

## Consideraciones anestésicas en HIPEC

Dra. Norma Cuéllar-Garduño\*

\* Jefa del Servicio de Anestesiología. Centro Oncológico Estatal de ISSEMyM, Toluca, Estado de México.

La citorreducción quirúrgica (CRQ) combinada con la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, del inglés *heated intraperitoneal chemotherapy*) se ha desarrollado en los últimos años como una técnica efectiva para el tratamiento de tumores malignos en la superficie peritoneal, los cuales son catalogados en general como carcinomatosis peritoneal y tienen su origen en tumores abdominales ginecológicos y no ginecológicos (con mayor frecuencia cáncer de ovario, gástrico, de colon y recto), pseudomixoma peritoneal y tumores primarios de peritoneo<sup>(1,2)</sup>. Debe considerarse un procedimiento complejo, con un riesgo cardíaco elevado y no exento de complicaciones.

La carcinomatosis peritoneal es una forma de diseminación intraabdominal de tumores malignos intraabdominales, que puede tener o no enfermedad metastásica a distancia, y se considera un estadio avanzado e incurable de esta enfermedad<sup>(3)</sup>. En éstos, la quimioterapia intravenosa es inefectiva por sí sola; es por esto que se ha combinado la citorreducción quirúrgica con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria, con la finalidad de prolongar la supervivencia y favorecer la calidad de vida de estos pacientes<sup>(4)</sup>.

La CRQ incluye una importante resección de peritoneo parietal y visceral, epiplón y las resecciones necesarias que pueden involucrar estómago, intestino delgado, colon, bazo, vesícula, páncreas, diafragma, pared abdominal, y en mujeres, histerectomía con salpingooforectomía<sup>(5)</sup>. La HIPEC consiste en la administración intraoperatoria de fármacos quimioterapéuticos en la cavidad abdominal, inmediatamente después de reducción quirúrgica, la cual se administra a temperaturas elevadas con la finalidad de potenciar su efecto (42-43 °C). Está basada en proporcionar una alta concentración local de fármacos citotóxicos (20-1,000 veces mayor que los niveles plasmáticos) maximizando la destrucción de células malignas y minimizando los efectos sistémicos de la quimioterapia<sup>(6)</sup>.

El objetivo de la CRQ es la erradicación completa de la enfermedad peritoneal, y el de la HIPEC es eliminar el tumor microscópico no visible o tratar los pequeños depósitos residuales de tumor (< 0.5 cm)<sup>(6)</sup>. Los beneficios de la hipertermia son los efectos citotóxicos directos del calor en las células cancerosas y la profundidad de penetración del fármaco en las áreas involucradas, destruyendo al mismo tiempo neutrófilos, monocitos y plaquetas disponibles en la cavidad peritoneal con la finalidad de disminuir la promoción del crecimiento tumoral<sup>(7)</sup>.

Para que la HIPEC sea administrada en la cavidad abdominal se colocan dos drenajes subdiafragmáticos y dos pélvicos, y a través de un circuito estéril conectado a una bomba de circulación externa se hace fluir y al mismo tiempo se calienta la solución citotóxica (44-46 °C) para mantenerla entre 42-43 °C dentro de la cavidad. La perfusión de la HIPEC se mantiene durante un promedio de 90 min (60-120 min) y se puede realizar con el abdomen abierto o cerrado. La técnica abierta o de «coliseo» permite una distribución uniforme de la solución y causa menos hipertensión intraabdominal y, por lo tanto, menor inestabilidad hemodinámica; sin embargo, las ventajas de una técnica cerrada (abdomen cerrado mediante la piel) incluyen una temperatura más alta y uniforme en un período más corto de tiempo, y menos exposición a agentes citotóxicos por parte de los miembros del equipo quirúrgico<sup>(8)</sup>.

La duración de estos procedimientos puede variar de 6-14 horas, debido a lo agresivo y prolongado del procedimiento quirúrgico, con sangrado quirúrgico  $\geq$  0.5-2 L, lo cual hace necesarios grandes volúmenes de líquidos y productos hemáticos en el transoperatorio<sup>(9)</sup>.

La media de la supervivencia de la carcinomatosis peritoneal de cáncer colorrectal es de 6-9 meses<sup>(10)</sup> y para tumores ginecológicos de 15 meses<sup>(1)</sup>. Comparando el tratamiento estándar consistente en quimioterapia sistémica (fluorouracilo-leucovorin) con o sin cirugía paliativa *versus* CRQ agresiva

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

con HIPEC, la media de la supervivencia fue de 12.6 meses en el grupo de la terapia estándar *versus* 22.3 meses en el de HIPEC para cáncer colorrectal<sup>(11)</sup>. En pacientes seleccionados con cáncer gástrico y carcinomatosis se obtuvo una supervivencia a 5 años en aproximadamente 10% de los pacientes con citorreducción completa, con una media de 12 meses<sup>(12)</sup>.

