fármacos como el Oxaliplatino o el Irinotecán, que prolongaban algo más la supervivencia, sin embargo es raro encontrar supervivencias a 5 años con este tipo de tratamiento (69). Sugarbaker y cols. en 1989 basándose en los conocimientos sobre los mecanismos de implantación y desarrollo de las células tumorales en el peritoneo definió la CP como un estadio tumoral locorregional inicial que puede incluso permanecer estable en la cavidad abdominal antes de diseminarse. El tiempo durante el cual la tumoración permanezca limitada dependerá del origen del tumor primario, del tipo y de la diferenciación histológica así como de la biología tumoral (22,70). Desde ese momento se modificó el enfoque terapéutico de la CP. Sugarbaker y cols. propusieron un tratamiento basado en una cirugía radical para la eliminación del tumor macroscópico seguida de la aplicación de quimioterapia intraperitoneal regional que actuaría en la eliminación del tumor microscópico residual (70). La quimioterapia intraperitoneal debía aplicarse entre el primer y el quinto día postquirúrgico, antes de que se produjese la formación de conglomerados tumorales. Más tarde se propuso el uso de dicha quimioterapia intraperitoneal durante la cirugía tras la extirpación del tumor, de esta forma se conseguía arrastrar la fibrina y los restos microscópicos celulares de la cavidad abdominal. Este tratamiento consiste en

sumergir el contenido de la cavidad abdominal en un fármaco activo a nivel local distribuido homogéneamente por el cirujano tras la exéresis radical quirúrgica. Si a esta quimioterapia intraperitoneal le asociamos hipertermia, potenciamos el efecto terapéutico de forma regional, provocando un shock tóxico sobre las células tumorales, esta técnica es la llamada QIPH, y fue Spratt quien la usó por primera vez para el tratamiento de un paciente con pseudomixoma peritoneal (19). Posteriormente han surgido modificaciones a estos tratamientos, modificándose el uso del quimioterápico, el momento en el cual se realizaba la quimioterapia intraperitoneal y la asociación con la hipertermia (70).

En 2007, Elias y cols. realizó un estudio en el cual comparaba a pacientes con CP de origen colorrectal tratados mediante exéresis tumoral radical asociado a QIPH, con pacientes que habían sido tratados previamente (valorados de forma retrospectiva) con quimioterapia postoperatoria intraperitoneal inmediata (entre el primer y quinto día postquirúrgico), con el objetivo de valorar complicaciones y resultados terapéuticos. Con este estudio demostró mejoras significativas en cuanto a morbilidad, mortalidad, supervivencia y tasa de recidivas peritoneales con el uso de tratamiento QIPH (71).

Hoy el tratamiento de la CP es multidisciplinar, combinando al mismo tiempo el uso de cirugía radical, quimioterapia intraperitoneal simultánea a la cirugía y la potenciación del efecto producido por la quimioterapia intraperitoneal asociada a la hipertermia.

1.1.5.1. CIRUGÍA CITORREDUCTORA

Para la realización de la cirugía citorreductora el paciente se coloca en decúbito supino (posición de litotomía modificada). Se realiza una laparotomía media desde xifoides a pubis, utilizando tractores tipo Thompson para obtener un campo de trabajo adecuado. Se realiza una omentectomía completa para valorar el volumen tumoral y la exéresis del componente tumoral. La apertura del mesocolon transversal nos permite exponer el páncreas y valorar su posible afectación. Se realiza el clampaje y posterior ligadura de los vasos gastroepiploicos, y se continúa disecando la curvatura mayor del estómago hasta el píloro y la unión gastroesofágica. Se disecciona y secciona el peritoneo de toda la cavidad abdominal, iniciándose primero en el cuadrante superior izquierdo seguido del derecho. Es importante prestar atención para evitar lesionar las ramas de la arteria gástrica izquierda, lo cual nos permite preservar la vascularización gástrica en el cuadrante superior izquierdo. En el cuadrante superior derecho deberemos prestar atención en la disección próxima a la capsula glissoniana.

Posteriormente se realizará la omentectomía menor, colecistectomía, peritonectomía pélvica y resección de tumor primario (según etiología) junto a la realización de las anastomosis de los segmentos resecados. Puede ser necesaria la antrectomía con reconstrucción del tránsito si objetivamos invasión tumoral de dicha región.

Tras la cirugía se procede al cierre de la cavidad abdominal y a la colocación de drenajes aspirativos en espacios diafragmático izquierdo, subhepático y pélvico (25).

Posteriormente se pensó en la realización de la CCR de forma laparoscópica, siendo Esquivel y cols. en 2009, de los primeros autores en realizar dicho procedimiento quirúrgico asociada a la QIPH. Describieron el caso de una paciente con hallazgo incidental de mesotelioma peritoneal durante la realización de una cirugía bariátrica. En un segundo tiempo tras el estudio del nódulo encontrando en el peritoneo se procedió a la realización de una CCR asociada a QIPH laparoscópica. Para dicha cirugía se colocaron 5 trocares: uno de 12 mm en cuadrante superior derecho (utilizado para la óptica de 0°), dos trocares más de 12 mm colocados en cuadrante periumbilical y región superior izquierda, y dos más de 5 mm subcostal derecho e izquierdo. Esta disposición permitió realizar la adhesiolisis intraabdominal, así como una exploración de la cavidad junto a una omentectomía, escisión completa del peritoneo parietal de las flexuras hepática y esplénica, del ligamento gastroesplénico y de la bolsa omental gástrica. Se realizó gastrectomía distal que incluyó la región pilórica y la anastomosis gastroyeyunal, apendicectomía, histerectomía y doble anexectomía. La pieza fue extraída por una mini laparotomía periumbilical de 6 cm. Y tras la realización de la CCR, se inició el procedimiento de QIPH con la colocación de 4 trocares, usando como QT el Cisplatino y la Adriamicina durante 90 minutos a 43 °C (72).

Fanning y cols. describieron en un estudio realizado en 2010, la realización de la CCR de forma laparoscópica. Para la realización de dicha técnica los pacientes fueron colocados en posición de Trendelemburg, como máximo a 30°. Realizaron un abordaje transperitoneal usando 5 puertos de trabajo colocados en cuadrante superior izquierdo (trocar de 5 mm) que prioritariamente se encargó de aspirar la ascitis

encontrada en la cavidad abdominal y el resto de puertos de 5 mm fueron colocados en región periumbilical, cuadrante inferior derecho e izquierdo y cuadrante superior derecho. Tras la colocación de los puertos de trabajo se disecaron y extirparon: ligamentos redondos, espacios retroperitoneales y ligamentos localizados en la región pélvica. Se identificaron los uréteres de ambos lados. Posteriormente se disecó tanto la hoja anterior como la posterior del ligamento ancho, la vejiga fue separada del cuello uterino y se coagularon tanto los vasos uterinos como los ligamentos cardinales y uterosacros. Se completó la histerectomía supracervical, extirpando el endocervix superior. El epiplón fue igualmente extirpado. En los casos en los cuales se encontraron metástasis omentales no adheridas al colon transversal se realizó la omentectomía completa. Toda la pieza fue extraída por una incisión periumbilical. Los restos de tumor residual localizados en peritoneo abdominal, mesenterio intestinal, diafragma o pelvis fueron fulgurados con argón. Por último se realizó el cierre de las incisiones. Los pacientes fueron seguidos semanalmente tras la cirugía hasta el inicio de la QT sistémica (Carboplatino y Taxol) (73).

Park y cols. también describieron la realización de la CCR de forma laparoscópica, para ello utilizó 4 o 5 puertos de trabajo y un endoscopio de 0°. Tras la primera visualización de la cavidad abdominal, si se determinaba que era posible realizar una resección curativa, se procedía a la colocación de los puertos de trabajo que se ubicaban en el cuadrante inferior derecho o en el cuadrante superior izquierdo según los lugares donde se encontrasen las lesiones. En el caso de realizar anastomosis se realizaron intracorpóreas, en el caso de tumores situados en colon o recto, y en el

resto de localizaciones, se efectuaron anastomosis extracorpóreas. Posteriormente realizaron EPIC usando Mitomicina C y 5- Fluouracilo como QT (74).

1.1.5.2. QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL

La quimioterapia por vía intraperitoneal permite la penetración directa del fármaco en los implantes peritoneales. La quimioterapia sistémica es poco efectiva en el tratamiento de la CP, presentando una penetración en la superficie peritoneal pobre, con un bajo porcentaje de respuesta, considerándose menor al 10 %.

Spratt y cols. publicaron en 1979 el primer caso de enfermedad maligna peritoneal en un varón de 35 años con pseudomixoma peritoneal tratado mediante citorreducción quirúrgica y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica tras la experimentación en perros (70). En este caso realizó una cirugía citorreductora asociada a QIPH con Thiotepa (quimioterápico no dependiente del ciclo celular) a 42 °C durante 1.5 horas (19). También se describió el uso de este tipo de tratamiento útil para el control local de la CP y la prevención del desarrollo de la diseminación peritoneal (75).

Posteriormente Sugarbaker y cols. desarrollaron las bases del tratamiento de las enfermedades malignas peritoneales que se aplican en la actualidad (25).

El desarrollo de equipamientos y sistemas de perfusión para la administración y monitorización de la QIPH ha permitido su aplicabilidad en distintos tiempos quirúrgicos: intraoperatoria y postoperatoria precoz con diferentes modalidades.

- Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (EPIC)

Tras la realización de la cirugía citorreductora, el mismo día y los días posteriores a la misma se efectúa el tratamiento con quimioterapia intraperitoneal. Se administra el tratamiento citotóxico a través de un catéter de Tenckhoff, de silicona multiperforado en la porción intraperitoneal que situamos en la cavidad abdominal. La solución perfundida se recoge a partir de dos drenajes aspirativos colocados uno hacia la pelvis y otro subfrénico. Tras la colocación de dichos trocares, el abdomen se cierra y la quimioterapia se administra en varios ciclos, durante una semana tras la CCR.

La solución administrada contiene quimioterápico que se acumula en la cavidad abdominal durante 24 horas y se retira diariamente a través del catéter. El tratamiento consiste en varias sesiones durante varios días, sin hipertermia puesto que su aplicación requiere anestesia y monitorización continua en una Unidad de Cuidados Intensivos o en el quirófano.

Este sistema tiene como ventaja la administración de múltiples ciclos de quimioterapia durante varios días y como inconveniente la producción de mayores efectos adversos sistémicos secundarios a una mayor exposición del agente quimioterápico con la serosa peritoneal y su absorción a la circulación sistémica.

Las adherencias que se producen en el postoperatorio inmediato (a partir de los primeros 30 minutos tras la cirugía) favorece la aparición de locuciones del fármaco en la cavidad peritoneal junto con áreas intraperitoneales donde la llegada y eficacia del quimioterápico esté limitada. Esto puede producir mayor exposición del tejido sano al fármaco y nidos de células tumorales aislados por las adherencias a los cuales no llegue el fármaco citotóxico.

No existen estudios experimentales, aleatorizados que comparen el tratamiento de QIPH y EPIC (76).

- Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (QIPH)

La eficacia de este tratamiento se basa en la citotoxicidad directa producida por el calor y la sinergia con los fármacos administrados. Una distribución homogénea del fármaco citotóxico por toda la cavidad abdominal y entre las vísceras sin provocar lesiones de los tejidos sanos es su objetivo prioritario.

Es importante hacer hincapié en el punto crítico en el cual las células humanas sanas se ven afectadas con el calor (temperaturas superiores a 43.5 °C pueden lesionar de forma irreversible las células y alterar la permeabilidad y viabilidad de la serosa intestinal), así como, la pérdida de la eficacia del tratamiento cuando la temperatura disminuye (la pérdida de un grado de temperatura durante el tratamiento produce la disminución de un 10 % de la eficacia del tratamiento quimiohipertérmico) (Tabla 1) (77).

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las técnicas de QIHP (77)

	TÉCNICA ABIERTA	TÉCNICA CERRADA
Eficiencia	Acción en cavidad abdominal durante QIPH	No actúa durante QIPH
Quimioterápico ambiental	No se detectan aerosoles	Mayor seguridad
Distribución	Uniforme	Distribución variable según la zona
Presión intraabdominal	No aumento	Aumento (puede mejorar penetración QT)
Fármacos	Permite la valoración farmacocinética en tejidos	No permite la valoración de absorción del QT en tejidos
Sutura abdominal	Tratamiento previo a sutura	Riesgo dehiscencia
Perforación intestinal	Mayor facilidad detección	No detectadas
Hipertermia	Aumento calor necesario para mantener 42 °C	Menor aumento temperatura para mantener 42 °C

Existen varias técnicas para la administración de QIPH:

A. Técnica de Coliseo (Técnica Abierta)

Esta técnica administra la QIPH en un abdomen abierto tras la citorreducción de la enfermedad tumoral peritoneal. Se intenta realizar la distribución del citotóxico de forma homogénea por toda la cavidad abdominal durante el tiempo previsto.

La infusión de la QIPH se realiza con un drenaje de infusión (tipo Tenckhoff) y cuatro drenajes aspirativos colocados en cada uno de los cuatro intercuadrantes de la cavidad abdominal. Se tracciona de la piel de la cavidad abdominal para elevarla y conseguir una cavidad abierta

para el depósito de la solución quimioterápica. El cirujano puede manipular externamente las vísceras para evitar la formación de adherencias a las superficies peritoneales y distribuir la solución de perfusión por la cavidad. Se coloca un extractor de humos para aspirar los vapores emitidos. Tras finalizar dicho tratamiento se aspira la solución de perfusión y se realizan las suturas digestivas pertinentes (78,79).

Las ventajas presentadas en esta técnica se basan en la posibilidad de presentar una mayor uniformidad en cuanto a la distribución del calor (debido a la capacidad del cirujano para manipular y distribuir el fluido entre las superficies viscerales), además de permitir una mayor uniformidad en cuanto a la distribución del fármaco (secundado por el movimiento de la solución realizado por el propio cirujano que facilitan la separación de las superficies peritoneales, favoreciendo de esta forma la llegada del fármaco a toda la cavidad).

Como inconvenientes debemos destacar el aumento de la dispersión del calor (pues el fluido queda expuesto a la temperatura ambiente de 18-23 °C aproximadamente), la emisión de vapores citotóxicos que provocan un riesgo tanto ambiental como para el personal del equipo quirúrgico y el llenado de la cavidad abdominal de forma no controlada, que produce una ausencia de presión intraabdominal, la cual favorecería la penetración del fármaco en el implante tumoral.

Para evitar la dispersión del calor y mantener una temperatura intraabdominal eficaz (80) durante la realización de dicho tratamiento

se infunden los citotóxicos a temperaturas de entrada más elevadas, lo cual aumenta el riesgo de lesión visceral (81).

B. Técnica cerrada

Con esta técnica se administra la QIPH en un abdomen cerrado. Para ello colocamos en la laparotomía inicial o en las contraincisiones, dos drenajes de entrada y dos de salida de la solución de perfusión junto con los sensores de temperatura, que nos informaran en todo momento de la temperatura intraabdominal. Posteriormente se realiza el cierre de la laparotomía con una sutura continua de toda la pared o solo de la piel y se inicia la perfusión del citotóxico (82).

La dosis del fármaco así como el volumen de solución se calcula en función de la superficie corporal del paciente. Se suele precalentar la solución en una cubeta externa del circuito hasta que alcance la temperatura específica, previo a la administración intraperitoneal. Se precalentará mayor volumen de solución del que se usará posteriormente (82).

Como ventajas destacamos la ausencia de dispersión del calor, al ser un circuito y una cavidad cerrada disminuye esta pérdida, así como la disminución de la exposición al fármaco citotóxico, y posiblemente se produce un aumento de la presión intraabdominal que puede aumentar la penetración del fármaco en el tejido neoplásico.

Como desventajas destacamos la distribución heterogénea del calor y del fármaco, en este caso no existe manipulación directa de las vísceras

y de la solución quimioterápica por parte del cirujano, por ello se entiende que puedan encontrarse zonas con un mayor depósito de fármaco y otras con menor, así como el descontrol del llenado de la cavidad abdominal.

Se realizan agitaciones manuales externas constantes del abdomen o movilizaciones de la mesa quirúrgica para favorecer la llegada del fluido y por tanto del fármaco a todas las superficies corporales (82).

Esta técnica presenta mayor eficacia, mayor beneficio, mayor penetración del quimioterápico frente a la abierta.

Sin embargo se desconoce si el uso de solución con hipertermia se distribuye de forma homogénea en la cavidad abdominal (83).

C. Técnica semicerrada/semiabierta

Consiste en la combinación de las ventajas de la técnica abierta y la cerrada. La técnica abierta con cobertura abdominal dispone de un sistema de diferentes materiales que se ancla al retractor de la pared abdominal, con un orificio central que permite la manipulación de las vísceras (27).

De esta forma se puede manipular de forma directa las vísceras, incluso introduciendo ambos brazos, con lo que se distribuiría de forma homogénea la solución con ausencia de pérdida de líquido durante el procedimiento. Pero al no ser una técnica cerrada completamente no se beneficiará de las ventajas físicas y farmacocinéticas de la misma (80).

Benoit y cols. realizaron una modificación de dicha técnica con un dispositivo que producía una cobertura hermética de la cavidad abdominal con un orificio que permitía al cirujano la manipulación de la solución.

Las ventajas de esta técnica son que permite una manipulación directa de la solución, sin presentar pérdida de líquido, el mantenimiento de una temperatura intraabdominal estable que oscila en torno a los 42-43 °C y que se produce una menor emisión de vapores tóxicos al ambiente. Como inconvenientes podemos decir que no presenta aumento de presión intraabdominal, lo cual influye en la absorción del fármaco citotóxico y que se trata de una técnica mucho más compleja que requiere para su desarrollo el uso de tecnología adecuada (84).

D. Técnica del abdomen extendido

Fujimura y cols. desarrollaron un sistema alternativo que pretendía mejorar la distribución del calor y del fármaco de la solución de perfusión usando un dispositivo expansor (cilíndrico transparente con los catéteres de entrada y salida para la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal) en la pared abdominal (30).

Al llenarse el abdomen el intestino delgado se acomoda y queda sumergido en la solución permitiendo ser manipulado de forma manual (30).

E. Técnica de abdomen cerrado con recirculación de CO₂.

A pesar de los protocolos de seguridad y de la educación realizada al personal sanitario previo al uso de QIPH, existen dudas en cuanto a la posible contaminación ambiental que se produce durante la técnica abierta. Por ello se inició el uso de una técnica cerrada con recirculación de CO₂, que para algunos autores supone un aumento de la presión intraabdominal, lo cual potenciaría la invasión del fármaco en los tejidos, por supuesto incrementado por la asociación a la hipertermia (8,29).

Con esta técnica se plantean dudas acerca del desconocimiento de la distribución de la temperatura en la cavidad, la posible pérdida de la adecuada distribución del fármaco y el aumento de la presión intraabdominal que podría provocar complicaciones hemodinámicas en el paciente.

En la Literatura Médica publicada se describen modelos de aplicación de QIPH con recirculación del fármaco usando CO₂ (33,83,85–87).

Sánchez y cols. desarrollaron un estudio preclínico en un modelo experimental (modelo porcino) con la finalidad de analizar la distribución de la temperatura usando un sistema de recirculación del fármaco con CO₂. Para ello colocaron 6 catéteres distribuidos en la cavidad abdominal para analizar la temperatura en las distintas regiones intraabdominales (regiones subfrénicas, gotieras pariteocólicas y regiones pélvicas) usando la solución de perfusión con entrada a 42 °C y objetivando la salida de la misma a una temperatura de 41.1 °C (33).

Posteriormente se continuó dicho análisis en un estudio clínico piloto. En su estudio experimental se objetivó una distribución constante y homogénea en todas las regiones intraabdominales en relación a la heterogeneidad que aparecía en el grupo de cerdos con QIPH y técnica abierta (83).

Para el análisis del control de homogeneidad de la distribución de la temperatura se utilizó un termógrafo perioperatorio (83,86).

Además se ideó un sistema con intercambiador de gases, situado en el hemiabdomen que permite visualizar como la solución hipertérmica y combinación de la misma con el fármaco quimioterápico ocupan toda la cavidad abdominal, evitando usar un volumen inadecuado. También se asoció un sistema de recirculación de gases para evitar la movilización perioperatoria del enfermo y asegurar que tanto el peritoneo visceral como el parietal pudiesen ser tratados de forma correcta (83,86).

En dicho estudio se analizaron los cambios hemodinámicos secundarios a la hipertermia durante la QIPH con recirculación de CO₂ sin objetivar cambios significativos con respecto a la técnica cerrada sin recirculación.

Para ello, el sistema dispone de una bomba que permite la recirculación de la solución de perfusión y del fármaco, así como del CO₂. También presenta un catéter de entrada de la solución, otro de salida de la solución, otro catéter para la introducción de CO₂ desde la torre de laparoscopia (permitiendo crear un flujo turbulento en la cavidad

abdominal, para separar las superficies viscerales en contacto y permitir una correcta distribución del fármaco).

El intercambiador de gases permite la recirculación del CO₂ entre la cavidad abdominal y el sistema.

Esta técnica tiene como ventajas el mantenimiento de la temperatura intraabdominal constante, posibilitar una distribución homogénea del fármaco a nivel intraabdominal y la capacidad de conseguir una mayor penetración del fármaco en las células tumorales, debido al aumento de presión intraabdominal. Además de lograr una citotoxicidad óptima (33).

F. Técnica laparoscópica para QIPH

La QIPH con acceso laparoscópico se ha realizado como tratamiento de la ascitis maligna de forma exitosa (88–92).

La ascitis maligna surge por disminución de la absorción linfática secundaria a los implantes tumorales y al aumento de producción de fluidos por la alteración de la permeabilidad de la capilaridad (93).

Gesson-Paute, comparó la farmacocinética del Oxaliplatino en la técnica laparoscópica frente a la abierta obteniendo datos de temperaturas óptimas más rápidas en la forma laparoscópica así como una mayor absorción del agente quimoterápico (94).

Sloothaak y cols. realizaron QIPH con acceso laparoscópico como tratamiento neoadyuvante y profiláctico, previo a la cirugía citorreductora completa y tras constatar la ausencia de carcinomatosis

peritoneal. Dicho tratamiento se realizó en dos grupos de enfermos con alto riesgo de carcinomatosis peritoneal, uno en pacientes con quimiohipertermia tras un periodo de tiempo tras la cirugía y otro con quimiohipertermia en el mismo acto quirúrgico (95).

Para el desarrollo de esta técnica se seleccionaron enfermos con bajo volumen tumoral y no infiltración enteral, principalmente secundarios a tumores con origen apendicular (96).

Para ello se requiere el cambio de posición del enfermo durante la realización de la QIPH, lo cual nos permite conseguir una buena distribución del fármaco. Lotti y cols. han presentado dicha alternativa para demostrar los beneficios de la QIPH con técnica cerrada (97).

La técnica laparoscópica permite realizar un control visual de la distribución homogénea de la perfusión, redireccionar la perfusión, y poder acceder a localizaciones dificultosas así como poder movilizar el mesenterio y asas intestinales con el objetivo de homogeneizar la perfusión intraperitoneal (98).

No se han demostrado diferencias en el tratamiento laparoscópico oncológico en cuanto a la recurrencia de la enfermedad, la supervivencia libre de enfermedad ni a la supervivencia global si comparamos la técnica laparoscópica con la abierta (99,100).

El uso de QIPH laparoscópica demuestra un aumento de la difusión tisular del Oxaliplatino frente a la técnica abierta (101).

Actualmente en términos de morbilidad, resultados y seguridad del personal sanitario no existen evidencias en la Literatura Médica que demuestren la superioridad de ninguna de las técnicas frente al resto.

En la Tabla 2 se exponen diferentes estudios que combinan la realización de la CCR laparoscópica con la QIPH (77).

Tabla 2. Estudios que combinan CCR laparoscópica con QIPH

Autores	Tumor primario	Quimioterápico
Esquivel (102)	Apéndice	Mitomicina C
Van der Speeten (103)	Apéndice	Mitomicina C
Knutsen (104)	Apéndice, íleon, vesícula	Mitomicina C
Hirano (105)	Apéndice	Mitomicina C + Cisplatino
Esquivel (72)	Mesotelioma	Mitomicina C + Doxorubicina Oxaliplatino, Mitomicina C +
Passot (106)	Apéndice, mesotelioma	Cisplatino, Cisplatino + Doxorubicina
Fagotti (107,108)	Recurrencia cáncer ovárico	Oxaliplatino, cisplatino
Chang (90)	Gástrico y pancreático	Cisplatino
Badgwell (109)	Gástrico y esofagogástrico	Mitomicina C + Cisplatino
Facchiano (91)	Gástrico	Mitomicina C + Cisplatino
Patriti (110)	Mesotelioma	Cisplatino + Doxorubicina
Valle (92)	Gástrico, ovario, colon, Mama, mesotelioma, melanoma	Cisplatino + Doxorubicina / Cisplatino / Doxorubicina
Ba (89)	Gástrico	5- Fluorina, Oxaliplatino Oxaliplatin, 5-fluorouracilo,
Lygidakis (111)	Rectal	leucovorin, Irinotecan

G. Técnica usando aerosol presurizado para infusión de quimioterapia intraperitoneal (PIPAC).

Existe otra alternativa que podría usarse como tratamiento de tumores de cáncer de ovario resistentes a platino con progresión tumoral tras la primera línea de tratamiento usando Carboplatino-Taxol, que consiste en la aplicación del quimioterápico en forma de aerosol presurizado (112).

Con esta técnica se realiza insuflación de la cavidad abdominal a 12 mmHg con CO₂ (provocando un neumoperitoneo) a 37 °C, para ello se colocarán dos trocares. Se realiza una laparoscopia exploradora que nos dará información del Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) y de la ascitis que presenta el paciente así como del grado de remisión de los nódulos tumorales y permitiéndonos realizar un análisis histológico de los mismos en las diferentes sesiones que se realicen (113).

El sistema de nebulización usado se conectaba a un inyector de alta presión y se insertaba dentro de uno de los trocares abdominales. El aerosol presuriza cisplatino a dosis de 7.5 mg/m₂ de superficie corporal en 150 ml NaCl 0.9 % aplicando sucesivamente la Doxorubicina a 1.5 mg/m₂ en 50 ml NaCl 0.9 % durante 30 minutos. Este proceso fue repetido en los distintos pacientes entre 2-5 veces en diferentes momentos con seguridad y eficacia (114). Con el uso de este sistema no solo se requieren menores dosis de Doxorubicina (una décima parte de la usada con QIPH) para alcanzar mayores concentraciones, sino que además se demuestra mediante tinción una distribución completa por

toda la cavidad abdominal. A pesar de usar menor dosis, se produce una mayor concentración del fármaco. La disponibilidad sistémica del quimioterápico es similar a la obtenida por QIPH (112).

Solass y cols. describieron el uso de dicha técnica en 3 pacientes diferentes, objetivando remisión completa de la CP en 2 de ellos, con una supervivencia media de 288 días desde la primera PIPAC. No se describen alteraciones hepáticas ni renales agudas y podría combinarse con el tratamiento quimioterápico sistémico (112).

1.1.5.3. FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS INTRAPERITONEALES

Es importante el conocimiento de los diferentes agentes quimioterapéuticos que podemos usar durante la realización de la QIPH pues se requiere para este proceso terapéutico fármacos que ejerzan sus efectos en una fase aguda en ausencia de proliferación (115), lo contrario de lo que ocurriría durante la EPIC que se requieren fármacos que ejerzan su máximo efecto durante la división celular (115,116).

En 2013, Bakrin y cols. publicaron un estudio en el cual demostraban que los quimioterápicos resistentes a nivel sistémico, si se empleaban de forma intraperitoneal asociándolo a la hipertermia, sí que ejercen su efecto citotóxico (117).

La duración adecuada del tratamiento QIPH dependerá de los parámetros farmacocinéticos que presente el quimioterápico utilizado: la vida media intraperitoneal, la estimación de la exposición de las metástasis al agente

quimioterápico en comparación con la exposición del agente al organismo (ABC : Área Bajo la Curva, que muestra la proporción de la concentración intraperitoneal del fármaco frente a la concentración plasmática) y el tiempo estimado en que el 80 % del quimioterápico utilizado dejará el espacio peritoneal (T 80%) (Tabla 3) (77).

Tabla 3. Agentes usados en la QIPH

Quimioterápico	Semivida	ABC ratio	T 80%
Oxaliplatino (118)	40 min	16	60 min
Mitomomicina C (119)	40 min	27	90 min
Doxorubicina (120)	12 min	230	90 min
Doxorrubicina (77)			
Liposomal pegilada (77)	180 min	1.040	No determinado
Paclitaxel (77)	No determinado	1.000	No determinado
Etopósido (77)	No determinado	65	No determinado
5-Fluorouracilo (77)	30 min	280	75 min
Gemcitabina	40 min	205	75 min
Irinotecam	No determinado	N	No determinado
Melfalán	33 min	56	69 min
Carboplatino	No determinado	10	No determinado
Cisplatino	30 min	10	90 min
Docetaxel	No determinado	552	No determinado

ABC: Área Bajo la Curva; T 80%: Tiempo en que 80 % del fármaco tarda en aclararse

Es importante que el agente quimioterápico intraperitoneal presente una eliminación rápida (T $\frac{1}{2}$ y T80 %), por ello uno de los mejores fármacos en cuanto a estas características sería el Oxaliplatino (77).

1.1.5.4. HIPERTERMIA

Generalmente no existen diferencias en la sensibilidad hipertérmica de las células normales y las tumorales (121). Sin embargo en tumores seleccionados se consigue un efecto selectivo de muerte tumoral a temperaturas entre 40-44 °C que estaría relacionado con unas diferencias fisiológicas existentes entre las células normales y las tumorales (83,122). Los tumores sólidos presentan regiones hipóxicas y de bajo pH (123) lo cual hace que la eficacia del tratamiento dependa de la temperatura y del tratamiento (124).

La mayoría de los tejidos no se dañan con un tratamiento de una hora a temperatura de hasta 44 °C (hipertermia), solo los tejidos nerviosos parecen ser más sensibles a este tipo de tratamiento (125). Es solo la combinación de la hipertermia con el agente quimioterápico lo que induce este efecto masivo (77).

La hipertermia induce la apoptosis en células cancerígenas (122). El fallo de este mecanismo habitual (apoptosis) en el organismo promueve la proliferación celular con acumulación de defectos genéticos promoviendo la carcinogénesis (126). Las caspasas desempeñan un papel fundamental en el mecanismo apoptótico, éstas se activan de tres formas diferentes: vía intrínseca o mitocondrial, extrínseca o muerte receptora y la derivada del retículo endoplasmático intrínseco (126). El incremento de temperatura promueve en las células: la agregación proteica, la disrupción del citoesqueleto, la fragmentación del sistema de Golgi y Retículo Endoplasmático intrínseco y disminuye el número de mitocondrias y lisosomas (127). También afecta al

núcleo y a la membrana celular (128). Es decir, detiene la progresión del ciclo celular en la fase G2/M e induce la apoptosis a través de procesos extrínsecos e intrínsecos (122). Además es un agente sensibilizador en la combinación con otros tratamientos como son la radioterapia y la quimioterapia (122).

La hipertermia per se, incrementa el efecto de los quimioterápicos por diferentes mecanismos (129). El primero de los mecanismos se basa en la alteración de la reparación del DNA, la desnaturalización proteica, el aumento de la acidez, la activación lisosomal y la muerte apoptótica celular (130). Otro mecanismo se debe al incremento de la penetración del quimioterápico con la hipertermia en el tejido tumoral (131). También se asocian otros mecanismos secundarios a la combinación de los anteriores, que incrementan el efecto de quimioterápicos como el Cisplatino, la Mitomicina C, el Oxaliplatino, la Gemcitabina, la Doxorubicina y el Melfalán (132).

Cada fármaco requiere una temperatura diferente para su acción, en la Tabla 4 se aprecia la temperatura a partir de la cual se produce citotoxicidad según el fármaco utilizado (Tabla 4).

Tabla 4. Temperatura de citotoxicidad de los agentes quimioterápicos

Quimioterápico	Citotoxicidad
Cisplatino (133)	A mayor temperatura, mayor citotoxicidad
Gemcitabina (134)	41-42 °C
Mitomicina C (77)	41 °C
Doxorrubicina (77)	43 °C
Bleomicina (135)	43 °C
5- Fluouracilo (136)	40-42 °C
Melfalán (77)	43-44 °C
Oxaliplatino (118)	42-44 °C
Paclitaxel (130)	42 °C

Los fármacos que aumentan su citotoxicidad con la hipertermia son: Cisplatino, Melfalán , Ifosfamida y la Ciclofosfamida (133).

Para poder comprobar la distribución de la temperatura en el organismo se usa la termografía infrarroja, que utiliza la radiación infrarroja emitida por la superficie de un cuerpo y consigue registrar la distribución de la temperatura del mismo. Esto es posible con el uso de cámaras infrarrojas que nos permitirán obtener un termograma de la distribución (137).

1.1.5.5. CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA EN EL TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL SEGÚN LOS DISTINTOS TIPOS DE TUMORES

Durante la realización de la CCR es inevitable la contaminación de las superficies que se disecan, produciéndose el llamado atrapamiento de las células tumorales, que consiste en el apresamiento de estas células malignas dentro del material fibrinoso y cicatricial que surge durante el proceso inflamatorio postquirúrgico (138).

Como medida para disminuir el atrapamiento de las células tumorales y realizar un bloqueo temprano de las células tumorales en zonas desperitoneizadas tras la cirugía, se aplica la quimioterapia intraperitoneal, durante el mismo acto o hasta 5 días después de la cirugía (139). Siendo el objetivo de este tratamiento su realización previa a la instauración de la fibrosis que apresa a las células malignas (77).

Sugarbaker y cols. afirman que cuanto más completa es la CCR mayor será el beneficio aportado, y por tanto mayor el efecto de la QIPH posterior (77,140,141).

La hipertermia asociada a la quimioterapia intraperitoneal potencia el efecto terapéutico regional provocando un shock tóxico directo sobre las células tumorales, el cual favorece la penetración de los fármacos citotóxicos en los tejidos y promueve un incremento de la concentración de fármacos antineoplásicos en las superficies peritoneales con penetración de aproximadamente tres milímetros de profundidad.

Esto explica que el límite ideal establecido de residuo tumoral tras la cirugía sea igual o inferior a 2.5 mm (140).

Existe una clara evidencia científica del tratamiento combinado de citorreducción quirúrgica y quimiohipertermia en pacientes con CP de distintos orígenes:

- Pseudomixoma peritoneal:

Es una entidad infrecuente, caracterizada por la producción de ascitis mucinosa, originada en la mayoría de los casos a partir de neoplasias epiteliales de bajo grado, localizadas en el apéndice, aunque también se han descrito casos en colon u ovario. En la mayoría de los casos, el tumor crece y obstruye la luz del apéndice produciendo la perforación del mismo y la diseminación de células tumorales y mucina en la cavidad peritoneal. El tratamiento quirúrgico convencional se basa en la realización de citorreducciones quirúrgicas repetidas para aliviar la sintomatología compresiva secundaria a la producción de mucina por las células tumorales. La supervivencia con este tratamiento a 5 años es del 53 % con un porcentaje de recidivas superior al 95 % a los 10 años (142).

La supervivencia alcanzada con la combinación de la cirugía citorreductora y QIPH es del 72.6 % a los 5 años con una mortalidad perioperatoria del 4 % y una morbilidad del 40 %. La QIPH es más efectiva que la EPIC (143–145).

En este tipo de tumor se usa la Mitomicina C como quimioterápico a dosis de 35 mg / m² durante 60-90 minutos a temperatura de 42-43 °C. Otras opciones

utilizadas son: Oxaliplatino a 460 mg/m^2 durante 30 minutos a temperatura de 42-43 °C (143).

Tanto para la valoración preoperatoria como para el seguimiento de este tipo de tumor usamos el marcador CEA (Antígeno Carcinoembrionario) (146).

- CP de origen colorrectal:

Es una forma de progresión del cáncer colorrectal que puede afectar al 30-40 % de la población a lo largo de la progresión natural de la enfermedad, con una mediana de supervivencia menor a 6 meses sin tratamiento (147).

La curación de dicha situación con citorreducción y QIPH oscila en torno al 16 %, un porcentaje similar al obtenido tras la resección hepática de origen colorrectal. Los estudios fase III realizados por el grupo de Verwaal y cols. presentaron datos de supervivencia a 5 años que evidenciaban beneficios clínicos respecto a la cirugía paliativa o tratamiento quimioterápico sistémico (148,149).

Elias y cols. con el uso de Oxaliplatino intraperitoneal tras la cirugía radical describieron supervivencias de hasta 48.5% a 5 años con una supervivencia mediana de hasta 60.1 meses (150).

La mejora de la supervivencia de la CP de origen colorrectal depende de la extensión de la CP en el momento del tratamiento quirúrgico y la posibilidad de realización de la citorreducción completa (151).

Existen factores de buen y de mal pronóstico que son independientes del tipo de paciente.

Los factores de buen pronóstico son: la realización de una cirugía citorreductora completa (CC0-CC1), una extensión limitada de la CP con ICP menor o igual a 26, edad menor a 70 años, el uso de tratamiento quimioterápico adyuvante. Los factores de mal pronóstico son el tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, la afectación ganglionar mesentérica y retroperitoneal, la presencia de metástasis hepáticas y la diferenciación tumoral pobre valorada en el análisis histológico (152).

En los pacientes con alto riesgo de desarrollar CP tras la realización de una cirugía curativa por CCR, la posibilidad de desarrollar recurrencias es superior al 50 % tras una cirugía agresiva (153).

En estos pacientes está indicado un second look tras finalizar el tratamiento con quimioterapia sistémica adyuvante (un año después de la cirugía inicial) así como la realización de una CCR asociada a QIPH (153).

En los pacientes con CP resecable de origen colorrectal en los que se aplica este tipo de tratamiento se objetiva una mejora de la supervivencia con una mediana de 33 meses y una supervivencia a 5 años de 13-22% (154).

Bonastre y cols. realizaron un estudio comparativo de los costes de la aplicación de la QIPH por años de sobrevida del enfermo siendo el coste aceptable dada la severidad de la CP para la que no hay otro tratamiento efectivo. En este estudio se comparan favorablemente los resultados con otras patologías similares en gravedad como son el trasplante hepático, el tratamiento con imatinib en tumores del estroma gastrointestinal (GIST) o el trastuzumab para enfermos con cáncer de mama metastásico. Por todo ello se

considera que la QIPH es un tratamiento coste efectivo óptimo en enfermos seleccionados (155,156).

Como quimioterápicos se utilizan la Mitomicina C a dosis de 35 mg/m² durante 60-90 minutos a temperatura de 42-43 °C ó el Oxaliplatino a dosis de 460 mg/m² durante 30-60 minutos a temperatura de 42-43 °C.

