

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

Efecto nefroprotector de la cilastatina en pacientes sometidos a citorreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con cisplatino. Aspectos toxicológicos y de seguridad del paciente

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Mercedes Power Esteban

DIRIGIDA POR

**Matilde Zaballos García
María Iluminada Canal Alonso
Luis Andrés González Bayón**

Madrid

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**EFEECTO NEFROPROTECTOR DE LA CILASTATINA EN PACIENTES
SOMETIDOS A CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA CON CISPLATINO.
ASPECTOS TOXICOLÓGICOS Y DE SEGURIDAD DEL PACIENTE**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

Mercedes Power Esteban

DIRECTORES

Dra. Matilde Zaballos García

Dra. María Iluminada Canal Alonso

Dr. Luis Andrés González Bayón

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Ciencias Médico-Quirúrgicas



TESIS DOCTORAL

**EFFECTO NEFROPROTECTOR DE LA CILASTATINA EN PACIENTES
SOMETIDOS A CITORREDUCCIÓN Y QUIMIOTERAPIA
INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA CON CISPLATINO.
ASPECTOS TOXICOLÓGICOS Y DE SEGURIDAD DEL PACIENTE**

PRESENTADA POR:

Mercedes Power Esteban

DIRECTORES

Dra. Matilde Zaballos García

Dra. María Iluminada Canal Alonso

Dr. Luis Andrés González Bayón

MADRID, 2024

Agradecimientos

Me gustaría dar mi más sincero agradecimiento

- A la Doctora Matilde Zaballos, por haberme ofrecido la posibilidad de iniciar mi carrera investigadora desde mi primer año de residencia y por haberme dado la oportunidad de convertirme en Doctora. Por todo el tiempo y ayuda que me ha brindado, por su dedicación a la docencia y su capacidad insaciable de encontrar futuras áreas de investigación.
- A la Doctora María Iluminada Canal Alonso, por su sabiduría, consejos (profesionales y personales) y el cariño hacia mi persona que me ha mostrado en todo momento desde que la conocí.
- Al Doctor Luis González Bayón, por toda su ayuda, paciencia y sus amplios conocimientos quirúrgicos en CRS-HIPEC.
- A todo el equipo anestésico y quirúrgico de HIPEC del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.
- A todos mis compañeros y amigos de la Unidad de Cuidados Críticos Postquirúrgicos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, por su paciencia, sus palabras de ánimo en momentos bajos y las facilidades brindadas para llevar a cabo este proyecto.
- A la Doctora Montserrat Graell, porque sin su confianza y ayuda no habría llegado tan lejos.
- A mi muy querida amiga, la Doctora Elena Conde, por su apoyo incondicional.
- A mis padres y a toda mi familia, agradecida de haberme acompañado hasta aquí, con especial mención a mi abuela Neni que siempre apostó, creyó y confió en la Doctora Power. Se que allá donde estés, estarás orgullosa de tu gran apuesta.

ÍNDICE

ÍNDICE	1
ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS	5
RESUMEN	11
SUMMARY	17
INTRODUCCIÓN	21
1. Enfermedad Maligna Peritoneal	23
A. Definición.....	23
B. Epidemiología.....	25
C. Fisiopatología.....	26
D. Manifestaciones clínicas.....	31
E. Diagnóstico y extensión de la EMP	32
F. Tratamiento y opciones terapéuticas	35
2. Cisplatino	50
A. Aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicidad.....	50
B. Toxicidad e implicaciones en la seguridad del paciente	52
C. Aplicación del cisplatino en la HIPEC.....	53
3. Insuficiencia renal aguda perioperatoria	55
A. Definición.....	55
B. Clasificación funcional: RIFLE, AKIN, KDIGO	56
C. Epidemiología y factores de riesgo de la LRA perioperatoria	60
D. Nefrotoxicidad por cisplatino e implicaciones en la seguridad del paciente .	62
4. Estrategias nefroprotectoras	67
A. Nefroprotección como medida de seguridad del paciente.....	67
B. Hidratación, diuréticos y mantenimiento de iones	67
C. Tiosulfato, amifostina, cimetidina y otros antioxidantes.....	68
D. Cilastatina	70
JUSTIFICACIÓN	73
HIPÓTESIS	77
OBJETIVOS	81
MATERIAL Y MÉTODOS	85
1. Consideraciones éticas y legales	87
2. Diseño del estudio	89
3. Descripción del protocolo del estudio	91
4. Descripción de las variables de estudio	103
5. Análisis estadístico	107
RESULTADOS	109

DISCUSIÓN.....	127
1. Hallazgos principales	129
2. Imipenem/Cilastatina como protector renal	130
3. Morbilidad, estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad	134
4. Lesión renal perioperatoria, fluidoterapia, diuresis perioperatoria y estrategia de manejo hemodinámico.....	135
LIMITACIONES	143
CONCLUSIONES	147
ANEXOS.....	151
BIBLIOGRAFÍA.....	159

ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ADQI: Acute Dialysis Quality Initiative

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

AKI: Acute kidney injury

AKIN: Acute Kidney Injury Network

ARAI: Antagonista de los receptores de la angiotensina II

ARF: Acute renal failure

ARN: Ácido ribonucleico

ASC: Área superficie corporal

ATP: Adenosin Trifosfato

ATRD: Acidosis Tubular Renal Distal

AUC: Área Bajo la Curva

BIS: Índice Biespectral

°C: Grados centígrados

cc: Centímetros cúbicos

CC: Score Completeness Cytoreduction

CDDP: Cis-diamminedicloroplatino II

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CG: Cáncer gástrico

ClCr: Aclaramiento de creatinina

ClNa: Cloruro de sodio

cm: Centímetros

CO₂: Dióxido de carbono

CRD: Cuaderno de Recogida de Datos

Crs: Creatinina sérica

CRS: Cirugía de citorreducción

CCR: Carcinoma colorrectal

CP: Carcinomatosis peritoneal

CRS + HIPEC: Citorreducción con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

DHP-I: Enzima renal dehidropeptidasa-1 humana

dl: Decilitro

DM: Diabetes Mellitus

DP: Diseminación peritoneal

DS: Desviación estándar

ECG: Electrocardiograma

ELWI: Agua Pulmonar Extravascular

EMP: Enfermedad maligna peritoneal.

EPIC: Early postoperative intraperitoneal chemotherapy/Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz

ERC: Enfermedad renal crónica

EtCO₂: Concentración de dióxido de carbono espirado

FasL: Ligando Fas

FG: Filtrado glomerular

GC: Gasto cardiaco

g: Gramos

GEDI: Índice de volumen diastólico final o “global end-diastolic volume index”

Hb: Hemoglobina

HGUGM: Hospital General Universitario Gregorio Marañón

HIPEC: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/ Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

HSP: Heat shock proteins

HTA: Hipertensión arterial

IMC: Índice de Masa Corporal

KDa: Kilo Dalton

kg: Kilogramo

IC: Índice Cardiaco

I/C: Imipenem cilastatina

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina

IMC: Índice de masa corporal

ISQ: Infecciones del sitio quirúrgico

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRVS: Índice de Resistencias Vasculares Sistémicas

IVS: Índice de Volumen Sistólico

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

L: Litros

LOPD: Ley Orgánica de Protección de Datos

LRA: Lesión renal aguda

m²: Metros cuadrados

mg: Miligramos

MHC: Complejo monohidrato

Min: Minutos

ml: Mililitros

mm: Milímetros

mmHg: Milímetros de mercurio

Mmol: Mili mol

NF-κB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas

NIPS: Neoadyuvant intraperitoneal and systemic chemotherapy

NTA: Necrosis tubular aguda

O₂: Oxígeno

OCT-2: Factor de transcripción 2

PAD: Presión Arterial Diastólica

PAI: Presión Arterial Invasiva

PAM: Presión Arterial Media

PANI: Presión Arterial No Invasiva

PAS: Presión Arterial Sistólica

PCI: Índice de carcinomatosis peritoneal

PEEP: Presión de final de espiración positiva

PET: Tomografía por emisión de positrones

PICCO: Pulse Induced Contour Cardiac Output

PVC: Presión Venosa Central

QIP: Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria

RMN: Resonancia magnética nuclear

SatO₂: Saturación periférica de oxígeno

SC: Superficie Corporal

ScvO₂: Saturación venosa central de oxígeno

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica
SG: Suero Glucosado
-SH: Grupo Tiol
SIADH: Síndrome de la hormona antidiurética inapropiada
SSF: Suero Salino Fisiológico
TCA: Ácido tricarboxílico
TC: Tomografía computarizada
TC TAP: Tomografía axial computarizada toraco-abdomino-pélvica
TDE: Técnicas de depuración extrarrenal
TEG: Tromboelastograma
TFG: Tasa de filtración glomerular
TGO: Terapia Guiada por Objetivos
TIVA: Anestesia Total Intravenosa
TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral alfa
TRRS: Terapia de Reemplazo Renal Sustitutivo
UCI: Unidad de cuidados intensivos
UF: Ultrafiltrado
VMI: Ventilación Mecánica Invasiva
VS: Volumen Sistólico
Vt: Volumen Tidal
VVS: Variación Volumen Sistólico
5-FU: 5-fluoracilo
 μ g: Microgramos