## VALORACIÓN PREANESTÉSICA

Además de los parámetros ya establecidos para una valoración preanestésica de una cirugía abdominal extensa, es importante tomar en cuenta todas aquellas condiciones que pueden ser exacerbadas por el tiempo quirúrgico prolongado, intercambio masivo de líquidos y sangre, y el estado hiperdinámico producido por la cirugía y la hipertermia.

Los factores de riesgo incluyen edad (> 50 años), enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar, diabetes mellitus, disfunción renal y alteraciones hematológicas<sup>(13)</sup>.

Los estudios de laboratorio obligados deben incluir biometría hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación, ECG, Rx de tórax, albúmina, además de ecocardiograma (ECO) y pruebas funcionales respiratorias (PFR), ya que al ser necesario realizar peritonectomías subdiafragmáticas con resección de parte del diafragma, se requiere que los pacientes tengan una adecuada capacidad funcional respiratoria<sup>(13,14)</sup>.

Es importante también recordar que estos pacientes pueden tener un elevado riesgo de desaturación y broncoaspiración, condicionando aumento de la presión intraabdominal por la presencia de ascitis o grandes tumoraciones, lo cual también produce disminución de la capacidad residual funcional (CRF) pulmonar, además de un importante riesgo de neumotórax al momento de colocar una línea central por la misma distensión abdominal<sup>(2,15)</sup>.

No es recomendable el uso de antihipertensivos de larga duración por los cambios hemodinámicos que se presentan durante el procedimiento, pero sí el uso perioperatorio de estatinas<sup>(16,17)</sup> y de  $\beta$ -bloqueadores, ya que reducen las complicaciones cardiovasculares a corto y largo plazo en pacientes de alto riesgo<sup>(18,19)</sup>.

## PERÍODO TRANSANESTÉSICO

Los cambios fisiopatológicos más importantes incluyen una pérdida importante de volumen durante la fase citorreductiva por la exposición quirúrgica, sangrado y ascitis<sup>(8)</sup>, aumento de la presión intraabdominal, cuando la HIPEC se administra con el abdomen cerrado, con restricción a la ventilación, reducción de la CRF, aumento de la presión en las vías respiratorias y aumento de la PVC. Se puede observar hipotermia durante la fase de CRQ debida a la exposición visceral y al recambio importante de líquidos; pero debido a la solución hipertérmica durante la HIPEC se observa una tasa metabólica

hiperdinámica, vasodilatación periférica, frecuencia cardíaca y gasto cardíaco incrementado, que alcanza un máximo a los 70-80 min de la HIPEC<sup>(1,2,8,15)</sup>. Durante este período la temperatura corporal se eleva (pudiendo llegar a valores por arriba de 40.5 °C)<sup>(9)</sup>, con el consecuente aumento en la tasa metabólica, incremento del consumo de oxígeno y elevación en el ETCO<sub>2</sub>, produciéndose también acidosis metabólica y elevación del lactato.

Este procedimiento se asocia a una pérdida sanguínea importante y puede ser necesaria la transfusión de paquetes globulares y plasma. El deterioro de la coagulación debido a una gran fuga de volumen, pérdida proteica y perfusión elevada de soluciones, con dilución de los factores de coagulación y plaquetas, generalmente se refleja por un incremento del INR, prolongación del TPT y reducción del fibrinógeno y del número de plaquetas<sup>(9,15)</sup>. Aunado a lo anterior podemos observar alteraciones electrolíticas como hipocalcemia e hipomagnesemia, además de hiperglicemia<sup>(1,2,15)</sup>.

Un punto clave es la potencial nefrotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos, por lo que hay que asegurar un gasto urinario adecuado, principalmente en el período de HIPEC, sugiriéndose por Rothfield y Crowley<sup>(15)</sup>, la administración de cristaloides de 10-15 mL/kg/h como rutina para la reposición de pérdidas por trauma quirúrgico, teniendo en cuenta que la reposición de volumen en general debe estar «guiada por objetivos», es decir, con base en el monitoreo hemodinámico con combinaciones de cristaloides y coloides, y no debe realizarse manejo de volumen de líquidos de manera «liberal», ya que este tipo de práctica sólo incrementa la posibilidad de complicaciones transoperatorias y postoperatorias, incluyendo las coagulopatías relacionadas con la dilución de plaquetas y factores de coagulación.