- CP de origen ovárico

El cáncer de ovario es una enfermedad que permanece silente en su estadio inicial y durante mucho tiempo, y cuando provoca síntomas suele presentar un estadio tumoral avanzado.

Un estadio inicial, es decir la tumoración confinada en el ovario presenta una supervivencia del 90 % de las pacientes a 5 años, pero este estadio solo se encuentra en el 15 % de las enfermas con cáncer ovárico. Más del 50% de las pacientes con cáncer de ovario presentan al diagnóstico diseminación peritoneal o infiltración linfática (estadio III, FIGO) y el 13 % metástasis en órganos distantes (estadio IV, FIGO) en el momento del diagnóstico. Los estadios III y IV de FIGO presentan una supervivencia a 5 años inferiores al 50%. Además presentan recurrencias muy frecuentes, hasta en el 70 % de los casos en peritoneo.

A la hora de tratar el cáncer de ovario es muy importante la valoración del tamaño del residuo tumoral tras la primera cirugía. Se considera una cirugía como óptima si se ha eliminado de forma completa el volumen tumoral, (representado como CC-0 ó enfermedad residual no visible) ó enfermedad residual si se quedan restos de 0 - 2.5 mm de volumen tumoral tras la cirugía

(representado como CC-1). También es importante valorar la respuesta al tratamiento con platino, si el tumor es sensible al platino la recidiva aparecerá 6 meses después de la respuesta al tratamiento y si es resistente aparecerá antes de finalizar los 6 meses del tratamiento.

Un estudio clínico randomizado que usaba pacientes en estadio avanzado IIIC-IV FIGO del European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) demostró que existían tasas similares de supervivencia global en pacientes tratadas con quimioterapia neoadyuvante y cirugía citorreductora y las pacientes tratadas con cirugía citorreductora sin tratamiento neoadyuvante. Algunos autores prefieren asociar la quimioterapia neoadyuvante a pacientes con comorbilidades médicas asociadas y/o posibilidad de una cirugía citorreductora incompleta por alto volumen tumoral y otros autores recomiendan su administración en pacientes con metástasis tumorales mayores de 5 cms, ya que facilita una citorreducción óptima y disminuye la morbilidad de la cirugía (157).

La aplicación de quimioterapia intraperitoneal aumenta la concentración del fármaco en el tejido tumoral de forma directa ocasionando por tanto una menor toxicidad sistémica que la que produce la quimioterapia intravenosa por una menor difusión al torrente sanguíneo (158).

En el tratamiento del carcinoma de ovario en estadios avanzados es imprescindible el uso de cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal (159). El Gynecologic Oncology Group (GOG) demostró una mayor supervivencia en las pacientes tratadas con cirugía citorreductora, quimioterapia intraperitoneal y quimioterapia intravenosa frente a los tratados

con cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal siendo la supervivencia de 65.6 versus a 49.7 meses respectivamente con una reducción en la tasa de mortalidad del 21.6 %.

La administración de QIPH se realiza tras la cirugía citorreductora, provocando con el calor (41-43°C) una potenciación de la acción del quimioterápico. Esto se traduce en un incremento de su citotoxicidad ante las células tumorales, lo cual da lugar a un incremento de la apoptosis. Este tratamiento puede administrarse tras la primera cirugía citorreductora (CCR primaria), tras la neoadyuvancia (CCR de intervalo) o tras la recidiva de la enfermedad (CCR secundaria) (160).

Spiliotis y cols. publican en 2014 un estudio randomizado y controlado comparando pacientes con cáncer epitelial de ovario en estadio avanzado (IIIC y IV) tratadas con CCR y QT sistémica con recidiva peritoneal. Estas pacientes se randomizan en dos grupos, uno de pacientes que trataron con CCR + QIPH y otro en el cual fueron tratadas con CCR + QT intravenosa, siendo la supervivencia media del primer grupo de 26.7 meses frente a 13.4 meses del segundo ($p < 0.0006$). Presentaron una tasa de supervivencia a 3 años del 75 % en el primer grupo vs 18 % en el segundo ($p < 0.01$). Este estudio concluye que la CCR asociada a tratamiento con QIPH aporta mayor supervivencia respecto a la CCR aislada en la recidiva del cáncer epitelial de ovario (161).

Huo y cols. realizaron un metaanálisis en 2015 sobre el tratamiento de QIPH y CCR en el cáncer epitelial de ovario primario y/o recurrente mostrando que la QIPH asociada a CCR y QT sistémica tiene una tasa de supervivencia mayor y un beneficio tras 8 años mayor que la opción de realizar una CCR aislada. Las tasas

de morbimortalidad son similares en los diferentes grupos de tratamiento (162).

En este tipo de tumor se usa como quimioterápico el Paclitaxel a dosis de 175 mg/m² durante 60 minutos a temperatura de 42-43 °C.

Antes del inicio del tratamiento quimioterápico se premedica a los pacientes, de 30-60 minutos previo a la QIPH, con corticosteroides, antihistamínicos y antagonistas H₂.

- Mesotelioma peritoneal maligno

Es un tumor primario que deriva de la serosaperitoneal, agresivo y poco común. No suele presentar afectación adenopática pero en el caso de presentarla, se suele asociar a mal pronóstico (163).

En las mujeres suele confundirse con una neoplasia de ovario. Suele estar asociado a la exposición al asbesto y por tanto se considera como una enfermedad laboral de países industrializados.

El tratamiento con cirugía citorreductora asociada a QIPH, normalmente usando Mitomicina C o Cisplatino (a dosis de 250 mg/m² durante 60-90 minutos a temperatura de 42-43 °C) ha mejorado la supervivencia a largo plazo con una mediana de supervivencia global de 34.2-92 meses.

Este tipo de tratamiento ha conseguido una supervivencia a 5 años de entre el 40-50 % en pacientes seleccionados (164). Aunque es importante reseñar que este tipo de tumores asocia una mortalidad de hasta el 8 % y complicaciones mayores (médicas o quirúrgicas) que oscilan entre el 23 y 54 % (165).

- CP en Cáncer gástrico avanzado

El tratamiento con quimioterapia sistémica para el cáncer gástrico es poco efectivo. Estos pacientes presentan un elevado riesgo de siembra peritoneal de células tumorales y tienden con frecuencia a desarrollar carcinomatosis peritoneal.

Encontramos carcinomatosis peritoneal en torno al 5-20 % de los pacientes con cáncer gástrico que van a ser sometidos a tratamiento quirúrgico con intención curativa.

A pesar de realizar una cirugía inicial óptima, más del 30 % de los pacientes con cáncer gástrico desarrollaran una recidiva (locorregional, peritoneal o sistémica) en los dos primeros años. Presentando tras la recidiva una media de supervivencia en torno a los 6 meses (166,167).

Ante esta situación se plantea el uso de tratamiento con cirugía citorreductora asociada a QIPH como beneficio en términos de supervivencia, con una morbilidad y mortalidad aceptable (21.5% y 4.8% respectivamente) (160).

En el cáncer gástrico localmente avanzado (infiltración de la serosa y afectación linfática) el uso de cirugía y QIPH ha demostrado incrementar de forma significativa la supervivencia y disminuir el porcentaje de recurrencia peritoneal en relación con el grupo de control (129,168).

En este tipo de cáncer se usa como quimioterápico el Paclitaxel a dosis de 175 mg/m² durante 60 minutos a temperatura de 42-43 °C ó la Mitomicina C a dosis de 35 mg /m² durante 60-90 minutos a temperatura de 42-43 °C.

Actualmente existen ensayos que estudian el uso de QIPH como tratamiento para la disminución o erradicación de las recidivas locales y/o metástasis peritoneales (77), como son el ensayo COLOPEC en Países bajos (169), el estudio PROMENADE en Italia (170) y el estudio GASTRICHIP en Francia.

1.2. ACCESO LAPAROSCÓPICO

La laparoscopia proviene de la raíz griega *lápara* que significa abdomen y *skopos* que significa observar, por tanto de la combinación de ambos surge la palabra laparoscopia que significa ver dentro del abdomen (171). El desarrollo de esta técnica se inició en 1805 por Philip Bozzini quien inventó el primer endoscopio, un instrumento que permitía dirigir la luz al interior del cuerpo, obteniendo imágenes a través de la proyección y amplificación por medio de lentes y espejos, al cual llamó “Lichtleiter”. Sin embargo su invento se consideró una curiosidad y nunca se utilizó en pacientes vivos (172). En 1853, el urólogo francés Antoine Jean Desormaux, perfeccionó y utilizó por primera vez en humanos el “Lichtleiter” de Bozzini llamándolo endoscopio y siendo utilizado como cistoscopio. La fuente de luz consistía en una lámpara que hacía arder una mezcla de alcohol y un solvente, lo cual provocaba complicaciones como quemaduras de la fuente de luz (173). Sin embargo, posteriormente George Kelling, en Berlín, inició la utilización de un insuflador de aire, que filtraba por medio de algodones, con el fin de distender al cavidad abdominal para así detener sangrados por medio del neumoperitoneo, lo que más tarde fue utilizado para lograr una mejor visión durante estos procedimientos. Prosiguió el desarrollo de

su idea para realizar una laparoscopia, con el objetivo de tratar los sangrados intraperitoneales que producían una alta mortalidad en la vía laparotómica. Fue en 1901 cuando realizó su primera laparoscopia en un perro vivo en el 73º Congreso de la Conferencia de Médicos Naturalistas Científicos de Hamburgo (174).

Inicialmente fue una técnica muy utilizada en la patología urológica y ginecológica como estudio diagnóstico y toma de biopsias, sin embargo la cirugía laparoscópica en el campo abdominal se inició a partir de 1987, cuando los franceses Mouret y Dubois publicaron los primeros casos de colecistectomía laparoscópica (175). Produciéndose posteriormente la evolución de la técnica laparoscópica tal y como hoy en día se conoce.

La laparoscopia es un método usado en la actualidad para el tratamiento de la ascitis maligna secundaria a CP, pero también podemos utilizarla como técnica para el diagnóstico, la estadificación y la valoración de la evolución de la CP (77).

Las técnicas de imagen prequirúrgicas como la TC, no detectan CP en el 9 % y con el uso del PET/TC no se detectan el 17 % de los casos de CP, además de no proporcionar diagnóstico histológico de las masas tumorales ni objetivar en muchos casos el alcance de las lesiones tumorales ni su localización (77).

Algunos estudios sugieren que la laparoscopia es útil para el diagnóstico del grado de metástasis peritoneales en tumores como cáncer colorrectal, mesotelioma y cáncer apendicular (176–178).

En el ensayo multicéntrico OLYMPIA-MITO 13, se precisó que el grado de precisión diagnóstica de la CP de origen ovárica por laparoscopia es del 80 % (179).

Aunque autores como Valle y cols. indicaron que la estadificación laparoscópica subestima en torno a un 1.42 % el diagnóstico de la CP (180). Se han realizado intentos para aumentar la precisión de la laparoscopia de estadificación usando para ello la fluorescencia, que según algunos autores es un recurso viable y efectivo, que aporta una sensibilidad del 94 % y especificidad del 100 % en el diagnóstico de nódulos tumorales, así como una sensibilidad del 75 % y especificidad del 50 % en el diagnóstico de lesiones planas (181,182).

La realización de la cirugía citorreductora asociada a QIPH por vía laparoscópica se desarrolló primeramente en animales de experimentación y posteriormente en pacientes seleccionados con metástasis peritoneales de diversas etiologías. El uso de QIPH por vía laparoscópica puede proporcionar ventajas farmacocinéticas en cuanto al quimioterápico así como la ventaja de realizar una cirugía mínimamente invasiva (183).

Algunos estudios afirman que el aumento de la presión intraabdominal usada para la realización de la laparoscopia parece mejorar la penetración del fármaco quimioterápico en el foco tumoral. Gesson y cols. compararon en un estudio, el uso de QIPH laparoscópico con QIPH abierta sin realización en ninguno de los grupos de cirugía citorreductora, observando una mayor penetración del fármaco en el grupo laparoscópico, lo cual atribuyen al aumento de presión intraabdominal (94). Solass y cols. describieron una mayor penetración del QT durante la realización de PIPAC. Para

la aplicación de dicho sistema QT se requiere la creación de un neumoperitoneo terapéutico (184). Facy y cols. demostraron también un aumento de la penetración del quimioterápico Oxaliplatino en un modelo porcino al variar las condiciones térmicas y de presión, describiendo una mayor penetración a temperaturas de 42 °C y con hiperpresión intraabdominal: 25 cm H₂O (41).

El uso de CCR asociada a QIPH laparoscópico ha demostrado que puede ser beneficioso, a la par que eficaz y seguro en paciente con ICP menor a 10, demostrado en el TC o durante la laparoscopia. Se ha demostrado que el uso de laparoscopia exploradora en las recidivas peritoneales aporta beneficios en cuanto a un menor tiempo quirúrgico, menor pérdida hemática y menor estancia hospitalaria que la cirugía abierta (96,102,106).

Algunos autores indican que la CCR asociada a la QIPH laparoscópica es una técnica bien tolerada por los pacientes, que demuestra ausencia de enfermedad peritoneal tras el proceso, aunque se requieren más estudios de seguimiento (185).

1.3. MODELOS EXPERIMENTALES DE LA QUIMIOHIPERTERMIA INTRAABDOMINAL

La experimentación en animales data de tiempos ancestrales, ya encontramos escritos griegos en el siglo II A.C. que hacen referencia a ellos. A lo largo de la historia se han seguido usando los animales para la investigación biomédica como preámbulo a la aplicación en humanos.

Gracias a la aplicación y desarrollo de técnicas en ingeniería molecular y biología se ha podido reproducir enfermedades en modelos animales de laboratorio, pudiendo estudiar no solo el comportamiento de la enfermedad sino modificar y mejorar modalidades diagnósticas y terapéuticas.

1.3.1. MODELO ANIMAL

Para la experimentación animal se pueden usar diferentes especies dependiendo del tipo de estudio diseñado, las características a evaluar, el tipo de patología a estudiar, los métodos diagnósticos o terapéuticos a estudio,... Los ratones son, sin duda, la especie animal más usada para los estudios aunque también se usan ratas, cobayas, conejos, cerdos, perros, primates, aves, anfibios y peces.

No cabe duda que existen especies de manejo más fácil en cuanto a reproducción, bajo coste de mantenimiento, fácil manejo quirúrgico....

Sin embargo hemos de destacar la similitud anatómica y fisiológica del cerdo (*sus scrofa domesticus*) con el humano, lo cual nos hace que sea un animal de experimentación a tener en cuenta sobre todo a la hora de realizar procesos quirúrgicos que se adecuen en cuanto a tamaño, a lo que podríamos encontrar en la raza humana.

Los estudios oncológicos utilizan generalmente ratones, aunque es importante reseñar que su pequeño tamaño, en ocasiones, puede resultar una desventaja para la realización de la experimentación con quimiohipertermia (186–188).

En los estudios de experimentación con quimiohipertermia se suelen utilizar ratas, pues se consideran adecuadas para la realización de estudios acerca de la farmacocinética del crecimiento tumoral, la supervivencia tras este tipo de tratamiento e incluso para la valoración de diferentes procesos quirúrgicos. En 2003, Zeamari, comparó, en un estudio que usaba la rata como modelo de experimentación, los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos del cisplatino en quimiohipertermia intraperitoneal y normotermia intraperitoneal (189).

Posteriormente Bendavid y cols. en 2005, estudiaron el perfil farmacocinético del Raltitrexed en un modelo en ratas usando QIPH con técnica cerrada a diferentes temperaturas de perfusión (37°, 40° y 43°) y dosis (2, 4 y 8 mg/m²) durante 25 minutos.

En este trabajo se estudió la concentración de dicho QT en el líquido peritoneal, portal y en suero, objetivándose que la temperatura de perfusión no afectaba significativamente en la concentración del QT en ninguna de las muestras, pero, sin embargo, el incremento de temperatura aumentaba la absorción intracelular de dicho QT sin producir aumento de la toxicidad sistémica (190).

Otros autores, como Ferron y cols. estudiaron en un modelo porcino el tratamiento de un pequeño volumen tumoral realizando en ellos la CCR (peritonectomías completas) asociada a una simulación de QIPH (solución hipertérmica sin usar fármaco quimioterápico) de forma laparoscópica. En este estudio, tras la realización de las peritonectomías se administraba una solución hipertérmica que contenía azul de metileno, con el objetivo de poder valorar la difusión de la solución administrada. Se usaron cuatro trócares para la colocación de los catéteres de entrada y salida de la solución con QIPH y se realizó una minilaparotomía adicional usando un Lap Puerto Disc (Ethicon Endo Surgery) que permitía la manipulación de las vísceras al mismo tiempo que se evitaba el riesgo de exposición al citostático. Según dicho estudio se mantuvieron temperaturas homogéneas durante el proceso y una adecuada distribución de la solución (valorada con el azul de metileno) (191).

Gesson-Paute y cols. compararon la farmacocinética del Oxaliplatino en un estudio experimental en cerdos, obteniendo datos favorables sobre la mayor absorción del agente quimioterápico y la obtención de una temperatura óptima más rápida con la técnica laparoscópica frente a la abierta (94).

Ortega-Deballon y cols. en 2010, publicaron un estudio realizado en un modelo porcino, en el cual se comparó la técnica abierta y cerrada para la administración de QIPH con Oxaliplatino como fármaco quimioterápico. La finalidad del estudio consistió en valorar la concentración sanguínea tanto a nivel sanguíneo como a nivel tisular de dicho agente, además de la homogeneidad de la temperatura (192).

Fancy y cols. también publicaron una experimentación realizada sobre un modelo porcino, en la cual reproducían un modelo quirúrgico con aplicación de QIPH usando una técnica abierta. Para esta experimentación se usó un cilindro de látex situado en la proximidad de la laparotomía que actuaba como un sello de agua, con la intención de mantener una presión intraabdominal elevada de 25 cm H₂O. Además, se comparó la aplicación del Oxaliplatino en condiciones de normotermia o hipertermia a 42 °C. Las conclusiones de este estudio indicaban que el aumento de la presión intraabdominal junto al efecto de la hipertermia permitía una mayor concentración del fármaco sobre todo al combinar ambos (41).

Sánchez y cols. realizaron en un modelo porcino un estudio experimental utilizando la técnica cerrada con recirculación de CO₂ para la realización de QIPH. Para ello se realizó el estudio sobre dos grupos: uno usando la técnica cerrada con recirculación y el otro usando la técnica abierta. Se demostró no solo la eficacia del tratamiento usando la técnica cerrada con recirculación frente a la técnica abierta, si no la superioridad en cuanto a la distribución homogénea tanto del fármaco como de la hipertermia en la cavidad abdominal (33). Posteriormente dicho estudio

experimental fue aplicado a pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario (85).

Otros autores se interesaron en los efectos producidos por los inmunosupresores como el Sirolimus y la QIPH con Mitomicina C sobre las anastomosis intestinales. Para ello desarrollaron un estudio sobre animales de experimentación, tipo porcino en los cuales se diferenciaron 4 grupos, uno tratado con Sirolimus oral, otro tratado con QIPH, otro grupo en el cual se administró una combinación de los dos tratamientos comentados previamente, y el cuarto se trataba del grupo control en el cual no se administró ningún tratamiento medicamentoso. En los 4 grupos se efectuaron anastomosis manuales de intestino delgado y de colon. Postmortem se evaluó la presión de estallido de la anastomosis siendo similar en todos los grupos, así como tampoco se objetivaron diferencias en cuanto a la morfometría ni inmunohistoquímica (193).

La Tabla 5 muestra los diferentes artículos publicados en referencia al estudio de modelo animal porcino en QIPH.

Tabla 5. Publicaciones de estudios experimentales que utilizaron QIPH en modelo porcino

Autor	Agente quimioterápico	Duración QIPH	Temperatura QIPH	CCR
Ferron (191)	Suero salino + azul de metileno	30 min	43 °C	Sí
Gesson-Paute (94)	Oxaliplatino en Dextrosa 5%	30 min	41-43 °C	No
Wagner (193)	Mitomicina C en suero salino	60 min	43 °C	No
Ortega-Deballon (194)	No	60 min	42-43 °C	No
Ortega-Deballon (192)	Mitomicina C en Suero salino 0.9%	30 min	42-43 °C	Sí
Facy O (41)	Oxaliplatino en Dextrosa 5%	30 min	38 °C, 42 °C	No
Sánchez (33)	Paclitaxel en solución de diálisis peritoneal	60 min	42 °C	Sí

Encontramos en la Literatura Médica otro tipo de experimentaciones en las cuales se evaluaron tratamientos con QIPH usando diferentes fármacos sobre modelos murinos. Dichos estudios se muestran en la Tabla 6:

Tabla 6. Estudios de QIPH en modelo murino

Autor	QT	Duración	Temperatura	Modelo
Jacquet (195)	Doxorrubicina	60 minutos	36.4 °C → 42.5°C	Murino
Pestieau (196)	Gemcitabina	90 minutos	34.5-37 °C → 40.5-42.5°C	Murino
Pestieau (197)	Oxaliplatino	90 minutos	35-37 °C → 40-42 °C	Murino
Zeamari (189)	Cisplatino	90 minutos	37 °C → 40 °C	Murino
Glehen (198)	Melfalán	90 minutos	32,5-34,5°C → 41,5-42,5°C	Murino
Bendavid (190)	Raltitrexed	25 minutos	37 °C → 40-43 °C	Murino
Bouquet (199)	Taxol	45 minutos	37 °C → 41 °C	Murino
Piché (200)	Oxaliplatino	25 minutos	37 °C → 40-43 °C	Murino
Klaver (201)	Mitomicina C	90 minutos	37 °C → 41 °C	Murino
Muenyi (186)	Cisplatino	60 minutos	37 °C → 43 °C	Murino
Lehmann (187)	MMC	60 minutos	37 °C → 40 °C	Murino
Graziosi (188)	MMC + Cisplatino	50 minutos	40 °C	Murino

1.3.2. MODELO DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

A día de hoy no se ha demostrado la superioridad en cuanto al tratamiento de QIPH en cirugía abierta sobre la cerrada ni viceversa (202).

No existe consenso sobre el mejor fármaco a utilizar durante la QIPH. Cada grupo de trabajo utiliza un tipo de fármaco en función de diferentes parámetros, al igual que distintas soluciones transportadoras, temperatura y duración del proceso (Tabla 7).

Tabla 7. Datos de fármacos quimioterápicos según el tipo tumoral

Autor	Tumor	Quimioterápico utilizado	Temperatura	Duración
Rufian (203)	Cáncer de ovario	Paclitaxel 60 mg/m ²	41-43 °C	60 min
Fagotti (204)	Cáncer de ovario	Oxaliplatino 460 mg/m ²	42 °C	90 min
Elias (71)	Cáncer colorrectal	Oxaliplatin 460 mg/m ²	43 °C	30 min
Canbay (146)	Pseudomixoma peritoneal	Mitomicina C 20 mg/m ²	43 °C	60 min
Glehen (205)	Cáncer gástrico	Mitomicina 30-50 mg/m ² // Oxaliplatino 360-460 mg/m ²	40-43 °C	30-120 min
Van der Kaaij (206)	Cáncer gástrico	Oxaliplatino + Docetaxel	41-42 °C oxaliplatino, 37 °C docetaxel	30 min oxaliplatino, 90 min docetaxel

Nuestro grupo considera el uso de QIPH con el fármaco Paclitaxel con dosis de 175mg/m² durante 60 min usando los accesos laparoscópicos para la colocación de catéteres de entrada y salida. Para identificar el área de superficie corporal, usamos la fórmula:

$$BSA (m^2): 0.121BW^{0.725}$$

Y tras 60 minutos, realizamos control visual de posibles daños viscerales o vasculares de forma laparoscópica.

1.3.3. MODELO ANIMAL DE CIRUGÍA CITORREDUCTORA ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA LAPAROSCÓPICA

No encontramos en la Literatura Médica ninguna publicación en modelos animales con experimentación en cuanto a procesos de CCR asociado a QIPH laparoscópico.

Nuestro grupo consideró que la cirugía citorreductora junto a la asociación del tratamiento QIPH podría ser realizada de forma laparoscópica cumpliendo los mismos requisitos y con la misma seguridad que el tratamiento realizado de forma abierta o cerrada. Por ello nos planteamos la realización de dicho estudio.

1. 4. MANEJO ANESTÉSICO

La carcinomatosis peritoneal tiene como tratamiento quirúrgico la realización de peritonectomías o resecciones viscerales complejas (cirugía citorreductora) asociada a la administración de un tratamiento quimioterápico con hipertermia. Por ello, en este tipo de intervenciones el manejo anestésico deberá adaptarse a las alteraciones derivadas de estas amplias resecciones quirúrgicas así como al uso de QT intraperitoneales a altas temperaturas.

1.4.1. CIRUGÍA CONVENCIONAL LAPAROSCÓPICA

Es importante tener en cuenta que la técnica laparoscópica produce alteraciones que deben ser tenidas en cuenta para el manejo laparoscópico. El neumoperitoneo producido con la infusión de CO₂ (para obtener una cavidad virtual en la cual desarrollar el trabajo laparoscópico) supone un aumento de la hipercapnia sistémica en el paciente (por la absorción sistémica de dicho gas). Enumeramos las alteraciones provocadas por el neumoperitoneo para el desarrollo de dicha técnica (207):

- ✓ Alteraciones ventilatorias: el uso de la laparoscopia provoca el ascenso del diafragma, lo cual reduce los volúmenes pulmonares (disminuye la capacidad residual funcional y la complianza) y aumenta la resistencia

vascular periférica, además altera la relación ventilación-perfusión con riesgo de producir atelectasia en el pulmón izquierdo. También se produce un aumento de la presión venosa central, secundario al aumento de presión intraabdominal y a la absorción de CO₂ en cavidad peritoneal.

- ✓ Alteraciones cardiovasculares: el neumoperitoneo produce un aumento de la resistencia vascular periférica, proporcional al aumento de la presión intraabdominal. Pueden, por tanto, producirse arritmias cardíacas secundarias a la acidosis respiratoria, el reflejo simpático, la hipoxia y la estimulación vagal.
- ✓ Alteraciones renales: el incremento de la resistencia vascular renal, produce una reducción en el gradiente de filtración glomerular y en la disminución del gasto cardíaco. También se produce acidosis láctica, probablemente por la disminución del gasto cardíaco y por la dificultad en el aclaramiento hepático.
- ✓ Alteraciones gástricas: el incremento de la presión intraabdominal predispone al reflujo pasivo del contenido gástrico, por ello será importante asegurar la vía aérea con la colocación de un tubo endotraqueal.

Durante la realización de esta técnica la posición del paciente también produce cambios en la función pulmonar. La posición en decúbito supino mejora la perfusión de los lóbulos pulmonares dorsales y disminuye la de los ventrales que estarán bien ventilados pero no perfundidos. La posición de Trendelenburg aumenta estos cambios

(induce un incremento de la presión intratorácica). Cuando utilizamos la posición de Trendelenburg invertida, se suele producir una mejora de la función pulmonar. En cuanto a la alteración cardiovascular, la gravedad también influye. Así pues la posición de Trendelenburg favorece el retorno venoso y mejora el gasto cardíaco aunque puede producir congestión venosa en cabeza y cuello, y por tanto, comprometer la perfusión cerebral (207).

La temperatura del paciente sometido a cirugías laparoscópicas disminuye por diversas causas, pero sobre todo por la entrada del CO₂ a 21 °C. Esta alteración prolonga el tiempo de actuación de algunos fármacos, por lo que deberá ser tenido en cuenta (207). En el caso de la QIPH se producirá un aumento de temperatura en la cavidad abdominal lo cual puede provocar un hipermetabolismo de los fármacos utilizados durante el proceso anestésico.

2. HIPÓTESIS

El uso de acceso laparoscópico para la realización de cirugía citorreductora en carcinomatosis peritoneal junto a QIPH con técnica cerrada y recirculación de fluidos con CO₂ puede ser posible y seguro, con idéntica eficacia a los métodos habituales, existiendo un control hemodinámico, de distribución del fármaco y homogeneización de temperatura, similar a la realización de cirugía abierta y QIPH con técnica cerrada, y cirugía abierta y QIPH con técnica abierta.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVOS PRIMARIOS

- Control de la efectividad de la distribución del fármaco en la cavidad peritoneal, en el grupo con acceso laparoscópico para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó técnica convencional o abierta para la CCR y posterior aplicación de QIPH cerrada con agitación manual (G2).
- Control de la efectividad de la distribución del fármaco en la cavidad peritoneal, en el grupo con acceso laparoscópico para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó técnica clásica de CCR abierta asociada a QIPH abierta (G3).
- Control de la efectividad de la penetración del fármaco en el tejido peritoneal (diafragma derecho, izquierdo y pélvico), en el grupo con acceso laparoscópico para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó técnica convencional o abierta para la CCR y posterior aplicación de QIPH cerrada con agitación manual (G2).
- Control de la efectividad de la penetración del fármaco en el tejido peritoneal (diafragma derecho, izquierdo y pélvico), en el grupo con acceso laparoscópico

para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó técnica clásica de CCR abierta asociada a QIPH abierta (G3).

- Control de la efectividad en la homogeneización térmica en cavidad abdominal, en el grupo con acceso laparoscópico para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó técnica convencional o abierta para la CCR y posterior aplicación de QIPH cerrada con agitación manual (G2), y el grupo en el cual se realizó técnica clásica de CCR abierta asociada a QIPH abierta (G3).
- Control de la seguridad mediante el análisis del fármaco en el plasma, del grupo con acceso laparoscópico para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó técnica convencional o abierta para la CCR y posterior aplicación de QIPH cerrada con agitación manual (G2).
- Control de la seguridad mediante el análisis del fármaco en el plasma, del grupo con acceso laparoscópico para la realización de la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1), respecto al grupo en el cual se realizó clásica de CCR abierta asociada a QIPH abierta (G3).

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Análisis bioquímico, gasométrico y hemodinámico en las muestras obtenidas tras la realización de QIPH mediante las tres técnicas.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. 1. MODELO EXPERIMENTAL

La fase experimental de este proyecto se realizó en el Hospital General Universitario de Ciudad Real, en un aula acondicionada y acreditada como quirófano de experimentación animal. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético Experimental del Hospital General Universitario de Ciudad Real (HGUCR), basado en las específicas normas de protección de animales para la experimentación vigentes actualmente, teniendo especialmente en cuenta el principio de las 3 “Rs”: Reemplazo (evitar o promover el reemplazo del uso de animales), Refinamiento (minimizar dolor o angustia y mejorar bienestar animal) y Reducción (del uso de animales) para la planificación de la experimentación. En estas instalaciones contamos con una sala debidamente equipada para la sedación e intubación, provista de material médico, sistemas de monitorización anestésica y material quirúrgico necesario para la realización de procesos laparoscópicos e hipertermia intraabdominal.

Toda esta fase fue desarrollada por personal cualificado y acreditado para el mismo, formado por un equipo médico constituido por tres cirujanos generales y dos anestesiólogos y un equipo de enfermería formado para la realización de los procedimientos que constan en el protocolo del experimento.

El proyecto se llevó a cabo usando un modelo porcino. Esta selección se debe a la similitud anatómica (tanto de las vísceras y estructuras vasculares torácicas como abdominales) que muestra dicha especie con la humana, además de la gran cavidad

abdominal que presentan, y que por tanto facilita tanto la actividad quirúrgica abierta como laparoscópica.

Se utilizaron para la experimentación 15 cerdos de raza mini-pigs (Figura 4) con pesos comprendidos entre 35-40 kilogramos (kg). De forma aleatoria se incluyeron en tres grupos diferentes: el grupo 1 (G1) formado por cinco cerdos que fueron intervenidos por acceso laparoscópico para la CCR y posterior aplicación de QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂; el grupo 2 (G2) formado por cinco cerdos que fueron intervenidos por la técnica convencional o abierta para la CCR y posterior aplicación de QIPH cerrada con agitación manual; y un grupo control (G3) formado igualmente por cinco cerdos en los cuales se utilizó la técnica clásica de CCR abierta asociada a QIPH abierta. En todos estos animales se realizó la misma inducción anestésica y el mismo proceso quirúrgico.



Figura 4. Cerdo adulto raza Mini Pig

4.2. MONITORIZACIÓN Y MANEJO ANESTÉSICO

En la fase preanéstica se emplearon los siguientes fármacos: ketamina (0.2 ml/kg) intramuscular (im) y midazolam (0.4 mg/kg) subcutáneo (sc) con el fin de sedar al animal y poder colocarlo en la mesa de quirófano.

La monitorización básica se llevó a cabo utilizando electrocardiograma (colocando para ello los electrodos en la región cardiotorácica), pulsioxímetro (colocando para ello un oxímetro en la oreja del animal) y manguito pediátrico para la obtención de la presión arterial (PA) mediante su colocación en una extremidad inferior del cerdo. Además, colocamos un termómetro esofágico para controlar la temperatura central durante la experimentación.



Figura 5. Proceso de intubación

Previo a la intubación orotraqueal se realizó la preoxigenación. Posteriormente se administró anestesia local con un aerosol de xilocaína en orofarínge y posterior introducción del tubo endotraqueal de 6-7 mm de diámetro (Figura 5).

Una vez intubado se procedió a la canulación de vía venosa periférica en la parte dorsal de la oreja (20/22 G), a través de la cual se administró atropina (0.01 mg/kg IV) con el objetivo de evitar una posible bradicardia durante la laringoscopia. Se colocó una manta térmica sobre los animales para evitar la hipotermia durante la inducción anestésica. Tras la intubación fueron conectados a ventilación mecánica (Themel, 8 ml / kg, 14 rpm, PEEP 5, FiO₂ 0.8).

El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano (2.5 %) y otros fármacos, como propofol (50 - 150 mg/kg/min), remifentanilo (0.05 - 2 mg/kg/min) y bromuro de rocuronio (0.3 - 0.6 mg/kg/min). Se usaron las mismas dosis que usamos en los humanos, adaptando la dosis de forma proporcional al peso en kg del modelo porcino. Se utilizó como medicación prequirúrgica, la profilaxis antibiótica con cefazolina a dosis única. La fluidoterapia administrada durante el procedimiento experimental fue Ringer Lactato a dosis de 100 ml/hora.

Una vez anestesiado se procedió a la canalización de la vena yugular externa mediante disección quirúrgica dónde se colocó una vía central con 3-5 luces (Figura 6). Una de las luces se usó para la medición de la PVC, otra para la termodilución, otra para la colocación de la sonda que nos permitirá conocer la saturación venosa mixta y

otra para la administración de los fármacos inotrópicos y / o vasoconstrictores en caso de ser necesario.

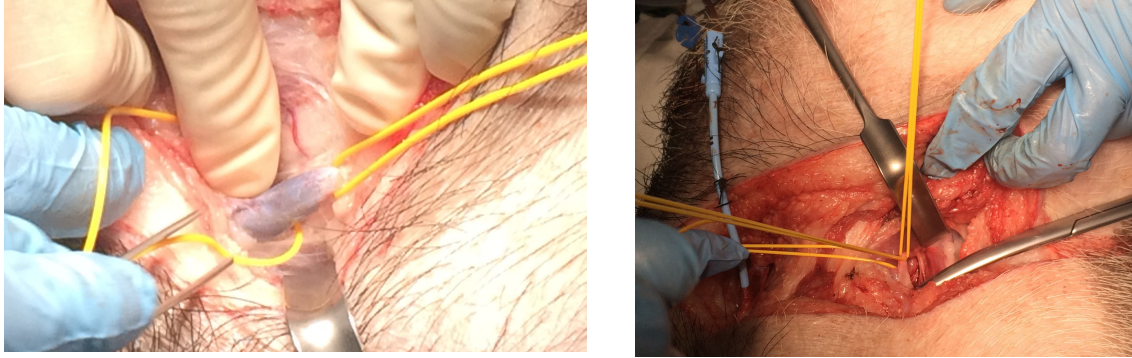


Figura 6. Canulación de Vía Venosa Central

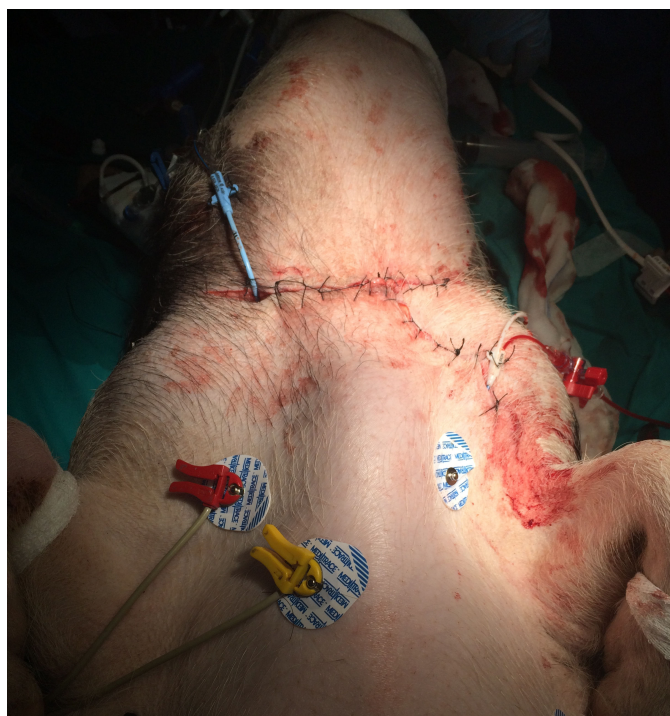


Figura 7. Vía venosa central y vía arterial colocadas.
Monitorización en el modelo porcino

Tras la canalización de la vía venosa central, se efectuó el mismo proceso en el sistema arterial, introduciéndolo a través de la arteria carótida (Figura 7), el cual nos permitió realizar una monitorización invasiva utilizando para ello el catéter PiCCO2™ (PiCCO® catheter, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany) que nos proporcionó información de la presión sanguínea de forma continua (Figura 8). Estos sistemas nos permitieron analizar los valores de la onda del pulso tras la realización de las termodiluciones.