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El cisplatino es un fármaco ampliamente utilizado en oncología. Su aplicación en la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) se ha extendido para el tratamiento de la enfermedad maligna peritoneal (EMP) secundaria a diversos tumores, siendo el tratamiento de elección de la EMP secundaria al carcinoma epitelial de ovario. Sin embargo, a pesar de su eficacia antitumoral su uso y dosis pueden estar limitados por la nefrotoxicidad, cuya incidencia en el contexto de HIPEC oscila entre 1,3 y 61,2%, amenazando la seguridad del paciente al asociarse a un aumento de la complejidad postoperatoria, así como de la estancia tanto en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) como hospitalaria y de la mortalidad, representando un riesgo de deterioro permanente de la función renal que puede comprometer posteriores tratamientos con quimioterapia. El término “nefroprotección” se emplea para definir medidas preventivas cuyo objetivo principal es incrementar la seguridad del paciente evitando el deterioro de la función renal secundaria a tóxicos. En la búsqueda de sistemas de nefroprotección frente a la toxicidad renal por cisplatino la principal limitación es hallar compuestos que no modifiquen la actividad farmacológica del nefrotóxico, con una disminución de su eficacia terapéutica. Se han investigado diversas sustancias con potencial efecto nefroprotector, sin embargo, ninguna ha demostrado los resultados esperados. La cilastatina comercializada junto al imipenem, es un inhibidor selectivo de la dehidropeptidasa I renal que ha demostrado en numerosos estudios in vivo e in vitro nefroprotección frente a diversos fármacos como antibióticos, analgésicos, inmunosupresores y quimioterápicos entre ellos el cisplatino, con la ventaja de no interferir en la eficacia antitumoral al proteger específicamente a las células tubulares proximales renales del daño inducido por el nefrotóxico. No obstante, hasta la actualidad no existen estudios clínicos, que hayan evaluado la nefroprotección de la cilastatina en pacientes sometidos a citorreducción (CRS) con HIPEC con cisplatino. El principal objetivo del presente trabajo es la evaluación del efecto protector de la cilastatina y su impacto en la morbilidad en pacientes con EMP sometidos a CRS HIPEC cisplatino.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio ambispectivo, monocéntrico, no ciego, no aleatorizado de pacientes con EMP sometidos a CRS HIPEC cisplatino entre enero del 2011 y septiembre del 2020. De forma retrospectiva, se evaluaron pacientes intervenidos con profilaxis antibiótica quirúrgica estándar conformando el grupo control (N=98) denominado no imipenem/cilastatina (NO I/C) y de forma prospectiva pacientes con profilaxis antibiótica con imipenem/cilastatina (I/C) conformando el grupo estudio (N=83) denominado I/C. En ambos grupos se recogieron entre otros, datos preoperatorios relacionados con factores de riesgo de daño renal, aspectos intraoperatorios relacionados con la cirugía, hemodinámica y fluidoterapia, así como parámetros de la función renal perioperatorios y datos de la evolución postoperatoria. El análisis estadístico realizado mediante el programa SPSS, incluyó el test de ANOVA para medidas repetidas empleado para la comparación de las cifras de creatinina sérica (Crs) postoperatoria y la elaboración de una curva de Kaplan-Meier con el test de rangos logarítmicos para evaluar en ambos grupos el tiempo de recuperación de las cifras de Crs de los pacientes con LRA.

RESULTADOS

Los valores de Crs se mantuvieron más bajos en el grupo cilastatina en comparación con el grupo control (ANOVA, $p = 0,037$), siendo significativamente menores el cuarto día postoperatorio, momento en el que además el porcentaje de pacientes con cifras de Crs mayor de 1,5mg/dl fue significativamente menor en el grupo I/C ($p=0,04$). Así mismo, los pacientes con lesión renal aguda (LRA) que recibieron cilastatina, recuperaron de modo más precoz los parámetros de función renal en comparación con los pacientes que recibieron profilaxis antibiótica estándar. La estancia en UCI y hospitalaria en los pacientes que recibieron cilastatina fue significativamente menor respecto al grupo control ($p=0,02$ y $p=0,005$), sin hallar diferencias significativas entre ambos grupos en las complicaciones postoperatorias ni en la mortalidad.

CONCLUSIONES

Los resultados de nuestro estudio sugieren que la cilastatina protege de la nefrotoxicidad por cisplatino en pacientes con EMP sometidos a CRS HIPEC, demostrado en los parámetros de función renal. Del mismo modo, los resultados obtenidos han mejorado la seguridad de los pacientes sometidos a CRS HIPEC cisplatino al disminuir la morbilidad, reflejada en una recuperación más precoz de los parámetros de función renal de los pacientes con LRA y una disminución de los tiempos de estancia en UCI y hospitalarios.

SUMMARY

INTRODUCTION AND OBJECTIVES

Cisplatin is a widely used drug in oncology. Its application in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) has been extended for the treatment of peritoneal malignant disease (MPD) secondary to various tumors, being the treatment of choice for MPD secondary to epithelial ovarian carcinoma. However, despite its antitumor efficacy, its use and dosage may be limited by nephrotoxicity, whose incidence in the context of HIPEC ranges from 1.3 to 61.2%, threatening patient safety as it is associated with an increase in postoperative complexity, as well as in both Intensive Care Unit (ICU) and hospital stay and mortality, representing a risk of permanent deterioration of renal function that may compromise subsequent chemotherapy treatments. The term “nephroprotection” is used to define preventive measures whose main objective is to increase patient safety by avoiding the deterioration of renal function secondary to toxins. In the search for nephroprotection systems against renal toxicity due to cisplatin, the main limitation is finding compounds that do not modify the pharmacological activity of the nephrotoxic agent, with a decrease in its therapeutic efficacy. Several substances with a potential nephroprotective effect have been studied, but none has shown the expected results. Cilastatin, marketed together with imipenem, is a selective inhibitor of renal dehydropeptidase I that has demonstrated in numerous in vivo and in vitro studies nephroprotection against various drugs such as antibiotics, analgesics, immunosuppressants and chemotherapy drugs, including cisplatin, with the advantage of not interfering with antitumor efficacy by specifically protecting proximal tubular cells from damage induced by the nephrotoxic agent. However, to date there are no clinical studies that have evaluated the nephroprotection of cilastatin in patients undergoing cytoreduction (CRS) with HIPEC with cisplatin. The main objective of the present work is to evaluate the nephroprotective effect of cilastatin and its impact on morbidity in patients with MPD undergoing CRS HIPEC with cisplatin.

MATERIAL AND METHODS

Ambispective, single-center, non-blinded, non-randomized study of patients with MPD undergoing CRS HIPEC with cisplatin between January 2011 and September 2020. Retrospectively, patients who underwent surgery with standard surgical antibiotic prophylaxis were evaluated as the control group (N=98) called non imipenem/cilastatina (NO I/C) and prospectively patients with imipenem/cilastatina (I/C) prophylaxis were evaluated as the study group (N=83) called I/C. In both groups we collected preoperative data related to risk factors for renal damage, intraoperative aspects related to surgery, hemodynamics and fluid therapy, as well as perioperative renal function parameters and postoperative evolution data, among others. Statistical analysis was performed using SPSS software, including the ANOVA test for repeated measures used for the comparison of postoperative serum creatinine (Cr_s) values and the elaboration of a Kaplan-Meier curve with the log-rank test to evaluate the recovery time of Cr_s values in both groups of patients with AKI.

RESULTS

Cr_s values remained lower in the cilastatin group compared to the control group (ANOVA, $p = 0.037$), being significantly lower on the fourth postoperative day, at which time the percentage of patients with Cr_s values greater than 1.5mg/dl was significantly lower in the I/C group ($p=0,04$). Likewise, patients with acute kidney injury (AKI) who received cilastatin recovered renal function parameters earlier than patients who received standard antibiotic prophylaxis. ICU and hospital stay in patients who received cilastatin was significantly shorter compared to the control group ($p=0,02$ and $p=0,005$), without finding significant differences between both groups in postoperative complications or mortality.

CONCLUSIONS

The results of our study suggest that cilastatin protects against cisplatin nephrotoxicity in patients with MPE undergoing CRS HIPEC, demonstrated in renal function parameters. Likewise, the results obtained have improved the safety of patients undergoing CRS HIPEC cisplatin, reducing morbidity, reflected in an earlier recovery of renal function with AKI and a decrease in ICU and hospital stay times.

INTRODUCCIÓN

1. Enfermedad Maligna Peritoneal

A. Definición

La enfermedad maligna peritoneal (EMP) hace referencia a toda diseminación tumoral intrabdominal que afecta a la serosa peritoneal y estructuras anatómicas adyacentes.

El origen de la EMP puede ser primario del propio peritoneo principalmente el mesotelioma peritoneal y el adenocarcinoma primario peritoneal¹ o tratarse de metástasis peritoneales fundamentalmente de tumores gastrointestinales y ginecológicos, en cuyo caso hablamos de carcinomatosis peritoneal (CP)². La CP es mucho más frecuente que los tumores primarios peritoneales, por lo que es habitual que el término CP se utilice para designar a toda la EMP. El término de CP fue introducido por primera vez en 1931 por Sampson, para describir la diseminación regional de una neoplasia avanzada de ovario³.

La CP supone la extensión peritoneal de un tumor primario gastrointestinal, ginecológico o de otra localización, y por tanto es un estadio IV de la enfermedad⁴ con posibilidades terapéuticas curativas limitadas en la actualidad. Hasta finales del siglo pasado se aceptaba que la CP era una enfermedad sistémica, terminal, únicamente subsidiaria de tratamiento paliativo basado en quimioterapia sistémica, quedando la cirugía relegada al tratamiento de complicaciones (obstrucción, hemorragia)⁵. No obstante, la comprensión de su fisiopatología y la historia natural de la EMP que, con frecuencia transcurre en su totalidad confinada al abdomen, constituyeron las bases para cambiar esta visión de enfermedad terminal hacia el concepto actual de enfermedad loco regional.

A finales de los años 80, Paul H Sugarbaker, introdujo un cambio de concepto de la EMP como enfermedad regional, localizada en la cavidad peritoneal y que acaba con la vida del paciente por emaciación y caquexia, imposibilidad de nutrirse por compresión y obstrucción del tubo digestivo⁶. Este cambio de concepto permitió establecer las bases de un tratamiento multidisciplinar en la CP que asocia cirugía radical y la administración inmediata de quimioterápicos intraperitoneales con o sin hipertermia, orientados a erradicar el tumor microscópico residual a la cirugía.

Se empezaron a aplicar en pacientes seleccionados tratamientos quirúrgicos citorreductores y exéresis viscerales radicales asociadas a quimioterapia

intraperitoneal obteniéndose supervivencias a largo plazo⁶. La aplicación de esta nueva estrategia de tratamiento en cada una de las histologías de la EMP cambió el pronóstico de estos pacientes aumentando drásticamente su supervivencia y extendiéndose rápidamente por todo el mundo.



Imagen 1. Paul H. Sugarbaker

B. Epidemiología

La incidencia de EMP en el momento del diagnóstico inicial de tumores digestivos oscila entre el 7% al 10%⁷; así mismo, en la recidiva de neoplasias de origen digestivo y ginecológico, oscila entre el 20% y el 40%^{2,8}.

Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), la incidencia estimada de tumores de ovario en el 2022 fue de 3600 casos⁹. En el cáncer epitelial de ovario, la diseminación peritoneal está presente en el momento del diagnóstico en el 70-75% de los pacientes¹⁰.