La profilaxis antimicrobiana debe hacerse con antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas junto con metronidazol<sup>(13)</sup>.

Se aplica monitoreo estándar (ECG-5 derivaciones, SpO<sub>2</sub>, PANI, ETCO<sub>2</sub>, TNM, diuresis), además del monitoreo de la temperatura central, y el obligado monitoreo invasivo con PVC y PAMI, para poder llevar a cabo un correcto manejo de líquidos. Actualmente, la recomendación para un adecuado monitoreo y manejo hemodinámico en este tipo de pacientes se basa en el uso de monitoreo no invasivo del gasto cardíaco y en el gasto urinario<sup>(15)</sup>; sin embargo, en nuestro medio no es fácil el acceso a este tipo de monitoreo, por lo cual debemos tener precaución con la reposición de volumen. En los sitios en que se dispone es adecuado contar con ecotransesofágico.

Es indispensable la colocación de dos líneas periféricas de alto flujo (14-16 Fr) y dispositivos para el control de la temperatura corporal del paciente<sup>(15)</sup>.

Es recomendable el manejo de técnicas anestésicas combinadas (AGB + BPD) para el manejo complementario de analgesia por vía epidural tanto en el transoperatorio como

en el postoperatorio, siendo más recomendable una vía epidural torácica, tomando en cuenta la extensión de la cirugía (apéndice xifoides a sínfisis del pubis)<sup>(1,2,15)</sup>.

La inducción debe hacerse en secuencia rápida por el riesgo de broncoaspiración en los casos de ascitis importante o tumores intraabdominales de gran tamaño. El mantenimiento se puede realizar con una técnica balanceada con flujos bajos de halogenados, evitando el uso del N<sub>2</sub>O, y analgesia a base de opioides del tipo del fentanilo o sufentanyl, con relajante neuromuscular en bolos o infusión continua y analgesia epidural.

Como ya se ha mencionado, el manejo de líquidos es un componente crítico, conduciendo desde el inicio de la cirugía un manejo de líquidos guiado por objetivos, combinando el uso de soluciones cristaloides y coloides. Debemos tomar en cuenta la preparación intestinal, los líquidos de mantenimiento, pérdida por exposición quirúrgica (10-15 mL/kg/h), pérdida sanguínea y ascitis. La administración de los mismos debe realizarse en relación con la presencia de comorbilidades de los pacientes, gasto urinario y PVC, tomando en cuenta que la PVC también es un pobre indicador de la precarga durante la fase de HIPEC, debido al incremento de la presión intraabdominal<sup>(3)</sup>.

Durante el procedimiento deben tomarse estudios de laboratorio (BH, QS, gases sanguíneos, pruebas de coagulación y cuenta plaquetaria), como mínimo:

1. Al inicio
2. Al menos una hora antes de la HIPEC (a menos que estén indicados por alguna otra causa)
3. Al final de la HIPEC

Hasta el 95% de los pacientes requiere la reposición de electrolitos, más frecuentemente calcio, magnesio y potasio. La acidosis metabólica debe corregirse de acuerdo a la causa<sup>(15)</sup>.

Los fármacos citotóxicos (mitomicina c, oxaliplatino, cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracilo u otros, dependiendo del tipo de tejido se infunden por cerca de 90 min (60-120 min). Para evitar la nefrotoxicidad de los agentes citotóxicos durante la HIPEC, sobre todo cuando se utiliza mitomicina c se requiere mantener un gasto urinario elevado; de acuerdo con diferentes autores se debe mantener un gasto urinario de 100 mL cada 15 min<sup>(3,15)</sup> o > 3-4 mL/kg/30 min<sup>(14)</sup>. Esto se puede lograr mediante un adecuado manejo de líquidos, dopamina 0.3-3 µg/kg/min, desde 30 min previos al inicio de la HIPEC, y pequeñas dosis de furosemida (2.5-5 mg) de acuerdo a la

respuesta y los requerimientos del paciente para mantener el gasto urinario. En la mayoría de los casos es suficiente con el uso de dopamina.

Los pacientes con carcinomatosis peritoneal frecuentemente manifiestan dolor antes y después de la CRQ y la HIPEC. Si no hay contraindicación, el dolor perioperatorio es manejado con anestesia epidural, la cual provee mejor control del dolor con menores complicaciones respiratorias y hemodinámicas<sup>(15,20)</sup>.