Figura 8. Monitorización durante la realización del procedimiento

4.3. DETERMINACIONES GASOMÉTRICAS Y HEMODINÁMICAS

Las determinaciones tanto bioquímicas como gasométricas en sangre arterial y venosa se realizaron en las diferentes etapas:

1. Al inicio de la cirugía laparotómica / laparoscópica (T1)
2. Durante la cirugía laparotómica / laparoscópica (T2)
3. Tras la cirugía laparotómica / laparoscópica e inicio de la QIPH (T3)
4. En la mitad de la realización de la QIPH (T4)
5. Al finalizar la QIPH (T5)

Se recopilaron parámetros hemodinámicos: FC, FR, Saturación de O₂, Presión Arterial, Índice cardíaco (IC), Variación Global del Final de la Diástole (GEDV), Fracción de Eyección Global (GEF), Variación de Volumen de Eyección (SVV), Índice Volumen Sanguíneo Intratorácico (ITBI), Agua Extravascular Pulmonar Indexada (ELWI), Presión Venosa Central (PVC), Índice de Volumen Sistólico (SVI), Índice Volumen Global al Final de la Diástole (GEDI), Índice de Resistencia Vascular Sistémica (RVSI, 1200), Índice de Permeabilidad Vascular Pulmonar (IPVP), Variación Presión Pulso (VPP), Contractilidad Ventrículo Izquierdo Indexado (DPMAX), Índice Potencia Cardíaca (CPI), Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD), Presión Arterial Media (PAM). También se recopilaron parámetros gasométricos: pH arterial y venoso, presión CO₂

(pCO₂) arterial y venoso, presión O₂ (pO₂) arterial y venoso, Sodio (Na⁺) arterial y venoso, cloro (Cl⁻) arterial y venoso, potasio (K⁺) arterial y venoso, calcio (Ca⁺²) arterial y venoso, glucosa arterial y venosa, lactato (Lac) arterial y venoso, exceso de bases (EB) arterial y venoso, bicarbonato (HCO₃⁻) arterial y venoso, Hemoglobina (Hb) arterial y venoso, hematocrito (Hto) arterial y venoso y saturación de O₂. Se identificaron valores de temperatura en todas las etapas.

El sistema de termodilución PiCCO[®] (catéter PiCCO[®], Pulsion Medical Systems, Munich, Alemania) fue utilizado para la obtención de los valores hemodinámicos en los diferentes tiempos, incluyendo: Índice Cardíaco (IC, 3-5 l/min /M₂), Volumen de Sangre Diastólica (GEDV (680-800 ml/m₂), Variación del Volumen Sistémico (SVV ≤ 10%), Volumen Intratorácico (ITBI, 850-1000 ml/m₂), Índice de Agua Extravascular Pulmonar (ELWI, 3.0-7.0 ml/kg), Resistencia Vascular Sistémica (RVS, 1500-1700 dina.seg.cm), Frecuencia Cardíaca (FC, 60-100 lpm) y Presión Arterial Sistólica (PAS, 100-140 mmHg).

4.4. PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO: CITORREDUCCIÓN ASOCIADA A QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

Los animales se colocaron para el procedimiento quirúrgico en decúbito supino, con las extremidades fijadas con vendas elásticas a la mesa quirúrgica (Figura 9). Previa asepsia con clorhexidina al 2 %, se procedió a la iniciación del procedimiento según el grupo al cual perteneciesen tras la aleatorización.



Figura 9. Modelo porcino colocado para el inicio de la cirugía

La técnica usada en cada modelo porcino dependía del grupo en el cual eran incluidos:

- En el grupo 1 o grupo con acceso laparoscópico (G1): se creó una cavidad virtual de trabajo (neumoperitoneo) usando una aguja de Veress colocada en hipocondrio izquierdo que permitía la insuflación de CO₂, hasta conseguir presiones intraabdominales de 15 mmHg. Posteriormente se inició el abordaje laparoscópico distribuyendo los trocares por toda la cavidad abdominal; se utilizaron cuatro trocares de 12 mm, colocados en hipocondrio derecho, hipocondrio izquierdo, fosa ilíaca izquierda (usado como intercambiador gaseoso) y otro en fosa ilíaca derecha (Figura 10 y 11).

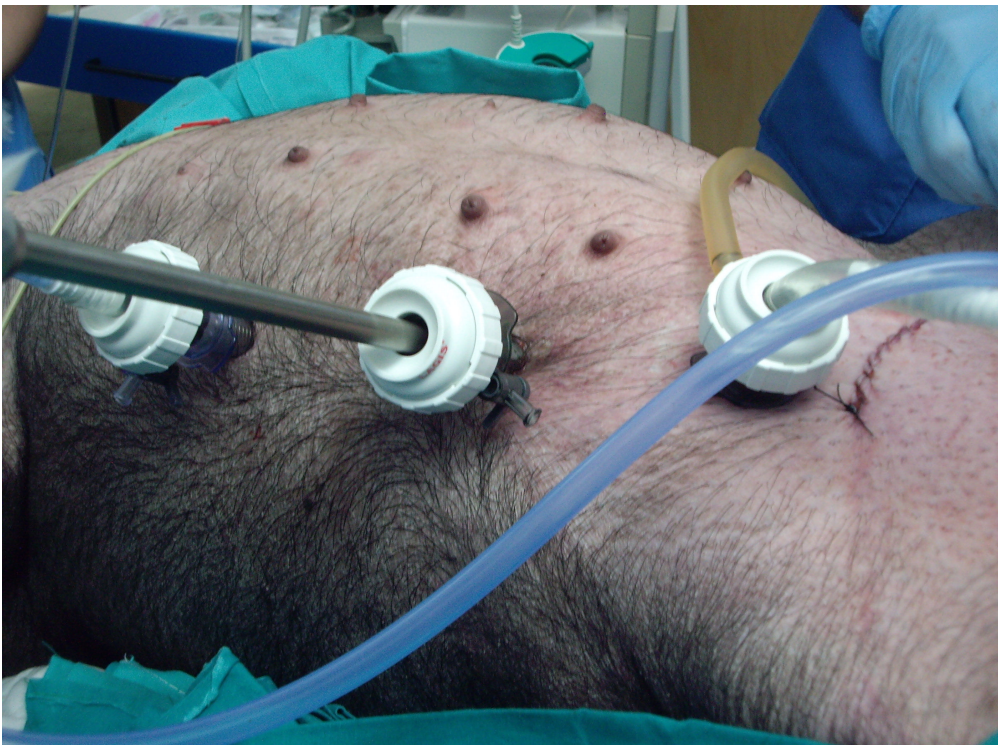


Figura 10. Procedimiento laparoscópico. Se objetiva la disposición de los trocares colocados para la CCR laparoscópica



Figura 11. Visualización de trocar laparoscópico en cavidad abdominal

Tras el acceso laparoscópico se procedió a la simulación de la cirugía citorreductora, incluyendo la realización de linfadenectomía pélvica (Figura 12) y retroperitoneal, consiguiendo una simulación del estrés quirúrgico.

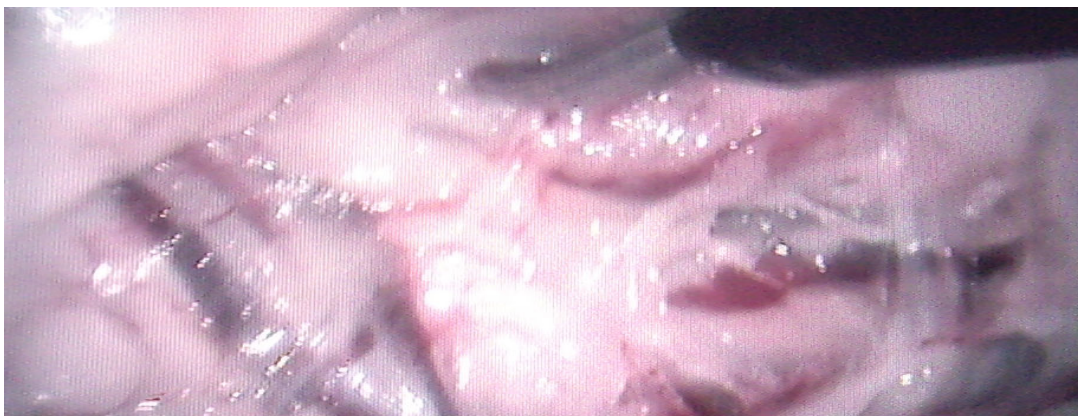


Figura 12. Realización de linfadenectomía laparoscópica

Tras la finalización de la parte quirúrgica, se inició la preparación para la realización de la QIPH, para ello usamos los accesos laparoscópicos para colocar los catéteres de entrada y salida en cavidad abdominal bajo visualización con la cámara laparoscópica colocada en el trócar situado en hemiabdomen derecho.

Tras su colocación se inició el tratamiento de QIPH durante 60 minutos, realizando al mismo tiempo control visual de posibles daños viscerales o vasculares además de las determinaciones hemodinámicas durante todo el proceso (Figura 13 A y B).

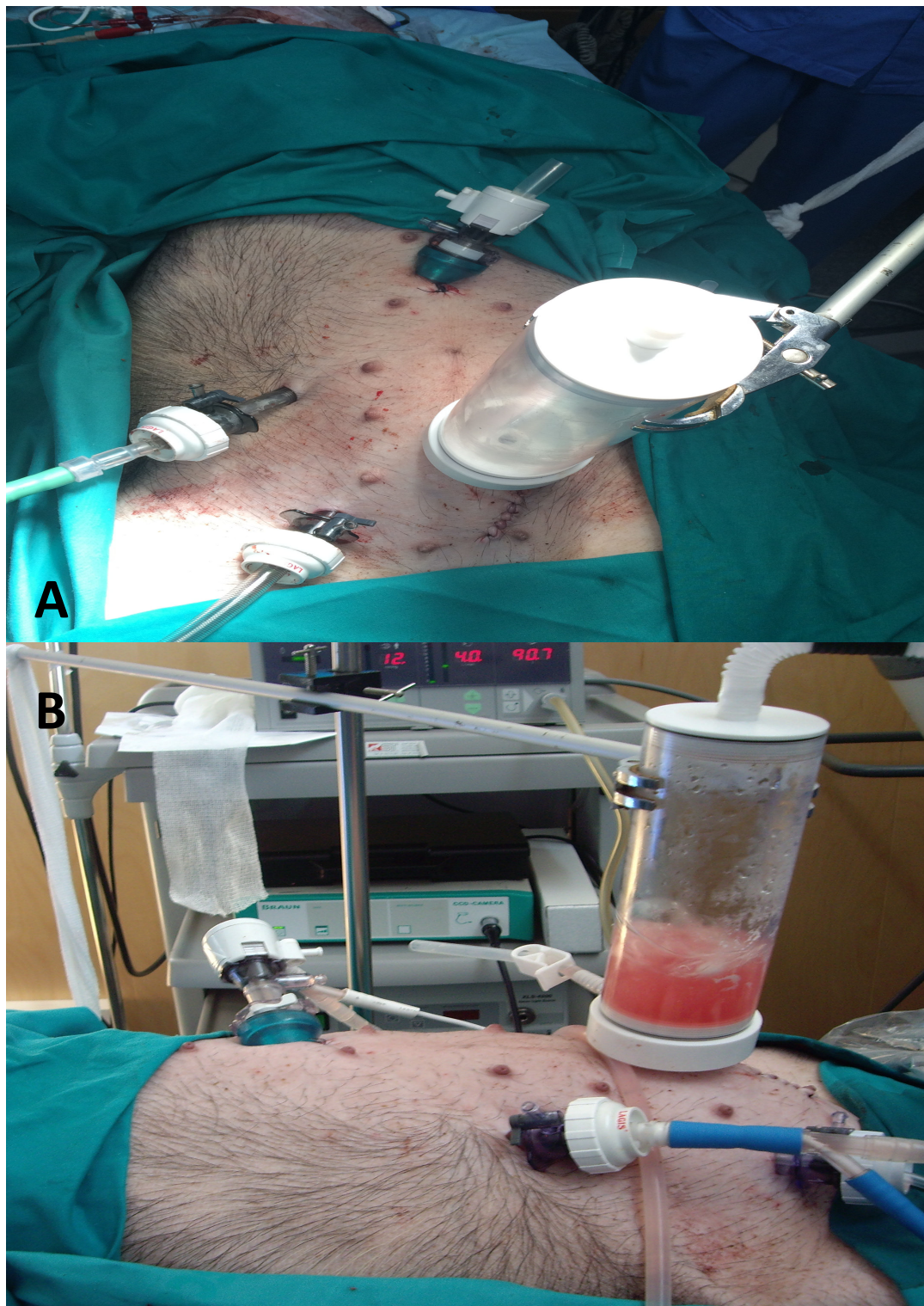


Figura 13.

A: Intercambiador de gas, para control visual de la distribución de la solución con fármaco quimioterápico, usado también para evitar presiones intraabdominales elevadas.

B: Burbujeo de la solución con fármaco quimioterápico en el intercambiador de gases que permite valorar una mejor distribución del Paclitaxel en el modelo QIPH cerrado con recirculación de CO₂

- En el grupo 2 o grupo con acceso laparotómico e QIPH cerrada (G2): se realizó una laparotomía media supraumbilical para la realización de la simulación de la cirugía citorreductora, la cual incluyó la realización de una linfadenectomía pélvica y retroperitoneal, siguiendo la metodología de Sugarbaker. Posteriormente se procedió al cierre de la laparotomía media y a la colocación de los catéteres para el inicio de la QIPH cerrada. Tras la finalización del proceso de QIPH se realizó la reapertura de la incisión abdominal y comprobación del contenido intestinal y visceral (Figura 14).



Figura 14. Técnica cerrada de QIPH con movilización manual

- En el grupo 3 o grupo con acceso laparotómico e QIPH abierta (G3): se realizó una laparotomía suprainfraumbilical y tras acceder a la cavidad abdominal se inició la simulación de la cirugía citorreductora, la cual incluyó la realización de una linfadenectomía pélvica y retroperitoneal, siguiendo la metodología de Sugarbaker. Posteriormente se inició el proceso de QIPH abierta según la técnica de Coliseo, con control de contenido intestinal y visceral en todo momento y tras 60 minutos de recirculación abierta se finalizó el proceso (Figura 15).



Figura 15. Técnica de Coliseo de QIPH

En todos los casos, tras la realización del proceso citorreductor asociado a la QIPH se procedió al cierre definitivo y sacrificio posterior del animal.

4.5. ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

Usamos un método de perfusión y recirculación de fluidos y CO₂ (Combat-PRS®) (Figura 16) para la aplicación de la quimiohipertermia intraperitoneal diseñado por la empresa de biotecnología española Galmaz Biotech® S.L. Este equipo permite a partir de un sistema informático con un software proceder a las funciones de recirculación, calentamiento y control térmico. Durante todo el procedimiento podemos controlar y modificar, si se requieren los parámetros térmicos. A partir de una bomba y un calentador externo, el sistema permite el calentamiento de la solución transportadora. Además incluye un intercambiador gaseoso que controla visualmente el llenado de la cavidad abdominal con la solución hipertérmica y el fármaco, permitiendo además la salida del CO₂ usado para homogeneizar, mediante turbulencia, la distribución del fármaco. El modelo dispone de una bomba que aumenta la temperatura de la solución transportadora del fármaco, y además consta de dos catéteres: uno de ellos realizará la infusión de la solución transportadora, y el otro se utilizará para la aspiración. Posteriormente permite adicionar el fármaco y permite su recirculación con un catéter de entrada y otro de salida. Esto se utiliza para controlar de forma segura la temperatura del fluido entrante. Se prefija una temperatura de 42 °C.



Figura 16. Sistema de perfusión y recirculación de fluidos Combat-PRS®

Tanto en cirugía laparotómica convencional (G3) como en cirugía cerrada (G2), tras el cierre de la laparotomía media suprainfraumbilical, la solución transportadora (solución de diálisis peritoneal constituida por dextrosa 1.36 % y 25 mmol/l bicarbonato) se calentó hasta 42 °C, se infundió y recirculó intraperitonealmente con flujo de 2400 ml/min. Si no existían complicaciones, como fugas, y tras conseguir igualdad de temperaturas en la cavidad abdominopélvica mediante análisis termográfico, se añadía a la solución transportadora el fármaco quimioterápico.

En el caso del Grupo con acceso laparoscópico (G1), una de las ventajas fue la de no necesitar cerrar los puertos de acceso laparoscópico. La aplicación diseñada para unir el trócar laparoscópico situado en región pararrectal derecha, al intercambiador gaseoso nos facilitó no tener que realizar el cierre de pared abdominal previo a la administración de QIPH. Utilizamos el resto de accesos laparoscópicos para los catéteres de entrada y salida. El trocar laparoscópico fabricado por la empresa Galmaz Biotech® S.L. ha sido creado para ser utilizado tanto como intercambiador de gas externo y como trócar laparoscópico previo al inicio de la QIHP.

Durante la recirculación del fármaco, Paclitaxel 175mg/m² durante 60 min, usamos CO₂ que generaba turbulencias a dosis de 0.6 - 0,7 l/min, consiguiendo presiones intraabdominales controladas (hasta 15 mmHg). Para identificar el área de superficie corporal, usamos la fórmula: $BSA (m^2): 0.121BW_{kg}^{0.575}$. El CO₂ usado posteriormente fue aspirado de la cavidad abdominal a través del intercambiador de gas.

El equipo presenta un panel de control que nos permitió registrar la temperatura de salida del fluido administrado y establecer la temperatura de entrada del fluido introducido. Además dispone de un dispositivo de alarma y aviso al usuario en situaciones de sobrecalentamiento, de elevación de la temperatura mayor de 2 °C por encima de lo prefijado, elevación de la temperatura en las placas calefactoras, exceso de presión, pérdida de temperatura, cubierta de la bomba en mal estado, desconexión de la sonda de temperatura o lectura errónea.

4.6. PACLITAXEL. FICHA TÉCNICA Y MODELO DE IDENTIFICACIÓN

El Paclitaxel es un fármaco citotóxico indicado en el tratamiento de pacientes con diferentes tumores:

- En carcinoma de ovario puede ser usado como primera línea de quimioterapia, tanto en un estadio avanzado de dicha neoplasia como ante enfermedad residual (>1 cm) tras una cirugía previa, asociándolo al Cisplatino o como segunda línea de tratamiento en el carcinoma metastásico de ovario tras el fracaso de la terapia estándar con derivados de platino.
- En carcinoma de mama es usado como tratamiento adyuvante, en pacientes con ganglios positivos tras tratamiento con otros agentes quimioterápicos, o inicialmente en las pacientes con cáncer metastásico o localmente avanzado.
- En carcinoma de pulmón no microcítico avanzado es usado en pacientes enfermos no candidatos a cirugía potencialmente curativa y/o radioterapia en combinación con Cisplatino.
- En el sarcoma de Kaposi vinculado al SIDA avanzado es usado en enfermos con fracaso de terapia previa con Antraciclina liposomal.

La dosis recomendada tanto en primera como en segunda línea de quimioterapia es de 175 mg/m^2 por vía intravenosa durante 3 horas, con un intervalo de 3 semanas entre cada ciclo. Previo a la administración de dicho fármaco se administrará una dosis intravenosa compuesta por dexametasona, difenhidramina y cimetidina o ranitidina como premedicación.

➤ Mecanismo de acción:

El Paclitaxel es un agente antimicrotubular que estimula el ensamblaje de microtúbulos a partir de los dímeros de tubulina y estabiliza estos microtúbulos impidiendo la despolimerización. Esta estabilidad provoca la inhibición de la reorganización dinámica normal de la red microtubular, que es esencial para la interfase vital y las funciones celulares mitóticas. Además induce la formación de grupos anormales o haces de microtúbulos durante el ciclo celular y de ásteres múltiples de microtúbulos durante la mitosis.

➤ Metabolismo

El Paclitaxel tras su administración a nivel intravenoso presenta una disminución bifásica de sus concentraciones plasmáticas. Presenta una vida media terminal de 3 a 52.7 horas y el valor medio del aclaramiento corporal total se encuentra entre 11.6 a 24 l/h/m^2 . La variabilidad entre los enfermos en la exposición sistémica es mínima, sin evidencia de acumulación de Paclitaxel con la administración de varios ciclos de tratamiento. En estudios in vitro, el fármaco se fijó en un 89-98 % a proteínas plasmáticas en humanos. La presencia de los fármacos usados en la premedicación (cimetidina, ranitidina, dexametasona o difenhidramina) no modificó la

unión de Paclitaxel a proteínas plasmáticas. El metabolismo hepático y el aclaramiento biliar pueden ser el mecanismo principal de distribución de este quimioterápico. Se metaboliza principalmente por las enzimas del citocromo P450.

➤ Acción intraperitoneal

El Paclitaxel es un fármaco de alto peso molecular (853,9 Dalton) por lo que con la administración endovenosa, el fármaco no atraviesa la barrera peritoneo plasmática y por tanto no consigue penetrar suficientemente en la serosa peritoneal y actuar sobre los implantes tumorales peritoneales (208). Con la administración intraperitoneal se conseguiría una dosis efectiva a nivel peritoneal, existiendo un paso muy reducido de fármaco desde la cavidad peritoneal a la circulación sistémica. Por ello, esta forma de administración se ha propuesto como alternativa al tratamiento convencional, pues el fármaco alcanza concentraciones tisulares muy superiores a las conseguidas por vía sistémica. En el carcinoma de ovario, Amstrong y cols. (209), compararon la administración adyuvante de Cisplatino y Paclitaxel por vía sistémica frente a los mismos fármacos administrados por vía intravenosa e intraperitoneal; observando un aumento significativo en la supervivencia del segundo grupo, aunque asociada a un aumento de la toxicidad grado III-IV. No obstante, esta modalidad de tratamiento, no está exenta de controversias que dificultan considerarla como tratamiento estándar.

➤ Período de validez

Los viales cerrados se mantienen hasta 2 años. Deben conservarse a temperatura menor a 25 °C con el embalaje original para protegerlo de la luz. La

congelación no altera la calidad del producto en los viales antes de abrirlos. Cada vial contiene 6 mg/ml de Paclitaxel en solución para perfusión. Tras la apertura del vial y previo a la dilución, el fármaco se mantiene estable hasta 28 días.

Tras la dilución, se ha demostrado la estabilidad química y física de las mismas durante 7 días para soluciones preparadas en temperatura de 5 °C -25 °C cuando se diluyen en una solución de dextrosa al 5% y de 14 días cuando se diluyen en solución de cloruro de sodio al 0.9 %. Desde el punto de vista microbiológico el producto deberá ser usado inmediatamente.

➤ Manipulación:

Se deben de tener en cuenta las medidas normales de seguridad para los agentes citostáticos tanto en la preparación como en la eliminación de la solución para la perfusión. Se tiene que realizar en una cabina de seguridad y usando trajes y guantes de protección. El modelo utilizado para QIPH, permite la recirculación del fármaco en un sistema cerrado lo que impide la contaminación ambiental. Este agente puede diluirse en solución de cloruro de sodio al 0.9 %, en solución de dextrosa al 5%, en una mezcla de dextrosa al 5 % y solución salina al 0.9% o en una solución Ringer con dextrosa al 5 % hasta una concentración final de 0.3 a 1.2 mg/ml.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizó de acuerdo con las normativas de manejo de fármacos quimioterápicos.

➤ Control de la distribución de Paclitaxel:

Tras la realización de la cirugía citorreductora y el desarrollo de la QIPH se tomaron muestras de suero y de tejido peritoneal, así como muestras de líquido intraabdominal siguiendo el protocolo para almacenamiento y posterior determinación de la distribución del fármaco.

En todos los animales se realizaron determinaciones sanguíneas, de líquido intraabdominal y peritoneal, tras la recirculación del fármaco y a los 60 minutos. Se escogió la toma de muestras en cuadrantes de difícil acceso y control, como en regiones subfrénicas y en el área pelvirectal correspondientes a las regiones 1,3 y 6 en el ICP. Todas las determinaciones se almacenaron en el laboratorio para su posterior estudio, usando para ello el análisis cromatográfico del quimioterápico de las muestras de cada animal. Tras la extracción sanguínea, se procedió a la centrifugación. El sobrenadante se congeló posteriormente a -30 °C en el laboratorio, al igual que el tejido peritoneal, que fue almacenado a -80 °C.

➤ Determinaciones del Paclitaxel:

- Análisis del suero y del líquido peritoneal: El análisis biológico y analítico de las muestras se realizó tras la descongelación a temperatura ambiente de las muestras. La cuantificación del fármaco se realizó mediante la calibración externa ajustada a los estándares de calidad matriciales. Las concentraciones del fármaco se calcularon usando una regresión lineal de mínimos cuadrados ponderados ($W=1/x$). Para la calibración se preparó una solución diluida con 10 µl de Paclitaxel (preparados en una mezcla de acetonitrilo y agua con una proporción 50:50) con cantidades iguales de 100 µl de suero o líquido peritoneal.

Tanto la calibración como la preparación de la solución de muestra presentaban: 200 µl de ácido fórmico al 3 % en 100 µl de acetonitrilo añadidos al suero o líquido peritoneal para contribuir a la precipitación de las proteínas.

La mezcla fue agitada en el vortex durante 5 minutos y posteriormente centrifugada a 13200 revoluciones por minuto (rpm), durante 20 minutos a 4 °C. Del sobrenadante resultante, 200 µl fueron transferidos a una placa de Ostro (Waters, Manchester, UK), diseñada para eliminar los fosfolípidos mediante la extracción en fase sólida.

La fase orgánica resultante fue llevada a la evaporación a 37 °C bajo el uso de nitrógeno. Los residuos de la muestra de plasma se disolvieron en 25 µl de una mezcla de acetonitrilo y agua, ambos con ácido fórmico al 0.1 % (5:95). Se inyectó una mínima cantidad de 5 µl de solución resultante en el sistema LC-MS/MS (Cromatografía Líquida-Espectrometría de Masas) para su análisis. La concentración calculada de nuevo para todos los estándares se incluía dentro de ± 15 % del valor normal. La concentración del fármaco objetivado en las muestras presentaban un valor que oscilaba entre valores ± 15 % del valor normal. Se colocó un conjunto de patrones de calibración preparados en suero y líquido peritoneal al inicio de cada ciclo. Las concentraciones de la muestra para emitir el informe final se calcularon usando una regresión del conjunto de estándares.

- Análisis del tejido peritoneal: Cada muestra de tejido peritoneal fue pesada y homogeneizada en hielo, usando para ello una sonda ultrasónica Branson 250 (Branson, Danbury, Connecticut, USA) tras la adición de 1 µl de agua/mg de tejido. Los patrones usados para la calibración presentaban 10 µl de Paclitaxel diluido en una solución con mezcla de acetonitrilo y agua, en proporción 50:50 junto a

pequeñas cantidades de 100 μ l homogeneizado de tejido peritoneal. El patrón usado para la calibración y la preparación de la muestra fue: adición de 200 μ l de ácido fórmico al 3 % en 100 μ l de acetonitrilo en el tejido peritoneal para precipitar las proteínas. La mezcla fue agitada en el vortex durante 5 minutos y posteriormente centrifugada a 13200 revoluciones por minuto (rpm) durante 20 minutos a 4 °C. Del sobrenadante resultante, 200 μ l fueron transferidos a una placa de Ostro (Waters, Manchester, UK) diseñada para eliminar los fosfolípidos mediante la extracción en fase sólida.

La fase orgánica resultante fue llevada a la evaporación a 37 °C bajo el uso de nitrógeno. Los residuos de la muestra de plasma se disolvieron en 25 μ l de una mezcla de acetonitrilo y agua, ambos con ácido fórmico al 0.1 % (5:95). Se inyectó una mínima cantidad de 5 μ l de solución resultante en el sistema LC-MS/MS (Cromatografía Líquida-Espectometría de Masas) para su análisis. La concentración calculada de nuevo para todos los estándares se incluía dentro de \pm 15 % del valor normal. La concentración del fármaco calculado en las muestras de tejido peritoneal del modelo experimental se encontraba dentro de \pm 15 % del valor normal. Se colocó un conjunto de patrones de calibración preparados en suero y líquido peritoneal al inicio de cada ciclo. Las concentraciones de la muestra para emitir el informe final se calcularon usando una regresión del conjunto de estándares.

4.7. ANÁLISIS TERMOGRÁFICO

Se realizó un estudio con la cámara termográfica FLIR E4, OBB, FLIR Systems Ltd, United Kingdom, para poder estudiar la distribución de la temperatura en nuestro modelo experimental de QIPH con las diferentes técnicas (abierta, cerrada y laparoscópica). Esta cámara capta la radiación infrarroja emitida por la superficie del cuerpo con una precisión $\pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ o $\pm 2\%$ de lectura para temperatura ambiente de 10 a 35 $^{\circ}\text{C}$, sensibilidad térmica $< 0.045\text{ }^{\circ}\text{C}$, resolución de 160 x 120 píxeles y corrección de emisividad que varía de 0.01 a 1 (FLIR Systems Ltd, Reino Unido). La finalidad de este proceso fue la de conocer y controlar el comportamiento de la solución hipertérmica con citostático en el interior de la cavidad abdominal, así como asegurar la distribución homogénea de la misma por toda la cavidad abdominal (Figuras 17 y 18).

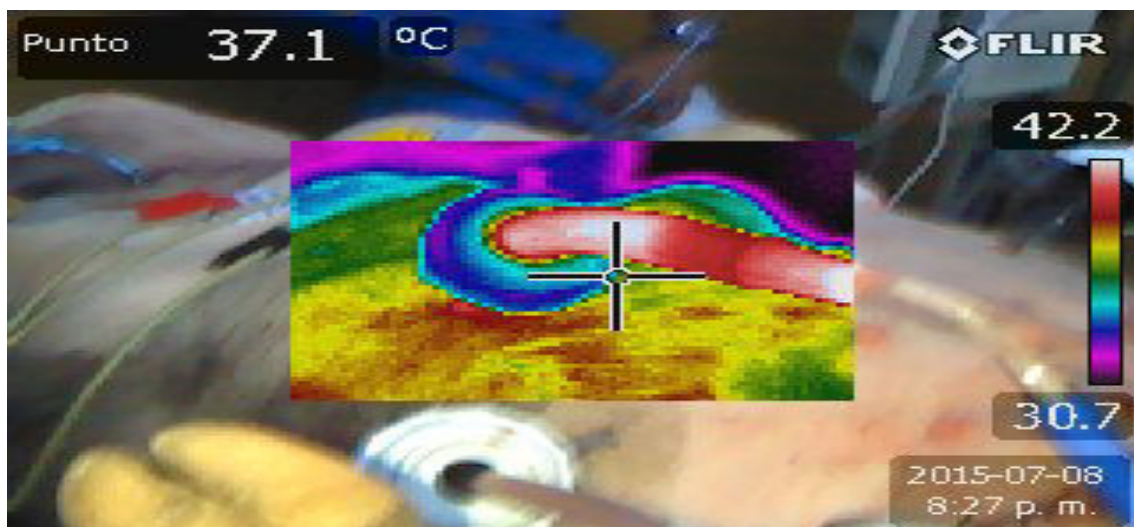


Figura 17. Inicio de la distribución de la solución hipertérmica mediante el control de imágenes termográficas

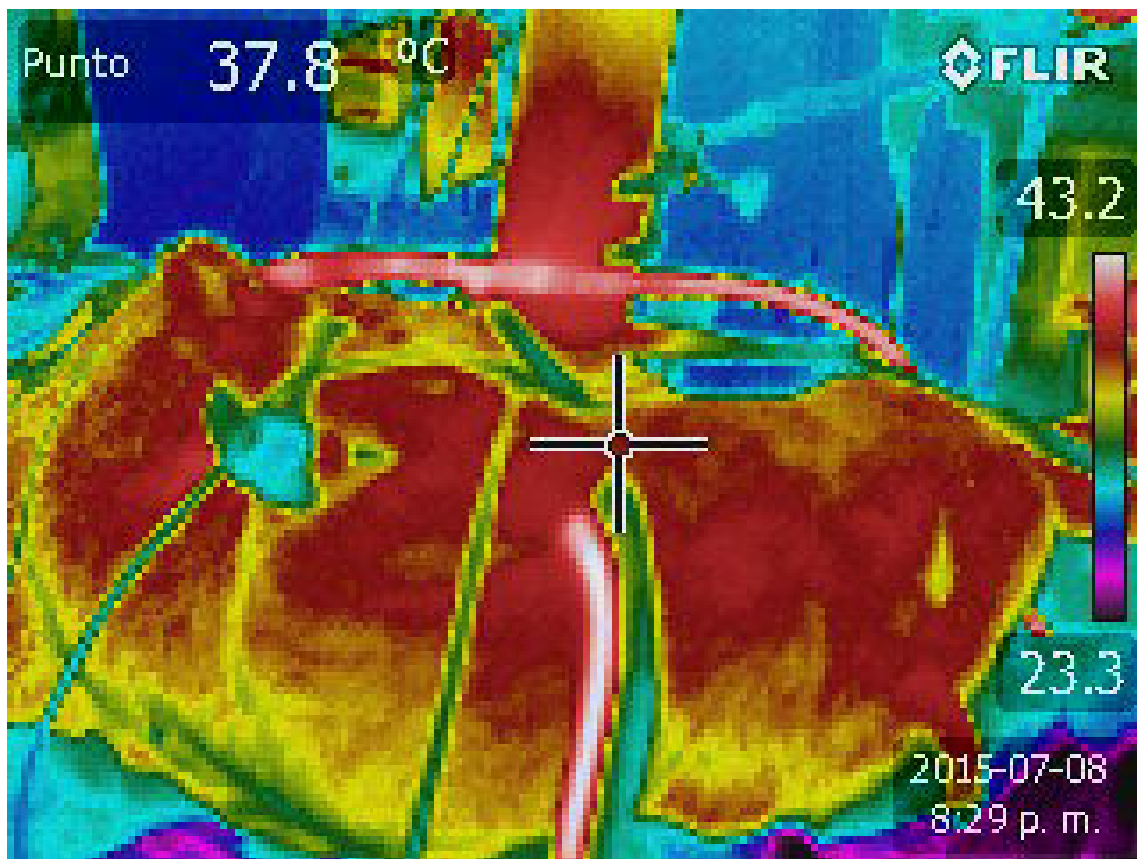


Figura 18. Imagen térmica que muestra distribución homogénea de la temperatura durante el inicio del procedimiento QIPH

La termografía analizó la temperatura corporal del animal usando para ello la estimulación con longitud de onda infrarroja (400 – 750 nanómetros), mediante el sistema Rainbow, el cual nos permitió realizar un análisis cualitativo de la distribución de las temperaturas, y por lo tanto, del fármaco transportado por la solución hipertérmica. Según este sistema, en una columna vertical a la derecha de cada imagen se muestra una escala de colores, la cual muestra la amplitud de las temperaturas que el sistema detecta en esa imagen. Las temperaturas más bajas se visualizan en tonos azules y las más elevadas en tonos rojos, a las que seguirán áreas

amarillas y verdes. Así pues si la temperatura corporal es elevada, se emitirá mayor cantidad de radiación y la imagen adquirirá una tonalidad rojiza.

Para el análisis termográfico en los diferentes modelos dividimos la cavidad abdominopélvica en 9 regiones, según modificación del Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP). De esta forma conocíamos la homogeneidad en la superficie anteroposterior. Para conocer la homogeneidad del modelo en profundidad debíamos realizar una toma de imagen lateral.

La homogeneidad cualitativa de la hipertermia abdominal fue valorada identificando la existencia de colores rojo y/o amarillo dentro de un mismo cuadrante y/o entre cuadrantes. Cuantitativamente las temperaturas tomadas por la cámara de termografía eran inferiores a las de entrada y salida de la solución transportadora del fármaco en el cerdo, lo cual se debe a que la cámara solo recogía la superficie anterior. La existencia de un rango diferencial entre 2.5-3 °C permitía identificar áreas rojas y amarillas en un cuadrante y entre cuadrantes. Por encima de esas diferencias encontrábamos otros rangos de colores, que corresponderían a áreas verdes y azules.

Si un cuadrante es rojo, o coexisten áreas rojas y amarillas, consideraríamos una distribución homogénea y daríamos un valor 1. Si sumamos todos los valores objetivados según la distribución abdominal mediante el Índice de Carcinomatosis Peritoneal Modificado, un valor de 9 equivaldría a una distribución homogénea integral. Solo iniciamos la recirculación del fármaco, si tras la recirculación de la

solución hipertérmica previa al uso del quimioterápico, conseguíamos valores de 9 y en la imagen lateral, que indica profundidad, no encontrábamos áreas azules o verdes.

No debe existir contacto con colores azul y verde intra o entre cuadrantes, ya que en este caso consideraríamos el cuadrante heterogéneo y daríamos el valor de 0 en dicho cuadrante.

4.8. SACRIFICIO ANIMAL

El final del procedimiento quirúrgico fue el sacrificio de los modelos porcinos de experimentación mediante sobredosis anestésica (pentobarbital 100 mg/kg iv). Previo al sacrificio y tras la finalización de la QIHP, se realizó la extracción de las muestras histológicas peritoneales que nos permitieron realizar el estudio posterior de la infiltración peritoneal del fármaco. Para ello utilizamos cuadrantes de difícil acceso, y de dificultad para monitorizar como son las regiones subfrénicas y el espacio pelvirrectal, que corresponde a las regiones 1,3 y 6 según el Índice de Carcinomatosis peritoneal. El fármaco se identificó mediante cromatografía en tres muestras distintas (diafragmática izquierda, derecha y a nivel pelvirrectal) de cada animal de experimentación.

Para obtener el valor del fármaco a nivel plasmático usamos tubos con heparina. Tras la extracción sanguínea, procedimos a la centrifugación, con posterior congelación del sobrenadante a -30 °C, al igual que el tejido peritoneal a -80 °C.

La identificación de las concentraciones de Paclitaxel en sangre y peritoneo se realizaron mediante determinaciones cromatográficas protocolizadas (HPLC), según la técnica descrita en la Literatura Médica (210) y referida posteriormente en el apartado de metodología 4.9.3.

Tras la obtención de todas estas muestras se procedió al sacrificio del animal.

4.9. RECOGIDA DE DATOS

4.9.1. DATOS HEMODINÁMICOS

La monitorización se realizó tanto de forma invasiva como no invasiva.

- A partir de la monitorización no invasiva, se obtuvieron datos de frecuencia cardíaca (lpm), frecuencia respiratoria (rpm), saturación de O₂, temperatura (°C) y tensión arterial (mmHg).
- Con el sistema PiCCO (Pulse Induced Contour Cardiac Output) o monitorización invasiva obtuvimos los valores de forma constante de parámetros hemodinámicos como: Índice Cardíaco (IC) (3-5 l/min/m²), Variación Global del Final de la Diástole (GEDV, 680-800ml/m²), Fracción de Eyección Global (GEF, 25-35 %), Variación de Volumen de Eyección (SVV, ≤ 10%), Índice Volumen Sanguíneo Intratorácico (ITBI) (850-

1000ml/m²), Agua Extravascular Pulmonar Indexada (ELWI, 3.0 - 7.0 ml/kg), Presión Venosa Central (PVC, 2-6 mmHg), Frecuencia Cardíaca (FC, 60-100 lpm), Índice de Volumen Sistólico (SVI, 40-60 ml/m²), Índice Volumen Global al Final de la Diástole (GEDV, 680-800 ml/m²), Índice de Resistencia Vascular Sistémica (RVSI, 1200-2000 dinas.seg.cm⁻⁵.m²), Índice de Permeabilidad Vascular Pulmonar (IPVP, 1.0-3.0%), Variación Presión Pulso (VPP, ≤ 10 %), Contractilidad Ventrículo Izquierdo Indexado (DPMAX, 1500-2500 mmHg/s), Índice Potencia Cardíaca (CPI, 0.5-0.7 W/m²), Presión Arterial Sistólica (PAS, 100-140 mmHg), Presión Arterial Diastólica (PAD, 80-90 mmHg), Presión Arterial Media (PAM, 70-90 mmHg) .