En España la incidencia de cáncer colo-rectal (CCR) en 2022 fue de 43370 casos⁹. De estos, se estima que en torno al 10% de los pacientes pueden presentar EMP en el momento del diagnóstico del tumor primario. El 10-35% de las recidivas de CCR es exclusivamente peritoneal¹¹⁻¹⁵.

Se estimó una incidencia de 6913 casos nuevos⁹ en el año 2022 de cáncer gástrico (CG) observándose CP sincrónica con el tumor primario en el 15-50% de los pacientes¹⁶⁻¹⁸.

Los tumores apendiculares constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias infrecuente, representando el 1% de los tumores malignos de origen gastrointestinal¹⁹. Estos a su vez se clasifican en epiteliales y no epiteliales. Varios estudios, poblacionales han identificado las neoplasias mucinosas como el subtipo patológico epitelial más frecuente, representando entre el 23 y el 55% de todos los carcinomas apendiculares. Dos estudios poblacionales hallaron una incidencia de neoplasias mucinosas apendiculares de 0,4 a 2,8 casos por 1.000.000 de personas al año²⁰.

C. Fisiopatología

El peritoneo es un complejo órgano tridimensional que recubre las paredes de la cavidad abdominopélvica y las estructuras contenidas en dicha cavidad, conteniendo un gran espacio virtual. Se distingue peritoneo visceral, que constituye el 70% del peritoneo y que recubre las vísceras abdominales; y peritoneo parietal que constituye el 30% del peritoneo y recubre la cara interna de la pared abdominal. Clásicamente la superficie peritoneal se ha considerado equivalente a la superficie corporal, estimándose en 1-1,8m².

La primera descripción de la ultraestructura del peritoneo humano se la debemos a los trabajos de Baron²¹ allá por 1941. Esta membrana, es un epitelio derivado del mesoderma, de ahí el nombre de mesotelio. El mesotelio, es un epitelio escamoso simple con microvellosidades que asienta sobre una membrana basal y cinco capas de tejido conectivo que incluyen células intersticiales y una matriz de colágeno, ácido hialurónico y proteoglicanos.

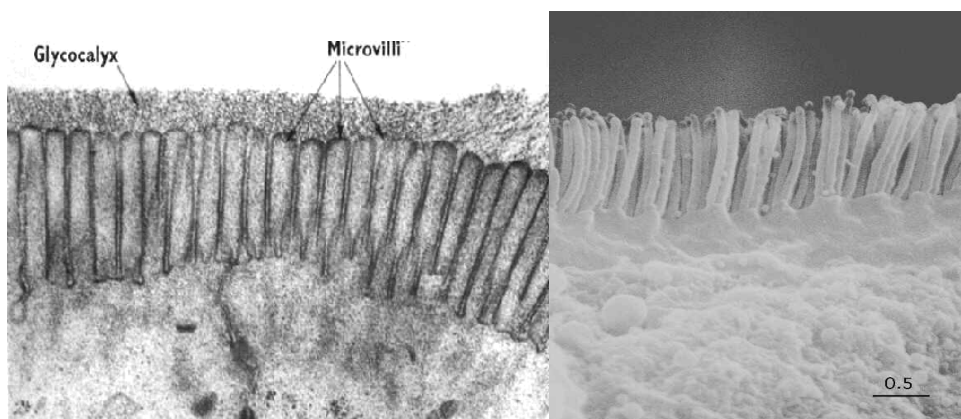


Imagen 2. Visión a microscopia del epitelio escamoso simple con microvellosidades del mesotelio. Extraído Revista Sociedad Española de Enfermería Nefrológica SEDEN

La cavidad peritoneal es un espacio virtual ubicado entre el peritoneo visceral y parietal. Dicha cavidad, en condiciones normales contiene en torno a 100 mililitros (ml) de líquido seroso, producido por las células mesoteliales, que tiene la función de lubricar y permitir el deslizamiento sin fricción de las vísceras abdominales. Dicha sustancia es rica en fosfatidilcolina como el surfactante pulmonar. La circulación del fluido peritoneal en la cavidad abdominal sigue el sentido de las agujas del reloj,

propulsado por el movimiento de los diafragmas, el movimiento intestinal y la gravedad según la posición del paciente. La reabsorción de este líquido se produce en los stomata diafragmáticos (poros intercelulares ubicados en el mesotelio que se comunican con lagunas linfáticas diafragmáticas que permiten el drenaje del líquido a vasos linfáticos diafragmáticos) y en el epiplón mayor. El peritoneo tiene las características de una membrana semipermeable, de ahí su aplicación en técnicas de depuración renal (diálisis peritoneal).

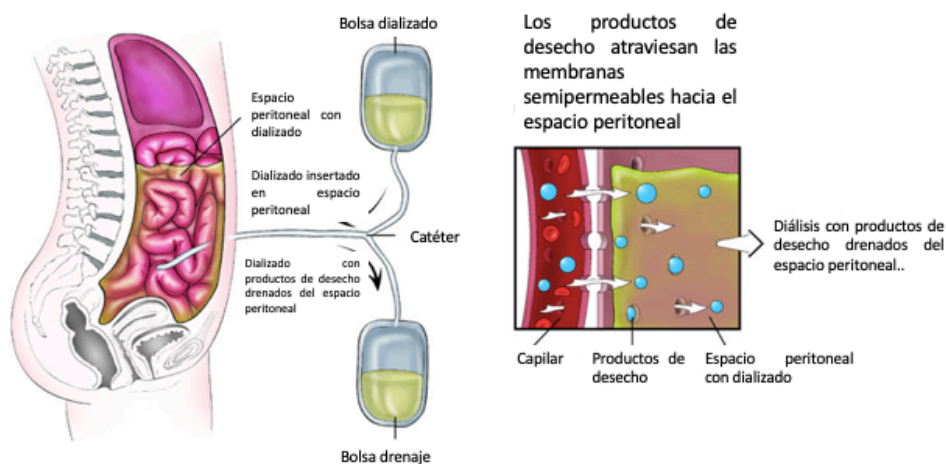


Figura 1. Peritoneo como membrana semipermeable.

Modificado de <https://nkf.org.my/wp-content/uploads/2021/01/Peritoneal-Dialysis-pamphlet.pdf>. Accedido el 19-11-23

La cavidad peritoneal se subdivide en diferentes espacios que condicionan la dirección de la circulación del líquido en la cavidad peritoneal y predicen la vía de propagación de las infecciones y de las células tumorales libres²².

- Subfrénicos izquierdo y derecho
- Subhepático (espacio de Morrison)
- La transcavidad de los epiplones
- Parietocólicos izquierdo y derecho
- Pelvis-fosas ilíacas
- Interasas inframesocólicas.

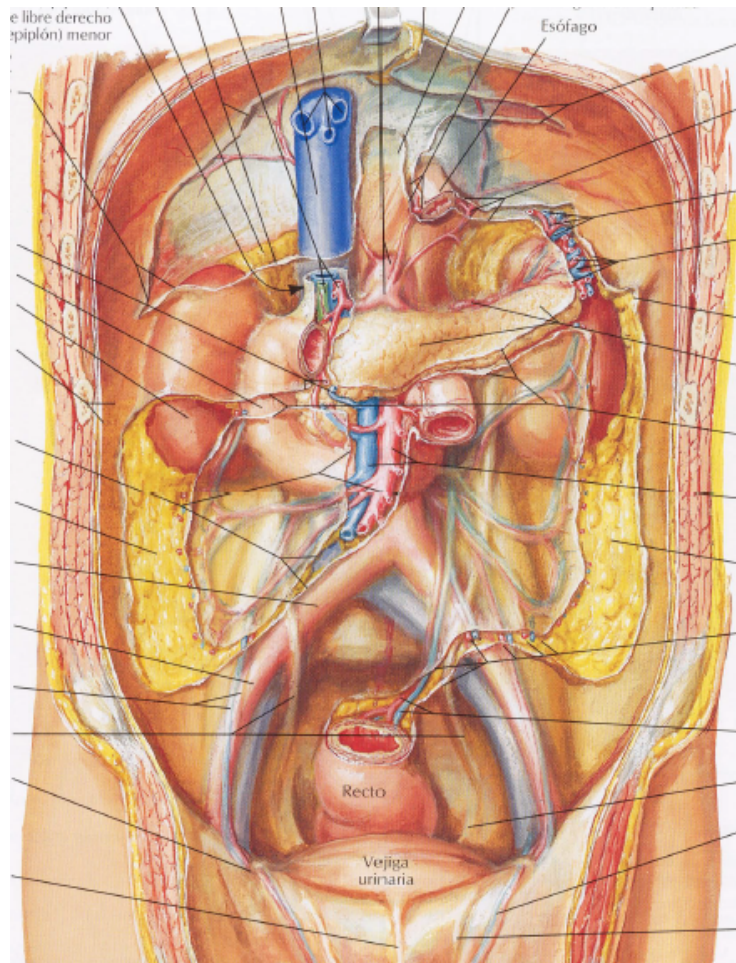


Figura 2. Anatomía cavidad abdominopélvica. Imagen tomada de Atlas de Anatomía Netter.

Las funciones reconocidas del peritoneo son dos. Por un lado, reduce la fricción entre órganos intraabdominales y con la pared abdominal produciendo una sustancia lubricante²³. Por otro lado, es esencial, junto con los agregados linfocitarios dispersos por las vísceras y el peritoneo parietal, en la defensa del huésped contra las infecciones intrabdominales²⁴. También se ha propuesto una posible función del peritoneo en las neoplasias, actuando como primera línea de defensa frente a la implantación y el desarrollo tumoral²⁵. Cualquier rotura, estimula la cascada de adhesión-invasión de las células tumorales, lo que facilita el desarrollo de nódulos tumorales en la superficie abdominopélvica²⁶.

En la fisiopatología de la EMP se describen múltiples mecanismos que incluyen procesos moleculares complejos. La teoría de la ruptura tumoral y descamación

celular es la que mejor apoya los mecanismos de diseminación peritoneal (DP)⁵. Esta, se basa en el desprendimiento espontáneo o iatrogénico de células tumorales de la superficie serosa del órgano infiltrado por el tumor primario o por la perforación del mismo²⁷ proceso en el que la cirugía puede contribuir de forma muy importante a la exfoliación de células tumorales al abdomen²⁸⁻³⁰. En el caso de tumores primarios peritoneales, el proceso se produce por malignización de células mesoteliales peritoneales.