## PERÍODO POSTOPERATORIO

En la mayoría de los casos, al finalizar la cirugía, el paciente debe ser pasado intubado a la UCI; sin embargo, la decisión de mantener a un paciente intubado dependerá de la extensión de la cirugía (respuesta inflamatoria sistémica), la duración de la misma y el comportamiento metabólico y hemodinámico durante el procedimiento. La extubación se puede realizar después de que el paciente ha tenido la oportunidad de equilibrar los cambios metabólicos de volumen y de temperatura.

## COMPLICACIONES

La terapia con HIPEC no está exenta de complicaciones<sup>(7,15)</sup>, y son más comunes en pacientes con predictores negativos que incluyen la participación de una región abdominal difusa, citorreducción incompleta con enfermedad residual limitada o extensa, presencia de ascitis maligna, enfermedad recurrente, o tumores mal diferenciados resistentes a quimioterapia<sup>(21,22,23)</sup>.

La morbilidad se asocia significativamente con tres factores clínicos: sexo masculino, alta temperatura intraabdominal durante la HIPEC, y duración del procedimiento quirúrgico<sup>(24)</sup>. Independientemente de la edad, pacientes en buen estado, citorreducción óptima y tipo de tumor bien diferenciado son, probablemente, los beneficios de este tratamiento<sup>(21)</sup>. La cirugía extensa (duración y número de procedimientos de peritonectomía) y una alta temperatura intraabdominal representan los mayores factores de riesgo para morbilidad postoperatoria<sup>(24)</sup>.

Las complicaciones postoperatorias pueden ser atribuidas a los efectos de la manipulación quirúrgica *per se*, a efectos tóxicos de la quimioterapia caliente intraoperatoria y comorbilidades preexistentes. La mortalidad relacionada con el tratamiento por una CRQ agresiva y HIPEC va del 0-8%<sup>(9,24,25)</sup>.

## REFERENCIAS

1. Webb CA, Weyker PD, Moitira VK, Raker RK. An Overview of Cyto-reductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion for the Anesthesiologist. *Anesth Analg*. 2013;116:924-31.
2. Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic Management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anesthesiol*. 2012;25:348-355.

3. Crowley K, Pitroff A, Adkinsson G, Esquivel J. Anesthetic Considerations for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Available: [www.hipec.org/Literature.html](http://www.hipec.org/Literature.html)
4. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol*. 2009;100:317-20.
5. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221:29-42.
6. Ahmed S, Oropello J. Critical Care Issues in Oncological Surgery Patients. *Crit Care Clin*. 2010;26:93-106.
7. Esquivel J. Technology of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the United States, Europe, China, Japan, and Korea. *Cancer J*. 2009;15:249-54.
8. Esquivel J, Angulo F, Bland RK, et al. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". *Ann Surg Oncol*. 2000;7:296-300.
9. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, et al. Peri-operative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia*. 2008;63:389-95.
10. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63:364-67.
11. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy *versus* systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-43.
12. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96-107.
13. Vanacker B. Anaesthetic issues in women undergoing gynaecological cytoreductive surgery. *Curr Op Anaesth*. 2009;22:362-367.
14. López-Berlanga L, De Miguel A, Elvira A. Experiencia en la anestesia y cuidados postoperatorios de 11 casos de peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal caliente. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2004;51:423-428.
15. Rothfield KP, Crowley K. Anesthesia Considerations During Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Surg Oncol Clin NA*. 2012;21:533-541.
16. Poise Study group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing noncardiac surgery (POISE trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-1847.
17. Boushra NN, Muntazar M. The role of statins in reducing perioperative cardiac risk-physiological and clinical perspectives. *Can J Anaesth*. 2006;53:1126-1147.
18. Fleisher LA. Should Beta-adrenergic blocking agents be given routinely in noncardiac surgery? In: Fleisher LA (ed). *Evidence-Based Practice of Anesthesiology*. Philadelphia: Elsevier; 2004. pp. 163-167.
19. Fleischmann KE, Beckman JA, Buller CE, et al. 2009 ACC/AHA focused update on perioperative beta blockade: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2009;120: 2123-51.
20. Schmidt C, Moritz S, Rath S, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009;100:297-301.
21. Van Leeuwen BL, Graf W, Pahlman L, et al. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:745-53.
22. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systemic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1943-50.
23. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:727-31.
24. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 1996;77:2622-29.
25. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, peri-operative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009;7:5.