4.9.2. DATOS DE LABORATORIO

Se recogieron las determinaciones gasométricas (pH, pO₂, pCO₂, HCO₃⁻) y bioquímicas durante todo el procedimiento:

1. Al comienzo de la cirugía laparoscópica/laparotómica (T1)
2. Durante la cirugía laparoscópica/ laparotómica (T2)
3. Después de la cirugía laparoscópica / laparotómica (T3)
4. En la mitad de la realización de QIPH (T4)
5. Tras QIPH (T5)

Además se realizaron determinaciones sanguíneas del fármaco a nivel sistémico y en los tejidos a los 60 minutos del procedimiento, en los tres grupos.

4.9.3. METODOLOGÍA DE IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO

Para la obtención de la concentración del fármaco quimioterápico se recogieron muestras sanguíneas (suero), de líquido peritoneal, tejido diafragmático derecho e izquierdo, y pélvico que nos permitieron comparar la cantidad de QT en líquido peritoneal, suero y en las diferentes regiones intraabdominales.

4.9.4. DATOS TÉRMICOS

Para la obtención de la temperatura intraabdominal y control de la temperatura del flujo de entrada y salida en la cavidad abdominal, usamos sensores de entrada y salida, incorporados a los catéteres de entrada y salida de solución para recircular el fármaco.

4.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un estudio estadístico descriptivo de las variables cuantitativas, para comprobar que los valores mínimos y máximos se encontraban dentro de un rango adecuado. Se obtuvieron frecuencias de las variables cualitativas y las variables

cuantitativas se expresaron mediante media y desviación estándar. Las medias de las variables continuas se compararon con la prueba t de Student y el test U de Mann Whitney. Utilizamos la prueba de Kruskal-Wallis y test de ANOVA para el estudio de las variables entre los tres grupos según normalidad. Las pruebas de correlación de Pearson y Spearman se utilizaron para estudiar la correlación entre los diferentes parámetros según distribución. Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 19.0[®] (Statistical Package for the Social Sciences). Consideramos pruebas estadísticamente significativas con valores $p < 0.05$.

5. RESULTADOS

ESTUDIO EXPERIMENTAL

El estudio fue realizado por nuestro equipo de experimentación en 15 mini pigs, con un peso medio de 36.7 ± 5.8 kg, alternando técnica abierta con recirculación de QIPH (G3), técnica cerrada con QIPH y recirculación de fluidos manual (G2) y técnica laparoscópica con QIPH y recirculación de fluidos con CO₂ (G1) según aleatorización. La cirugía realizada consistió en una simulación del estrés quirúrgico mediante la realización de una cirugía de citorreducción realizando una linfadenectomía pélvica y retroperitoneal y posterior aplicación de QIPH dependiendo del modelo asignado usando el sistema de recirculación y perfusión Combat PRS® en todos los casos.

Existió un exitus, número 7, secundario a un laringoespasma, sin posibilidad de resucitación durante la intubación, por ello este animal fue sustituido por otro.

Se realizó el análisis de los parámetros hemodinámicos, bioquímicos, termográficos y farmacológicos del quimioterápico utilizado, comparando las tres modalidades de tratamiento propuestas.

5.1. ANÁLISIS HEMODINÁMICO

Uno de los pilares fundamentales en nuestra experimentación fue el estudio de la variación hemodinámica acontecida en las diferentes formas de realización de quimiohipertermia: abierta, cerrada o laparoscópica.

Previamente se han descrito los parámetros obtenidos tanto de la monitorización no invasiva como de la invasiva realizada con el sistema de monitorización PiCCO (Pulse Induced Contour Cardiac Output).

5.1.1. ANÁLISIS HEMODINÁMICO POR TIEMPOS

La obtención de datos hemodinámicos se realizó con la extracción de gasometrías en 5 tiempos diferentes, ya comentados previamente. Se analizaron los datos obtenidos en cada uno de los tiempos con el objetivo de valorar las diferencias entre las tres técnicas (abierta, cerrada y laparoscópica).

5.1.1.1. AL COMIENZO DE LA CIRUGÍA (T1)

Todos los datos analizados, se asemejaron a una distribución normal, y por tanto se realizó sobre ellos la prueba ANOVA para su comparación, salvo el valor de

ELWI, que no cumplió criterios de normalidad, por lo que en su caso se aplicó para su análisis, la prueba de Kruskal-Wallis.

Los datos hemodinámicos analizados al inicio de la cirugía son similares en las tres técnicas, sin objetivar diferencias significativas (Tabla 8).

Tabla 8. Análisis de los datos hemodinámicos en T1

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-p G3
IC T1	3.31 ± 0.79	2.14 ± 0.68	Ns	2.69 ± 0.22	Ns
RVSI T1	2164 ± 1544.1	3166.50± 646.13	Ns	2511.75 ± 197.12	Ns
PVC T1	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	Ns	5.00 ± 0.00	Ns
SVV T1	22 ± 19.79	19 ± 6.25	Ns	12 ± 9.89	Ns
VPP T1	23.6 ± 11.63	19 ± 3	Ns	15.75 ± 7.41	Ns
TAS T1	107.20 ± 31.14	103.50 ± 17.14	Ns	104.00 ± 12.33	Ns
TAD T1	69.80 ± 30.89	76.25 ± 18.55	Ns	73.00 ± 12.57	Ns
TAM T1	86.00 ± 32.20	89.25 ± 19.28	Ns	89.75 ± 10.99	Ns
FC T1	113.40 ± 45.77	117.67 ± 14.01	Ns	84.25 ± 12.12	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.1.1.2. DURANTE LA CIRUGÍA (T2)

Los datos analizados en esta fase, se asemejaron a una distribución normal, y por tanto se realizó para su análisis la prueba ANOVA.

Los datos hemodinámicos analizados durante la cirugía son similares en las tres técnicas, sin objetivar diferencias significativas (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de los datos hemodinámicos en T2

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-pG3
IC T2	3.18 ± 1.05	2.35 ± 0.32	Ns	2.02 ± 0.9	Ns
RVSI T2	2211.50±1060.83	3426.25 ± 953.66	Ns	3081.75 ± 1142.95	Ns
PVC T2	5.00 ± 0.00	5.00 ± 0.00	Ns	5.00 ± 0.00	Ns
SVV T2	20.25 ± 11.53	17.25 ± 9.88	Ns	17.33 ± 7.09	Ns
VPP T2	26 ± 10.56	12.5 ± 4.93	Ns	18.25 ± 3.69	Ns
TAS T2	102.40 ± 19.36	136.50 ± 37.01	Ns	99.00 ± 28.15	Ns
TAD T2	66.20 ± 13.08	87.00 ± 37.07	Ns	71.75 ± 23.64	Ns
TAM T2	78.20 ± 22.47	109.75 ± 36.18	Ns	85.25 ± 28.69	Ns
FC T2	104.60 ± 39.85	122.67 ± 11.02	Ns	102.00 ± 8.52	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.1.1.3. TRAS LA CIRUGÍA E INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (T3)

Los datos analizados, se asemejaron a una distribución normal, y por tanto se realizó sobre ellos para su comparación, la prueba de ANOVA (Tabla 10).

Tabla 10. Análisis de los datos hemodinámicos en T3

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m± sd)	p G1-p G2	G3 (m± sd)	p G1-p G3
ICT T3	3.08 ± 0.99	3.32 ± 1	Ns	3.18 ± 0.75	Ns
RVSI T3	2218.60 ± 1172.50	2691.67 ± 39.02	Ns	2315 ± 165.26	Ns
PVC T3	5.20 ± 0.45	5 ± 0	Ns	5 ± 0	Ns
SVV T3	24.4 ± 7.93	13.33 ± 4.73	Ns	11.5 ± 5.8	0.03
VPP T3	22.6 ± 10.11	10.67 ± 3.06	Ns	11 ± 2.45	Ns
TAS T3	110.60 ± 34.48	133.75 ± 24.14	Ns	119.50 ± 18.95	Ns
TAD T3	63.80 ± 31.63	105.25 ± 31.42	Ns	80 ± 17.07	Ns
TAM T3	82 ± 34.26	119.5 ± 27.64	Ns	101.5 ± 18.56	Ns
FC T3	98.6 ± 31.11	108.67 ± 15.14	Ns	90 ± 15.98	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

Se objetivaron valores estadísticamente significativos en SVV (que es la variación que se produce en el volumen latido respecto al valor medio calculado durante 30 segundos, $(SVV = (SV \text{ máximo} - SV \text{ mínimo}) / SV \text{ medio})$) al comparar la técnica abierta con la técnica laparoscópica asociada a la QIPH con recirculación CO₂.

La SVV es un efecto natural que ocurre al disminuir la presión del pulso arterial durante la inspiración y aumentarla durante la espiración. Todo esto es secundario a los cambios de presión intratorácica debidos a la presión negativa que se produce durante la respiración espontánea. Esta variación se denomina pulso paradójico y su rango de variación normal oscila entre 5-10 mmHg. Durante la ventilación mecánica este fenómeno se invierte por la disminución del retorno venoso, con aumento de la presión de la arteria pulmonar que conlleva disminución del gasto del ventrículo derecho (por disminución de la precarga y aumento de la postcarga). Cuando el animal de experimentación, como en este caso, está intubado (en ventilación mecánica y sin realizar esfuerzos respiratorios espontáneos), la SVV dependerá del volumen intravascular, el cual puede verse modificado ante situaciones de hiperpresión intraabdominal. La SVV tiende a aumentar gradualmente conforme se eleva la presión intraabdominal en situaciones de normovolemia. Este es un parámetro utilizado como guía para la reposición del volumen intravascular. Se intenta obtener un valor de SVV < 13%, pero ante hiperpresión intraabdominal (como es el caso de nuestra experimentación, en la cual introducimos CO₂ tanto para obtener una cavidad virtual de trabajo como para la recirculación intraabdominal) la terapia hídrica podría no ser el tratamiento de esta situación, por ello es importante realizar un control estricto del volumen intravascular.

5.1.1.4. EN LA MITAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (T4)

Los datos analizados, presentaron una distribución normal, y por tanto se realizó sobre ellos la prueba ANOVA para su comparación (Tabla 11).

Tabla 11. Análisis de los datos hemodinámicos en T4

Parámetros	G1 (m± sd)	G2 (m± sd)	p G1-p G2	G3 (m± sd)	p G1-p G3
IC T4	3.14 ± 1.48	3.72 ± 0.98	Ns	3.80 ± 0.73	Ns
RVSI T4	2362.20 ± 979.92	2684.5 ± 601.99	Ns	2181 ± 250	Ns
SVV T4	17.33 ± 10.50	18.5 ± 3.52	Ns	6.75 ± 3.5	Ns
VPP T4	21 ± 6.16	20.5 ± 6.76	Ns	8.25 ± 4.27	0.03
PVC T4	5 ± 0	5 ± 0	Ns	5 ± 0	Ns
TAS T4	101.4 ± 28.5	145.25 ± 32.50	Ns	124.75 ± 17.63	Ns
TAD T4	68.20 ± 28.91	109.25 ± 33.09	Ns	84.75 ± 16.98	Ns
TAM T4	82.6 ± 31.21	128.25 ± 32.25	Ns	106.5 ± 15.26	Ns
FC T4	95.4 ± 28.66	134 ± 27.40	Ns	95.5 ± 17.41	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

Se encontraron valores estadísticamente significativos en VPP al comparar la técnica abierta con la técnica laparoscópica asociada a la QIPH con recirculación de CO₂. El valor de VPP sirve para predecir la respuesta a la fluidoterapia en pacientes en ventilación mecánica sin respiración espontánea. El aumento del volumen sanguíneo disminuye la VPP y viceversa. Valores de VPP mayores al 13% en pacientes conectados

a ventilación mecánica son sensibles a la variación de fluidos. Se objetivó un incremento del valor de VPP, que puede ser debido a las alteraciones ventilatorias que se producen durante la realización de la técnica laparoscópica, y no tanto, con los requerimientos de fluidoterapia o drogas vasoactivas que predice dicho parámetro. Sin embargo, no se objetivan en el estudio alteraciones de otros parámetros hemodinámicos que nos puedan llevar a relacionar este incremento de VPP con las alteraciones respiratorias. Tampoco podemos descartar que el manejo de la fluidoterapia pueda influir en dicho parámetro. Los valores de VPP en la técnica laparoscópica se mantienen más estables a lo largo de los distintos tiempos en comparación con la técnica laparotómica, donde se aprecian valores muy dispares. En resumen, la capacidad del parámetro de VPP como predictor de requerimientos de fluidos se ha confirmado en pacientes intubados en la Unidad de Cuidados Intensivos, y no durante un acto quirúrgico, donde existen otros factores que podrían influir en dicha alteración (estrés quirúrgico, exposición de asas intestinales al ambiente, hipotermia, hipertermia,...). Además son parámetros utilizados en humanos, y no en animales. Por tanto, podemos explicar la disparidad de los valores de VPP en el grupo laparotómico con respecto al laparoscópico, por la exposición de las asas intestinales durante el acto quirúrgico, con pérdidas no cuantificables que puedan confundirnos acerca del estado del volumen de fluidos y que de esta forma, se obtengan valores más bajos y menos sensibles.

5.1.1.5. TRAS FINALIZAR LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (T5)

Los datos analizados, se presentaron como una distribución normal, y por tanto se realizaron sobre ellos la prueba ANOVA para su comparación (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de los datos hemodinámicos en T5

Parámetros	G1 (m± sd)	G2 (m± sd)	p G1-p G2	G3 (m± sd)	p G1-p G3
IC T5	3.89 ± 1.26	4.06 ± 1.46	Ns	4.36 ± 0.90	Ns
RVSI T5	2376.40± 1424.91	1603.25 ± 935.32	Ns	2183.75 ± 164.28	Ns
SVV T5	12.75 ± 8.06	14 ± 2.16	Ns	15.25 ± 8.96	Ns
VPP T5	15.5 ± 8.10	13.67 ± 3.79	Ns	10 ± 2.64	Ns
PVC T5	5 ± 0	5 ± 0	Ns	5 ± 0	Ns
TAS T5	112.2 ± 18.62	102 ± 40.3	Ns	142.5 ± 23.81	Ns
TAD T5	74 ± 17.87	68 ± 30.87	Ns	101 ± 18.78	Ns
TAM T5	94.6 ± 17.60	86.25 ± 37.73	Ns	124 ± 22.82	Ns
FC T5	94.9 ± 22.31	141 ± 41.94	Ns	122.25 ± 5.06	0.04

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

En los parámetros hemodinámicos analizados durante este tiempo se objetivaron diferencias significativas en la FC al comparar G1 respecto a G3, lo cual puede ser explicado por la mayor exposición de las asas intestinales al ambiente, así como a los episodios subclínicos de hipotermia que tienen lugar durante el procedimiento en G3.

5.1.2. ANÁLISIS HEMODINÁMICO GLOBAL DURANTE LA REALIZACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

Si analizamos globalmente los parámetros hemodinámicos obtenidos en T3, T4 y T5, encontramos diferencias significativas en SVV, entre G1 y G3, lo cual puede ser debido al incremento de presión en la cavidad abdominal creado tanto como método de trabajo como para mejorar la recirculación del Paclitaxel intraabdominal.

Otro punto a tener en cuenta por presentar diferencias estadísticamente significativas sería la frecuencia cardíaca, la cual difiere al comparar la técnica laparoscópica con la abierta, objetivándose un incremento de la misma durante la realización de la cirugía abierta frente a la técnica laparoscópica, aunque la laparoscopia suele provocar un estado de hiperdinamia, que se manifestaría con un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco entre otros parámetros (Tabla 13). Este incremento en G3, podría explicarse por la mayor exposición de las asas intestinales al ambiente y aparición de episodios de hipotermia.

Tabla 13. Análisis hemodinámico global en T3-T5

Parámetro	G 1 (m ± sd)			G 2 (m ± sd)			G 3 (m ± sd)			p G1-G3
	T3	T4	T5	T3	T4	T5	T3	T4	T5	
CI	3.1±1	3.1±1.5	3.8±1	3.3±1	3.7±1	4.06±1	3.2±0.8	3.8±0.7	4.4±0.9	Ns
GEDV	435.5±206	457.8±173	483.2±85	262.2±38	281.5±73	296.5±75	315.6±21	297.5±35	302.5±5.1	Ns
SVV	24.4±7.9	17.3±10	12.7±8	13.3±4.7	18.5±4	14±2	11.5±5.8	6.8±3.5	15.3±9	0.03
ELWI	10.2±3	10.4±2	11.2±4	8.7±3	9.5±3	9.5±3	8.2±3	8.5±4	10±3	Ns
SVR	2218.6±1172.5	2362±979.9	2376±1429	2691±39	2684.5±602	1603±935	2315±165.3	2181±250	2183.8±164	Ns
TAM	82±34.3	82.6±31	94.6±17	119.5±27.6	128±32	86±38	101.5±18.6	106.5±15.3	124±22.8	Ns
FC	98.6±31.1	95.4±29	94.9±22	108.7±15.1	134±27	141±42	90±16	95.5±17	122.2 ±5.1	0.04

CI: Índice Cardíaco; GEDV: Volumen Global final de diástole; SVV: Variación de Volumen sistólico; ELWI: Índice agua extravascular pulmonar; Ns: No significativo

5.2. ANÁLISIS GASOMÉTRICO

Otro de los objetivos del estudio fue la valoración gasométrica a lo largo de la realización de la experimentación y su comparación con los diferentes métodos de aplicación de la quimiohipertermia: abierta, cerrada o laparoscópica. Para la obtención de dichos datos se obtuvieron gasometrías en cinco tiempos diferentes:

T1: Al comienzo de la cirugía laparoscópica/laparotómica

T2: Durante la cirugía laparoscópica/ laparotómica

T3: Después de la cirugía laparoscópica / laparotómica

T4: En la mitad de la realización de QIPH

T5: Tras QIPH

5.2.1. ANÁLISIS GASOMÉTRICO POR TIEMPOS

La obtención de datos gasométricos se realizó con la extracción de muestras sanguíneas en 5 tiempos diferentes, ya comentados previamente. Se analizaron los datos obtenidos en cada uno de los tiempos con el objetivo de valorar las diferencias entre las tres técnicas (abierta, cerrada y laparoscópica).

5.2.1.1. AL COMIENZO DE LA CIRUGÍA (T1)

Los datos gasométricos analizados durante el inicio de la cirugía son similares en las tres técnicas, sin objetivar diferencias significativas.

Tabla 14. Análisis de los datos gasométricos en T1

Parámetros	G1 (m± sd)	G2 (m± sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-p G3
pH T1 Art	7,43 ± 0.17	7.48 ± 0.11	Ns	7.52 ± 0.05	Ns
pH T1 Ven	7.37 ± 0.12	7.44 ± 0.12	Ns	7.49 ± 0.53	Ns
pCO ₂ T1 Art	49 ± 29.56	37.25 ± 11.33	Ns	34.67 ± 5.03	Ns
pCO ₂ T1 Ven	54 ± 21.71	42.25 ± 12.66	Ns	38.67 ± 8.15	Ns
pO ₂ T1 Art	193.25 ± 67.58	188,50 ± 8013	Ns	237 ± 46.87	Ns
pO ₂ T1 Ven	57 ± 21.48	66 ± 20.67	Ns	64.67 ± 17.79	Ns
Lac T1 Art	12.7 ± 3.86	24.25 ± 13.50	Ns	13.33 ± 3.05	Ns
Lac T1 Ven	14.5 ± 3.31	27.5 ± 15.58	Ns	13 ± 5.47	Ns
Na T1 Art	137.5 ± 1.73	138 ± 1.82	Ns	136.5 ± 1.73	Ns
Na T1 Ven	137.5 ± 0.57	137.5 ± 1.73	Ns	136.75 ± 2.75	Ns
k T1 Art	3.82 ± 0.15	3.65 ± 0.54	Ns	3.87 ± 0.49	Ns
k T1 Ven	3.7 ± 0.24	3.72 ± 0.36	Ns	4.12 ± 0.36	Ns
Ca T1 Art	5.41 ± 0.04	5.39 ± 0.10	Ns	5.29 ± 0.10	Ns
Ca T1 Ven	5.27 ± 0.2	5.38 ± 0.21	Ns	5.17 ± 0.35	Ns
HCO ₃ ⁻ T1 Art	29.13 ± 3.7	26.63 ± 1.64	Ns	28.37 ± 1.27	Ns
HCO ₃ ⁻ T1 Ven	29.2 ± 4.73	27.6 ± 1.47	Ns	29.13 ± 2.4	Ns
Glu T1 Art	105 ± 7.21	130.75 ± 18.55	Ns	92.75 ± 22.41	Ns
Glu T1 Ven	101.3 ± 4.1	123.5 ± 15.63	Ns	102.5 ± 20.82	Ns
EB T1 Art	4.4 ± 1.4	2.87 ± 1.94	Ns	5.17 ± 0.70	Ns
EB T1 Ven	3.92 ± 3.21	3.55 ± 3.87	Ns	3.10 ± 1.67	Ns
Sat O ₂ T1 Art	99.6 ± 2.54	98.1 ± 4.04	Ns	96.87 ± 6.70	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.2.1.2. DURANTE LA CIRUGÍA (T2)

Los datos gasométricos analizados durante la cirugía son similares en las tres técnicas, sin objetivar diferencias significativas (Tabla 15).

Tabla 15. Análisis de los datos gasométricos en T2

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-p G3
pH T2 Art	7,21 ± 0.26	7.42 ± 0.12	Ns	7.49 ± 0.07	Ns
pH T2 Ven	7.22 ± 0.26	7.40 ± 0.11	Ns	7.43 ± 0.06	Ns
pCO ₂ T2 Art	68.25 ± 38.44	41.25 ± 14.59	Ns	33.33 ± 1.16	Ns
pCO ₂ T2 Ven	67.5 ± 35.84	43.5 ± 12.23	Ns	45.33 ± 12.50	Ns
pO ₂ T2 Art	150 ± 82.11	195,75 ± 83.67	Ns	232 ± 42	Ns
pO ₂ T2 Ven	97.25 ± 83.34	70.5 ± 21.21	Ns	65.67 ± 14.50	Ns
Lac T2 Art	49.25 ± 69.25	25.25 ± 11.59	Ns	11. ± 4.58	Ns
Lac T2 Ven	41.25 ± 53.29	27.5 ± 10.21	Ns	13.25 ± 4.57	Ns
Na T2 Art	137.75 ± 1.89	136.75 ± 2.36	Ns	135.75 ± 2.36	Ns
Na T2 Ven	138.25 ± 2.21	137 ± 1.63	Ns	137 ± 2.45	Ns
k T2 Art	4.87 ± 1.56	3.52 ± 0.22	Ns	3.8 ± 0.92	Ns
k T2 Ven	4.1 ± 0.41	3.67 ± 0.19	Ns	3.85 ± 0.48	Ns
Ca T2 Art	5.39 ± 0.22	5.22 ± 0.11	Ns	5.04 ± 0.48	Ns
Ca T2 Ven	5.17 ± 0.36	5.29 ± 0.76	Ns	5.18 ± 0.47	Ns
HCO ₃ ⁻ T2 Art	25.63 ± 8.89	25.88 ± 0.76	Ns	25.6 ± 4.2	Ns
HCO ₃ ⁻ T2 Ven	26.05 ± 8.65	26.38 ± 0.87	Ns	29.37 ± 4.71	Ns
Glu T2 Art	163.5 ± 79.9	157.5 ± 19.28	Ns	119.5 ± 36.46	Ns
Glu T2 Ven	142.5 ± 61.51	152 ± 17.94	Ns	106.75 ± 5.68	Ns
EB T2 Art	-3.05 ± 11.06	0.96 ± 1.54	Ns	2.4 ± 3.89	Ns
EB T2 Ven	-2.45 ± 10.69	1.55 ± 1.66	Ns	2.8 ± 4.16	Ns
Sat O ₂ T2 Art	89.07 ± 15.15	98.07 ± 6.13	Ns	99.4 ± 3.02	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.2.1.3. TRAS LA CIRUGÍA E INICIO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (T3)

Los datos gasométricos analizados durante la cirugía son similares en las tres técnicas, sin objetivar diferencias significativas (Tabla 16).

Tabla 16. Análisis de los datos gasométricos en T3

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-p G3
pH T3 Art	7,25 ± 0.27	7.3 ± 0.11	Ns	7.42 ± 0.09	Ns
pH T3 Ven	7.33 ± 0.17	7.34 ± 0.13	Ns	7.45 ± 0.01	Ns
pCO ₂ T3 Art	55.8 ± 25.09	40.75 ± 13.15	Ns	43.67 ± 11	Ns
pCO ₂ T3 Ven	66 ± 38.58	46 ± 12.94	Ns	38.5 ± 6.36	Ns
pO ₂ T3 Art	191.2 ± 91.46	212.5 ± 39.51	Ns	211 ± 28	Ns
pO ₂ T3 Ven	85 ± 60.6	69.25 ± 18	Ns	71 ± 11.31	Ns
Lac T3 Art	41.6 ± 64.05	32 ± 9.62	Ns	13. ± 3.61	Ns
Lac T3 Ven	40.4 ± 61.31	31.75 ± 8.22	Ns	19 ± 1.41	Ns
Na T3 Art	138.4 ± 60	136.75 ± 1.26	Ns	136 ± 1.73	Ns
Na T3 Ven	139.4 ± 3.05	141.5 ± 8.5	Ns	136 ± 0	Ns
k T3 Art	4.52 ± 1.19	3.33 ± 0.29	Ns	3.63 ± 0.35	Ns
k T3 Ven	4.34 ± 1.59	3.45 ± 0.17	Ns	3.65 ± 0.35	Ns
Ca T3 Art	5.4 ± 0.1	5.41 ± 0.19	Ns	5.36 ± 0.23	Ns
Ca T3 Ven	4.95 ± 0.53	5.6 ± 0.3	Ns	5.1 ± 0.34	Ns
HCO ₃ ⁻ T3 Art	25.14 ± 9.74	24.58 ± 1.81	Ns	27.57 ± 2.58	Ns
HCO ₃ ⁻ T3 Ven	27.37 ± 3	24.3 ± 3.59	Ns	27.05 ± 4.03	Ns
Glu T3 Art	124.67 ± 35.53	181 ± 37.23	Ns	129.67 ± 9.07	Ns
Glu T3 Ven	119 ± 42.79	165 ± 29	Ns	109.5 ± 1	Ns
EB T3 Art	-2.62 ± 3	-0.2 ± 1.82	Ns	3.1 ± 2	Ns
EB T3 Ven	0.78 ± 5.89	-0.1 ± 4.69	Ns	3.1 ± 4	Ns
Sat O ₂ T3 Art	97.14 ± 7.21	98.17 ± 3.06	Ns	97.33 ± 0.80	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.2.1.4. EN LA MITAD DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (T4)

Los datos gasométricos analizados durante la cirugía son similares en las tres técnicas, aunque encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el potasio (K^+) en muestra de sangre venosa en la técnica laparoscópica con la técnica abierta, presentándose un mayor valor en la técnica laparoscópica, lo cual pueda ser explicado por un aumento de la lisis de células tumorales en la técnica laparoscópica y podría hablar a favor de una mayor eficacia del uso del Paclitaxel a nivel intraperitoneal en la misma. Además también se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los valores de EB en muestra venosa, al comparar la técnica laparoscópica con la cerrada, objetivándose una diferencia negativa en la técnica cerrada, lo cual podría indicarnos un acúmulo de QT a nivel intraperitoneal en determinadas áreas, produciéndose una mayor necrosis tisular en dicha técnica (Tabla 17).

Tabla 17. Análisis de los datos gasométricos en T4

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-p G3
pH T4 Art	7,25 ± 0.25	7.35 ± 0.13	Ns	7.38 ± 0.12	Ns
pH T4 Ven	7.33 ± 0.11	7.33 ± 0.13	Ns	7.36 ± 0.12	Ns
pCO ₂ T4 Art	56.2 ± 23.40	45.7 ± 19	Ns	46.5 ± 16.34	Ns
pCO ₂ T4 Ven	61.4 ± 23.26	47.75 ± 20.89	Ns	49 ± 16.79	Ns
pO ₂ T4 Art	174 ± 104.02	180.5 ± 45.14	Ns	173.5 ± 75.27	Ns
pO ₂ T4 Ven	73.8 ± 54.67	62.25 ± 8.66	Ns	66.5 ± 11.82	Ns
Lac T4 Art	50.4 ± 61	39.25 ± 7.93	Ns	21.75 ± 1.89	Ns
Lac T4 Ven	45.6 ± 50.16	39.75 ± 7	Ns	22.25 ± 3.09	Ns
Na T4 Art	137.8 ± 1	136.5 ± 1.29	Ns	136.75 ± 1.71	Ns
Na T4 Ven	139.6 ± 3.65	137.75 ± 1.26	Ns	137 ± 2.16	Ns
k T4 Art	4.76 ± 1.02	3.78 ± 0.81	Ns	3.55 ± 0.45	Ns
k T4 Ven	4.54 ± 0.67	3.8 ± 0.67	Ns	3.68 ± 0.29	0.05
Ca T4 Art	5.4 ± 0.1	5.3 ± 1	Ns	5.28 ± 0.25	Ns
Ca T4 Ven	5.44 ± 0.28	5.2 ± 1	Ns	5.3 ± 0.1	Ns
HCO ₃ ⁻ T4 Art	25.02 ± 9.15	23.98 ± 1.97	Ns	26.5 ± 3.18	Ns
HCO ₃ ⁻ T4 Ven	28.5 ± 4.18	23.85 ± 3.01	Ns	26.28 ± 3.12	Ns
Glu T4 Art	155 ± 10.82	220.07 ± 54	Ns	182.25 ± 24.74	Ns
Glu T4 Ven	141.33 ± 17.39	197.5 ± 57.39	Ns	183 ± 35.01	Ns
EB T4 Art	-2.48 ± 11.41	-1.6 ± 2.09	Ns	1.14 ± 2.39	Ns
EB T4 Ven	1.88 ± 2.14	-2.18 ± 1.38	0.01	0.7 ± 2.58	Ns
Sat O ₂ T4 Art	93.94 ± 10.57	97.1 ± 1.45	Ns	97.2 ± 3.78	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.2.1.5. TRAS FINALIZAR LA QUMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (T5)

Hallamos valores estadísticamente significativos en el Lactato arterial al comparar G1 con G2, lo cual podría deberse a un aumento de la concentración del agente citotóxico en algunas áreas por mala distribución, lo cual induce la necrosis tisular (Tabla 18).

Tabla 18. Análisis de los datos gasométricos en T5

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p G1-p G2	G3 (m±sd)	p G1-p G3
pH T5 Art	7,35 ± 0.1	7.35 ± 0.11	Ns	7.34 ± 0.1	Ns
pH T5 Ven	7.19 ± 0.24	7.34 ± 0.13	Ns	7.34 ± 0.11	Ns
pCO ₂ T5 Art	51.25 ± 19.67	43.25 ± 11.15	Ns	48.5 ± 15.76	Ns
pCO ₂ T5 Ven	49.75 ± 29	45.75 ± 14.64	Ns	51.75 ± 19.52	Ns
pO ₂ T5 Art	168.25 ± 81.94	156 ± 71.14	Ns	144.5 ± 67.24	Ns
pO ₂ T5 Ven	50.5 ± 18.48	63.25 ± 29.01	Ns	72.75 ± 42.13	Ns
Lac T5 Art	25.25 ± 3.3	39.75 ± 6.89	0.01	27.5 ± 4.43	Ns
Lac T5 Ven	43.6 ± 49	40.5 ± 7	Ns	28 ± 5	Ns
Na T5 Art	137.8 ± 2	137 ± 1.41	Ns	136.25 ± 2.22	Ns
Na T5 Ven	141.75 ± 6.29	136.5 ± 1.73	Ns	137.25 ± 2.22	Ns
k T5 Art	4.15 ± 0.94	3.7 ± 0.8	Ns	3.6 ± 0.36	Ns
k T5 Ven	3.83 ± 1.67	4 ± 1.08	Ns	3.73 ± 0.43	Ns
Ca T5 Art	5.43 ± 0.16	5.21 ± 1	Ns	5.34 ± 0.22	Ns
Ca T5 Ven	4.43 ± 1.22	5.15 ± 1	Ns	5.43 ± 0.14	Ns
HCO ₃ ⁻ T5 Art	27.13 ± 4.29	23.5 ± 1.64	Ns	25.78 ± 3.81	Ns
HCO ₃ ⁻ T5 Ven	19.4 ± 11.70	28 ± 4	Ns	26.9 ± 3.91	Ns
Glu T5 Art	177.67 ± 37.74	203.75 ± 45	Ns	176.25 ± 39.35	Ns
Glu T5 Ven	194.5 ± 64.35	201 ± 50.4	Ns	172 ± 37.48	Ns
EB T5 Art	1.15 ± 2.77	-2.03 ± 2.62	Ns	0.1 ± 3	Ns
EB T5 Ven	-8.15 ± 11.91	-1.95 ± 2.92	Ns	1.2 ± 1.99	Ns
Sat O ₂ T5 Art	98.5 ± 3.67	98 ± 2.23	Ns	97.2 ± 2.11	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.2.2. ANÁLISIS GASOMÉTRICO GLOBAL

Tabla 19. Análisis gasométrico arterial global en T3-T5

Parámetro arterial	G1 (m \pm sd)				G2 (m \pm sd)				G3 (m \pm sd)				
	T3	T4	T5	T3	T4	T5	T3	T4	T5	T3	T4	T5	p G1-G3
pH	7.3 \pm 0.2	7.2 \pm 0.2	7.3 \pm 0.1	7.4 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	7.4 \pm 0.1	7.4 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	7.4 \pm 1	7.4 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	Ns
pCO ₂	56 \pm 25	56 \pm 23	51 \pm 20	40.8 \pm 13	45.7 \pm 19	43.2 \pm 11	40.8 \pm 13	45.7 \pm 19	43.2 \pm 11	43.6 \pm 11	46.5 \pm 16	48.5 \pm 16	Ns
pO ₂	191 \pm 91	174 \pm 104	168 \pm 82	212.5 \pm 3	180 \pm 45	156 \pm 71	212.5 \pm 3	180 \pm 45	156 \pm 71	211 \pm 28	173.5 \pm 7	144.5 \pm 6	Ns
Na	138 \pm 60	137.8 \pm 1	137 \pm 1	136.7 \pm 1	136.5 \pm 1	137 \pm 1	136.7 \pm 1	136.5 \pm 1	137 \pm 1	136\pm2	136.7 \pm 2	136.2 \pm 2	Ns
Cl	108 \pm 2	107 \pm 2	107 \pm 2	107.5 \pm 5	106 \pm 1	106 \pm 1	107.5 \pm 5	106 \pm 1	106 \pm 1	106.6 \pm 2	136-7 \pm 2	136.2 \pm 2	Ns
K	4.5 \pm 1	47 \pm 1	4.1 \pm 1	3.3 \pm 0.2	3.8 \pm 1	3.7 \pm 1	3.3 \pm 0.2	3.8 \pm 1	3.7 \pm 1	3.6 \pm 0.4	3.5 \pm 0.4	3.6 \pm 0.3	Ns
Ca	5.4 \pm 0.1	5.4 \pm 0.1	5.4 \pm 0.1	5.4 \pm 0.1	5.3 \pm 1	5.2 \pm 1	5.4 \pm 0.1	5.3 \pm 1	5.2 \pm 1	5.3 \pm 0.2	5.3 \pm 0.2	5.3 \pm 0.2	Ns
Glu	125 \pm 36	155 \pm 11	178 \pm 38	181 \pm 37	221 \pm 54	203 \pm 45	181 \pm 37	221 \pm 54	203 \pm 45	129.6 \pm 9	182 \pm 25	176 \pm 39	Ns
Lact	42 \pm 64	50 \pm 61	25\pm3	32 \pm 10	39.2 \pm 8	39.7\pm7	32 \pm 10	39.2 \pm 8	39.7\pm7	13 \pm 4	22 \pm 2	27.3 \pm 4	Ns
EB	-2.6 \pm 3	-2.4 \pm 11	1.1 \pm 3	-0.2 \pm 2	-1.6 \pm 2	-2 \pm 3	-0.2 \pm 2	-1.6 \pm 2	-2 \pm 3	3.1 \pm 2	1.4 \pm 2	0.1 \pm 3	Ns
HCO ₃	25 \pm 10	25 \pm 9	27 \pm 4	24.6 \pm 2	24 \pm 2	23.5 \pm 2	24.6 \pm 2	24 \pm 2	23.5 \pm 2	27.5 \pm 3	26.5 \pm 3	25.7 \pm 4	Ns
Hb	9.7 \pm 2	8.8 \pm 2	8.1 \pm 2	10 \pm 1	11 \pm 2	13-7 \pm 9	10 \pm 1	11 \pm 2	13-7 \pm 9	10.6 \pm 1	7.8 \pm 2	10.8 \pm 1	Ns
Hto	29.2 \pm 7	26.6 \pm 6	24.5 \pm 7	24.5 \pm 2	23.8 \pm 3	28 \pm 4	24.5 \pm 2	23.8 \pm 3	28 \pm 4	31.6 \pm 3	23.7 \pm 7	29.3 \pm 6	Ns
Sat O ₂	97 \pm 7	94 \pm 10	98 \pm 3	98 \pm 3	97.1 \pm 1	98 \pm 2	98 \pm 3	97.1 \pm 1	98 \pm 2	99.7 \pm 0.1	97.2 \pm 4	97.2 \pm 2	Ns

Tabla 20. Análisis gasométrico venoso global en T3-T5

Parámetro venoso	G1 (m \pm sd)				G2 (m \pm sd)				G3 (m \pm sd)				
	T3	T4	T5		T3	T4	T5		T3	T4	T5		p G1-G3
pH	7.3 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	7.1 \pm 0.2		7.3 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1		7.4 \pm 0.1	7.4 \pm 0.1	7.3 \pm 0.1		Ns
pCO ₂	66 \pm 39	61 \pm 23	50 \pm 29		46 \pm 13	47.7 \pm 21	45.7 \pm 15		38.5 \pm 6	49 \pm 17	52 \pm 19		Ns
pO ₂	85 \pm 61	74 \pm 55	50.5 \pm 18		69 \pm 18	62.2 \pm 9	63.2 \pm 29		71\pm11	66.5 \pm 12	72.7 \pm 42		Ns
Na	139 \pm 3	140 \pm 4	142 \pm 6		141.5 \pm 8	137.5 \pm 1	136.5 \pm 2		136 \pm 0.1	137 \pm 2	137 \pm 2		Ns
Cl	108 \pm 7	107 \pm 3	114 \pm 13		106 \pm 4	106 \pm 1	104 \pm 2		106 \pm 1	109.5 \pm 5	103 \pm 1		Ns
K	4.3 \pm 1	4.5\pm1	3.8 \pm 2		3.4 \pm 0.1	3.8 \pm 0.6	4 \pm 1		3.6 \pm 0.3	3.7\pm0.3	3.7 \pm 0.4		0.05
Ca	5.1 \pm 1	5.4 \pm 0.3	4.4 \pm 1		5.6 \pm 0.3	5.2 \pm 1	5.2 \pm 1		5.1 \pm 0.3	5.3 \pm 0.1	5.4 \pm 0.1		Ns
Glu	119 \pm 43	141 \pm 17	194.5 \pm 6		165 \pm 29	197.5 \pm 5	201 \pm 50		109.5 \pm 1	183 \pm 35	172 \pm 37		Ns
Lact	40.4 \pm 60	45.6 \pm 50	43 \pm 49		32 \pm 8	40 \pm 7	40.5 \pm 7		19 \pm 1	22 \pm 3	28 \pm 5		Ns
EB	0.7 \pm 6	1.8\pm2	-8.1 \pm 12		-0.1 \pm 5	-2\pm1	-1.9 \pm 3		3.1 \pm 4	0.7 \pm 2	1.2 \pm 2		Ns
HCO ₃	27.3 \pm 3	28.5 \pm 4	19.4 \pm 12		24 \pm 4	24 \pm 3	28 \pm 4		27 \pm 4	26.2 \pm 3	27 \pm 4		Ns
Hb	9 \pm 3	8.2 \pm 23	9.1 \pm 3		16 \pm 15	15 \pm 11	10.1 \pm 2		11 \pm 1	8.1 \pm 3	8.9 \pm 3		Ns
Hto	27 \pm 8	29.6 \pm 9	26 \pm 8		24.3 \pm 4	23.8 \pm 3	28 \pm 4		28 \pm 4	26 \pm 8	29 \pm 6		Ns
Sat O ₂	89 \pm 12	75 \pm 3	55 \pm 25		89.5 \pm 9	88 \pm 7	83.4 \pm 11		96 \pm 1	90 \pm 7	79.6 \pm 12		Ns

5.3. ANÁLISIS TERMOGRÁFICO

En todos los animales se inició el tratamiento con QIPH tras objetivarse una distribución homogénea de la temperatura, tanto lateral como ventral, con valores de entrada de la solución transportadora del fármaco que oscilaban entre 41 a 42 °C y valores de salida entre 41 a 42 °C. Para ello, se dividió la cavidad abdominoperitoneal en 9 regiones según la propuesta de Sugarbaker para calcular el ICP modificado. Todos los animales, salvo uno con acceso laparotómico durante el control de T4, alcanzaron valores de 9. En este animal, seguramente debido a la exposición al exterior de las asas intestinales, en T4 (a los 30 minutos del inicio del tratamiento con QIPH), solo se alcanzó un ICP modificado con un valor de 5. Los valores de ICP modificado en T3 y T5 de todos los grupos fue de 9. No existieron diferencias significativas tras aplicar la prueba de Kruskal-Wallis entre los grupos en T4, a pesar de este valor alcanzado en G3, $p= 0.368$. Tampoco existieron diferencias entre G3 y G1 respecto a la homogeneidad termográfica durante el proceso con $p= 0.317$.