Se aceptan dos mecanismos por los cuales se producen las metástasis peritoneales. En el primero de ellos, las células tumorales alcanzarían el espacio subperitoneal a través de la contracción de las células mesoteliales determinada por las citoquinas producidas por las células tumorales. En este proceso se considera determinante la supresión de la molécula de adhesión E-cadherina o la existencia de una alteración en el gen que la codifica, sumado a la sobreexpresión de la molécula S100-4⁵. De modo concomitante la neoangiogénesis se produce por la liberación de factores angiogénicos, producidos por las células tumorales, que permitirán el desarrollo de neovasos que nutrirán la nueva colonia tumoral.

En el segundo mecanismo, la llegada al espacio subperitoneal se establece a través de los vasos linfáticos peritoneales distribuidos en la serosa peritoneal (epiplón mayor, apéndices epiploicos, peritoneo pelviano, diafragma y mesenterio) que están en íntimo contacto con las denominadas manchas lechosas o “milky spots” (estructuras submesoteliales constituidas por una rica red vascular y acúmulos celulares, principalmente macrófagos y linfocitos T y B). La penetración de las células tumorales a través de los orificios linfáticos le da acceso al espacio submesotelial produciéndose la proliferación celular tumoral y neoangiogénesis en dichas estructuras.

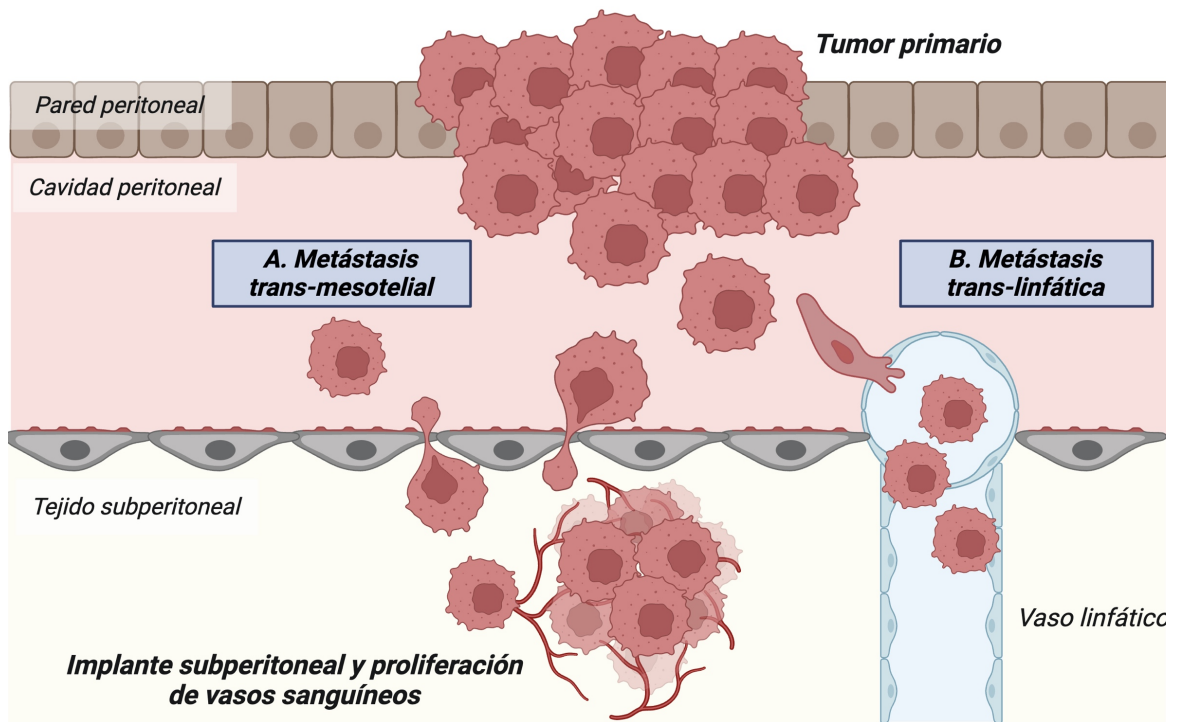


Figura 3. Procesos de varios pasos en la diseminación peritoneal. Modificado con biorender de Yonemura 2007.³¹

D. Manifestaciones clínicas

La EMP es la presencia de nódulos tumorales de tamaño, número y distribución variables en la superficie peritoneal³², que van desde la presencia de escasos implantes milimétricos adyacentes al tumor primario, hasta la ocupación de toda la cavidad abdominal y la pelvis por grandes depósitos tumorales invasivos^{2,33}.

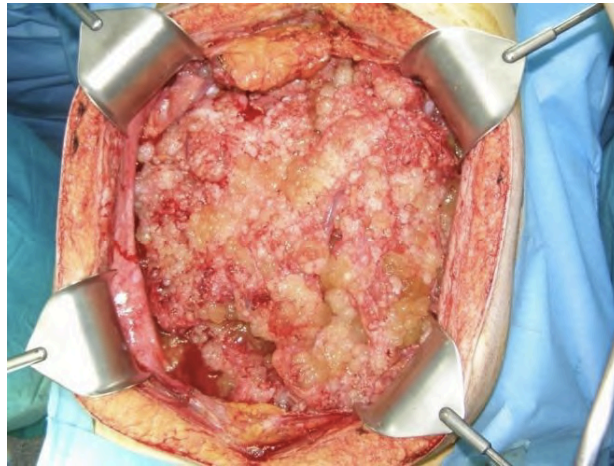


Imagen 3. Implantes peritoneales.

Durante las primeras etapas la EMP suele ser asintomática. Los síntomas característicos de la EMP suelen presentarse de forma insidiosa en forma de dolor abdominal, aumento de perímetro abdominal y suboclusión intestinal. La mayoría de los pacientes evolucionan hacia la obstrucción intestinal, la formación de ascitis, la caquexia tumoral o la combinación de todas ellas³³, sufriendo un deterioro importante de su calidad de vida¹¹⁻¹³.



Imagen 4. Paciente con EMP

E. Diagnóstico y extensión de la EMP

La prueba de imagen más empleada para el diagnóstico de la EMP es la tomografía axial computarizada toraco-abdomino-pélvica (TC TAP) con contraste oral e intravenoso, si bien su exactitud es limitada. Esta prueba, permite la detección de ascitis, engrosamientos peritoneales lineales, nódulos o masas intraperitoneales.



Imagen 5. Aspecto radiológico de la EMP en TC TAP.

La resonancia magnética nuclear (RMN) puede aportar información de implantes interasas y la tomografía por emisión de positrones (PET) informa de enfermedad fuera del abdomen.

La laparoscopia es un método efectivo para realizar el diagnóstico, establecer la localización y la extensión de la enfermedad peritoneal y tomar biopsias para determinar la histología tumoral, pero presenta limitaciones técnicas³⁴, además, comporta un riesgo de extensión de la diseminación peritoneal³⁵.

Para la estadificación de la EMP se emplea el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), descrito por PH Sugarbaker³⁶. Establece 13 regiones anatómicas, dividiendo la

cavidad abdominal en 9 regiones y el intestino delgado en otras 4, puntuando según el tamaño tumoral, cada región de 0 a 3 puntos; siendo la puntuación máxima de 39^{35, 37}. Este score se correlaciona con la extensión de la enfermedad, la resecabilidad y la supervivencia^{27, 38}.

El PCI es una estadificación intraoperatoria que se lleva a cabo en la cirugía abierta, habiéndose adaptado un PCI radiológico del que se estima una exactitud del 60% y un PCI laparoscópico.

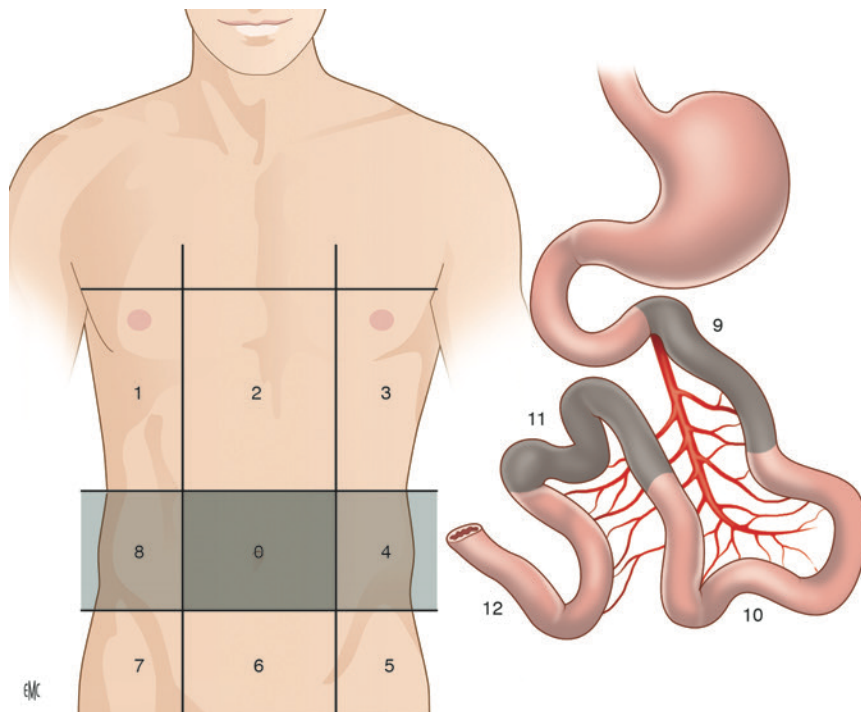


Figura 4. Sistema de valoración intraoperatorio de la extensión de la Enfermedad Maligna Peritoneal según PH Sugarbaker. (Pinto. 2021)³⁹.

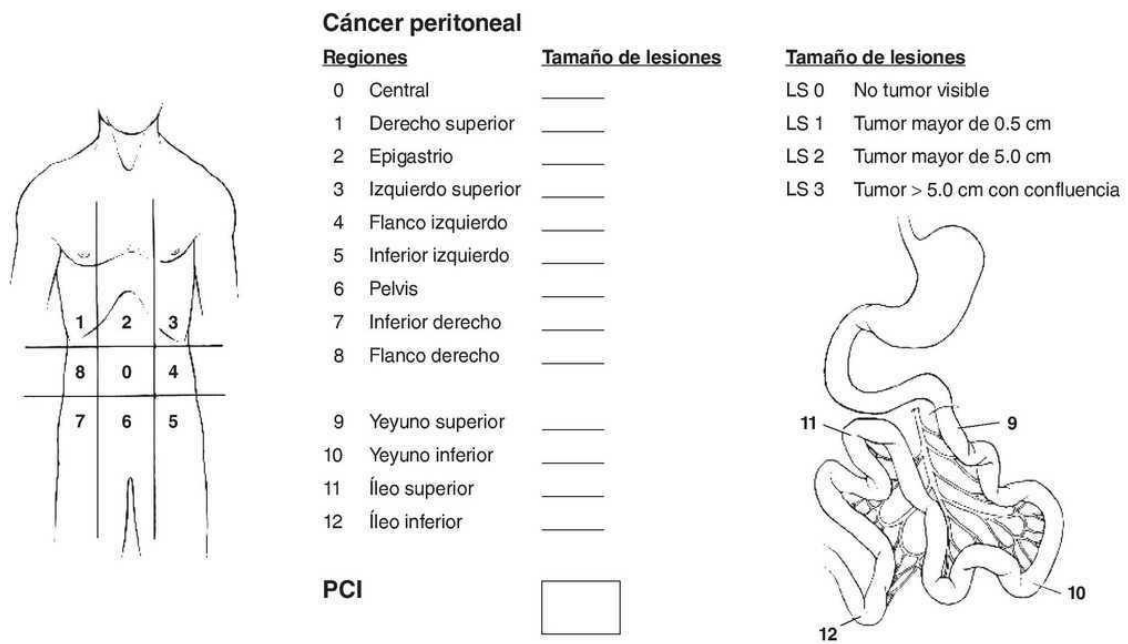


Figura 5. Tabla de registro intraoperatorio del PCI según PH Sugarbaker.
 Tomado de: Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: A review. *Frontiers in Surgery*⁴⁰.

F. Tratamiento y opciones terapéuticas

La evolución natural y la respuesta a los quimioterápicos sistémicos en la EMP es significativamente peor que en otras localizaciones metastásicas como la hepática o la pulmonar⁴¹. La cirugía como tratamiento único en la EMP se asocia frecuentemente a nuevas recidivas peritoneales³³.

En 1982, Paul H Sugarbaker, introdujo un cambio de concepto de la EMP y planteó la diseminación peritoneal como una enfermedad loco regional, localizada en la cavidad peritoneal⁶ y propuso un tratamiento de “intensificación terapéutica regional” basado tres tipos de actuaciones terapéuticas diferentes

- **Cirugía radical** o de máximo esfuerzo (cirugía de citorreducción, CRS) encaminada a la eliminación de todo tumor macroscópico de la cavidad abdominal.
- Seguimiento de la aplicación perioperatoria de **quimioterapia intraperitoneal** de intensificación loco regional
- Con o sin modulación por **hipertermia intraoperatoria**, buscando el efecto sinérgico del calor y del antineoplásico.

La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica actuaría erradicando el residuo tumoral microscópico, presente después de cualquier tipo de cirugía en la EMP y causante de nuevas recidivas peritoneales^{6, 32,42}.

a. Cirugía radical o de máximo esfuerzo (cirugía de citorreducción, CRS)

El objetivo de la cirugía radical, de máximo esfuerzo o CRS, es la extirpación de todo tumor macroscópico sin dejar ningún residuo tumoral. Actualmente hay consenso en relación a que el indicador de mejor pronóstico en el tratamiento de la EMP es alcanzar la máxima citorreducción posible, es decir residuos tumorales de 0. Durante la 5ª Reunión Internacional de Consenso sobre el Tratamiento de la Enfermedad Maligna Peritoneal, celebrada en la ciudad de Milán, Italia, en diciembre del 2006, se consideró que la clasificación recomendada para la estratificación del residuo tumoral, es la de Sugarbaker, denominada CC score (Completeness Cytoreduction). Esta clasificación contempla que la citorreducción “completa”, es aquella cuyo residuo tumoral es cero (CCS=0) o en algunos casos de hasta 0,25 centímetros (cm) ($CC1 \leq 0,25\text{cm}$). En histologías específicas tales como

pseudomixomas y mesoteliomas peritoneales bien diferenciados, se considera CRS completa a los grupos CC0 y CC1 de hasta 0,25cm^{43,44}. Para tumores agresivos como el CG o el CCR, tan solo la resección de CC-0 se considera una citorreducción completa.

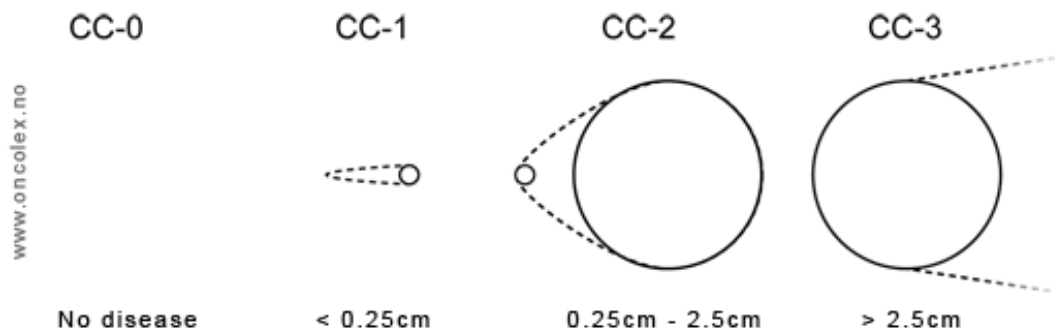


Figura 6. Puntuación de cumplimentación de la citorreducción, de CC-0 a CC-3.

Fuente www.oncolex.org

La cirugía radical en la CP es posible gracias a una estrategia quirúrgica descrita por Sugarbaker que denominó peritonectomías, las cuales constituyen un elemento terapéutico fundamental en el tratamiento multidisciplinar de la EMP³⁸. Dichos procedimientos, permiten eliminar el tumor macroscópico presente en las serosas peritoneales parietales.

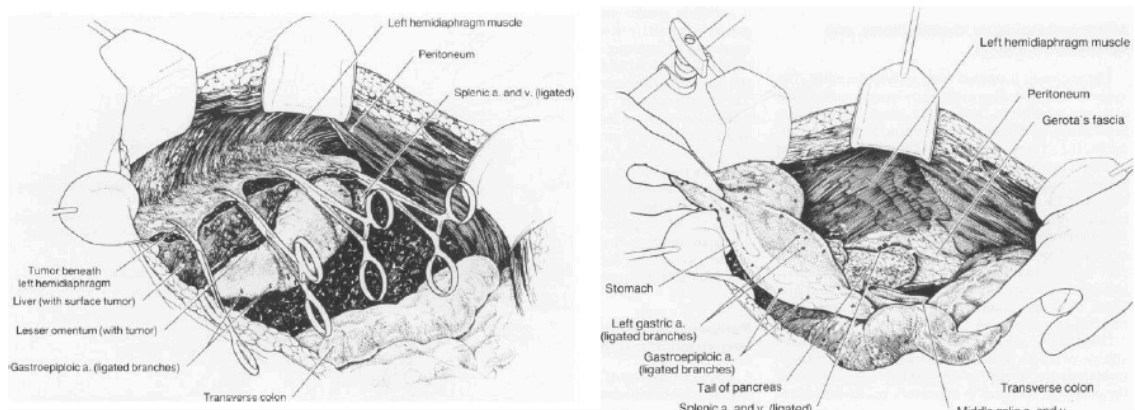


Figura 7. Procedimiento de peritonectomías. (Sugarbaker. 1995)³⁸

La citorreducción se completa además con resecciones viscerales y electroevaporación de nódulos o finas placas tumorales de difícil resección en superficie hepática y en mesenterio⁴⁵.

Los procedimientos de peritonectomías, se definen según las regiones y los órganos afectados y se dividen en 6 grupos que incluyen^{27, 38, 46}:

- 1.- Peritoneo de la pared abdominal anterior.
- 2.-Peritoneo de diafragma derecho e izquierdo
- 3.- Epiplón mayor con o sin bazo.
- 4.- Ligamento hepatoduodenal, cápsula de Glisson.
- 5.- Bursa omental.
- 6.- Peritoneo pélvico con o sin unión recto sigma, útero y anejos.

b. Quimioterapia intraperitoneal

La administración regional de fármacos quimioterápicos, pretende alcanzar concentraciones elevadas del agente citotóxico en tumores localizados en un punto determinado del organismo. La administración intraperitoneal, permite tratamientos muy intensivos de los tumores localizados en la cavidad abdominal en relación a la dosis de fármacos empleados. Dedrick, demostró que la permeabilidad peritoneal para muchos fármacos antineoplásicos hidrofílicos era considerablemente menor que su aclaramiento plasmático, lo que consigue elevadas concentraciones de quimioterápico intrabdominal⁴⁷. Esto permite exponer a las células tumorales residuales, tras la CRS a altas dosis de fármaco sin que ello conlleve un aumento de concentración y toxicidad sistémica²⁴.

El objetivo primario de la quimioterapia intraperitoneal es conseguir la máxima interacción entre el fármaco y el tumor minimizando los efectos secundarios³⁶. La administración de agentes quimioterápicos vía intraperitoneal, permite obtener concentraciones tisulares de 20 a 300 veces superiores a las conseguidas con la administración del mismo fármaco vía endovenosa⁴⁸.

Fue en 1979, cuando el Dr. Spratt realizó la primera CRS con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal HIPEC (HIPEC, del inglés hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) CRS + HIPEC, tras haber desarrollado un dispositivo de perfusión intraperitoneal en animales. Administró a un paciente de 35 años con un pseudomixoma peritoneal secundario a un cistoadenocarcinoma de páncreas un quimioterápico no dependiente de ciclo celular, Tiotepa, a 42 grados centígrados (°C)

durante 90 minutos. En el quinto día postoperatorio, se administró un agente ciclo dependiente fase específico como es el metotrexato^{49, 50}. Del mismo modo, Speyer et al⁵¹ emplearon 5-fluoracilo (5-FU) y el metotrexato en 16 pacientes con CP. Koga et al⁵² posteriormente, asociaron la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en 23 pacientes con CP de origen gástrico.