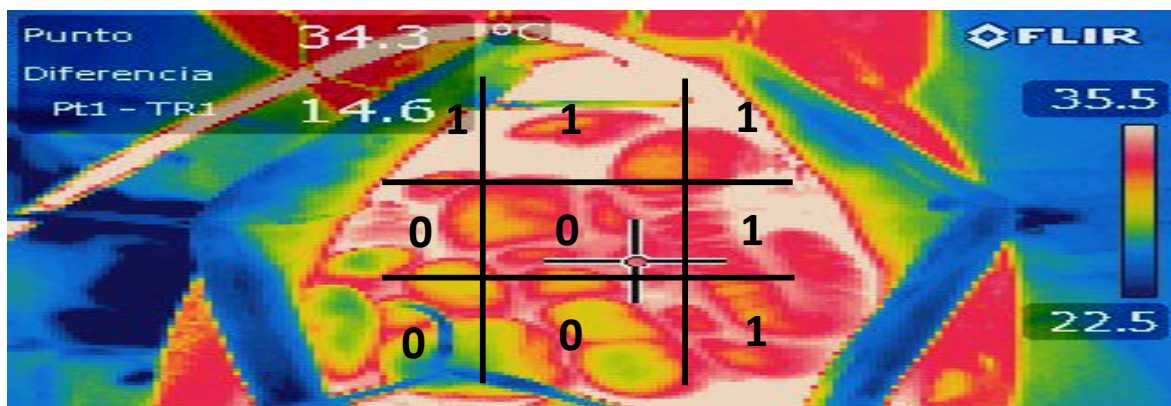


Figura 19. Imagen térmica del animal con ICP modificado de 5 en T4

5.4. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO

El análisis del fármaco aplicado en este estudio en las diferentes técnicas fue uno de los pilares fundamentales de esta experimentación, para ello analizamos el Paclitaxel intraabdominal como quimioterápico. El análisis de dicho fármaco en la cavidad abdominal se realizó en los diferentes sectores intraabdominales: peritoneal, diafragmático derecho, diafragmático izquierdo y pélvico obtenidos mediante muestras de líquido y tejido peritoneal al finalizar la intervención quirúrgica. De esta forma pudimos objetivar y comparar entre las distintas técnicas la cantidad de fármaco identificado. Además se obtuvo una muestra sanguínea que nos permitió comparar la cantidad de fármaco intraabdominal con la sistémica derivada del proceso de QIPH en las diferentes técnicas.

5.4.1. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO CON RELACIÓN A LAS DIFERENTES DETERMINACIONES

5.4.1.1. PLASMÁTICA

En las muestras sanguíneas obtenidas en las diferentes técnicas de QIPH realizadas, objetivamos diferencias en cuanto a la determinación del fármaco de forma sistémica.

En la técnica abierta (G3), hallamos una media de 24.46 ± 15 mg/ml de Paclitaxel, en la técnica cerrada con recirculación de fluidos con agitación manual (G2) una media de 23.28 ± 11.18 mg/ml de Paclitaxel, y en la técnica laparoscópica con recirculación de fluidos con CO₂ (G1) una media de 5.1 ± 1.4 mg/ml de Paclitaxel (Figura 20).

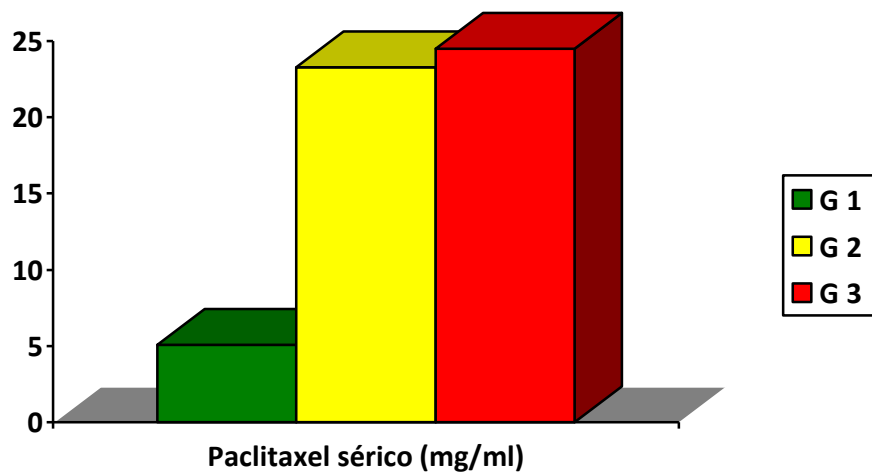


Figura 20. Paclitaxel (mg/ml) en suero en las diferentes técnicas

Existe por tanto una gran diferencia en cuanto a la cantidad de fármaco quimioterápico en sangre. Si comparamos las técnicas abierta y cerrada con la laparoscópica, encontramos diferencias significativas (al comparar G1 con G2: $p=0.01$, así como al comparar G1-G3: $p=0.02$). Esta menor cantidad de fármaco sistémico supone una menor morbilidad. El objetivo prioritario de la terapia intraperitoneal es la aplicación del fármaco quimioterápico en las células tumorales residuales con

capacidad para generar un tumor que puedan quedar tras la realización del tratamiento quirúrgico y no tanto su absorción a la vía sistémica, con las consecuencias que puedan derivarse de esta absorción. Por tanto, podríamos asumir que la vía laparoscópica aporta mayores beneficios que el resto de técnicas (Tabla 21).

Tabla 21. Determinaciones de Paclitaxel sérico

	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	G3 (m±sd)	p G1-G2	p G1-G3
Paclitaxel sérico	5.1 ± 1.4	23.28 ± 11.18	24.46 ± 15	0.01	0.02

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.4.1.2. LÍQUIDO PERITONEAL

En las muestras de líquido ascítico obtenidas en las diferentes técnicas realizadas objetivamos similitudes en las determinaciones del fármaco en el líquido peritoneal.

En la técnica abierta (G3), encontramos una media de 19981.35 ± 11362.99 mg/ml de Paclitaxel, en la técnica cerrada (G2) una media de 24711.27 ± 5712.13 mg/ml de Paclitaxel, y en la técnica laparoscópica con recirculación de fluidos con CO₂ (G1) una media de 14380.04 ± 3260.68 mg/ml de Paclitaxel (Figura 21).

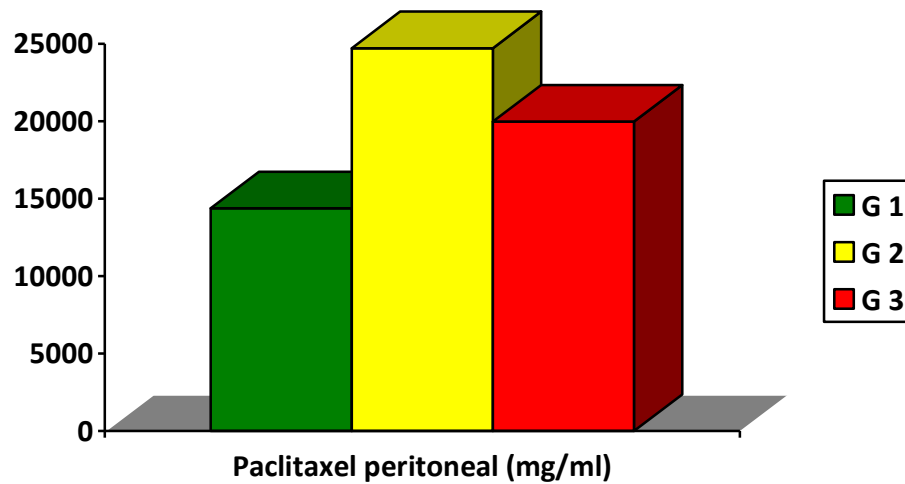


Figura 21. Paclitaxel (mg/ml) en el líquido peritoneal en las diferentes técnicas

Apreciamos diferencias significativas en cuanto a la cantidad de Paclitaxel en el líquido peritoneal al comparar la técnica cerrada (G2) con la laparoscópica (G1), existiendo diferencias significativas ($p= 0.02$). Esta menor cantidad de fármaco en la cavidad peritoneal durante el procedimiento podría evitar la absorción del agente citotóxico y disminuir las comorbilidades secundarias a la absorción sistémica. Sin embargo al comparar la técnica laparoscópica (G1) con la abierta (G3), no objetivamos diferencias significativas al respecto (Tabla 22).

Tabla 22. Determinaciones de Paclitaxel en líquido intraabdominal

	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	G3 (m±sd)	p G1-G2	p G1-G3
Paclitaxel	14380.04 ±	24711.27 ±	19981.35 ±	0.02	Ns
peritoneal	3260.68	5712.13	11362.99		

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.4.1.3 . DIAFRAGMÁTICO DERECHO

En las muestras peritoneales obtenidas en las diferentes técnicas realizadas objetivamos similitudes en las determinaciones del fármaco en el tejido localizado en el diafragma derecho.

En la técnica abierta (G3), objetivamos una media de 412.98 ± 302.65 mg/ml de Paclitaxel, en la técnica cerrada (G2) una media de 396.98 ± 273.80 mg/ml de Paclitaxel, y en la técnica laparoscópica con recirculación de fluidos con CO₂ (G1) una media de 389.6 ± 299.5 mg/ml de Paclitaxel (Figura 22 y Tabla 23).

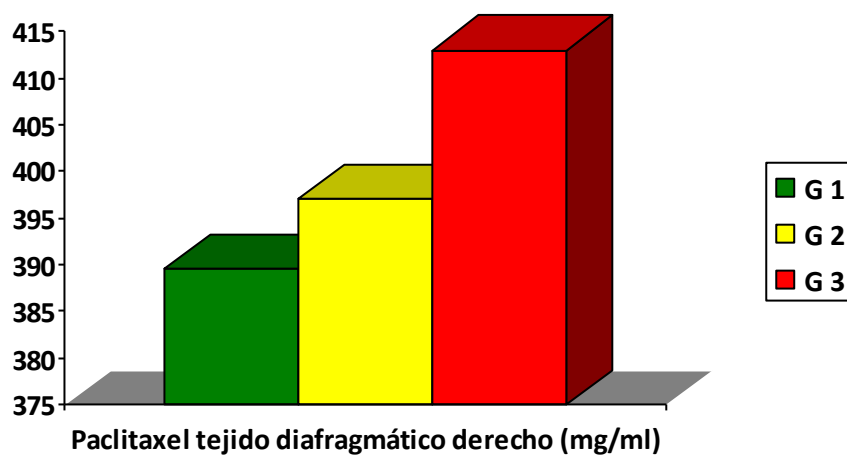


Figura 22. Paclitaxel (mg/ml) en tejido diafragmático derecho en las diferentes técnicas

Tabla 23. Determinaciones de Paclitaxel en tejido diafragmático derecho

	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	G3 (m±sd)	p G1-G2	p G1-G3
Paclitaxel diafragmático derecho	389.6 ± 299.5	396.98 ± 273.80	412.98 ± 302.65	Ns	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.4.1.4. DIAFRAGMÁTICO IZQUIERDO

En las muestras peritoneales obtenidas, en las diferentes técnicas realizadas, objetivamos similitudes en las determinaciones del fármaco en el tejido localizado en el diafragma izquierdo.

En la técnica abierta (G3), apreciamos una media de 213.40 ± 81.74 mg/ml de Paclitaxel, en la técnica cerrada (G2) una media de 248.65 ± 114.15 mg/ml de Paclitaxel, y en la técnica laparoscópica con recirculación de fluidos con CO₂ (G1) una media de 451.3 ± 386.2 mg/ml de Paclitaxel (Figura 23 y tabla 24).

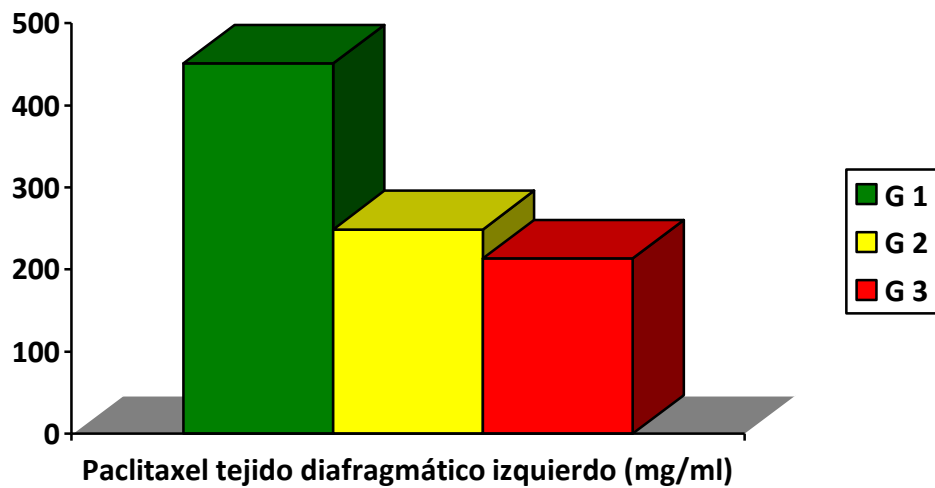


Figura 23. Paclitaxel (mg/ml) en tejido diafragmático izquierdo en las diferentes técnicas

Tabla 24. Determinaciones de Paclitaxel en tejido diafragmático izquierdo

	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	G3 (m±sd)	p G1-G2	p G1-G3
Paclitaxel diafragmático izquierdo	451.3 ± 386.2	248.65 ± 114.15	213.40 ± 81.74	Ns	Ns

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.4.1.5 . PERITONEAL PÉLVICO

En las muestras peritoneales obtenidas en las diferentes técnicas realizadas objetivamos similitudes en las determinaciones del fármaco en la región pélvica.

En la técnica abierta (G3), obtuvimos una media de 852.36 ± 624.07 mg/ml de Paclitaxel, en la técnica cerrada (G2) una media de 654.72 ± 485.04 mg/ml de Paclitaxel, y en la técnica laparoscópica con recirculación de fluidos con CO₂ (G1) una media de 505.1 ± 422.5 mg/ml de Paclitaxel (Figura 24 y Tabla 25).

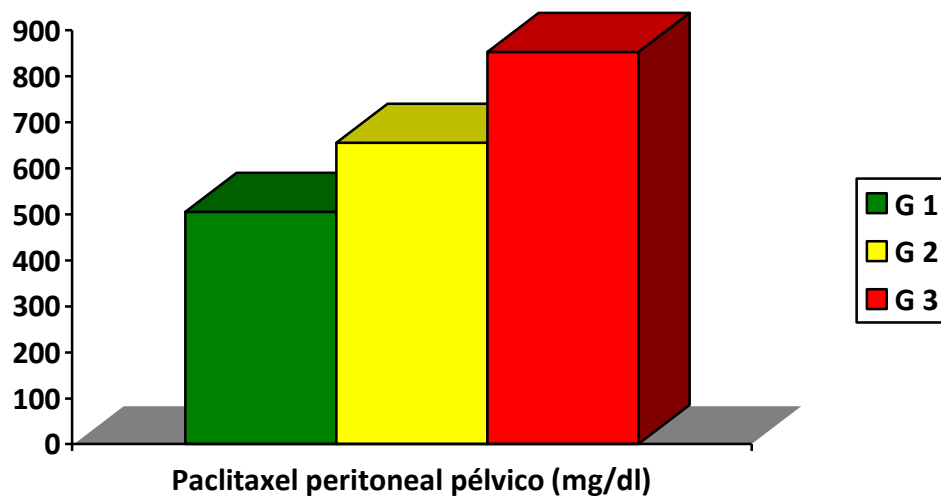


Figura 24. Paclitaxel (mg/ml) en región pélvica en las diferentes técnicas

Tabla 25. Determinaciones de Paclitaxel en peritoneo pélvico

	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	G3 (m±sd)	p G1-G2	p G1-G3
Paclitaxel	505.1 ±	654.72 ±	852.36 ±	Ns	Ns
pélvico	422.5	485.04	624.07		

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

5.4.2. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO GLOBAL

Los valores de distribución del fármaco en las diferentes mediciones, se resumen en la siguiente tabla (Tabla 26):

Tabla 26: Determinaciones de Paclitaxel (nmol/kg) en diferentes regiones

abdominales

Origen de la muestra	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	G3 (m±sd)
Sérico	5.10 ± 1.40	23.28 ± 11.18	24.46 ± 15.01
Líquido peritoneal	14380.04 ± 3260.68	24711.27 ± 5172.13	19981.35 ± 11362.99
Diafragma derecho	389.6 ± 299.5	396.98 ± 273.80	412.98 ± 302.65
Diafragma izquierdo	451.3 ± 386.2	248.65 ± 114.15	213.40 ± 81.74
Peritoneo pélvico	505.1 ± 422.5	654.72 ± 485.04	852.36 ± 624.07

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

El siguiente gráfico muestra la cantidad de Paclitaxel identificado en la cavidad abdominal durante cada una de las tres técnicas realizadas. Como se visualiza en el gráfico, tanto en la técnica laparoscópica, como en la cerrada y en la abierta, la mayor concentración del agente citotóxico se muestra en la zona pélvica. Además con el gráfico podemos apreciar como en la técnica laparoscópica existe mayor homogeneización de la cantidad de fármaco en toda la cavidad abdominal comparado con las otras dos técnicas (G2 y G3) (Figura 25).

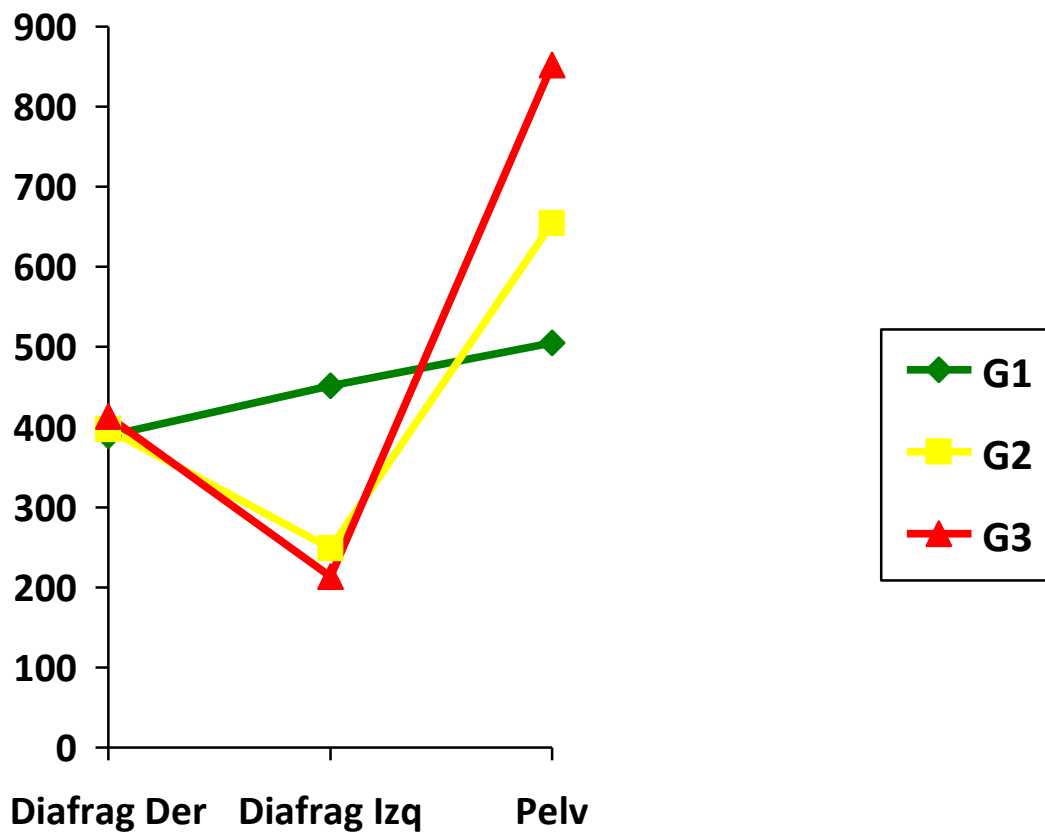


Figura 25. Gráfico que expresa la cantidad de Paclitaxel en cada cuadrante y a lo largo del tiempo (T3, T4 y T5)

5.5. ANÁLISIS DE LAS DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

5.5.1. DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE G1-G2

Las diferencias significativas entre la técnica laparoscópica (G1) y la técnica cerrada (G2), se encuentran en las medidas de Paclitaxel sérico, Paclitaxel en el líquido peritoneal, en la cuantificación del exceso de bases y del ácido láctico arterial.

Tabla 27. Análisis de las diferencias entre G1-G2

Parámetros	G1 (m±sd)	G2 (m±sd)	p (IC 95 %)
Paclitaxel sérico	5.1±1.4	23.28±11.18	0.01
Paclitaxel líquido peritoneal	14380.04±3260.68	24711.27±5172.13	0.02
EB venoso (T4)	1.8±2.1	-2.1±1.37	0.01
Ácido láctico arterial (T5)	25.2±3.3	39.7±6.9	0.01

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

La diferencia en cuanto al Paclitaxel nos muestra un menor paso del agente citotóxico a la vía sistémica y menor cantidad de fármaco a nivel intraperitoneal, lo cual supone una menor toxicidad para el paciente, en la técnica laparoscópica con respecto a la cerrada.

En cuanto al ácido láctico, apreciamos un aumento del mismo en la técnica cerrada (G2) frente a la laparoscópica (G1), esto podría explicarse debido a una desconocida y deficiente distribución del fármaco que produce un incremento térmico durante la QIPH, aumentando en algunas zonas el metabolismo de estos tejidos y por ello la acidosis, así como disminuyendo el oxígeno en la cavidad abdominal.

El exceso de bases (EB) se utiliza para la evaluación del metabolismo y del trastorno ácido-base, así pues un exceso de base negativo indicaría una acidosis metabólica, que asociada al incremento de ácido láctico nos haría pensar que durante la realización de QIPH cerrada existe mayor probabilidad de acúmulo del fármaco en determinadas áreas, alcanzando grandes concentraciones y permitiendo la aparición de necrosis tisular.

5.5.2. DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS ENTRE G1-G3

Las diferencias significativas entre la técnica laparoscópica y la técnica abierta, se encuentran en las medidas de Paclitaxel sérico, frecuencia cardíaca, en la cuantificación de la variación de volumen por latido cardíaco y el potasio venoso.

Tabla 28. Análisis de las diferencias entre G1-G3

Parámetros	G1 (m±sd)	G3 (m±sd)	p (IC 95 %)
Paclitaxel sérico	5.1 ± 1.4	24.46 ± 15.01	0.02
FC (T5)	94.9 ± 22.3	122.2 ± 5	0.04
K ⁺ Venoso (T4)	4.5 ± 0.6	3.7 ± 0.3	0.05
SVV (T3)	24.4 ± 7.9	11.5 ± 5.8	0.03

m: Media; sd: Desviación estándar; Ns: No significativo

En cuanto a la comparación de la técnica abierta con respecto a la laparoscópica podemos igualmente apreciar en la tabla que la cantidad de agente citotóxico a nivel sistémico es mucho mayor en la técnica abierta que en la laparoscópica, lo cual podría indicarnos una mayor probabilidad de toxicidad.

También encontramos un aumento de la frecuencia cardíaca durante la técnica abierta, frente a la laparoscópica. El aumento de la frecuencia cardíaca durante la QIPH se asocia al incremento de la temperatura, que conlleva una disminución de las resistencias vasculares. Sin embargo en la técnica cerrada y la laparoscópica los cambios de presión intraabdominal conllevan una reducción en el retorno venoso que provoca una reducción del volumen sanguíneo circulante y un aumento de la resistencia vascular esplácnica. Por otro lado, esta diferencia significativa objetivada en la FC también podría explicarse por la mayor exposición de las asas intestinales al ambiente, y posible aparición de episodios de isquemia por hipotermia, que provoque

el aumento de metabolitos de necrosis y por lo tanto un aumento de la actividad cardiaca, con el consiguiente aumento de la frecuencia cardíaca.

Hallamos un incremento significativo de potasio en la técnica laparoscópica con respecto a la abierta, esto podría deberse a la acidosis que se produce durante la QIPH, a la lisis celular o al aumento de líquido extracelular.

Durante la realización de la QIPH laparoscópica se crea una cavidad virtual con CO₂, la cual aumenta la presión intraabdominal. Este hecho podría explicar el incremento del SVV con respecto a las otras técnicas.

6. DISCUSIÓN

6.1. ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES SECUNDARIAS AL USO DE LA LAPAROSCOPIA DURANTE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

6.1.1. ALTERACIONES HEMODINÁMICAS

La principal ventaja de la combinación de la QIPH asociada a laparoscopia intraperitoneal, es sin duda la elevada potencia intraperitoneal del agente citotóxico de forma regional (211). Tal y como podemos objetivar en nuestros resultados, el nivel de fármaco encontrado durante la realización de la técnica laparoscópica (G1) es similar a la técnica abierta (G3) y menor que en la cerrada (G2).

Durante la QIPH se producen un gran número de cambios fisiológicos cardiovasculares, aunque no estadísticamente significativos (212–214). Nuestro estudio objetivó diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hemodinámicos de VPP en la técnica laparoscópica (que podría ser debido a la restricción de líquido que tiene lugar durante dicha técnica) y de SVV en la técnica laparoscópica (que se podría explicar por un aumento de la presión intraabdominal durante la técnica).

Durante la realización de la QIPH por técnica laparoscópica se produce una hiperdinamia con aumento de la frecuencia cardíaca (hasta del 18%) y por tanto del gasto cardíaco, una elevación de la temperatura corporal que continúa elevada incluso hasta 10 minutos tras la finalización de la cirugía (212). La contractilidad miocárdica y aórtica medida con técnicas Doppler aumentan durante la QIPH produciéndose un aumento en el volumen y tiempo de flujo (213). Además conforme aumenta la temperatura, se produce un descenso de la presión arterial sistólica y diastólica secundario a la disminución de las resistencias vasculares periféricas por el aumento de la temperatura central (212,215,216). En nuestro caso objetivamos un incremento de la frecuencia cardíaca en la técnica abierta frente a la laparoscópica al término del procedimiento, posiblemente secundario a la exposición de las asas intestinales. Sin embargo, la TAS y TAD se mantienen estables hasta la finalización del proceso dónde se aprecia un leve incremento no significativo.

Las diferencias en las variables hemodinámicas dependerán de la forma de administración de la quimioterapia intraperitoneal, así pues en la técnica cerrada se producirá inicialmente un aumento de la presión intraabdominal y de la postcarga a medida que se perfunde el quimioterápico provocando una caída inicial del gasto o índice cardíaco. Estos cambios son de corta duración (213,216).

Por tanto, podemos resumir que la QIPH provoca un aumento del gasto cardíaco, de la frecuencia cardíaca, de la contractilidad miocárdica y de la producción de CO₂ así como la disminución de las resistencias vasculares sistémicas durante la realización del proceso. Por ello no es conveniente el uso de antihipertensivos de

acción prolongada, así como evitar la sobrecarga de volumen que puedan inducir complicaciones tipo edema agudo de pulmón y Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) postratamiento (216).

Tanto los valores de VPP como los de SVV normales oscilan entre 10-13%, un valor inferior a 10% nos indicaría la necesidad de un tratamiento con drogas vasoactivas, así como un aumento del mismo, por encima de 13%, nos haría pensar en la necesidad de administrar tratamiento con fluidoterapia. Estos valores han sido adquiridos en pacientes intubados en situación de reposo en la Unidad de Cuidados Intensivos, y no durante la realización de técnicas quirúrgicas, por lo que podrían diferir. Durante nuestro estudio experimental se objetivaron diferencias significativas en estos valores en la técnica laparoscópica frente a la laparotómica, si bien se aprecian valores más constantes durante la técnica laparoscópica que durante la laparotómica, aunque no podemos descartar que el manejo con fluidoterapia pueda influenciar en estas circunstancias. Sin embargo, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en los parámetros respiratorios que nos indiquen que la causa de dicha diferencia sea secundaria a alteraciones respiratorias. Es importante, recalcar que estos parámetros son utilizados para el manejo de los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos, y no durante la realización de una técnica quirúrgica, con las modificaciones que se producen durante la misma (estrés, pérdidas hemáticas, hipo o hipertermia...), además de ser parámetros estudiados en humanos, y no en animales. Por ello podemos decir que quizás las diferencias estadísticamente significativas objetivadas en los parámetros de SVV y VPP, en la técnica laparoscópica frente a la laparotómica, puedan deberse a la excesiva exposición de las asas

intestinales en la técnica laparotómica, con pérdidas no cuantificables, que puedan confundirnos acerca del estado de volumen de los fluidos, presentando valores más bajos con respecto a los objetivados durante la técnica laparoscópica.

Redondo y cols. en 2017 publicaron un estudio realizado en 18 pacientes con cáncer de ovario estadio II-IV tratadas con cirugía citorreductora asociada a QIPH cerrada según el cual apoya el uso de la tecnología PICCO para la toma de decisiones terapéuticas con respecto al uso de volumen de líquidos durante este tipo de tratamiento. Utilizaron valores de Volumen Diastólico Global Final (GEDV) para valorar el volumen de líquido intravascular y la precarga cardíaca y calcular la cuantía óptima de fluidos durante la QIPH (217). Con la infusión de un “bolo” de solución salina en el sistema venoso central se realizó esta técnica, que les permitió monitorizar la hemodinámica (218). En este estudio no se objetivaron correlaciones entre Presión Venosa Central (PVC) y Volumen Global al Final de la Diástole (GEDV), sin embargo sí que se observaron diferencias entre GEDV al inicio de la QIPH, durante la QIPH y tras la QIPH. El objetivo del estudio consistió en valorar si los valores de GEDV podían controlar la medición de la función cardíaca, pues durante la QIPH podría producirse edema agudo de pulmón y una perfusión tisular inadecuada si no realizamos un manejo de la fluidoterapia adecuada. Se objetivó un aumento del estado hipermetabólico durante la QIPH que aumentó la demanda de oxígeno, provocando un aumento del GC, FC, CO₂, lactato arterial así como de la acidosis metabólica (216). En su estudio se observó un aumento de ácido láctico previo a la realización de QIPH con respecto al fin de la QIPH, que según el autor se debe a la realización de la CCR, pues no se objetivaron cambios en los valores de CO₂ y acidosis metabólica de forma

preoperatoria y/o postoperatoria. No se describieron cambios significativos a nivel cardíaco, FC, GEDV ni en la Variación del Volumen Sistémico (SVV). Por todo ello concluyó, con su estudio que el manejo de parámetros hemodinámicos y del control de fluidos usando el parámetro GEDV es efectivo (217). Además en su estudio tratan a los pacientes con restricción de fluidos controlando durante el proceso la función renal, sin objetivarse compromiso de la misma (217). Nuestro proyecto utilizó estas directrices para la monitorización y manejo durante las diferentes técnicas de QIPH.

Las recomendaciones para el manejo anestésico y control estricto de la volemia indican una terapia restringida de fluidos con monitorización constante de la presión arterial mediante un acceso arterial, del gasto cardíaco y del volumen sistólico (213).

6.1.2. ALTERACIONES ANALÍTICAS

En los pacientes a los que se realiza QIPH las alteraciones más frecuentes son las alteraciones del fibrinógeno y del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado (TTPA), y por tanto deben de tratarse durante la intervención quirúrgica para evitar pérdidas hemáticas y una coagulopatía postquirúrgica.

Además es importante tener en cuenta que los agentes quimioterápicos usados por regla general provocan nefrotoxicidad y por ello es importante la valoración de la diuresis durante la realización de la QIPH. Aunque no está claro si el valor postquirúrgico de la creatinina nos informa acerca de lesión nefrológica (219), ni el

grado de diuresis a partir del cual se estaría produciendo una alteración renal (213,216).

Con este tratamiento se producen desequilibrios electrolíticos debido a la agresión de la cirugía, la quimioterapia y la elevada temperatura que tiene lugar durante la QIPH (213). Estos desequilibrios dependen en gran medida del tipo de agente quimioterápico utilizado (220), así pues con el Oxaliplatino se suele inducir una acidosis láctica, hiperglucemia e hiponatremia, mientras que con el cisplatino se suelen agravar las hipomagnasemias que pueden provocar arritmias cardíacas. Por ello es muy importante la realización de gasometrías y analíticas pre QIPH y al finalizar la misma, siendo habitual la administración de Ca^{+2} , Mg^{+2} y k^+ (216). Nuestro grupo utilizó como quimioterápico el Paclitaxel, no objetivando en ninguna de las técnicas estudiadas alteraciones iónicas.

Cuando usamos solución de dextrosa al 5% combinada con el agente quimioterápico, puede producirse una hiperglucemia significativa que requiera incluso el uso de insulina (213). Nosotros utilizamos como solución transportadora una solución de diálisis peritoneal constituida por dextrosa 1.36 % y 25 mmol/l bicarbonato, objetivando una leve hiperglucemia durante la realización de la QIPH, sobre todo hacia el final del procedimiento y mayor en la técnica cerrada y en la abierta (G2 y G3).

Puede producirse una hiponatremia secundaria a la absorción de agua a través del peritoneo restante que puede llegar a ser significativa, incluso se ha descrito la

mortalidad asociada a edema cerebral por hiponatremia tras QIPH con Mitomicina C (221). Sin embargo, en nuestros resultados no encontramos hiponatremia en ninguna de las técnicas.

Con frecuencia se desarrolla acidosis láctica, como ocurre en nuestro estudio, en todas las técnicas. La hiperglucemia que se asocia a dicha acidosis láctica puede conducir a una diuresis acelerada secundaria a la ósmosis secundaria a una hiponatremia previa (220).

6.1.3. ALTERACIONES TÉRMICAS

Puede producirse durante la intervención quirúrgica cierta hipotermia por la pérdida hemática. Sin embargo durante la administración de la solución hipertérmica, la temperatura corporal se eleva incluso hasta valores por encima de los 40.5 °C, incluso hasta diez minutos tras el final del tratamiento hipertérmico (216). Es en este período cuando el objetivo debe basarse en mantener una normotermia, para ello deberemos administrar infusión de fluidos intravenosos fríos.

Asociar un incremento de la temperatura a ciertos fármacos mejora sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas: produciendo un aumento de la concentración intracelular del fármaco, acelerando el daño proteico, mejorando la distribución, el metabolismo y la excreción del fármaco (83). Con 41-42 °C se producen efectos citotóxicos directos sobre la membrana celular que inducen apoptosis y alteraciones en las proteínas intracelulares y ácidos nucleicos. Por ello es muy

importante para realizar un tratamiento óptimo, el uso de temperaturas en torno a 41-43 °C y realizar una distribución homogénea del mismo por toda la cavidad abdominal, para poder alcanzar características citotóxicas homogéneas intraabdominales (222). Para ello, nosotros aplicamos la recirculación con CO₂, lo cual facilitará la infusión por toda la cavidad intraabdominal del quimioterápico.