Características del fármaco como su peso molecular, liposolubilidad y permeabilidad capilar determinan su paso a la circulación sistémica. De este modo, sustancias hidrosolubles y de alto peso molecular como mitomicina C, 5-FU o doxorubicina, especialmente indicadas en esta modalidad terapéutica⁵³, permanecen largo tiempo dentro del abdomen antes de su eliminación a través de la sangre, ya que el movimiento de estos fármacos desde la cavidad peritoneal al compartimento circulatorio del organismo es mucho mas lento que el aclaramiento de los mismos desde el compartimento sistémico³². Este principio crea un gradiente de concentración debido a la barrera peritoneo-plasmática, fuertemente a favor de la concentración intraperitoneal. Otros aspectos que han de tenerse en cuenta a la hora de elegir el quimioterápico a administrar son que sea un citotóxico ciclo no dependiente, debido a que son citotóxicos incluso en periodos cortos; y la potenciación de sus efectos con la hipertermia. Una condición prioritaria para el empleo de quimioterápicos intraperitoneales, es su pertenencia al grupo de agentes ciclo-celular no específicos^{55, 55}.

Los quimioterápicos empleados vía intraperitoneal varían según la histología del tumor primario que origina la CP, siendo las moléculas más utilizadas el 5-FU, metotrexato, gemcitabina, cisplatino, melfalán, oxaliplatino, mitomicina C, doxorubicina, paclitaxel e irinotecán. Estos agentes con acción intraperitoneal pueden ser administrados de forma aislada o en combinación⁵⁴.

El máximo beneficio citotóxico se consigue cuando se administra inmediatamente después de la cirugía, antes del “atrapamiento” celular tumoral por la fibrina y de la compartimentación de la cavidad abdominal por las adherencias quirúrgicas.

c. *Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC)*

La adición de hipertermia a la solución de quimioterapia intraperitoneal puede aumentar la respuesta tumoral al fármaco por varios mecanismos, ya sea por el efecto antitumoral directo que presenta el calor per se y por el efecto potenciador que ejerce sobre la quimioterapia. Último mecanismo demostrado para la doxorubicina⁵⁶, los complejos del platino^{57,58}, la mitomicina C⁵⁶, melfalán⁵⁹, docetaxel, irinotecán y gemcitabina⁶⁰. Este aumento en la respuesta puede ser consecuencia de un incremento en la profundidad de penetración del agente quimioterápico^{36, 61}.

Entre los efectos de la hipertermia, se encuentran efectos sobre el citoesqueleto celular (cambios en la membrana celular, disminución de los mecanismos de transporte intercelular, alteraciones del potencial de membrana e inducción de apoptosis celular) cambios en las proteínas intracelulares (alteraciones en la síntesis proteica, desnaturalización de proteínas, agregación de proteínas a la matriz nuclear e inducción de la síntesis de proteínas de choque térmico, *heat shock proteins*, HSP), aumento de la inestabilidad de los lisosomas provocando ruptura y muerte celular, y efectos sobre los ácidos nucleicos (disminución de la síntesis de ácido ribonucleico/ácido desoxirribonucleico (ARN/ADN), inhibición de las enzimas reparadoras del ADN, alteración de la conformación del ADN). Otros efectos están relacionados con la respuesta celular inmunológica y con la inducción de HSP que intervienen en la manifestación antigénica y en la inmunidad celular.

La hipertermia in vitro, provoca la destrucción de las células tumorales cuando se alcanzan temperaturas de 43°C. Las células sanas resisten temperaturas de hasta 45°C⁶² al tener menor número de lisosomas entre otras razones. Los mayores efectos sobre tumores de la hipertermia a nivel clínico se obtienen entre 41 y 43°C. La pérdida de un grado de temperatura significa dividir por 10 la eficacia y por encima de 43°C puede aparecer toxicidad, expresada fundamentalmente por lesiones sobre la permeabilidad y la viabilidad del intestino delgado⁴⁸.

El efecto terapéutico regional de algunos quimioterápicos se potencia al asociar calor a la quimioterapia intraperitoneal provocando un shock tóxico directo sobre las células tumorales. In vitro, la temperatura en HIPEC de 42,5°C presenta un efecto citotóxico que actúa sobre la presión intersticial de los tejidos tumorales,

favoreciendo la penetración de fármacos como la mitomicina C, el cisplatino, el oxaliplatino y el irinotecán, o actuando directamente sobre la propia célula y su composición molecular. Estudios en animales, han demostrado que esta técnica ofrece un mayor beneficio terapéutico que la hipertermia o la quimioterapia intraperitoneal administradas de forma aislada⁶³.

La administración de quimioterapia intraperitoneal puede realizarse con una técnica abierta, una técnica cerrada o una técnica semiabierta.

- *Técnica abierta o Coliseo*

Es la más extendida y fue descrita por Sugarbaker. Consiste en la administración de la solución de quimioterápicos a la temperatura adecuada durante el tiempo previamente previsto con el abdomen abierto, tras la eliminación completa de la enfermedad tumoral peritoneal. Tras la infusión del quimioterápico en el abdomen, este se mantiene circulando a través de un calentador e impulsado por un bomba hasta cumplir el tiempo deseado y posteriormente se aspira y se realizan suturas digestivas.

La técnica se realiza mediante la colocación de 4 drenajes tipo Jackson Pratt, en cada uno de los cuadrantes abdominales a través de los cuales se extraerá la solución con el fármaco y un catéter de entrada a través del cual se introducirá el fármaco a la cavidad abdominal. Para la fijación de dos terminales de control de temperatura, que informan durante la infusión de la distribución homogénea de la temperatura de la solución, se emplean los extremos del drenaje en el espacio subdiafragmático derecho y uno de los drenajes colocado en la pelvis. Posteriormente una lámina de poliuretano es suturada a la piel del paciente, y se suspende a los bordes de las barras del separador de Thompson, que previamente se ha elevado sobre el campo quirúrgico, creando de este modo una cámara con efecto estanque, a la cual el cirujano tiene acceso durante el tiempo de la exposición permitiéndole ayudar a distribuir el quimioterápico en toda la cavidad peritoneal y tener el control de potenciales sangrados o fugas de contenido intestinal. Posteriormente se administra el quimioterápico desde un reservorio extracorpóreo con capacidad de 4 litros (L) aproximadamente, impulsado por un sistema de rodillos, a través de un calentador

a 45°C que introduce la solución a la cavidad abdominal a un flujo de 1L por minuto (L/min).

Durante todo el procedimiento de la técnica abierta, el aspirador de humos, dentro del “Coliseo” previene la potencial contaminación del aire en el quirófano, por salpicaduras que puedan formarse a partir del quimioterápico.

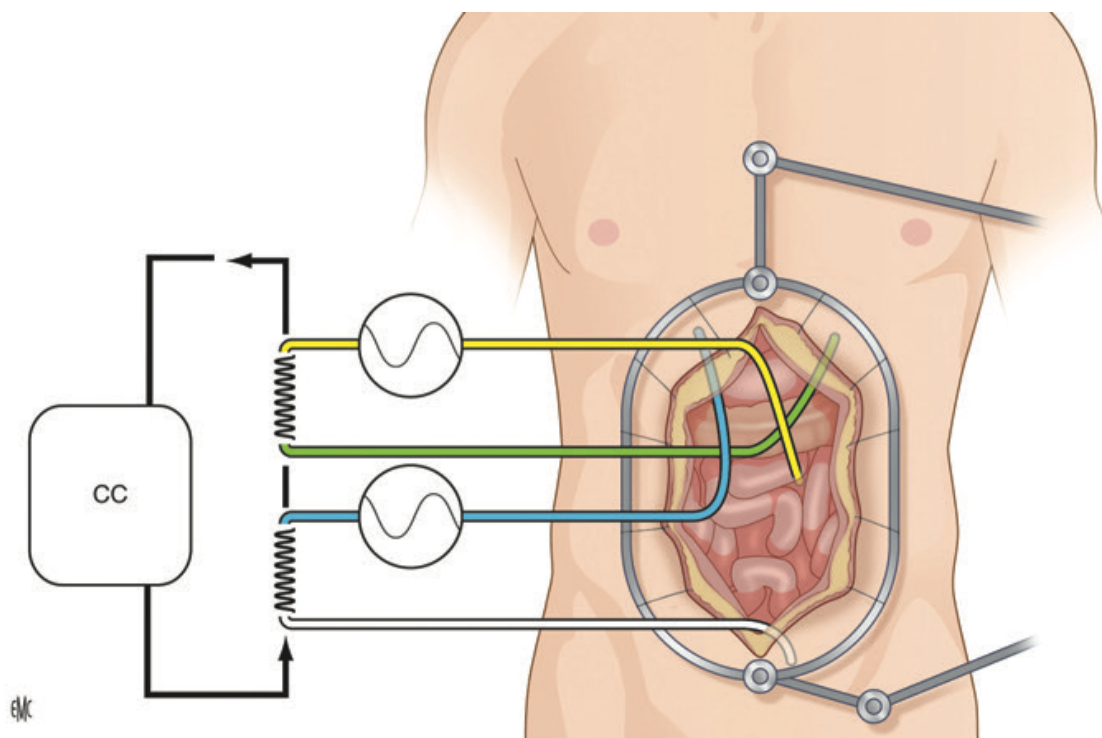


Figura 8. Quimiohipertermia intraperitoneal con abdomen abierto (“Técnica de Coliseo”). CC: circuito continuo; IT: intercambiadores térmicos; B: bombas. (Pinto. 2021)³⁹.