Padilla y cols. en 2016, publicaron los resultados en cuanto a la efectividad de la termografía para el control de la distribución de la temperatura intraabdominal durante la QIPH cerrada realizado en una fase preclínica en ratas atímicas y en cerdos (83). Para ello se crearon dos grupos de trabajo: el grupo 1, en el cual se realizó QIPH con técnica cerrada y recirculación de fluidos con CO₂, a una temperatura mayor de 41°C y el grupo 2, en el cual se realizó QIPH mediante técnica abierta a temperatura mayor de 41 °C. Posteriormente este estudio fue realizado en humanos con cáncer de ovario (estudio piloto con 18 pacientes) usando la QIPH con sistema cerrado asociado a la recirculación de CO₂. Se utilizó el sistema cerrado de perfusión (PRS Combat, Galmaz Biotech SL) con recirculación de CO₂, que incluía un sistema intercambiador de gas que se colocaba en la parte superior del abdomen y que se comunicaba con la cavidad abdominal, con el objetivo de permitir tener un control visual del llenado de la cavidad abdominal y además evitar un aumento de la presión intraabdominal. Se monitorizó la temperatura colocando sondas en los catéteres de entrada y salida, iniciándose la recirculación a 41-42 °C y tras haber alcanzado valores de salida de 41-42 °C, y evaluando a los 30 minutos y al final del procedimiento. Las imágenes termográficas utilizaron la radiación infrarroja emitida por la superficie del cuerpo, que fue captado por una cámara termográfica FLIR40BX con una precisión ± 2 °C o ± 2 % de

lectura, sensibilidad térmica < 0.045 °C, resolución de 160 x 120 píxeles, corrección de emisividad de 0.01 a 1 (FLIR Systems Ltd, Reino Unido) (137). Estas imágenes mostraron mayor homogeneidad de la temperatura intraabdominal en el modelo cerrado, con respecto a la técnica abierta, tras 30 minutos desde el inicio del tratamiento QIPH. Por tanto, con el uso de la termografía pudieron concluir que el sistema de QIPH cerrado con recirculación de CO₂ era efectivo para demostrar la homogeneidad de la temperatura en cavidad abdominal, lo cual correspondía a uno de los objetivos de dicho estudio (83). Para la realización de la termografía se dividió la cavidad abdominal en nueve regiones, al igual que el Índice de Carcinomatosis Peritoneal abdominopélvico, aunque modificado. Se realizó un análisis cualitativo que usaba un sistema de colores, siendo el color rojo la temperatura máxima, seguida por amarillo, verde y azul. El azul es el área más fría, según una disminución en la cantidad de radiación infrarroja emitida (212). La aplicación de dicha tecnología para el control de la distribución de la QIPH tras la CCR solo se ha realizado en un modelo cerrado por Jäger y cols. (223) y por Padilla y cols. (83). Durante el desarrollo de la experimentación se utilizó la termografía para valorar la homogeneización en la aplicación de la QIPH en la técnica laparoscópica frente a la abierta y la cerrada. En nuestro trabajo no existieron diferencias significativas en la distribución de la temperatura entre los grupos 1, 2 y 3 en las diferentes tomas de imágenes termográficas ventrales, controlado mediante el ICP modificado con $p= 0.368$.

Silva y cols. publicaron en 2017, un estudio retrospectivo de 30 pacientes reclutados desde 2011-2015 con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, en los cuales se realizó CCR asociada a QIPH, 15 con técnica abierta y 15

con técnica cerrada. Se realizó un estudio de morbilidad, mortalidad, cambios hemodinámicos y temperatura abdominal concluyendo que ambos procesos eran similares. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los parámetros hemodinámicos evaluados: Saturación de O₂, Presión Arterial Sistólica (PAS), Presión Arterial Diastólica (PAD), PVC, FC, Presión Respiratoria (FR) Máxima y Temperatura intraabdominal. Se apreció menor variación en cuanto a PAD en la técnica cerrada con respecto a la abierta, la PVC varió más en la técnica cerrada aunque no fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, la temperatura intraabdominal se mantuvo más estable y homogénea durante la técnica cerrada, siendo estadísticamente significativo, similar a lo que ocurre en nuestro estudio (224).

6.2. ANÁLISIS DEL TRATAMIENTO CON QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA CON ACCESO LAPAROSCÓPICO

En las últimas décadas, el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal ha sido modificado reiteradamente con el objetivo de disminuir tanto las comorbilidades del paciente, como los efectos adversos de la técnica en el paciente y en el personal que trabaja durante todo el procedimiento. Por ello, la realización de QIPH con acceso abierto pasó a realizarse de forma cerrada tras la citorreducción laparotómica. Posteriormente, se comenzó en dicho modelo, la recirculación de fluidos con CO₂ para

mejorar, no solo la distribución del fármaco, sino también para evitar la toxicidad ambiental, del personal, y la pérdida de temperatura intraabdominal entre otras ventajas (33). Y dado que existe una mayor generalización del acceso laparoscópico para el tratamiento quirúrgico de numerosas patologías oncológicas abdominales, actualmente se ha introducido la aplicación de la laparoscopia, como posible mejora en la aplicación de dicho procedimiento. Nuestro grupo, creyó importante estudiar las ventajas e inconvenientes que esta técnica aportaba en el procedimiento de QIPH cerrada asociándola a recirculación con CO₂.

Las ventajas aportadas por la laparoscopia en todos los procedimientos realizados en cirugía se basan en una mejora en cuanto al tiempo de recuperación del paciente, tanto en el postoperatorio inmediato como en el tardío, en una menor incidencia de la infección de la herida quirúrgica, de las complicaciones cardiorrespiratorias postquirúrgicas, de las adherencias intraabdominales y por supuesto en una mejora del resultado estético.

Autores como Esquivel y cols. publicaron un estudio en el cual comparaban la realización de QIPH en tres grupos diferentes: en el primero realizaron CCR asociada a QIPH de forma laparoscópica, en el segundo se inició el procedimiento de forma laparoscópica y posteriormente se reconvirtió, y en el tercer grupo se realizó una CCR abierta asociada a QIPH laparoscópica. Este tratamiento se administró en un grupo de pacientes con alto riesgo de carcinomatosis peritoneal que presentaban un diagnóstico histológico previo de malignidad, ausencia macroscópica de CP en la TC, y laparoscopia diagnóstica con estadificación del ICP. Siendo por tanto los criterios de selección de los

pacientes que recibieron tratamiento CCR asociado a QIPH laparoscópico, presentar un ICP menor o igual a 10 y la presencia de enfermedad peritoneal resecable de forma laparoscópica (con baja o nula infiltración enteral), en caso contrario se procedió a la reconversión a laparotomía. La mayoría de los pacientes incluidos presentaron neoplasias de origen apendicular, aunque también se incluyeron pacientes con pseudomixoma peritoneal, cáncer colorrectal, mesotelioma peritoneal y carcinomatosis peritoneal primaria. Para la realización del procedimiento los autores requirieron la colocación de 5 trocares colocados en cuadrante superior derecho (para la óptica), cuadrante superior izquierdo, periumbilical y en margen costal derecho e izquierdo, opcionalmente colocaban otro suprapúbico. Se realizaron cambios de posición del paciente basculando la mesa quirúrgica con el objetivo de mejorar la distribución del fármaco quimioterápico intraperitoneal. Con este estudio concluyeron que el uso de dicho procedimiento de forma laparoscópica mejoró las comorbilidades de los pacientes, disminuyó la estancia hospitalaria frente a los pacientes con CCR asociada a técnica abierta y QIPH con acceso cerrado, aunque plantearon la necesidad de realizar más estudios al respecto (96). Basándonos en dicho estudio, nuestro grupo pretendió simular la realización de un tratamiento mediante QIPH laparoscópico con recirculación de CO₂, y compararlo con la realización del mismo procedimiento en acceso abierto y cerrado con el objetivo de comprobar seguridad y efectividad del procedimiento por acceso laparoscópico (225).

Otros autores, como Facchiano y cols. recopilaron estudios sobre el uso de QIPH con acceso laparoscópico, publicando, en 2012 una revisión sistemática en la cual se incluyeron un total de 8 estudios clínicos, 7 de ellos retrospectivos y un caso clínico.

En total se incluyeron 183 pacientes en quienes se realizaron 184 procedimientos de QIPH laparoscópica. En el 50 % de los estudios el propósito de dicho procedimiento consistía en tratar la ascitis maligna, en el 12% se planteó como tratamiento neoadyuvante y en el 38% como tratamiento adyuvante. Se objetivó carcinomatosis peritoneal laparoscópica en el 47% de los pacientes. La terapia con QIPH fue administrada con varios fármacos quimioterápicos, dependiendo de la patología tumoral de base (Cisplatino, Mitomicina C, Doxorubicina, 5-FU, Oxaliplatino, Adriamicina, Leucovotina e Irinotecán solos o combinados) durante 60-90 min de perfusión hipertérmica. En los pacientes tratados por ascitis maligna, el procedimiento fue exitoso en el 95 % de los pacientes comparado con otros tratamientos como la paracentesis evacuadora continua, el uso de diuréticos o la QT sistémica, sin objetivar muertes secundarias a dicho procedimiento. De todos los pacientes a los cuales se administró dicho tratamiento, solo se objetivaron 7.1 % complicaciones menores (13 pacientes). El propósito de dicho procedimiento como terapia adyuvante o neoadyuvante no se ha esclarecido aún (88). A pesar de usar dicho procedimiento primordialmente como manejo de la ascitis maligna, nuestro grupo, pensó que éste podía ser un tratamiento útil, tras la realización de la CCR laparoscópica como terapia adyuvante.

Sloothaak y cols. (95), ante la baja supervivencia presentada por pacientes con cáncer colorrectal con alto riesgo de presentar carcinomatosis peritoneal tratados con cirugía radical y QT sistémica (en los cuales se objetivaba una supervivencia del 30 % a 5 años), se plantearon la realización de un estudio prospectivo en el cual realizaron una CCR con QIPH neoadyuvante previo a la sistémica en pacientes con alto riesgo de

CP. Los pacientes con esta patología, en muchos casos presentaban CP extensa e inoperable, siendo imposible la realización de un tratamiento citorreductor efectivo y por supuesto la aplicación de QIPH. Consideraban pacientes con alto riesgo de presentar CP, aquellos que presentaban: estadiaje tumoral anatomopatológico T4, perforación tumoral, citología positiva en el lavado del líquido peritoneal o presencia de metástasis ováricas u omentales. En ellos, realizaron QIPH laparoscópica adyuvante tras la realización de la cirugía del tumor primario y previo a la administración de QT sistémica. En este estudio prospectivo se incluyeron 10 pacientes intervenidos de media 6 semanas antes (3-9 semanas) a los cuales se aplicó QIPH laparoscópica usando 5 trocares (uno para la óptica, dos como catéteres de entrada y otros dos de salida). Inicialmente se objetivó la ausencia de enfermedad diseminada en la cavidad abdominal y se administró el tratamiento QT usando 175 mg/m^2 de Mitomicina C como dosis inicial y posteriormente dos dosis de 8.8 mg/m^2 tras 30 y 60 minutos desde la primera dosis, a $42 - 43 \text{ }^\circ\text{C}$ de entrada durante 90 minutos. Se realizaron rotaciones e inclinaciones de la mesa quirúrgica cada 10 minutos, para permitir la exposición homogénea de las superficies al QT. La resección del tumor primario fue realizada con técnica laparoscópica en dos pacientes y en el resto de forma laparotómica. Sin embargo, esto no resultó ser un inconveniente para la aplicación posterior de la QIPH de forma laparoscópica. No se realizó ninguna reconversión durante la QIPH. La estancia hospitalaria fue inferior a 3 días: 5 pacientes fueron dados de alta el primer día, 4 el segundo día y uno el tercer día. Uno de los pacientes requirió reingreso hospitalario en los primeros 30 días por cuadro de gastroenteritis manejada de forma conservadora y otro requirió reingreso pasados los primeros 30 días por gastroparesia manejada también de forma conservadora. Aproximadamente 3.5 semanas (2 – 6

semanas) después de la QIPH laparoscópica iniciaron el tratamiento con QT sistémica, es decir 9 semanas después de la resección del tumor primario, exceptuando un paciente, el cual se negó a recibir dicho tratamiento. Los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 13 meses, en los cuales no se apreció recurrencia de la enfermedad en ninguno de los mismos. Por tanto, este estudio concluyó que la QIPH laparoscópica es factible como tratamiento adyuvante de corta estancia, a pesar de haberse realizado previamente tratamiento quirúrgico laparotómico. Presentando baja morbilidad y estancia hospitalaria mínima (3 días como máximo). Además, parece aportar mejor penetración de la QT en comparación con la técnica de QIPH abierta, debido al aumento de presión intraabdominal.

Posteriormente Klaver y cols. (226), publicaron un estudio con 10 pacientes con Cáncer Colorrectal con alto riesgo de desarrollar CP (tumor primario estadio T4, afectación ganglionar, omental u ovárica, tumor obstructivo y/o perforado, citología peritoneal positiva) y en los cuales se realizó aproximadamente entre 4-8 semanas después de la resección tumoral inicial, el tratamiento con QIPH laparoscópica usando como QT, la Mitomicina C durante 90 minutos a 42-43 °C. El tratamiento QT sistémico se inició en torno a las 10 semanas tras la resección del tumor inicial. La mediana de seguimiento fue de 54 meses (49-63 meses) y en ningún paciente se objetivó datos de CP durante el seguimiento. Dos pacientes presentaron metástasis pulmonares durante el seguimiento, las cuales fueron resecadas, destacando que ambos pacientes presentaban ya al inicio de la resección tumoral primaria enfermedad metastásica intraperitoneal (metástasis omental y metástasis ovárica).

Nuestro grupo planteó la realización de la QIPH tras la CCR, y no a posteriori como Sloothaak (95) o Klaver (226). Según nuestra hipótesis pensamos que de esta forma se produciría tanto una disminución de la morbilidad del paciente, al realizar dicho procedimiento en el mismo acto quirúrgico, como un ahorro en cuanto al coste hospitalario (menor número de ingresos hospitalarios, menor número de inducción anestésica, estancia hospitalaria...). Aunque la razón más importante es que la realización de la QIPH tras la CCR nos permitirá actuar inmediatamente sobre las células tumorales residuales que puedan quedar tras la cirugía. Las cuales, son potencialmente las responsables de la reproducción del tumor tras la cirugía y posterior QT sistémica.

En 2016, Lotti y cols. (97), publicaron el uso del acceso laparoscópico como una herramienta utilizada para controlar el procedimiento de QIPH cerrada. Para ello el autor describió la realización de la CCR en un primer momento de forma laparotómica y luego procedía al cierre de la laparotomía media con colocación de 3 trocares laparoscópicos y de 4 catéteres que utilizó para la QIPH cerrada con visualización laparoscópica. Los trocares de 12 mm fueron colocados en línea media: uno en zona superior de la incisión, que se conectó al tubo de entrada del fármaco quimioterápico, otro en la zona central de la incisión, el cual se conectó al insuflador de CO₂ y el inferior que se conectó al dispositivo evacuador de gas. Los catéteres utilizados tanto para la entrada como para la salida del fármaco quimioterápico se colocaron en el espacio subfrénico derecho, receso hepatorenal derecho, subfrénico izquierdo y en pelvis. Posteriormente se procedió al llenado de la cavidad abdominal con el fluido de perfusión a una temperatura de 42 °C y se inició el flujo continuo de la misma. El CO₂

calentado se insufló en la cavidad abdominal estableciéndose un neumoperitoneo que creó un pequeño espacio de trabajo sobre la superficie del fluido de perfusión. La presión de CO₂ se ajustó según la ley de Stevin (según la cual, la presión de CO₂ insuflada se ajusta al valor de la presión intraabdominal y a la altura del fluido perfundido dentro de la cavidad, siendo calculado por la distancia existente entre la punta del catéter y la superficie del fluido). Según el autor, una presión de 7 mmHg de CO₂ suele ser suficiente para crear un espacio de trabajo adecuado. El laparoscopio se introdujo por el trocar superior y se realizó la inspección de toda la cavidad abdominal, por los trocares medio e inferior se introdujeron dos pinzas que permitieron remover el contenido abdominal y exponer las superficies serosas, garantizando una distribución uniforme del calor y del fármaco quimioterápico. Después de 5 minutos de agitación laparoscópica se detuvo la insuflación de CO₂, se colocó al paciente en posición de Trendelenburg y se evacuó el neumoperitoneo bajo visión directa a través del trocar localizado en zona inferior. La perfusión continuó de forma cerrada durante 10 minutos y de esta forma la superficie anterior del abdomen también fue alcanzada por el fluido de la perfusión. Para ello se realizó agitación física externa y basculación de la mesa quirúrgica con frecuencia para promover aún más la distribución del fluido de perfusión en el abdomen. Tras 10 minutos se restableció el neumoperitoneo y se reinició el ciclo. Este procedimiento fue realizado durante 90 minutos manteniendo una temperatura intraabdominal de 41 °C. Al finalizar el proceso se evacuó el líquido por los drenajes, se realizó un lavado de la cavidad abdominal y se procedió a la apertura de la misma para valorar posibles hemorragias o lesiones en la cavidad. Esta valoración laparoscópica permitió controlar que la distribución de la perfusión de fármaco quimioterápico fuese homogénea, redirigir dicha perfusión hacia zonas más

inaccesibles en caso de que no se distribuyesen bien, e incluso movilizar el mesenterio y el intestino para favorecer la homogeneización de la perfusión. Sin embargo, en todo momento fue necesaria la realización de movilizaciones tanto laparoscópicas como manuales y de la mesa quirúrgica.

Nuestro grupo después de valorar la Literatura Médica publicada acerca de la técnica de QIPH con acceso laparoscópico apreció múltiples puntos a tener en cuenta, en relación a la morbilidad desencadenada con acceso laparoscópico para QIPH, como son:

1. Controlar la distribución homogénea de la temperatura intraabdominal durante el proceso cerrado con acceso laparoscópico.
2. Controlar una distribución homogénea del fármaco intraabdominal durante la recirculación del fármaco quimioterápico, observando su distribución con el laparoscopio, al igual que Lotti y cols. (97) planteaban en su estudio.
3. Controlar el posible aumento de presión intraabdominal durante el proceso de QIPH.
4. Controlar el riesgo de complicaciones hemodinámicas que puedan ocurrir durante el procedimiento en el paciente.

5. Controlar el riesgo de toxicidad gasométrica por el uso de CO₂ durante el acceso laparoscópico de la QIPH.
6. La realización de la QIPH con acceso laparoscópico en el mismo acto quirúrgico, a diferencia de lo planteado por autores como Klaver (226).

Por este motivo, nuestro grupo creó un modelo experimental para la realización de QIPH cerrada laparoscópica, utilizando la recirculación de CO₂, con el objetivo de intentar resolver las posibles complicaciones relacionadas con este procedimiento, antes de implementar esta técnica en nuestra práctica clínica (Figuras 26-28) (33,83,85–87).

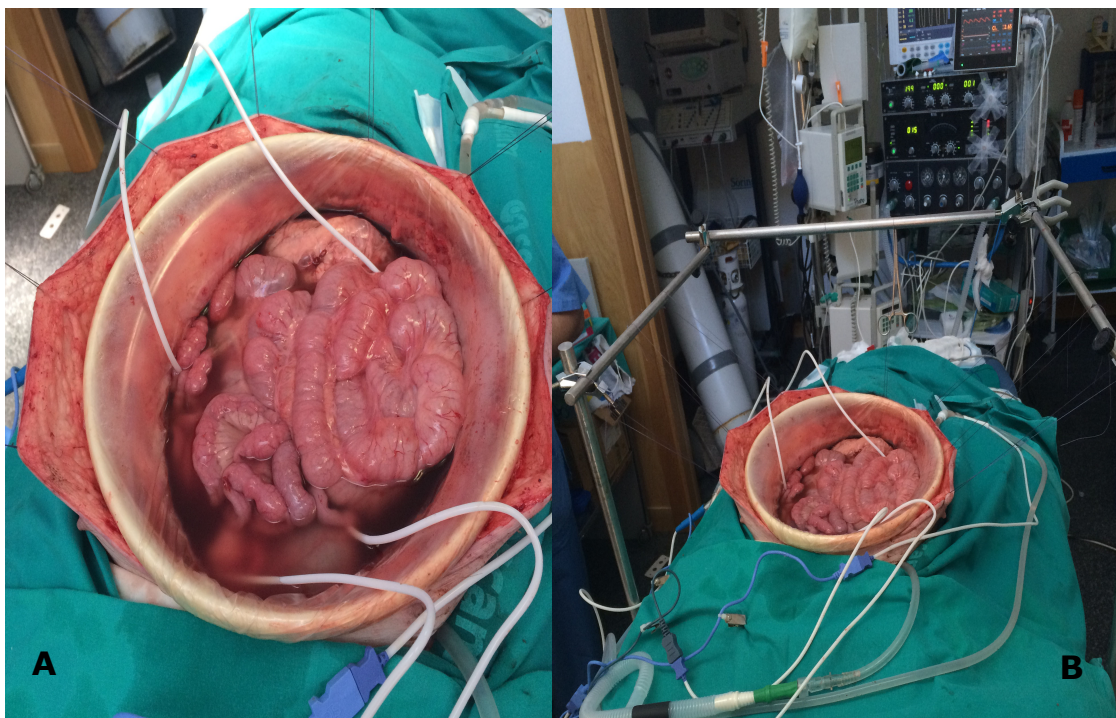


Figura 26 A y B. CCR abierta + Técnica Coliseo (G3)

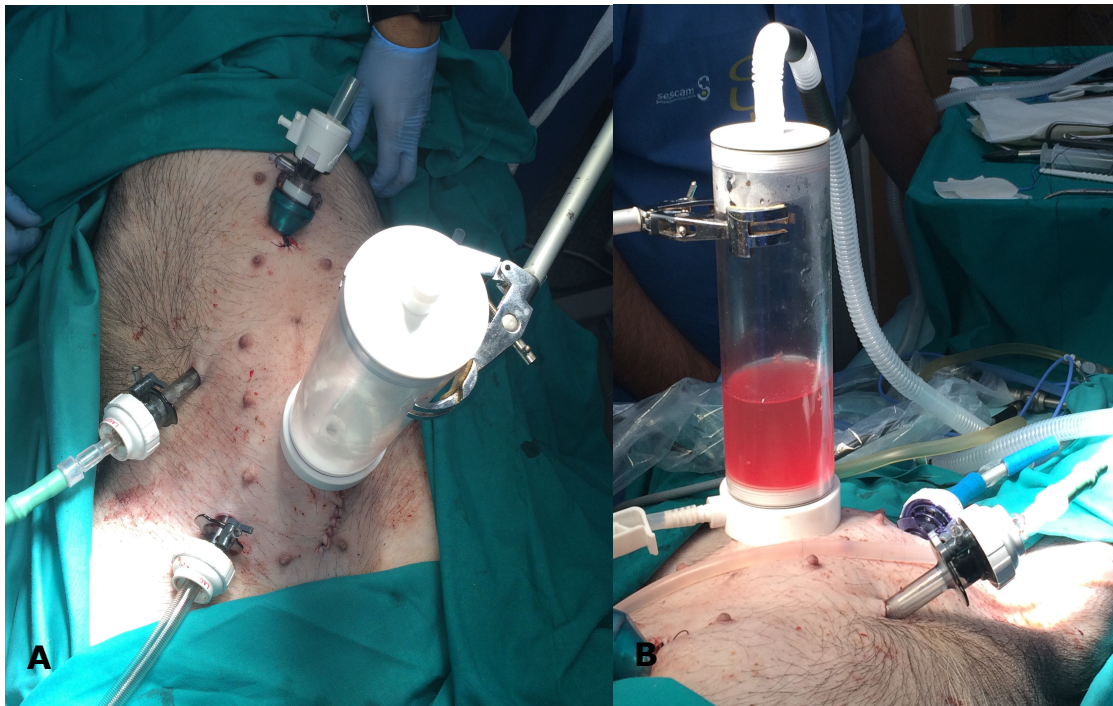


Figura 27 A y B. CCR laparoscópica + QIPH laparoscópica con recirculación de CO₂ (G1)



Figura 28. CCR + QIPH cerrado (G2)

Previamente, en 2016, Padilla y cols. intentaron resolver dudas acontecidas durante la QIPH cerrada con acceso laparotómico. Demostraron en un estudio experimental usando ratas atímicas desnudas, la distribución homogénea de la temperatura intraabdominal comprobado mediante imágenes termográficas en un modelo cerrado de QIPH con recirculación de CO₂ (83).

El objetivo primordial de nuestro trabajo es intentar obtener una concentración locorregional del agente citotóxico elevado, minimizando la concentración del fármaco a nivel sistémico, lo cual presenta repercusiones tóxicas. Apreciamos durante nuestro trabajo, una concentración del fármaco a nivel sistémico menor en G1 que en el resto de técnicas (G2 y G3), así como una concentración de Paclitaxel en líquido peritoneal, tejido diafragmático derecho, izquierdo y en peritoneo pélvico elevada, lo cual permite la citotoxicidad intraperitoneal minimizando los efectos sistémicos como era el objetivo planteado inicialmente. Además, valoramos la distribución homogénea de la temperatura intraabdominal, con el uso del sistema de termografía.

6.3. SEGURIDAD Y EFICACIA DE LA QUIMIOTERAPIA

INTRAPERITONEAL

HIPERTÉRMICA

INTRAABDOMINAL CON ACCESO LAPAROSCÓPICO

6.3.1. SEGURIDAD DE LA DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO

QUIMIOTERÁPICO

Algunos autores describen el uso de QIPH laparoscópica como tratamiento para mitigar la ascitis maligna. Ba y cols. publicaron en 2010, el uso de QIPH en pacientes con ascitis maligna inducida por carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer gástrico. Tras la inducción anestésica del paciente se realizó una evacuación del contenido ascítico y se procedió a la insuflación de neumoperitoneo en la cavidad abdominal con una presión de 13 mmHg. Posteriormente se introdujo un trocar de 10 mm como puerto de trabajo, por el cual se colocó una óptica de 30° para evaluar la cavidad abdominal. Una vez valorada la extensión de la enfermedad, se colocaron tres nuevos trocares de trabajo: línea medioclavicular derecha superior e inferior y otro en línea medioclavicular superior izquierda de 10 mm. Los catéteres superiores fueron utilizados para la perfusión del agente citotóxico (dos de ellos) y el más inferior como catéter de drenaje colocado en región pélvica, hacia la cavidad de Douglas. Cada paciente fue sometido a 3 sesiones de QIPH, una tras la colocación de los catéteres

intraoperatorios, y dos más durante su estancia en la unidad de Cuidados Intensivos bajo sedación. Los fármacos quimioterápicos empleados fueron en la primera sesión: 1500 mg de 5-Fluorouracilo (5-FU) asociado a 200 mg de Oxaliplatino en solución de perfusión, y en las otras dos sesiones una solución de perfusión con 1500 mg de 5-FU durante 90 minutos. La temperatura de entrada fue de 43 ± 0.2 °C. Los pacientes fueron evaluados mensualmente con ecografía o TC para valorar la evolución de la ascitis, objetivándose una disminución de la clínica de ascitis en el 90.5 % de los pacientes y observó en el 9.5 % restante una remisión parcial, lo cual repercutió en una mejora en la calidad de vida del paciente. Según este estudio podría administrarse dicho procedimiento como tratamiento paliativo en pacientes con CP avanzada. Nuestro grupo inició esta experimentación al considerar la posibilidad de realizar este tipo de tratamiento no como técnica paliativa, sino como complemento a la cirugía citorreductora, para evitar la formación de CP y/o para tratar la CP en estadios precoces, e incrementar la supervivencia libre de enfermedad (89).

Previamente en la Literatura Médica, se demostró que tanto la hipertermia como el aumento de la presión intraabdominal podrían potenciar la penetración del fármaco en el tejido intersticial durante la realización de la QIPH abierta (41,200,201,227). La combinación de la técnica de QIPH con acceso cerrado, asociado a la recirculación de CO₂, contribuye a un aumento de la presión intraabdominal. Nuestro grupo pensó que si a dicha técnica se le añadía el acceso laparoscópico, se podría incrementar la presión intraabdominal, consiguiendo potenciar efectivamente la penetración del fármaco quimioterápico en los pequeños nódulos microscópicos tumorales residuales, incrementándose por tanto, su efecto antitumoral.

En un estudio experimental realizado en ratas por el grupo de Piché y cols. se demostró que la aplicación de la hipertermia asociado a la aplicación de Oxaliplatino intraperitoneal aumentaba la concentración de dicho fármaco citotóxico en la cavidad abdominal. Además se lograba como una disminución de la concentración de dicho fármaco a nivel sistémico. Por ello en su trabajo concluyó, que la hipertermia mejora la aplicabilidad del QT intraperitoneal, lo cual puede verse reflejado como una disminución de la toxicidad sistémica (200). Basándonos en este estudio, nuestro grupo decidió realizar el estudio usando QT intraperitoneal a dosis hipertérmicas asociado a la técnica laparoscópica, con el objetivo de poder incrementar el efecto intraperitoneal del mismo y disminuir el efecto citotóxico a nivel sistémico.

Facy y cols. publicaron un estudio experimental, en el cual comparaban el uso de QT intraperitoneal asociado a hipertermia o normotermia, así como el uso de hiperpresión intraabdominal o normopresión. Para ello se diferenciaron 4 grupos de cerdos en los cuales: al grupo 1 se aplicó QT intraperitoneal con Oxaliplatino de forma laparotómica durante 30 minutos en normotermia a presión atmosférica, al grupo 2 se le aplicó QT intraperitoneal con Oxaliplatino de forma laparotómica durante 30 minutos en hipertermia a 42 °C a presión atmosférica, al grupo 3 se aplicó QT intraperitoneal en normotermia y a alta presión (25 cm H₂O), y al grupo 4 en el cual se aplicó QIPH a alta presión. Se valoró la concentración sistémica del Oxaliplatino así como la penetración del mismo en el tejido peritoneal, observando concentraciones sistémicas similares en los 4 grupos. En los grupos con hipertermia se alcanzaron mayores concentraciones de QT en las superficies peritoneales viscerales aunque no en las parietales. En los grupos con alta presión intraabdominal se objetivó una mayor

difusión del fármaco tanto en peritoneo visceral como parietal. Así pues la combinación de la hipertermia junto a la hiperpresión intraabdominal aumentó de forma significativa la penetración del Oxaliplatino y logró mayores concentraciones del mismo en el tejido tanto a nivel visceral como parietal. Por lo tanto, los autores concluyen que la combinación de hipertermia con hiperpresión intraabdominal consigue aumentar la concentración intraperitoneal del fármaco quimioterápico (41). Gracias a estos artículos, nuestro grupo decidió implementar el uso de la laparoscopia para aumentar la posibilidad de absorción del fármaco quimioterápico intraperitoneal y poder de esta forma disminuir la toxicidad sistémica, aumentando el efecto QT en los nódulos microscópicos tumorales residuales.

Klaver y cols. realizaron un estudio experimental en ratas con el objetivo de comprobar si la hipertermia asociada a la QT intraperitoneal incrementaba el efecto de dicho tratamiento. Así pues se dividieron las ratas en 4 grupos, al grupo 1 solo se le realizó CCR, al grupo 2 se le realizó CCR seguido de QIPH usando Mitomicina C a 41 °C, al grupo 3 se le realizó CCR asociada a Mitomicina C intraperitoneal en normotermia (37 °C), y al grupo 4 se le realizó CCR asociado a la aplicación de solución salina intraperitoneal a 41 °C. En esta experimentación se describió una mayor supervivencia en el grupo de ratas tratado con QIPH, concluyendo que la efectividad del tratamiento QIPH dependía del agente QT perfundido, y no de la hipertermia. Sin embargo, nuestro grupo opina, que la hipertermia sí que contribuye al aumento de la absorción a nivel intraperitoneal. Además pensamos que se debe de usar un agente QT con mayor peso molecular que la Mitomicina C (201). Por ello, decidimos realizar nuestra

experimentación con el QT Paclitaxel, que permite, por su elevado peso molecular una menor absorción del mismo a través de la membrana peritoneal.

Esquis y cols. estudiaron en un grupo experimental murino y porcino el papel del aumento de la presión intraabdominal sobre la enfermedad peritoneal metastásica. Demostrando en el modelo murino tratado mediante QT intraperitoneal a hiperpresión una concentración y penetración del fármaco en los nódulos tumorales peritoneales y en el diafragma mayores que en el resto de grupos, así como una mayor supervivencia. Y en el modelo porcino se evaluó igualmente la tolerancia de dicho procedimiento siendo igualmente factible en dicho modelo (227). Esto nos dio pie a suponer que ambos factores son fundamentales en la absorción del fármaco a nivel intraperitoneal y sistémico.

Passot y cols. ya publicaron la realización de una laparoscopia diagnóstica y estadificadora y en el caso de obtener una puntuación inferior a 10 de ICP, estos pacientes se incluían para la realización de un tratamiento citorreductor laparoscópico seguido de QIPH laparoscópica. Este tipo de modalidad no solo provoca una menor morbilidad, sino que conlleva a la disminución de los tiempos quirúrgicos obteniendo tasas de mortalidad mínimas y resultados quirúrgicos y oncológicos similares a los encontrados en la técnica abierta. Sin embargo, aún existe miedo con respecto a no poder realizar un examen completo de la cavidad abdominal (106). No obstante, el desarrollo de dicha experimentación por nuestro grupo obtiene resultados similares a los obtenidos con las otras dos técnicas, pudiendo afirmar la efectividad de dicho procedimiento.

Marmor y cols. utilizaban la laparoscopia de forma ambulatoria, como técnica rutinaria para establecer una estadificación prequirúrgica y decidir que pacientes serían candidatos al tratamiento con CRS y QIPH (228). Para nosotros el uso de la laparoscopia sería un complemento a la hora de realizar la QIPH con el cual poder aumentar el nivel de absorción del QT, así como poder supervisar todo el proceso y mejorar la difusión del fármaco quimioterápico entre otras ventajas.

Ante la Literatura Médica referida anteriormente, nuestro grupo valoró la necesidad de demostrar que nuestro modelo de QIPH cerrado con recirculación de CO₂, implementado con la técnica laparoscópica no aumenta la morbilidad con respecto a la distribución del fármaco en la cavidad abdominal, y que el agente citotóxico utilizado (Paclitaxel) podría infiltrarse en todas las áreas abdominales, y por tanto producir menor citotoxicidad intraabdominal.

El agente citotóxico utilizado en nuestra experimentación (Paclitaxel), se infiltró en las áreas estudiadas de la cavidad peritoneal durante la realización de la QIPH laparoscópica. No se evidenciaron diferencias significativas al comparar la técnica laparoscópica con las otras técnicas: la técnica abierta y la cerrada con agitación manual. Sin embargo, se objetivaron diferencias significativas en cuanto a la concentración del fármaco a nivel sérico en el grupo con abordaje laparoscópico, siendo la concentración del QT menor. Al comparar el grupo de acceso laparoscópico con recirculación de CO₂ frente al grupo con QIPH cerrada con agitación manual, encontramos diferencia estadísticamente significativa, $p= 0.01$, objetivando una mayor concentración de Paclitaxel sérico en la técnica cerrada (23.28 ± 11.18 vs 5.14 ± 1.4).

En cuanto a la diferencia objetivada en el grupo de acceso laparoscópico con recirculación de CO₂ con respecto al grupo que usó QIPH con la técnica abierta muestra una $p= 0.02$, con una mayor de concentración de Paclitaxel sérico en la técnica abierta (24.46 ± 15 vs 5.14 ± 1.4).

El objetivo primordial de nuestra experimentación era lograr altas concentraciones del fármaco citotóxico a nivel locorregional, minimizando de esta forma la concentración sérica del QT con la consecuente disminución en la toxicidad sistémica.

La Figura 29 muestra las diferencias objetivadas en cuanto a los valores del QT a nivel sanguíneo. Así pues, podemos apreciar como los valores sistémicos del Paclitaxel en la técnica laparoscópica (G1) son mucho menores que los encontrados en las otras dos técnicas. Este hecho supone una disminución en la toxicidad inducida por el fármaco.

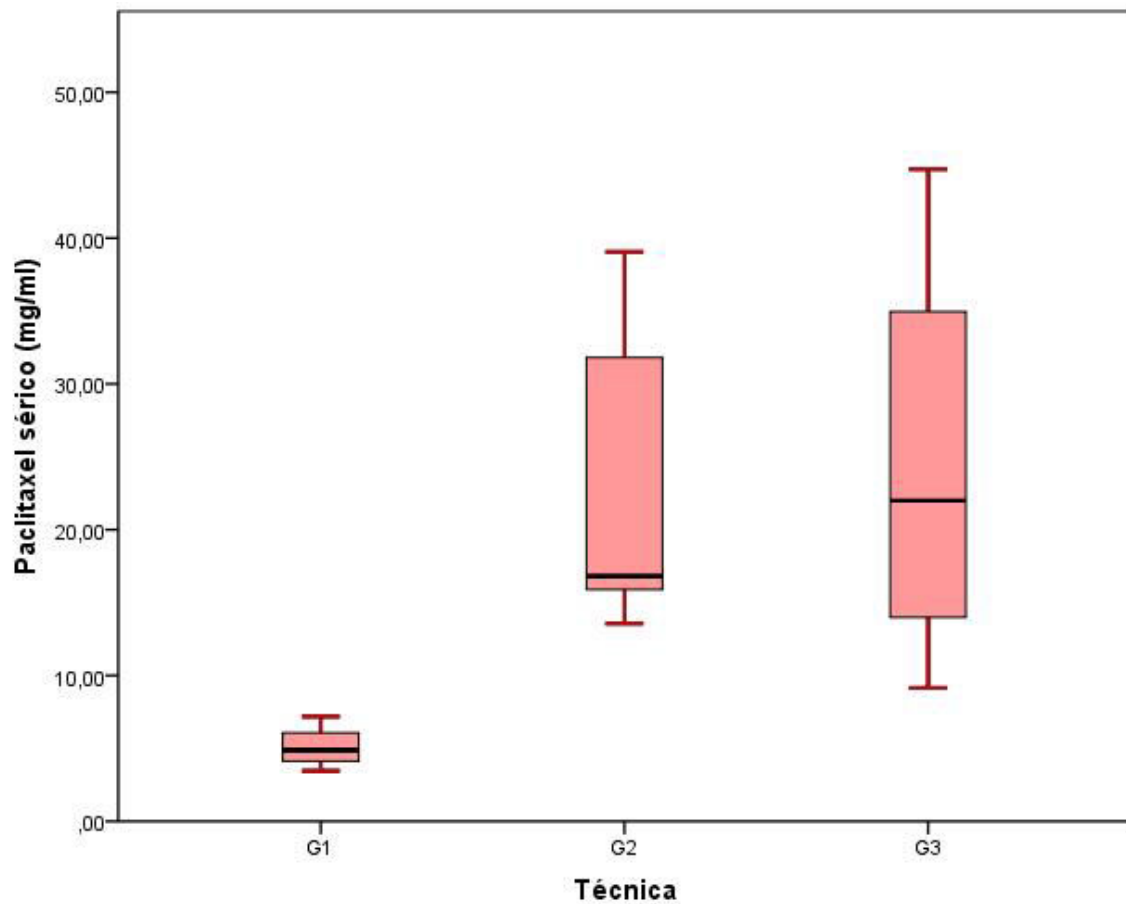


Figura 29. Diferencias entre los valores de Paclitaxel sanguíneo respecto a las tres técnicas de abordaje

En cuanto a los valores del QT observados en el líquido peritoneal, se muestra una disminución del mismo al comparar la técnica laparoscópica (G1) con respecto a las otras dos (G2 y G3) (Figura 30).

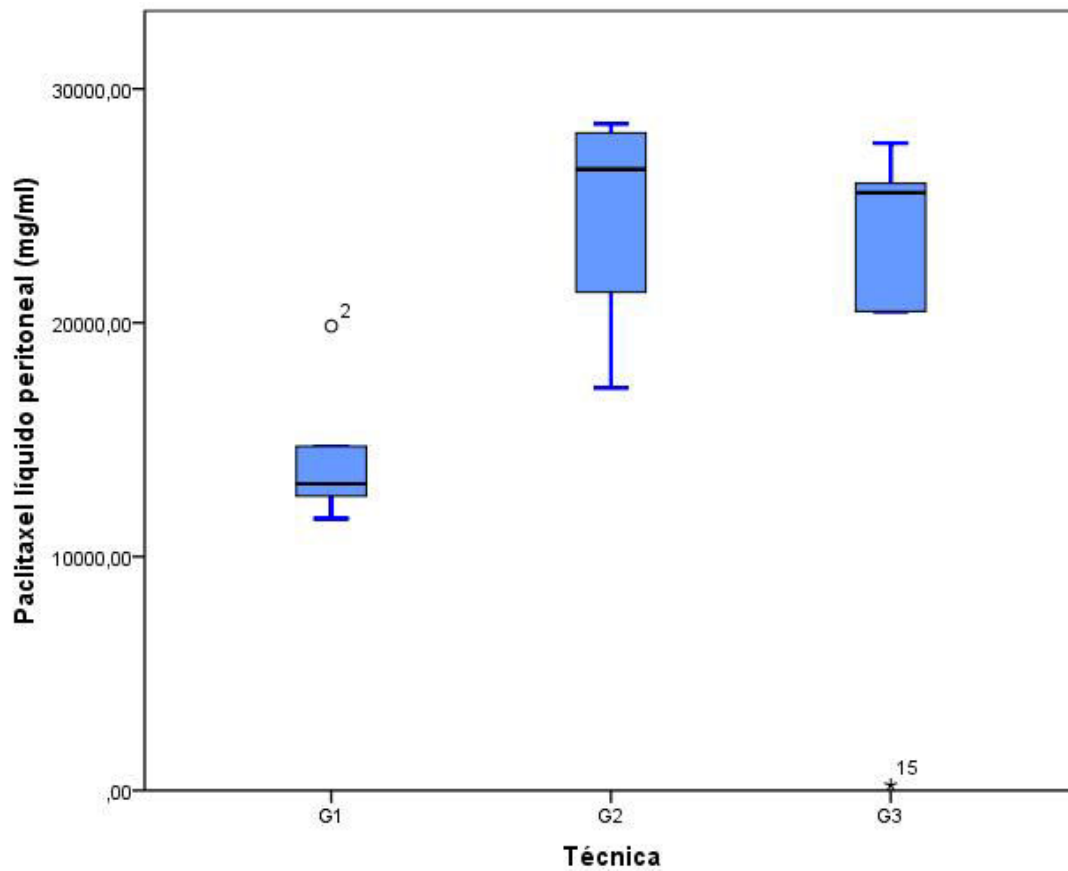


Figura 30. Diferencias en los valores de Paclitaxel de los fluidos peritoneales respecto a las 3 técnicas QIPH

6.3.2. EFICACIA DE LA DISTRIBUCIÓN DEL FÁRMACO QUIMIOTERÁPICO

Con respecto a los valores del Paclitaxel que penetra en el tejido diafrágico derecho (Figura 31), diafrágico izquierdo (Figura 32) y pélvico (Figura 33) se observa una distribución más homogénea en las tres técnicas.

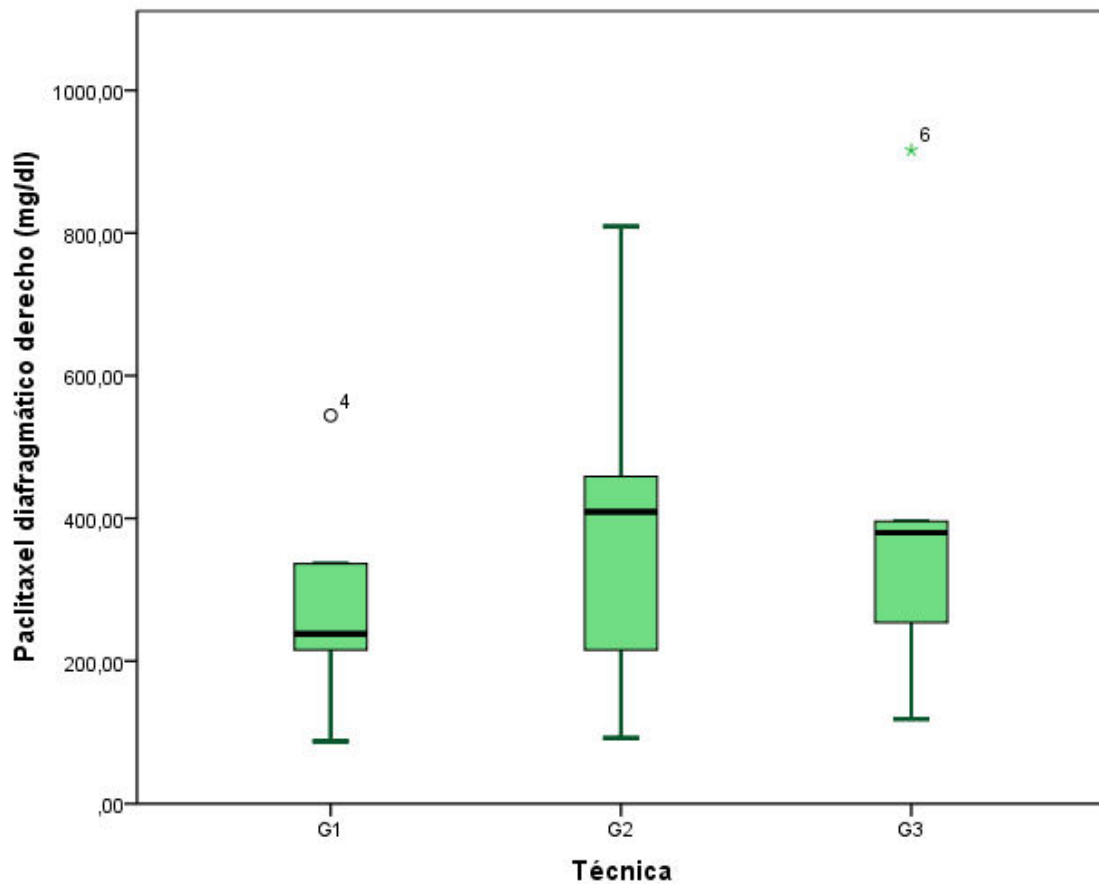


Figura 31. Valores de penetración del Paclitaxel en tejido diafragmático derecho en los tres métodos.

Como podemos apreciar en la figura 31, el valor mínimo objetivado en el tejido diafragmático de las diferentes técnicas, es similar. En cuanto al valor máximo que podemos encontrar, en la técnica G2 (QIPH cerrada) se objetiva un valor máximo mayor que en el resto de las técnicas. Tanto en la técnica G1 como en G3 encontramos valores atípicos (asterisco y círculo). Las cajas objetivan valores asimétricos, lo cual se aprecia con la línea que representa el cuartil 2 o mediana que no se sitúa en la mitad del recuadro.

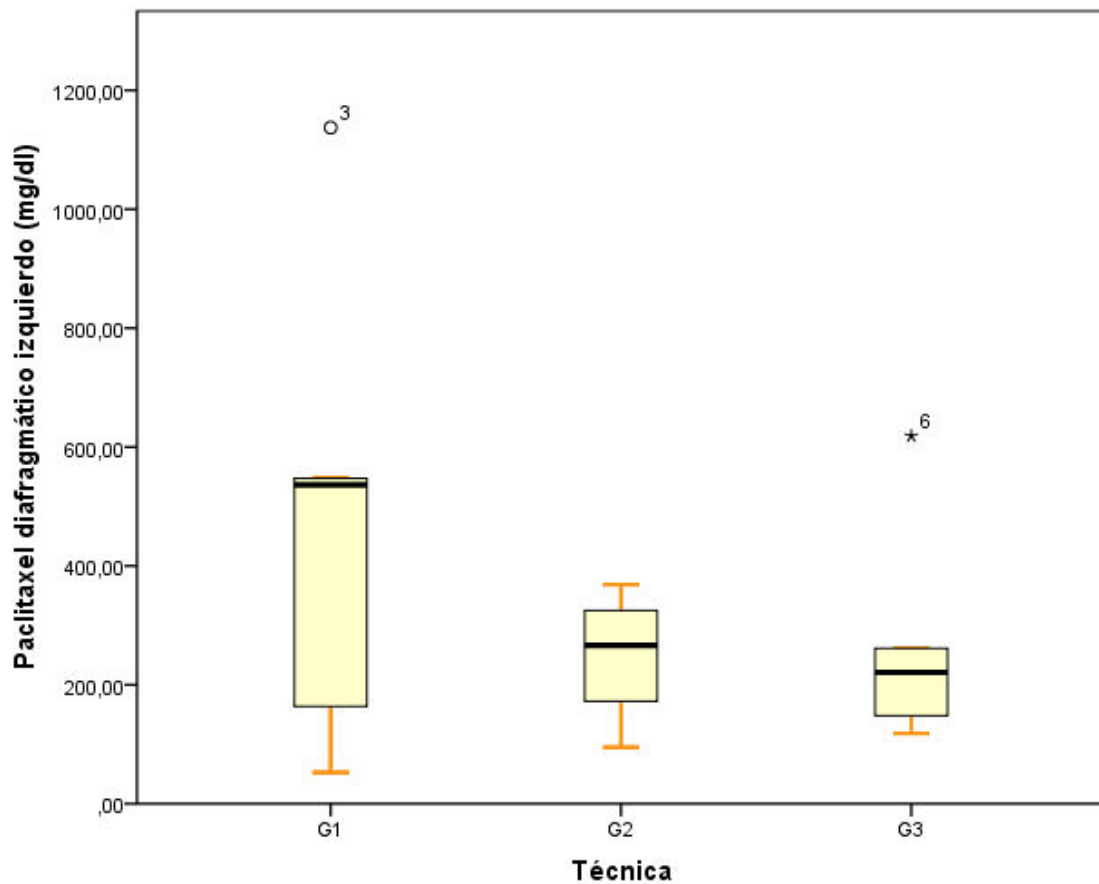


Figura 32. Valores de penetración del Paclitaxel en tejido diafragmático izquierdo en los tres métodos.

En la figura 32, se muestran valores atípicos en G1 y G3. Además de encontrar valores asimétricos mayores en la técnica G1 que en G2 y G3.

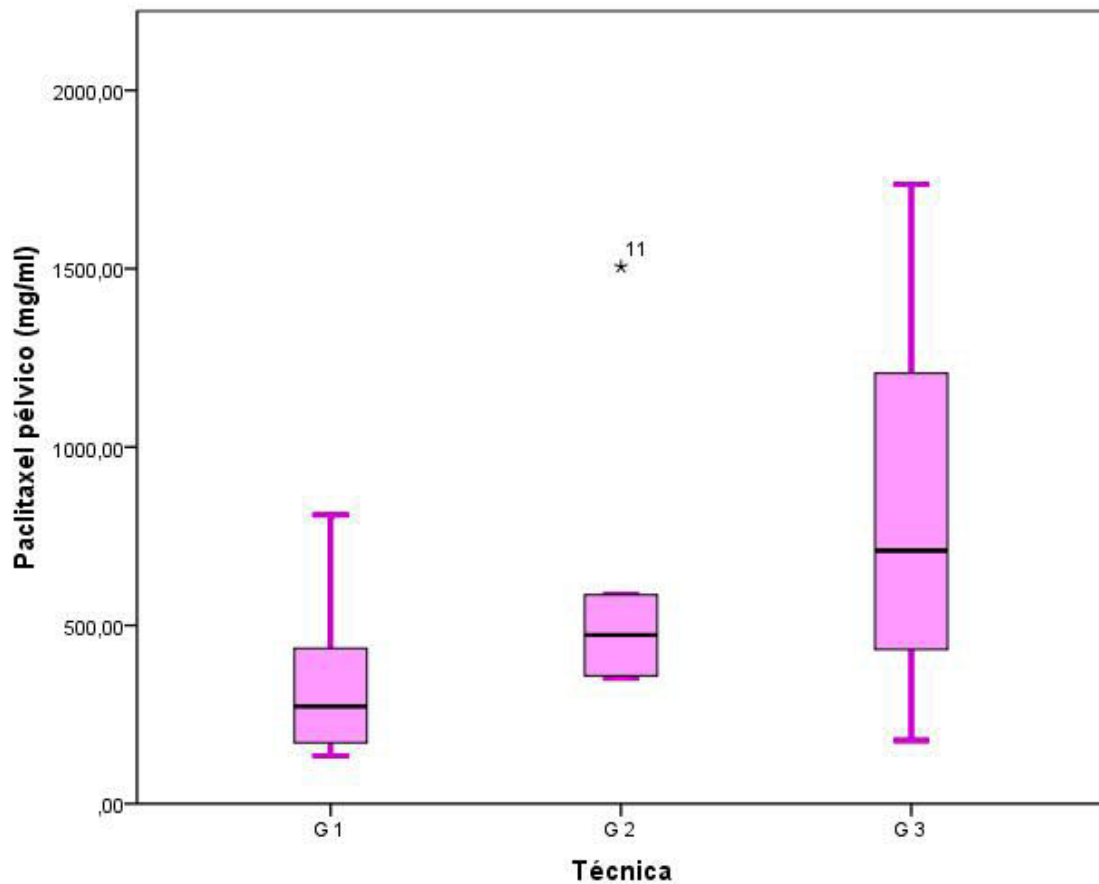


Figura 33. Valores de infiltración peritoneal de Paclitaxel en los tres métodos de QIPH.

En la figura 33 se observan valores atípicos en G2 y valores más simétricos en las cajas.

El uso de Paclitaxel a nivel sistémico puede provocar diversas reacciones adversas, las más frecuentes son: infecciones urinarias, y del tracto respiratorio superior, hematológicas (mielosupresión, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, hemorragia neutropénica febril), trastornos del sistema inmune

(reacciones de hipersensibilidad como rash y rubor), neurotoxicidad (neuropatía periférica la más frecuente), alteraciones cardíacas (bradicardia), trastornos vasculares (hipotensión), trastornos gastrointestinales (diarrea, vómitos, náuseas..), trastornos cutáneos (alopecia, alteraciones en uñas y piel), trastornos musculoesqueléticos (artralgia y mialgias), trastornos generales como reacciones en el lugar de la inyección y elevación de Aspartato Aminotransferasa y/o Fosfatasa Alcalina.

A nivel intraperitoneal destacamos las reacciones adversas más frecuentes: toxicidad hematológica (anemia) y gastrointestinal (náuseas) que acontecen en menos del 50 % de los pacientes analizados (229).

Por ello, nuestro grupo piensa que el tratamiento del Paclitaxel intraperitoneal además de contribuir a una mayor absorción del mismo por parte de las células tumorales residuales con su consecuente proceso apoptótico también disminuye la morbilidad secundaria a dicho tratamiento con respecto a la modalidad de aplicación sistémica.

Es fundamental conseguir una distribución homogénea del fármaco quimioterápico por toda la cavidad abdominal, alcanzando las superficies viscerales y parietales con el objetivo de obtener un resultado oncológico óptimo. En la técnica abierta, la distribución del mismo dependerá del cirujano, pues deberá realizar una distribución manual del mismo, durante el tiempo estipulado para el procedimiento. En cambio, durante la realización de la técnica cerrada, no se puede realizar una agitación interna que permita asegurar esta distribución homogénea de la solución;

esto nos puede hacer pensar que puedan existir regiones intraabdominales a las cuales no llegue o lo haga de forma muy escasa dicha solución. Por ello algunos grupos proponen la realización de maniobras mecánicas, como son las agitaciones vigorosas de la cavidad abdominal durante la realización del procedimiento de QIPH o los cambios de posición de la mesa quirúrgica, para optimizar esta distribución en toda la cavidad (84). El problema encontrado con la técnica cerrada acerca del desconocimiento de cuanto volumen introducir en la cavidad fue solventado por el grupo de Sánchez y cols. al aplicar a la técnica cerrada un sistema de agitación interna de la solución de perfusión usando CO₂ (33,98). Esto permitió la recirculación constante de la solución de QT.

Ortega Deballon y cols. realizaron un estudio experimental en cerdos en el cual comparaban la técnica cerrada frente a la abierta utilizando un colorante, el azul de metileno para valorar la distribución del fármaco. En dicho estudio se utilizó como QT el Oxaliplatino, con un peso molecular de 397.3 Dalton y ABC de 16 (a mayor peso molecular más difícil será la absorción del fármaco a través de la membrana peritoneal, y mayor será su acción en la cavidad peritoneal) (192). Éste fármaco actúa en cualquier etapa de la replicación de las células malignas (230) y su citotoxicidad se incrementa con la hipertermia (231), presentando una penetración intratumoral óptima (232). El Oxaliplatino es un fármaco citotóxico que se encuentra dentro de las primeras opciones como tratamiento de neoplasias en cáncer colorrectal, por su alto peso molecular permite mantener la concentración en cavidad peritoneal, la sinergia térmica, y un buen perfil de profundidad de penetración entre 1-2 mm³ (233). Nuestro grupo, sin embargo, prefirió el uso del QT Paclitaxel por presentar un peso molecular

mayor, pensando que esto contribuye al incremento en la absorción del mismo a nivel intraperitoneal. Además de permitirnos valorar la distribución del fármaco bajo la visión proporcionada por el laparoscopia durante todo el proceso de QIPH, siendo ésta una de las ventajas proporcionadas por dicha técnica.

La Doxorubicina es un agente citotóxico también utilizado para la realización de QIPH, pues parece que su efecto se incrementa con la aplicación de hipertermia. Jacquet y cols. en 1998 publicaron un estudio realizado sobre un modelo murino cuyo objetivo era la evaluación del efecto hipertérmico sobre el metabolismo, la distribución tisular y la farmacocinética que producía dicho agente citotóxico a nivel intraperitoneal en este modelo animal. Para ello se administraron, en 20 ratas de raza Sprague-Dawley, una dosis de 2 mg/kg de Doxorubicina intraperitoneal durante 60 minutos. Las ratas fueron aleatorizadas en dos grupos en función de la temperatura a la cual perfundían la solución intraperitoneal, un grupo recibió la Doxorubicina intraperitoneal en normotermia (37 °C) frente al otro que recibió la Doxorubicina a temperatura hipertérmica (43 °C). Tras la finalización del procedimiento se realizó el sacrificio del modelo murino. Se extrajeron muestras de líquido peritoneal, plasma cada 10 minutos y muestras de tejidos (hígado, bazo, intestino delgado, epiplón, vejiga, diafragma, pared abdominal y corazón) al finalizar la recirculación del QT. Se objetivaron diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de Doxorubicina en los tejidos intraabdominales en el grupo de quimiohipertermia con respecto al grupo de normotermia, en las muestras de bazo, epiplón e intestino delgado. Así como un aumento de los metabolitos de la Doxorubicina en todos los tejidos, siendo significativos en hígado y vejiga en el grupo de hipertermia con respecto al grupo de

normotermia (195). Por tanto, el autor concluyó que la hipertermia asociada a la Doxorubicina mejora la distribución y absorción de dicho agente QT.

Sorensen y cols. en 2013, publicaron un estudio experimental realizado en 14 ratas atímicas de sexo masculino para la evaluación de la acción farmacocinética del agente citotóxico Mitomicina C asociado a la hipertermia. Para ello, se instaló en las ratas un sistema de microdiálisis con los cuales perfundieron el agente QT de forma intraperitoneal durante 90 minutos a dosis de 5 mg /kg a 35 °C el grupo normotérmico, y a 41 °C el grupo catalogado como hipertérmico. Se extrajeron muestras de fluidos intraperitoneal cada 10 minutos y se determinaron las concentraciones de Mitomicina C en cada momento. En este estudio se encontró una mayor concentración intraperitoneal de Mitomicina C, así como una mayor biodisponibilidad de dicho fármaco a nivel extraperitoneal, además de una disminución en cuanto a la absorción sistémica. Todo ello sin observar modificaciones en cuanto a la farmacocinética de este agente QT. Por tanto, la Mitomicina C en condiciones de hipertermia aumenta la eficacia de su tratamiento (234).

Sugarbaker y cols. en 2005 publicaron un artículo en el cual definían la dosis óptima que debía administrarse de Mitomicina C, la cual deberá determinarse a partir del área de superficie corporal. De esta forma las predicciones en cuanto a la toxicidad sistémica serán más precisas (235).

Existen estudios que analizan el uso del Permetrexed, como agente QT para el tratamiento de mesoteliomas. Se realizó un estudio experimental en un modelo

murino, con el objetivo de estudiar el efecto de dicho agente QT según dosis y temperatura. Para ello se infundió Permetrexed intraperitoneal a 3 concentraciones diferentes: 500, 1000 y 1500 mg/m² combinadas con 3 temperaturas de perfusión diferentes, 37 °C, 40 °C y 43 °C, durante un total de 25 minutos. Al finalizar la perfusión se recogieron muestras de la circulación sistémica, circulación portal y peritoneales y se midió la concentración del mismo con cromatografía líquida de alta resolución. La conclusión de dicho trabajo indicó que tanto la hipertermia como el aumento creciente de QT aumentaban la concentración de dicho QT en las células peritoneales. Sin embargo, con temperaturas mayores de 40 °C, la concentración del QT en las células peritoneales alcanzaba un nivel meseta, pero los autores indicaron la necesidad de la realización de estudios preclínicos para determinar su eficacia (236).

El uso del Cisplatino intraperitoneal como tratamiento de la CP fue valorado por Esquis y cols. en 2006, asociando un aumento de la presión intraabdominal durante la realización de dicho procedimiento. Con este estudio, realizado en ratas, se comprobó que el uso de QT intraperitoneal asociado a un aumento de presión intraperitoneal mejoró no solo la acumulación intratumoral del cisplatino, sino el efecto antitumoral del mismo en la carcinomatosis peritoneal avanzada (227).

Nuestro grupo utilizó Paclitaxel para la realización de la experimentación, por su alto peso molecular, que disminuye la absorción a través de la membrana peritoneal, produciendo un mayor efecto QT a nivel intraperitoneal y disminuyendo la toxicidad a nivel sistémico, que es uno de los objetivos principales del proyecto, siendo objetivado durante la experimentación.

La termografía se utilizó por primera vez para el diagnóstico del cáncer de mama en 1956, comprobando que la temperatura de la piel peritumoral se encontraba más elevada respecto al resto de zonas cutáneas. La fisiopatología de dicho suceso se sustenta en la generación de calor por parte del tumor, que lo diferencia del tejido no neoplásico. El tejido tumoral presenta mayor angiogénesis y metabolismo que el tejido sano, por ello la termografía puede ser usada tanto para monitorizar la presencia y desarrollo de los implantes tumorales a nivel peritoneal, como para identificar la respuesta biológica de los mismos tras el tratamiento con QIPH (237). Esta tecnología ha sido utilizada con una finalidad diagnóstica en distintos ámbitos como la oncología, angiología, cirugía plástica, reumatología, o alergia (238,239). Nuestro grupo utilizó este sistema para valorar el comportamiento y distribución de la temperatura intraabdominal durante el procedimiento de QIPH, siendo un método no invasivo y accesible. Otros autores, usaron también dicha tecnología para demostrar la distribución homogénea de la temperatura intraabdominal durante la realización de QIPH cerrada con recirculación de CO₂, respecto a la técnica abierta en la que no se objetivó dicha homogeneidad en determinadas tomas de imágenes. La emisión de la radiación infrarroja depende fundamentalmente de la temperatura de la superficie, la cual a su vez depende de la circulación sanguínea de la piel (33,83). Padilla y cols. demostraron usando la termografía, la homogeneidad térmica intraabdominal en el grupo con QIPH cerrada al compararlo con el grupo abierto, realizando un estudio experimental tanto en modelo porcino como murino. Esta homogeneidad térmica intraabdominal en la técnica cerrada fue explicada por la disminución de la exposición de las asas intestinales al ambiente, al contrario que ocurría en la técnica abierta, donde se produciría una pérdida térmica mayor, y por tanto un menor efecto

citotóxico celular (83). Esta técnica también les permitió observar una distribución homogénea, tanto en profundidad como en superficie, en todos los cuadrantes. Para este grupo de trabajo es importante mantener el tiempo de recirculación y el precalentamiento para mejorar el tratamiento con QIPH (33). Este hecho nos permite valorar los beneficios del uso de la técnica cerrada con respecto a la abierta e hizo plantear a nuestro grupo la posibilidad de mejora al añadir al proceso la cirugía laparoscópica, pensando que no solo podíamos mantener esa homogeneidad térmica, sino además mejorar esa distribución del fármaco quimioterápico por toda la cavidad abdominal. En este proyecto las imágenes termográficas mostraron una distribución homogénea de la solución hipertérmica en todas las tomas de imágenes, en el grupo experimental, no existiendo diferencias respecto a los otros dos grupos controles (G2 y G3), con una $p=0.368$. Solo objetivamos en el grupo con QIPH abierta en uno de los animales, en T4 un valor de imágenes no homogéneo, que no alcanzó los 9 puntos (ICP modificado de 5), seguramente por exposición de asas a medio externo. Sin embargo, fue corregido en los siguientes animales, manteniendo temperaturas de entrada de la solución entre 41 y 42 °C, así como temperaturas de salida entre 41 y 42 °C, no existiendo diferencias entre este grupo y el grupo experimental respecto a la homogeneidad termográfica durante el proceso con $p= 0.317$.

6.4. ANÁLISIS FARMACOLÓGICO

Autores como Mas-Fuster, han evaluado como indicador óptimo de las ventajas farmacocinéticas obtenidas durante la QIPH, el área bajo la curva (ABC) de tiempo y la

concentración del QT. Para ello, se evaluó el impacto del ABC sobre las variables como la exposición sistémica al fármaco, el tiempo de instilación y la distribución de fármacos mediante simulaciones, tomando determinaciones de plasma y líquido peritoneal durante la realización de QIPH. Además se realizó un análisis retrospectivo en la Literatura Médica. Tanto las simulaciones realizadas por el autor como el análisis retrospectivo mostraron que las tres variables evaluadas presentaban un impacto en el valor del ABC, sin embargo ninguna afectó al valor del cociente de ABC. Por ello, se concluyó que el ABC de un fármaco, no es un parámetro característico si la exposición sistémica del mismo no es completa, y por tanto no nos sirve para comparar ventajas farmacocinéticas entre dos fármacos ni para indicar si un fármaco puede ser usado en QIPH de forma segura según la toxicidad. El autor propone como parámetros para valorar las ventajas farmacocinéticas calcular la constante de velocidad de absorción y la biodisponibilidad que reflejarían la cantidad de fármaco absorbido (240).

La ventaja de la QIPH es el aumento de concentración de Paclitaxel en la cavidad abdominal frente a la concentración absorbida a nivel sistémico, lo cual se debe a la velocidad relativamente lenta del movimiento del fármaco desde la cavidad peritoneal al plasma, esto se conoce como aclaramiento peritoneal. Esta ventaja farmacocinética se debe a la barrera peritoneal, que permite mantener un alto gradiente de concentración continuo del agente QT entre la cavidad peritoneal y el compartimento plasmático (52,241,242). En nuestro estudio encontramos valores de Paclitaxel a nivel sérico de 5.1 ± 1.4 mg de Paclitaxel/ ml en G1, frente a valores de 23.28 ± 11.18 mg de Paclitaxel/ ml y 24.46 ± 15.01 mg de Paclitaxel/ ml en G2 y G3 respectivamente, encontrando diferencias significativas entre G1 y G2 con $p= 0.01$ y

entre G1 y G3 con $p= 0.02$. Sin embargo las determinaciones de Paclitaxel a nivel peritoneal son de 14380.04 ± 3260.68 mg de Paclitaxel/ ml en G1 frente a 24711.27 ± 5712.13 mg de Paclitaxel/ ml y 19981.35 ± 11362.99 mg de Paclitaxel/ ml en G2 y G3 respectivamente, encontrándose diferencias significativas entre G1 y G2 con $p= 0.02$. Por esta razón podemos afirmar que en la técnica G1 existe una menor absorción de Paclitaxel a nivel sistémico de forma significativa, al igual que existe una mayor concentración de Paclitaxel en la cavidad intraabdominal, que es el objetivo de dicho estudio. Esto nos lleva a considerar que las células tumorales residuales tras la CCR durante la técnica G1, tendrán mayor probabilidad de ser destruidas y por tanto el tratamiento será más eficaz respecto a técnicas G2 y G3.

En nuestra experimentación, como se aprecia en la Figura 34, se objetiva un aumento de la absorción del agente QT a nivel intraabdominal frente al nivel sistémico en las tres técnicas.

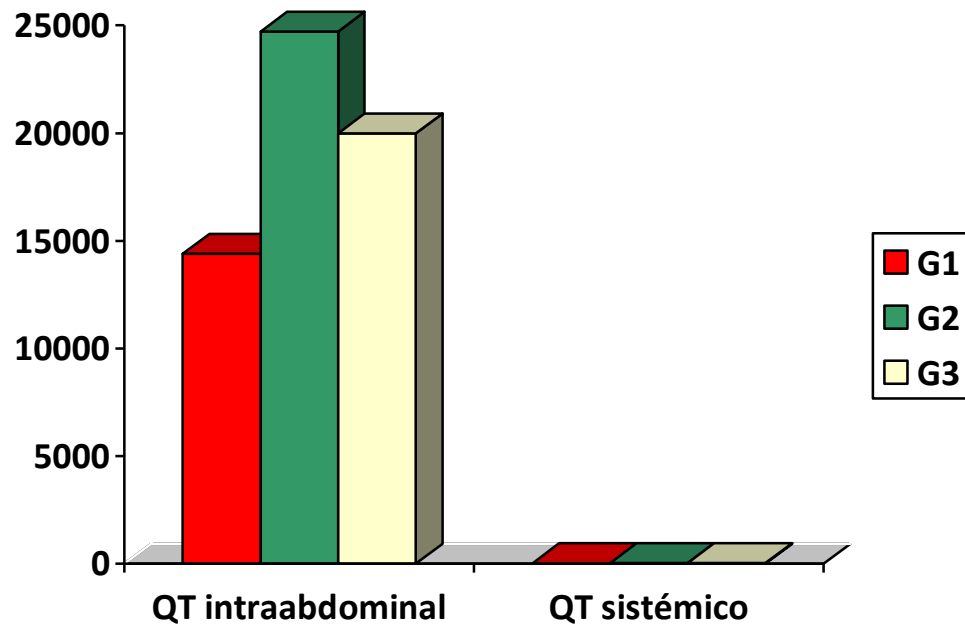


Figura 34. Absorción de Paclitaxel a nivel intraperitoneal y sistémico

Sin embargo, si realizamos un análisis detallado de la cantidad de agente citotóxico absorbido a nivel sistémico podemos observar como existe una menor concentración en el grupo G1 con respecto a los grupos G2 y G3, lo cual se traduce en una menor toxicidad sistémica (Figura 35).

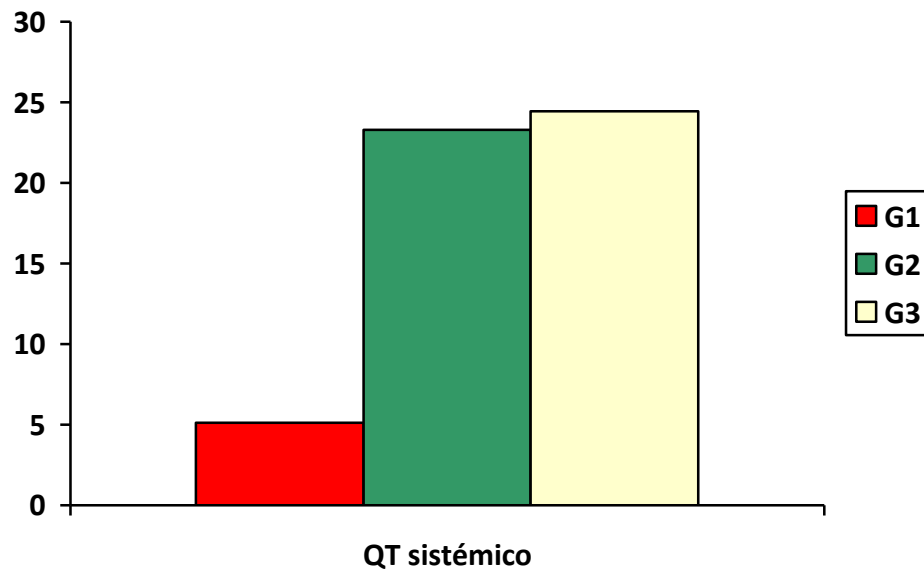


Figura 35. Absorción de Paclitaxel a nivel sistémico

Según de Lima y cols. en un estudio realizado en 2003, la idea de que la barrera anatómica existente entre el espacio peritoneal y la vía sistémica sería la responsable de retrasar el aclaramiento de las moléculas grandes debería de ser desechada. Pues sus experimentaciones sugieren que el peritoneo tiene poca o ninguna importancia para el retraso en el aclaramiento del fármaco. Según el autor todos los tejidos existentes entre estos dos compartimentos, así como la solución que transporta el fármaco quimioterápico serían las responsables de controlar la farmacocinética del mismo durante la QIPH, y por tanto no sería necesario mantener intacto el peritoneo (257).

Algunos fármacos quimioterápicos viajan a través de la circulación linfática hasta la circulación sistémica, lo cual implica un aumento de la concentración del fármaco mayor en la linfa que en el plasma (241).

Sánchez y cols. describieron a partir de un estudio experimental realizado en cerdos, una distribución homogénea del fármaco quimioterápico perfundido asociado a recirculación con CO₂, frente a la técnica abierta. Por ello, nuestro grupo realiza la hipótesis de mejora de dicho estudio añadiendo a este procedimiento la técnica laparoscópica, que contribuiría al aumento de presión intraabdominal, pudiendo de esta forma aumentar la absorción del fármaco quimioterápico intraabdominal (33).

Por esta razón, la prevención de la diseminación peritoneal es muy importante. Según esto, algunos autores, realizaron un estudio para demostrar la prevención de dicha diseminación usando la insuflación de CO₂ durante la realización de la QIPH. Para ello utilizaron un modelo animal murino, al cual inyectaron células madre de cáncer de colon humano a nivel intraperitoneal, para establecer un modelo de diseminación peritoneal. Los ratones fueron aleatorizados en dos grupos, uno sometido a hipertermia (43 °C) e insuflación de CO₂ durante la realización de la QIP y el otro con normotermia e insuflación de CO₂ (21 °C) durante la realización de la QIP. La insuflación de CO₂ fue llevada a cabo durante 3 horas. Posteriormente tras 28 días, los ratones fueron sacrificados. Se realizó un conteo cuantitativo de la diseminación a nivel peritoneal, así como el pesaje de los nódulos. En el grupo tratado con QIPH se objetivó menor número de nódulos así como un peso significativamente menor que en el grupo tratado con normotermia. Además, se objetivó un menor desarrollo de ascitis, no se objetivaron metástasis en el lugar del puerto de trabajo, ni síndrome

adherencial. Este trabajo concluye que el uso de QIPH asociado a insuflación de CO₂ durante su realización podría ser un tratamiento adyuvante preventivo de la diseminación peritoneal en la resección laparoscópica del cáncer colorrectal avanzado (244).

Nuestro grupo, no solo pretende disminuir la posibilidad de diseminación peritoneal al usar la insuflación de CO₂ durante la experimentación, sino que pretende incrementar el efecto de absorción, así como aumentar el proceso apoptótico de las células tumorales residuales tras la CCR. Por ello además asocia a dicho procedimiento su realización por laparoscopia. Con esta técnica, en la que se combina la recirculación del fármaco quimioterápico usando para ello CO₂ con la laparoscopia, objetivamos mayor acidosis, exceso de bases, frecuencia cardíaca y diferencias de SVV y VPP lo cual podría ser explicado por el incremento de presión intraabdominal objetivado durante la realización de la laparoscopia que incrementaría el efecto apoptótico de las células tumorales residuales.

En definitiva, tras nuestro estudio preclínico, consideramos que el acceso laparoscópico para la realización de QIPH con recirculación de CO₂, usando Paclitaxel tras la cirugía citorreductora es una técnica reproducible, segura y eficaz.

7. CONCLUSIONES

1. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora y QIPH laparoscópica, asociada a recirculación de CO₂, objetivamos una distribución efectiva de Paclitaxel a nivel intraabdominal, con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH cerrada con agitación manual, de forma significativa ($p = 0.02$).
2. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora y QIPH laparoscópica, asociada a recirculación de CO₂, no objetivamos diferencias significativas en cuanto a la distribución de Paclitaxel a nivel intraabdominal, con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH abierta.
3. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora y QIPH laparoscópica, asociada a recirculación de CO₂, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de Paclitaxel objetivados en tejido peritoneal (valorados a nivel diafragmático derecho, izquierdo y pélvico), con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH cerrada con agitación manual.
4. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora y QIPH laparoscópica, asociada a recirculación de CO₂, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto a los niveles de Paclitaxel objetivados en tejido peritoneal (valorados a nivel diafragmático derecho, izquierdo y pélvico), con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH abierta.

5. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora asociada a QIPH con recirculación de CO₂ y acceso laparoscópico, existió una distribución homogénea y eficaz de la solución hipertérmica transportadora del fármaco QT en la cavidad abdominal identificada mediante el análisis termográfico cualitativo de la superficie lateral y ventral de los animales. No existieron diferencias significativas en los valores de ICP modificado al compararlo con el grupo tratado con Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH cerrada con agitación manual, ni con el grupo tratado con Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH abierta ($p= 0.368$).

6. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora asociada a QIPH con recirculación de CO₂ y acceso laparoscópico, objetivamos una dosis de Paclitaxel a nivel plasmático menor, y por lo tanto, más segura con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH cerrada con agitación manual ($p= 0.01$).

7. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora asociada a QIPH con recirculación de CO₂ y acceso laparoscópico, objetivamos una dosis de Paclitaxel a nivel plasmático menor, y por lo tanto, más segura con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH abierta ($p= 0.02$).