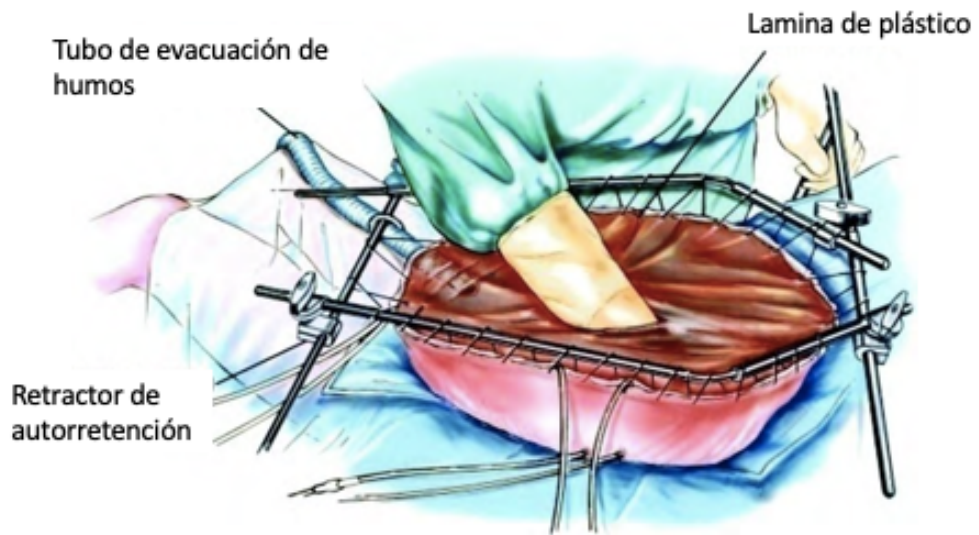


Figura 9. Técnica abierta de Coliseo. (Sugarbaker. 2003)⁶⁴

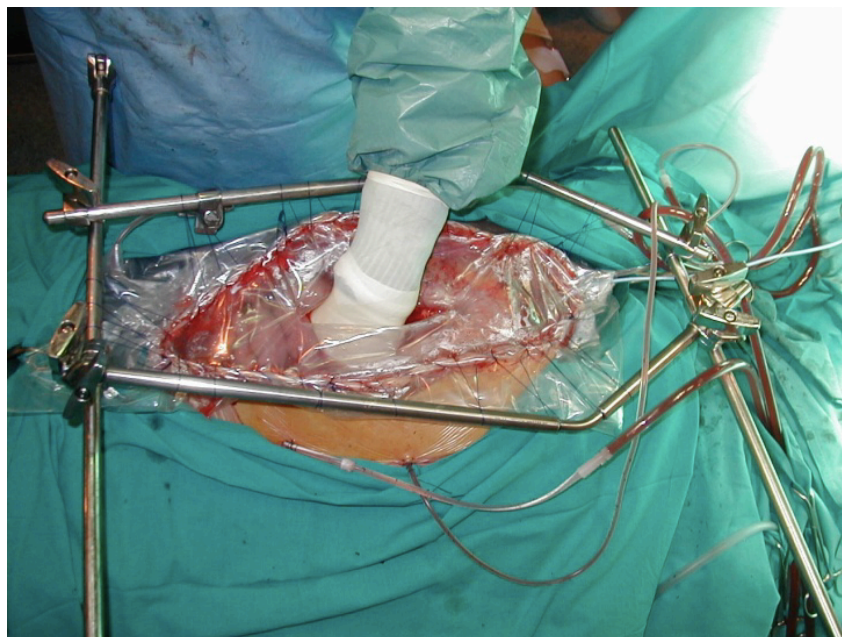


Imagen 6. Técnica Coliseo.

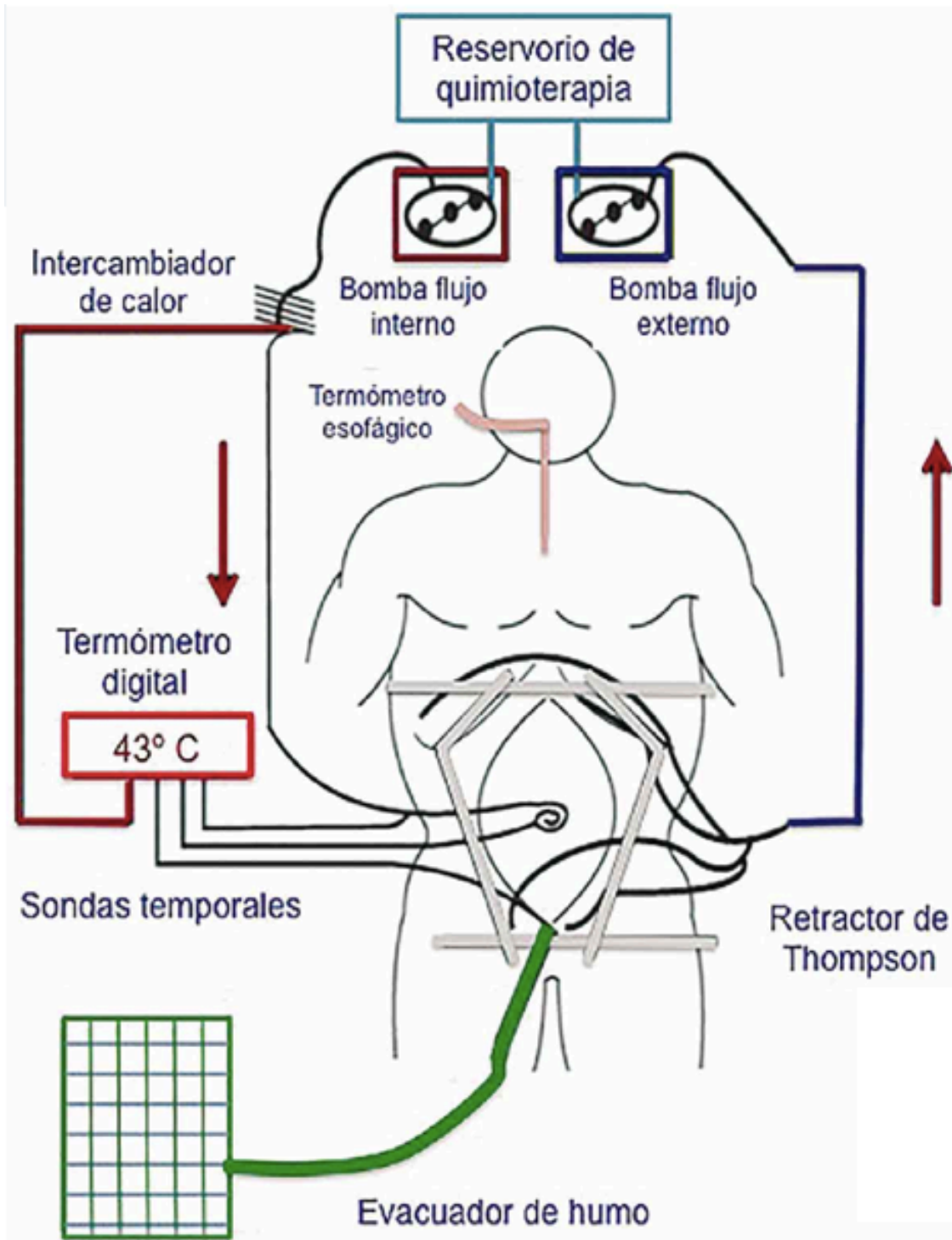


Figura 6. Esquema infraestructura empleada para la realización de HIPEC. (Manterola, 2016)⁶⁵.



Imagen 8. Circuito para la perfusión de quimioterapia intraoperatoria caliente durante una intervención quirúrgica.

Las ventajas de esta técnica son: acceso directo a la cavidad abdominal y control del exceso de calor que puede prolongar el íleo paralítico postoperatorio y aumentar el riesgo de lesiones tisulares por calor. Al tener acceso directo, se puede evidenciar sangrados o fugas y permite electroevaporar lesiones micronodulares sobre el mesenterio o el intestino delgado. En cuanto a las desventajas, estas incluyen la pérdida de calor que puede conllevar una dificultad en el mantenimiento de la temperatura uniforme en el tiempo y el mayor riesgo de exposición a la volatilización del citostático.

- Técnica cerrada

Esta técnica aplica la HIPEC en la cavidad peritoneal, previo cierre de la pared abdominal, ya sea temporal (cierre solo de piel) o definitivo mediante cierre por planos de las aponeurosis y de la piel. Se recomienda la agitación de modo intermitente de la cavidad abdominal para facilitar la difusión del citostático.

Las principales ventajas de esta técnica son la posibilidad de alcanzar una temperatura óptima para la administración del citostático (41-42°C) y mantenerla durante todo el periodo establecido, evitando la exposición del personal o haciendo que esta última sea mínima a través de salpicaduras o vapores formados a partir de la solución de citostáticos. Además, existe la hipótesis de que esta modalidad podría incrementar la penetración del quimioterápico en el tejido subperitoneal mediante una mayor presión abdominal. Hallazgo confirmado con doxorubicina, cisplatino y oxaliplatino a presiones entre 20 y 30 milímetros de mercurio (mmHg)^{36, 66}.

Hasta la actualidad, no existe estudio que haya demostrado superioridad de esta técnica frente a la técnica abierta o de Coliseo⁶⁷.

- Técnica semiabierta

Esta técnica combina, las ventajas de la técnica abierta y cerrada, sin embargo, desde el punto de vista de penetración del citostático en el tejido subperitoneal, se comporta igual que la técnica abierta.

- Factores modificadores de la farmacocinética de la quimioterapia perioperatoria

- *Soluciones vehículo*

La total exposición del tejido peritoneal al citostático, no sólo depende de que el quimioterápico sea altamente hidrosoluble y de alto peso molecular sino también de la solución vehículo o transportadora, que a su vez deberá mantener idealmente un volumen constante en el tiempo.

Las soluciones más empleadas son el cloruro de sodio (CINa) al 0,9%, el suero glucosado (SG) al 5%, y soluciones de diálisis peritoneal (glucosa al 1,35%). Teóricamente, las soluciones hipotónicas son las que tendrían ventajas sobre las otras, cuando nos referimos a facilitar el paso del citostático a los tejidos peritoneales y subperitoneales sin embargo Elías et al⁶⁸ demostraron, con soluciones de dextrosa de 100 y 150mOsm/l, que no solo no aumenta la penetración tumoral, sino que además se produce una alta incidencia de complicaciones graves (50%) como el sangrado peritoneal y la trombocitopenia que han contraindicado el uso de portadores hipotónicos²⁴.

Es necesario ajustar el volumen de la solución y la dosis del agente quimioterápico en función de la superficie corporal (SC).

- *Dosificación de la quimioterapia intraperitoneal*

El cálculo de la dosis de fármaco a administrar, se realiza preferentemente en función de la SC, ya que se considera que está relacionada con el cálculo de su metabolismo, siendo este el mejor modo de predecir una dosis efectiva y segura. Además, el cálculo de la dosis del citostático según la SC permite estimar la toxicidad sistémica y tanto más si el volumen de disolución también se determina por la SC⁵⁵.

A pesar de que Rubin et al⁶⁹ demostraron que no existe una correlación perfecta entre la superficie peritoneal (factor determinante en la absorción del fármaco) y la SC calculada, actualmente se considera la mejor herramienta disponible para dosificar los citostáticos por esta vía.

En general, la fórmula más empleada es el cálculo de dosis en miligramos por m² (mg/m²) de SC disuelto en 2 L/m² de SC. No obstante, también existe la posibilidad de hacer el cálculo de dosis como concentración en mg por centímetro cúbico

(mg/cc) de solución, calculándose el volumen a administrar en función de la capacidad del abdomen de cada paciente.