8. En el grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora asociada a QIPH con recirculación de CO₂ y acceso laparoscópico, no se objetivaron diferencias

significativas en cuanto al análisis bioquímico, gasométrico y hemodinámico con respecto al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH cerrada y al grupo tratado mediante Cirugía Citorreductora laparotómica asociada a QIPH abierta.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Graniel-Palafox LE, Guerrero-Avenidaño G. Vías de diseminación y sitios frecuentes de implantación metastásica en carcinomatosis peritoneal; hallazgos por tomografía. *Anales de Radiología México* 2013; 1: 29-35
2. Roviello F, Caruso S, Marrelli D, Pedrazzani C, Neri A, De Stefano A, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg Oncol* 2011; 20 (1): 38-54.
3. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 359-74.
4. Franiel T, Diederichs G, Engelken F, Elgeti T, Rost J, Rogalla P. Multi-detector CT in peritoneal carcinomatosis: diagnostic role of thin slices and multiplanar reconstructions. *Abdom Imaging* 2009; 34 (1): 49-54.
5. Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, et al. Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT. *Abdom Imaging* 2008; 33 (1): 87-93.
6. Larsen SG. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg* 2013; 100 (2): 285-292.

7. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88 (2): 358-63.
8. 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.
9. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol* 1931; 7 (5): 423-444.
10. Dembo AJ, Bush RS, Beale FA, Bean HA, Pringle JF, Sturgeon J, et al. Ovarian carcinoma: improved survival following abdominopelvic irradiation in patients with a completed pelvic operation. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 134 (7): 793-800.
11. Bruckner HW, Cohen CJ, Goldberg JD, Kabakow B, Wallach RC, Deppe G, et al. Improved chemotherapy for ovarian cancer with cis-diamminedichloroplatinum and adriamycin. *Cancer* 1981; 47 (9): 2288-94.
12. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 100 (6): 790-805.
13. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-4.

14. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979; 63 (2): 235-40.
15. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62 (1): 1-11.
16. Long RT, Spratt JS, Dowling E. Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am J Surg* 1969; 117 (2): 162-9.
17. Larkin JM, Edwards WS, Smith DE, Clark PJ. Systemic thermotherapy: description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer* 1977; 40 (6): 3155-9.
18. Palta JR. Design and testing of a therapeutic infusion filtration system (tesis). Columbia. University of Missouri; 1977.
19. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40 (2): 256-60.
20. Zimm S, Cleary SM, Lucas WE, Weiss RJ, Markman M, Andrews PA, et al. Phase I/pharmacokinetic study of intraperitoneal cisplatin and etoposide. *Cancer Res* 1987; 47 (6): 1712-6.

21. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373 (3): 189-96.
22. Sugarbaker PH. Management of peritoneal carcinomatosis. *Acta Med Austriaca* 1989; 16 (3-4): 57-60.
23. Gómez Portilla A, Cendoya I, Olabarría I, Martínez de Lecea C, Gómez Martínez de Lecea C, Gil A, et al. The European contribution to «Sugarbaker's protocol» for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Española Enfermedades Digestivas* 2009; 101 (2):97-106.
24. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD005340.
25. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221(1):29-42.
26. Horsell KW, Merten S, Clingan P, King DW, Morris DL. Peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy in appendiceal and colorectal cancer. *Aust N Z J Surg* 1999; 69 (10): 729-32.
27. Van der Vange N, Van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, Van de Vaart PJ, Ten Bokkel Huinink WW, et al. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26 (7): 663-8.

28. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: the evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003; 21 (4): 233-48.
29. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol* 2008; 98 (4): 242-6.
30. Fujimura T, Yonemura Y, Fushida S, Urade M, Takegawa S, Kamata T, et al. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990; 65 (1): 65-71.
31. Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs* 1996; 7 (5): 596-603.
32. Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P. Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection. *Int J Surg Investig* 2000; 1 (5): 431-9.
33. Sánchez-García S, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, Martín-Fernández J, García-Rojo M, Rodríguez-Martínez M. Experimental development of an intra-abdominal chemohyperthermia model using a closed abdomen technique and a PRS-1.0 Combat CO2 recirculation system. *Surgery* 2014; 155 (4): 719-25.

34. Sodek KL, Murphy KJ, Brown TJ, Ringuette MJ. Cell-cell and cell-matrix dynamics in intraperitoneal cancer metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2012; 31 (1-2): 397-414.
35. Ceelen WP. Peritoneal Carcinomatosis. A multidisciplinary approach. Ghent, Belgium. Springer 2007: 35-45.
36. Yonemura Y, Nojima N, Kaji M, Fujimura T, Itoh H, Ninomiya I, et al. E-cadherin and urokinase-type plasminogen activator tissue status in gastric carcinoma. *Cancer* 1995; 76 (6): 941-53.
37. Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2013; 19 (41): 6979-94.
38. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. A distributed model of peritoneal-plasma transport: theoretical considerations. *Am J Physiol* 1984; 246: 597-607.
39. Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 755-769.
40. Gore RW, Bohlen HG. Pressure regulation in the microcirculation. *Fed Proc* 1975; 34 (11): 2031-7.
41. Facy O, Al Samman S, Magnin G, Ghiringhelli F, Ladoire S, Chauffert B, et al. High pressure enhances the effect of hyperthermia in intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: an experimental study. *Ann Surg* 2012; 256 (6): 1084-8.

42. Pannu HK, Oliphant M. The subperitoneal space and peritoneal cavity: basic concepts. *Abdom Imaging* 2015; 40 (7): 2710-22.
43. Mutsaers SE, Wilkosz S. Structure and function of mesothelial cells. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 1-19.
44. Whitaker D, Papadimitriou JM, Walters MN. The mesothelium and its reactions: a review. *Crit Rev Toxicol* 1982; 10 (2): 81-144.
45. Heldin P, Pertoft H. Synthesis and assembly of the hyaluronan-containing coats around normal human mesothelial cells. *Exp Cell Res* 1993; 208 (2): 422-9.
46. Valle MT, Degl'Innocenti ML, Bertelli R, Facchetti P, Perfumo F, Fenoglio D, et al. Antigen-presenting function of human peritoneum mesothelial cells. *Clin Exp Immunol* 1995; 101 (1): 172-6.
47. Jonjić N, Peri G, Bernasconi S, Sciacca FL, Colotta F, Pelicci P, et al. Expression of adhesion molecules and chemotactic cytokines in cultured human mesothelial cells. *J Exp Med* 1992; 176 (4): 1165-74.
48. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (34): 7692-707.
49. Tsujimoto H, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, Sasaki S, et al. Role of milky spots as selective implantation sites for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 1996; 122 (10): 590-5.

50. Yonemura Y, Endou Y, Fujita H, Fushida S, Bandou E, Taniguchi K, et al. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer* 2000; 3 (2): 63-70.
51. Meyers MA. Distribution of intra-abdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973; 119 (1): 198-206.
52. Flessner MF. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288 (3): F433-442.
53. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007; 95 (2): 93-6.
54. Heath RM, Jayne DG, O'Leary R, Morrison EE, Guillou PJ. Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction. *Br J Cancer* 2004; 90 (7): 1437-42.
55. Hampl M, Tanaka T, Albert PS, Lee J, Ferrari N, Fine HA. Therapeutic effects of viral vector-mediated antiangiogenic gene transfer in malignant ascites. *Hum Gene Ther* 2001; 12 (14): 1713-29.
56. Mareel M, Bracke M, Van Roy F. Invasion promoter versus invasion suppressor molecules: the paradigm of E-cadherin. *Mol Biol Rep* 1994; 19 (1): 45-67.
57. Ceelen WP, Bracke ME. Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment. *Lancet Oncol* 2009; 10 (1): 72-9.

58. Ranieri D, Raffa S, Parente A, Rossi Del Monte S, Ziparo V, Torrisi MR. High Adhesion of Tumor Cells to Mesothelial Monolayers Derived from Peritoneal Wash of Disseminated Gastrointestinal Cancers. *PLoS ONE* 2013; 8 (2): e576559
59. Tarbé N, Evtimova V, Burtscher H, Jarsch M, Alves F, Weidle UH. Transcriptional profiling of cell lines derived from an orthotopic pancreatic tumor model reveals metastasis-associated genes. *Anticancer Res* 2001; 21 (5): 3221-8.
60. Kaplan RN, Riba RD, Zacharoulis S, Bramley AH, Vincent L, Costa C, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche. *Nature* 2005; 438 (7069): 820-7.
61. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 1993; 72 (5): 1631-6.
62. Targarona EM, Martínez J, Nadal A, Balagué C, Cardesa A, Pascual S, et al. Cancer dissemination during laparoscopic surgery: tubes, gas, and cells. *World J Surg* 1998; 22 (1): 55-61.
63. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55 (1): 10-30.
64. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: the influence of blood vessel invasion. *J Clin Oncol* 1988; 6 (1): 119-27.

65. Okajima K, Yamada S. Surgical treatment of far-advanced gastric cancer. *Gan No Rinsho* 1986; 32 (10): 1203-9.
66. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PW, Patel S, et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer* 2002; 94 (9):2441-6.
67. Dubé P, Lasser P, Elias D. Treatment of peritoneal carcinosis of colorectal origin. *J. Chir (Paris)* 1997; 134 (5-6): 233-6.
68. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63 (2): 364-7.
69. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, et al. Oxaliplatin plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol* 2005; 16 (6): 878-86.
70. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37 (2 Suppl): S115-122.
71. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 509-14.

72. Esquivel J, Averbach A. Combined laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a patient with peritoneal mesothelioma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2009; 19 (4): 505-7.
73. Fanning J, Hojat R, Johnson J, Fenton B. Laparoscopic Cytoreduction for Primary Advanced Ovarian Cancer. *JLS* 2010; 14 (1): 80-2.
74. Park SY, Choi GS, Park JS, Kim HJ, Ryuk JP, Yun SH, et al. Laparoscopic cytoreductive surgery and early postoperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: initial results from a single center. *Surg Endosc* 2014; 28: 1555–1562.
75. Tentes AA, Stamou K, Pallas N, Karamveri C, Kyziridis D, Hristakis C. The effect of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) as an adjuvant in patients with resectable pancreatic cancer. *Int J Hyperthermia* 2016; 32 (8): 895-899.
76. Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM. Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: a survey of techniques with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 849-63.
77. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7 (1): 29-44.
78. Elias D, Liberale G, Manganas D, Lasser P, Pocard M. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis. *Ann Chir* 2004; 129 (9): 530-3.

79. Sugarbaker PH, Averbach AM, Jacquet P, Stephens AD, Stuart OA. A simplified approach to hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) using a self retaining retractor. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 415-21.
80. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (8): 863-9.
81. Matsumi N, Matsumoto K, Mishima N, Moriyama E, Furuta T, Nishimoto A, et al. Thermal damage threshold of brain tissue--histological study of heated normal monkey brains. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994; 34 (4): 209-15.
82. Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis using complete excision and intraperitoneal chemohyperthermia. A phase I-II study defining the best technical procedures. *Chir Memoires Acad Chir* 1999; 124 (4): 380-9.
83. Padilla-Valverde D, Sanchez-Garcia S, García-Santos E, Marcote-Ibañez C, Molina-Robles M, Martín-Fernández J, et al. Usefulness of thermographic analysis to control temperature homogeneity in the development and implementation of a closed recirculating CO2 chemohyperthermia model. *Int J Hyperthermia* 2016; 30: 1-7.
84. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo GD, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel

- technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (2): 542-6.
85. Sánchez-García S, Villarejo-Campos P, Padilla-Valverde D, Amo-Salas M, Martín-Fernández J. Intraperitoneal chemotherapy hyperthermia (HIPEC) for peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer origin by fluid and CO2 recirculation using the closed abdomen technique (PRS-1.0 Combat): A clinical pilot study. *Int J Hyperthermia* 2016; 32 (5): 488-95.
86. García-Santos EP, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, Murillo-Lázaro C, Fernández-Grande E, Palomino-Muñoz T, et al. The utility of hyperthermic intra-abdominal chemotherapy with gemcitabine for the inhibition of tumor progression in an experimental model of pancreatic peritoneal carcinomatosis, in relation to their behavior with pancreatic cancer stem cells CD133+ CXCR4. *Pancreatology* 2016; 16 (4): 632-9.
87. Pascual-Ramírez J, Sánchez García S, González Ruiz de la Herrán F, Villarejo Campos P, López de la Manzanara Cano C, Haya Palazuelo J, et al. Security and efficiency of a closed-system, turbulent-flow circuit for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive ovarian surgery: perioperative outputs. *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290 (1): 121-9.
88. Facchiano E, Risio D, Kianmanesh R, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: indications, aims, and results: a systematic review of the literature. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (9): 2946-50.

89. Ba MC, Cui SZ, Lin SQ, Tang YQ, Wu YB, Wang B, et al. Chemotherapy with laparoscope-assisted continuous circulatory hyperthermic intraperitoneal perfusion for malignant ascites. *World J Gastroenterol* 2010; 16 (15): 1901-7.
90. Chang E, Alexander HR, Libutti SK, Hurst R, Zhai S, Figg WD, et al. Laparoscopic continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *J Am Coll Surg* 2001; 193 (2): 225-9.
91. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, et al. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34 (2): 154-8.
92. Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients. *J Surg Oncol* 2009; 100 (4): 331-4.
93. Tamsma J. The pathogenesis of malignant ascites. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 109-18.
94. Gesson-Paute A, Ferron G, Thomas F, De Lara EC, Chatelut E, Querleu D. Pharmacokinetics of oxaliplatin during open versus laparoscopically assisted heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): an experimental study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (1): 339-44.

95. Sloothaak DA, Gardenbroek TJ, Crezee J, Bemelman WA, Punt CJ, Buskens CJ, et al. Feasibility of adjuvant laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in a short stay setting in patients with colorectal cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (11): 1453-8.
96. Esquivel J, Averbach A, Chua TC. Laparoscopic cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with limited peritoneal surface malignancies: feasibility, morbidity and outcome in an early experience. *Ann Surg* 2011; 253 (4): 764-8.
97. Lotti M, Capponi MG, Piazzalunga D, Poiasina E, Pisano M, Manfredi R, et al. Laparoscopic HIPEC: A bridge between open and closed-techniques. *J Minimal Access Surg* 2016; 12 (1): 86-9.
98. Sánchez García S, Padilla Valverde D, Villarejo Campos PJ, Garcia Santos, EP, Redondo J, Martín Fernández J. Hyperthermic chemotherapy intra-abdominal laparoscopic approach: Development model and clinical translation in peritoneal carcinomatosis from different origin. *J Peritoneum* 2016; 1: S43-44.
99. Vennix S, Pelzers L, Bouvy N, Beets GL, Pierie J-P, Wiggers T, et al. Laparoscopic versus open total mesorectal excision for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 15 (4): CD005200.
100. Wang CL, Qu G, Xu HW. The short- and long-term outcomes of laparoscopic versus open surgery for colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29 (3): 309-20.

101. Thomas F, Ferron G, Gesson-Paute A, Hristova M, Lochon I, Chatelut E. Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted versus open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (12): 3623-4.
102. Esquivel J, Averbach A. Laparoscopic Cytoreductive Surgery and HIPEC in Patients with Limited Pseudomyxoma Peritonei of Appendiceal Origin. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 981245.
103. Van der Speeten K. Laparoscopic HIPEC: initial experience, opportunities and limitations. Poster presentation. 5th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy. Milano, Italy, 2006.
104. Knutsen A, Sielaff TD, Greeno E, Tuttle TM. Staged laparoscopic infusion of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery. *J Gastrointest Surg* 2006; 10 (7): 1038-43.
105. Hirano M, Yonemura Y, Canbay E, Ichinose M, Togawa T, Matsuda T, et al. Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. *Gastroenterol Res Pract* 2012; 2012: 741202.
106. Passot G, Bakrin N, Isaac S, Decullier E, Gilly FN, Glehen O, et al. Postoperative outcomes of laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2014; 40 (8): 957-62.

107. Fagotti A, Costantini B, Gallotta V, Cianci S, Ronsini C, Petrillo M, et al. Minimally invasive secondary cytoreduction plus HIPEC versus open surgery plus HIPEC in isolated relapse from ovarian cancer: a retrospective cohort study on perioperative outcomes. *J Minim Invasive Gynecol* 2015; 22 (3): 428-32.
108. Fagotti A, Petrillo M, Costantini B, Fanfani F, Gallotta V, Chiantera V, et al. Minimally invasive secondary cytoreduction plus HIPEC for recurrent ovarian cancer: a case series. *Gynecol Oncol* 2014; 132 (2): 303-6.
109. Badgwell B, Blum M, Das P, Estrella J, Wang X, Ho L, et al. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24 (11): 3338-3344.
110. Patriti A, Cavazzoni E, Graziosi L, Pisciaroli A, Luzi D, Gullà N, et al. Successful Palliation of Malignant Ascites From Peritoneal Mesothelioma by Laparoscopic Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2008; 18 (4): 426-8.
111. Lygidakis NJ, Patil A, Giannoulis K, Fukuda T, Kumar R. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as adjuvant modality following radical surgery for advanced rectal cancer a new look to an old problem. *Hepatogastroenterology* 2010; 57 (97): 73-5.
112. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC): Occupational Health and Safety Aspects. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (11): 3504-11.

113. Elias D, Souadka A, Fayard F, Mauguen A, Dumont F, Honore C, et al. Variation in the peritoneal cancer index scores between surgeons and according to when they are determined (before or after cytoreductive surgery). *Eur J Surg Oncol* 2012; 38 (6): 503-8.
114. Solass W, Kerb R, Murdter T, Giger-Pabst U, Strumberg D, Tempfer C, et al. Intraperitoneal Chemotherapy of Peritoneal Carcinomatosis Using Pressurized Aerosol as an Alternative to Liquid Solution: First Evidence for Efficacy. *Ann Surg Oncol* 2014; 21 (2): 553–559.
115. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21 (4): 577-97.
116. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 605-621.
117. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39 (12): 1435-43.
118. Elias D, Raynard B, Bonnay M, Pocard M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32 (6): 607-13.

119. Van der Speeten K, Stuart OA, Chang D, Mahteme H, Sugarbaker PH. Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011; 68 (1): 147-56.
120. Sugarbaker PH, Van der Speeten K, Anthony Stuart O, Chang D. Impact of surgical and clinical factors on the pharmacology of intraperitoneal doxorubicin in 145 patients with peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37 (8): 719-26.
121. Brade AM, Szmitko P, Ngo D, Liu FF, Klamut HJ. Heat-directed suicide gene therapy for breast cancer. *Cancer Gene Ther* 2003; 10 (4): 294-301.
122. Ahmed K, Tabuchi Y, Kondo T. Hyperthermia: an effective strategy to induce apoptosis in cancer cells. *Apoptosis* 2015; 20 (11): 1411-9.
123. Reinhold HS, Endrich B. Tumour microcirculation as a target for hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 1986; 2 (2): 111-37.
124. Raaphorst, G. Fundamental aspects of hyperthermic biology. An introduction to the practical aspects of clinical hyperthermia. London: Taylor and Francis; 1990: 10-54.
125. Fajardo LF. Pathological effects of hyperthermia in normal tissues. *Cancer Res* 1984; 44 (10 Suppl): 4826s-4835s.
126. Plati J, Bucur O, Khosravi-Far R. Apoptotic cell signaling in cancer progression and therapy. *Integr Biol (Camb)* 2011; 3 (4): 279-96.

127. Welch WJ, Suhan JP. Morphological study of the mammalian stress response: characterization of changes in cytoplasmic organelles, cytoskeleton, and nucleoli, and appearance of intranuclear actin filaments in rat fibroblasts after heat-shock treatment. *J Cell Biol* 1985; 101 (4): 1198-211.

128. Richter K, Haslbeck M, Buchner J. The heat shock response: life on the verge of death. *Mol Cell* 2010; 40 (2): 253-66.

129. Sun J, Song Y, Wang Z, Gao P, Chen X, Xu Y, et al. Benefits of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for patients with serosal invasion in gastric cancer: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *BMC Cancer* 2012; 12: 526.

130. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12 (3): 689-701.

131. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, Matsuo A, Yagi Y, Matsuda M, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009; 250 (2): 242-6.

132. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hyperthermia* 2007; 23 (5): 431-42.

133. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. *Int J Hyperthermia* 1999; 15 (2): 79-107.
134. Sugarbaker PH, Stuart OA, Bijelic L. Hyperthermic intraperitoneal gemcitabine chemotherapy for patients with resected pancreatic cancer: Clinical pharmacologic data. *Curr Top Pharmacol* 2014; 18: 81-92.
135. Urano M, Kahn J. The effect of bleomycin administered in combination with hyperthermia on a C3H mouse fibrosarcoma. *Int J Hyperthermia* 1989; 5 (3): 377-82.
136. Urano M, Kahn J, Reynolds R. The effect of 5-fluorouracil at elevated temperatures on a spontaneous mouse tumour: Arrhenius analysis and tumour response. *Int J Radiat Biol* 1991; 59 (1): 239-49.
137. Ring EF, Ammer K. Infrared thermal imaging in medicine. *Physiol Meas* 2012; 33 (3): R33–R46.
138. Sethna KS, Sugarbaker PH. New prospects for the control of peritoneal surface dissemination of gastric cancer using perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Ther* 2004; 2: 79-84.
139. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res* 1990; 50 (18): 5790-4.

140. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014; 50 (2): 332-40.
141. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, Esquivel J, Derraco M, Yonemura Y, et al. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest* 2012; 30 (3): 209-24.
142. Elias D, Gilly F, Quenet F, Bereder JM, Sidéris L, Mansvelt B, et al. Pseudomyxoma peritonei: a French multicentric study of 301 patients treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (5): 456-62.
143. Elias D, Glehen O, Pocard M, Quenet F, Goéré D, Arvieux C, et al. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix. *Ann Surg* 2010; 251 (5): 896-901.
144. McBride K, McFadden D, Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2013; 183 (1): 246-52.
145. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007; 14 (2): 484-92.

146. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, Mizumoto A, Hirano M, Ichinose M, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg* 2013; 37 (6): 1271-6.
147. Chua TC, Esquivel J, Pelz JOW, Morris DL. Summary of current therapeutic options for peritoneal metastases from colorectal cancer. *J Surg Oncol* 2013; 107 (6): 566-73.
148. Van Ruth S, Verwaal VJ, Hart AA, Van Slooten GW, Zoetmulder FA. Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anticancer Res* 2003; 23 (2B): 1501-8.
149. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Sloothen 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 of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21 (20): 3737-43.
150. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010; 28 (1): 63-8.

151. Sugarbaker PH. Early intervention for treatment and prevention of colorectal carcinomatosis: a plan for individualized care. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21 (4): 689-703.
152. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2006; 203 (6): 878-86.
153. Honoré C, Goéré D, Souadka A, Dumont F, Elias D. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcinomatosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013; 20 (1): 183-92.
154. Goéré D, Malka D, Tzanis D, Gava V, Boige V, Eveno C, et al. Is there a possibility of a cure in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis amenable to complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg* 2013; 257 (6): 1065-71.
155. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health* 2008; 11 (3):347-53.
156. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G, Pocard M, Estphan G, Elias D. Cost of an intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) related to cytoreductive surgery. *Ann Chir* 2005; 130 (9): 553-61.

157. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363 (10): 943-53.
158. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res* 2012; 4: 413-22.
159. Kemp Z, Ledermann J. Update on first-line treatment of advanced ovarian carcinoma. *Int J Womens Health* 2013; 5: 45-51.
160. Stuart GCE, Kitchener H, Bacon M, DuBois A, Friedlander M, Ledermann J, et al. 2010 Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus statement on clinical trials in ovarian cancer: report from the Fourth Ovarian Cancer Consensus Conference. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21 (4): 750-5.
161. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 (5): 1570-5.
162. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2015; 41 (12): 1578-89.
163. Turner K, Varghese S, Alexander HR. Current concepts in the evaluation and treatment of patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Natl Compr Cancer Netw* 2012; 10 (1): 49-57.

164. Alexander HR, Bartlett DL, Pingpank JF, Libutti SK, Royal R, Hughes MS, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery* 2013; 153 (6): 779-86.
165. Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009; 27 (36): 6237-42.
166. Glockzin G, Piso P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21 (4): 625-33.
167. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, Turnbull AD, Bains M, Karpeh MS. Patterns of initial recurrence in completely resected gastric adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240 (5): 808-16.
168. Ellison LM, Man Y, Stojadinovic A, Xin H, Avital I. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Chin J Cancer Res* 2017; 29 (1): 86-92.
169. Klaver CEL, Musters GD, Bemelman WA, Punt CJA, Verwaal VJ, Dijkgraaf MG, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with colon cancer at high risk of peritoneal carcinomatosis; the COLOPEC randomized multicentre trial. *BMC Cancer* 2015; 15: 428.

170. Sammartino P, Biacchi D, Cornali T, Cardi M, Accarpio F, Impagnatiello A, et al. Proactive Management for Gastric, Colorectal and Appendiceal Malignancies: Preventing Peritoneal Metastases with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Indian J Surg Oncol* 2016; 7 (2): 215-24.
171. García Ruiz A, Gutierrez Rodríguez L, Cueto García J. Evolución histórica de la cirugía laparoscópica. *Rev Mex Cir Endoscópica* 2016; 17 (2): 93-106.
172. Bozzini PH. Lichtleiter. Eine Erfindung zur Anschauung innerer Teile und Krankheiten. *J Prak Heilk* 1806; 24: 107-9.
173. Weber A. Historia y evolución de la cirugía endoscópica. *Tratado de cirugía general*. México: Vega-Malagón; 2008. 195-200.
174. Kelling, G. Ueber oesophagoskopie, gastrokopie und koelioskopie. *Munch Med Wochenschr* 1902; 1: 21-4.
175. Dubois F, Berthelot G, Levard H. Cholecystectomy par coelioscopie. *Presse Med* 1989; 18: 980-3.
176. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Deraco M. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In Vivo* 2009; 23 (1): 187-90.
177. Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15 (3): 190-5.

178. Pomel C, Appleyard TL, Gouy S, Rouzier R, Elias D. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005; 31 (5): 540-3.
179. Fagotti A, Vizzielli G, De Iaco P, Surico D, Buda A, Mandato VD, et al. A multicentric trial (Olympia-MITO 13) on the accuracy of laparoscopy to assess peritoneal spread in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209 (5): 462.e1-462.e11.
180. Valle M, Federici O, Garofalo A. Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21 (4): 515-31.
181. Varnoux C, Huchon C, Bats AS, Bensaid C, Achouri A, Nos C, et al. Diagnostic accuracy of hand-assisted laparoscopy in predicting resectability of peritoneal carcinomatosis from gynecological malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2013; 39 (7): 774-9.
182. Von Breitenbuch P, Jeiter T, Schreml S, Glockzin G, Agha A, Piso P, et al. Autofluorescent imaging in patients with peritoneal carcinomatosis. *Surg Innov* 2014; 21 (2): 187-93.
183. Sánchez-García S, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, García-Santos EP, Martín-Fernández J. Hyperthermic chemotherapy intra-abdominal laparoscopic approach: development of a laparoscopic model using CO2 recirculation system

- and clinical translation in peritoneal carcinomatosis. *Int J Hyperthermia* 2017; 33 (6): 684-689.
184. Solass W, Hetzel A, Nadiradze G, Sagynaliev E, Reymond MA. Description of a novel approach for intraperitoneal drug delivery and the related device. *Surg Endosc* 2012; 26 (7): 1849–1855.
185. Badgwell B, Blum M, Das P, Estrella J, Wang X, Ho L, et al. Phase II Trial of Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for Peritoneal Carcinomatosis or Positive Peritoneal Cytology in Patients with Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (11): 3338-44.
186. Muenyi CS, States VA, Masters JH, Fan TW, Helm CW, States JC. Sodium arsenite and hyperthermia modulate cisplatin-DNA damage responses and enhance platinum accumulation in murine metastatic ovarian cancer xenograft after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *J Ovarian Res* 2011; 22 (4): 9.
187. Lehmann K, Rickenbacher A, Jang JH, Oberkofler CE, Vonlanthen R, Von Boehmer L, et al. New insight into hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: induction of oxidative stress dramatically enhanced tumor killing in in vitro and in vivo models. *Ann Surg* 2012; 256 (5): 730-38.
188. Graziosi L, Mencarelli A, Renga B, Santorelli C, Cantarella F, Bugiantella W, et al. Gene expression changes induced by HIPEC in a murine model of gastric cancer. *In Vivo* 2012; 26 (1): 39-45.

189. Zeamari S, Floot B, Van der Vange N, Stewart FA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisplatin after intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC). *Anticancer Res* 2003; 23 (2B): 1643-8.
190. Bendavid Y, Leblond FA, Dubé P. A study of the effect of temperature on the pharmacokinetic profile of raltitrexed administered by intraperitoneal route in the rat. *Med Sci Monit* 2005; 11 (1): BR1-5.
191. Ferron G, Gesson-Paute A, Classe J-M, Querleu D. Feasibility of laparoscopic peritonectomy followed by intra-peritoneal chemohyperthermia: an experimental study. *Gynecol Oncol* 2005; 99 (2): 358-61.
192. Ortega-Deballon P, Facy O, Jambet S, Magnin G, Cotte E, Beltramo JL, et al. Which method to deliver hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin? An experimental comparison of open and closed techniques. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (7): 1957-63.
193. Wagner OJ, Inglin RA, Bisch-Knaden S, Mettler D, Borner M, Candinas D, et al. Sirolimus and intraoperative hyperthermic peritoneal chemoperfusion with mitomycin-C do not impair healing of bowel anastomoses. *Transpl Int* 2008; 21 (6): 554-63.
194. Ortega-Deballon P, Facy O, Magnin G, Piard F, Chauffert B, Rat P. Using a heating cable within the abdomen to make hyperthermic intraperitoneal chemotherapy easier: feasibility and safety study in a pig model. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (3): 324-8.

195. Jacques P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998; 41 (2): 147-54.
196. Pestieau SR, Stuart Oa, Chang D, Jacquet P, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics of intraperitoneal gemcitabine in a rat model. *Tumori* 1998; 84 (6):706-11.
197. Pestieau SR, Schnake KJ, Stuart OA, Sugarbaker PH. Impact of carrier solutions on pharmacokinetics of intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2001; 47 (3): 269-76.
198. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004; 5 (4): 219-28.
199. Bouquet W, Deleye S, Staelens S, De Smet L, Van Damme N, Debergh I, et al. Antitumour Efficacy of Two Paclitaxel Formulations for Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in an In Vivo Rat Model. *Pharm Res* 2011; 28 (7): 1653-60.
200. Piché N, Leblond FA, Sidéris L, Pichette V, Drolet P, Fortier LP, et al. Rationale for heating oxaliplatin for the intraperitoneal treatment of peritoneal carcinomatosis: a study of the effect of heat on intraperitoneal oxaliplatin using a murine model. *Ann Surg* 2011; 254 (1): 138-44.
201. Klaver YL, Hendriks T, Lomme RM, Rutten HJ, Bleichrodt RP, de Hingh IH. Hyperthermia and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of

- peritoneal carcinomatosis: an experimental study. *Ann Surg* 2011; 254 (1): 125-30.
202. Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25 (3): 348-55.
203. 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 (4): 316-24.
204. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: A pilot study. *Gynecologic Oncology* 2009; 113 (3): 335-40.
205. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, et al. Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (9): 2370-7.
206. Van der Kaaij RT, Braam HJ, Boot H, Los M, Cats A, Grootsholten C, et al. Treatment of Peritoneal Dissemination in Stomach Cancer Patients With Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): Rationale and Design of the PERISCOPE Study. *JMIR Res Protoc* 2017; 13: 6 (7): e136.

207. Villegas Meza GM, Marrón Peña M, Cañas Hinojosa G, Araujo M, Ríos Benitez B, Estrada Villanueva JM. Técnicas anestésicas en cirugía laparoscópica ambulatoria. *Rev Mex Anest* 1995; 18: 85-94.
208. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Using Pharmacologic Data to Plan Clinical Treatments for Patients with Peritoneal Surface Malignancy. *Curr Drug Discov Technol* 2009; 6 (1): 72-81.
209. 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 (1): 34-43.
210. De Bree E, Rosing H, Filis D, Romanos J, Melissourgaki M, Daskalakis M, et al. Cytoreductive Surgery and Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Paclitaxel: A Clinical and Pharmacokinetic Study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (4): 1183-92.
211. Dedrick RL. Theoretical and experimental bases of intraperitoneal chemotherapy. *Semin Oncol* 1985; 12 (3 Suppl 4):1-6.
212. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open «coliseum technique». *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (4): 296-300.
213. 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; 19 (13): 4244-51.
214. Cafiero T, Di Iorio C, Di Minno RM, Sivoletta G, Confuorto G. Non-invasive cardiac monitoring by aortic blood flow determination in patients undergoing hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy. *Minerva Anestesiol* 2006; 72 (4): 207-15.
215. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15 (2): 535-41.
216. Rothfield KP, Crowley K. Anesthesia Considerations During Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am* 2012; 21 (4): 533-41.
217. Redondo FJ, Padilla D, Villarejo P, Baladron V, Faba P, Sánchez S, et al. The Global End-Diastolic Volume (GEDV) Could Be More Appropriate to Fluid Management Than Central Venous Pressure (CVP) During Closed Hyperthermic Intrabdominal Chemotherapy with CO2 Circulation. *J Invest Surg* 2017; 30: 1-7.
218. Eichhorna V, Goepfert MS, Eulenburgb C, Malbrainc ML, Reutera DA. Comparison of values in critically ill patients for global end-diastolic volume and extravascular lung water measured by transcardiopulmonary thermodilution: A metaanalysis of the literature. *Med Intensiva* 2012; 36 (7): 467-74.

219. Owusu-Agyemang P, Arunkumar R, Green H, Hurst D, Landoski K, Hayes-Jordan A. Anesthetic Management and Renal Function in Pediatric Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Continuous Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) with Cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2012; 19 (8): 2652-6.
220. Raft J, Parisot M, Marchal F, Tala S, Desandes E, Lalot JM, et al. Impact of the hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on the fluid-electrolytes changes and on the acid-base balance. *Ann Fr Anesth Reanim* 2010; 29 (10): 676-81.
221. Nair RL, Tobias J, Stemmerman G, Lowy AM. Cerebral edema in a patient following cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion. *World J Surg Oncol* 2006; 30 (4): 85.
222. Hildebrandt B, Wust P, Ahlers O, Dieing A, Sreenivasa G, Kerner T, et al. The cellular and molecular basis of hyperthermia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 43 (1): 33-56.
223. Jäger T, Dinnewitzer A, Augschöll C, Rabl C, Neureiter D, Stättner S, et al. Infrared thermography monitoring in closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A novel technique to maintain therapeutic intraperitoneal temperature distribution. *European Journal Surgical Oncology* 2014; 40 (11): S28
224. Rodríguez Silva C, Moreno Ruiz FJ, Bellido Estévez I, Carrasco Campos J, Titos García A, Ruiz López M, et al. Are there intra-operative hemodynamic differences between the Coliseum and closed HIPEC techniques in the

- treatment of peritoneal metastasis? A retrospective cohort study. *World J Surg Oncol* 2017; 21: 15 (1): 51.
225. Sanchez-García S, Padilla-Valverde D, Villarejo-Campos P, García-Santos EP, Martín-Fernández J. Hyperthermic chemotherapy intra-abdominal laparoscopic approach: development of a laparoscopic model using CO2 recirculation system and clinical translation in peritoneal carcinomatosis. *Int J Hyperth* 2017; 33 (6): 684-689.
226. Klaver CEL, Stam R, Sloothaak DAM, Crezee J, Bemelman WA, Punt CJA, et al. Colorectal cancer at high risk of peritoneal metastases: long term outcomes of a pilot study on adjuvant laparoscopic HIPEC and future perspectives. *Oncotarget* 2017; 8 (31): 51200-51209.
227. Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, et al. High Intra-abdominal Pressure Enhances the Penetration and Antitumor Effect of Intraperitoneal Cisplatin on Experimental Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg* 2006; 244 (1): 106-12.
228. Marmor RA, Kelly KJ, Lowy AM, Baumgartner JM. Laparoscopy is Safe and Accurate to Evaluate Peritoneal Surface Metastasis Prior to Cytoreductive Surgery. *Ann Surg Oncol* 2016; 23 (5): 1461-7.
229. Mancebo-González A, Díaz-Carrasco MS, Cascales-Campos P, de la Rubia A, Gil Martínez J. Toxicidad asociada a la cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. *Farm Hosp* 2012; 36 (2): 60-67

230. Alcindor T, Beauger N. Oxaliplatin: a review in the era of molecularly targeted therapy. *Curr Oncol* 2011; 18 (1): 18-25.
231. Urano M; Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia* 2002; 18 (4): 307-15.
232. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol* 2004; 15 (10): 1558-65.
233. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, et al. Heated Intra-Operative Intraperitoneal Oxaliplatin after Complete Resection of Peritoneal Carcinomatosis: Pharmacokinetics and Tissue Distribution. *Ann Oncol* 2002; 13 (2): 267-72.
234. Sorensen O, Andersen AM, Kristian A, Giercksky KE, Flatmark K. Impact of hyperthermia on pharmacokinetics of intraperitoneal mitomycin C in rats investigated by microdialysis. *J Surg Oncol* 2014; 109 (6): 521-6.
235. Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. Sugarbaker. *Cancer Chemother Pharmacol* 2006; 57 (5): 703-8.

236. Badrudin D, Perrault-Mercier C, Bouchard-Fortier A, Hubert J, Leblond FA, Sideris L, et al. Pharmacokinetics and the effect of heat on intraperitoneal pemetrexed using a murine model. *Surg Oncol* 2016; 25 (4): 435-440.
237. Song CH, Appleyard V, Murray K, Frank T, Sibbet W, Cushieri A, et al. Thermographic assessment of tumor growth in mouse xenografts. *Int J Cancer* 2007; 121: 1055-58
238. Jiang LJ, Ng EY, Yeo AC, Wu S, Pan F, Yau WY, et al. A perspective on medical infrared imaging. *J Med Eng Technol* 2005; 29 (6): 257-67.
239. Mikulska D. Contemporary applications of infrared imaging in medical diagnostics. *Ann Acad Med Stetin* 2006; 52 (1): 35-40.
240. Mas-Fuster MI, Ramon-Lopez A, Lacueva J, Más-Serrano P, Nalda-Molina R. Suitability of the AUC ratio as an indicator of the pharmacokinetic advantage in HIPEC. *J Pharm Sci* 2018; 107 (2): 764-769.
241. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 15 (2): 68-75.
242. Jacquet P, Sugarbaker PH. Peritoneal-plasma barrier. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 53-63.
243. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52 (2): 108-12.

244. Peng Y, Yang H, Ye Q, Zhou H, Zheng M, Shi Y. Inhibition of peritoneal dissemination of colon cancer by hyperthermic CO₂ insufflation: A novel approach to prevent intraperitoneal tumor spread. *PLoS One* 2017; 12 (2): e0172097.