- *Temperatura*

Uno de los parámetros determinantes de la HIPEC es la temperatura. La mayoría de los quimioterápicos empleados son químicamente estables hasta 50°C. Estudios in vitro y en cultivos celulares demuestran citotoxicidad más efectiva a 45°C que a 41 o 42°C, por lo que sería razonable usar la máxima temperatura hasta el límite de la tolerancia clínica, marcada por la tolerancia del intestino delgado que corresponde a 43°C^{55,70}. La temperatura objetivo dentro del abdomen es de 42°C.

- *Duración*

El tiempo de aplicación de HIPEC es un tema controvertido. La seguridad de la hipertermia, se ha establecido con bases empíricas tales como temperaturas de 41°C durante 90 min o de 43°C durante 30-40 min. En la práctica clínica, la duración de la administración de la HIPEC está establecida entre 30 y 90 min, según las características farmacocinéticas, la dosis total administrada del quimioterápico y el origen de la EMP. La técnica de "Coliseo" permite mantener temperaturas más homogéneas en toda la cavidad abdominal.

- *Presión*

Otro aspecto que determina la difusión y penetración del fármaco y consecuentemente el efecto citotóxico de la quimioterapia es la presión intrabdominal durante la HIPEC; quedando el límite de esta determinado por la tolerancia respiratoria y hemodinámica del paciente, aunque no es un parámetro empleado en la práctica habitual. La aplicación de HIPEC con presiones intrabdominales elevadas o por vía laparoscópica está limitada al tratamiento de la ascitis maligna debilitante^{71,72}.

- *Extensión de la peritonectomía*

La eliminación de la cobertura mesotelial que acontece durante la peritonectomía, no altera significativamente las propiedades farmacocinéticas del peritoneo²⁴.

- *Agentes vasoactivos*

El empleo de estos agentes puede condicionar un retraso en el aclaramiento de la cavidad peritoneal ya que el flujo sanguíneo peritoneal y subperitoneal controlará, en gran medida, el movimiento de moléculas a través de los tejidos peritoneales y subperitoneales²⁴. Los resultados obtenidos respecto a los efectos de los agentes vasoactivos son confusos y a veces contradictorios, debido a la variedad de sistemas experimentales, complejas interacciones de efectos loco regionales y sistémicos de los agentes vasopresores y grandes diferencias entre la neovascularización de los nódulos tumorales y los capilares normales⁷³⁻⁷⁸.

- *Distribución de la quimioterapia intraperitoneal*

Teóricamente, las técnicas de abdomen cerrado, empleadas en la HIPEC, presentan una menor pérdida de calor durante la perfusión y un menor riesgo medioambiental para el equipo quirúrgico, mientras que las técnicas de abdomen abierto, empleadas intraoperatoriamente en la HIPEC, ofrecen una mejor distribución espacial de la solución por la superficie peritoneal y una distribución del calor más uniforme⁷⁹. Hasta la fecha ningún estudio ha sido capaz de detectar ningún riesgo ocupacional para el personal sanitario⁸⁰⁻⁸² ni se ha podido demostrar que haya diferencias de eficacia entre las distintas formas de distribución del fármaco, ya que en los estudios existentes hasta la fecha sólo la extensión de la CP, la ausencia de enfermedad extraperitoneal y la consecución de una citorreducción completa tienen correlación demostrada con la supervivencia²⁴.

- *Volumen de la solución quimioterápica*

Elías et al⁶⁸ y Sugarbaker et al⁵⁵ comprobaron que, a igual dosis total, una menor concentración de fármaco en la solución de quimioterapia condiciona una menor absorción y con ello una menor toxicidad sistémica, pero también una menor

penetración en los nódulos tumorales. Por esta razón, concluyen que resulta necesario regular tanto la dosis de quimioterápico como el volumen de solución según la SC del paciente, y evitar la administración de volúmenes variables en función de la capacidad de la cavidad abdominal, que puede tener una superficie muy variable, con lo que resultan impredecibles la absorción total de fármaco y su toxicidad⁵⁵.

2. Cisplatino

A. Aspectos farmacocinéticos, farmacodinámicos y toxicidad.

El cisplatino (cis-diaminodicloroplatino II [CDDP]) es un fármaco alquilante de bajo peso molecular, inhibidor de la síntesis de ADN del que deriva su efecto citotóxico⁸³.

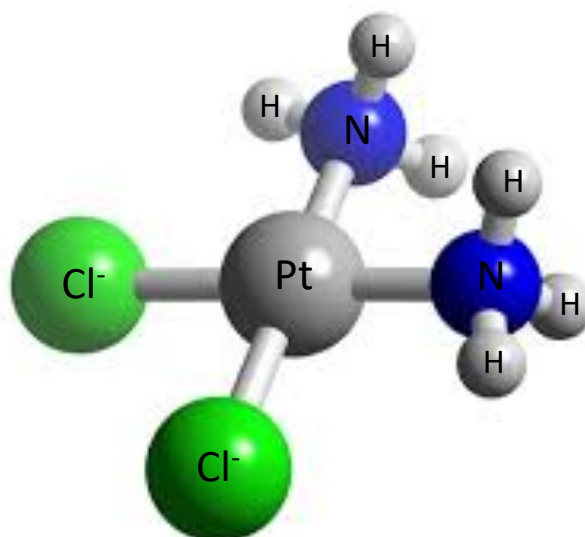


Figura 7. Modelo Tridimensional de la molécula del cisplatino. Modificado de: <https://www.nih.gov/about-nih/what-we-do/impact-nih-research/improving-health/cancer>. Consultado el 19-11-2023

A nivel intracelular, es hidrolizado generándose la especie activa que reacciona con el glutatión en el citoplasma y con el ADN en el núcleo⁸⁰. A nivel molecular, se intercala en la doble hélice del ADN, estableciendo enlaces intra e intercatenarios^{81,82}, detiene el ciclo celular en la fase G2 y activa la apoptosis. En los tumores y otras células en división, los enlaces cruzados entre el cisplatino y el ADN provocan citotoxicidad⁸³. Se cree que estos eventos moleculares son responsables de la detención de la proliferación de las células cancerosas.

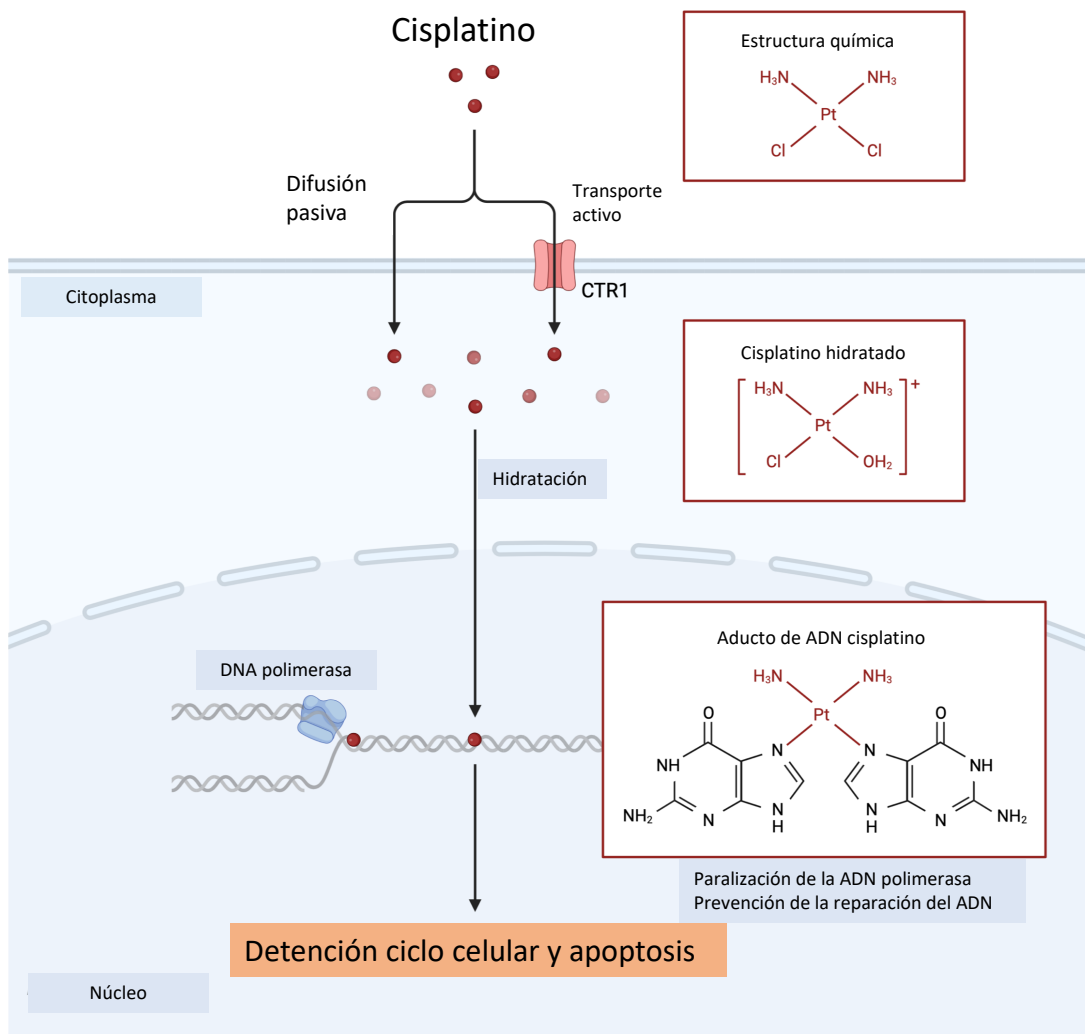


Figura 8. Mecanismo de acción del cisplatino. Imagen modificada con biorender^{88, 89}.

El cisplatino está indicado en tumores de testículo y ovario metastásicos, carcinoma vesical avanzado, neoplasia escamosa de cabeza y cuello y carcinoma de pulmón⁹⁰. Además, este agente está indicado en la HIPEC para el tratamiento de tumores de origen diverso, especialmente ginecológicos, dada su capacidad de penetración y su citotoxicidad que, combinada con la hipertermia triplica su eficacia a temperaturas de 41,5°C⁹¹. Las dosis habitualmente empleadas en clínica tanto en pautas intravenosas como en las aplicadas en HIPEC, variables según protocolos, oscilan entre 50-100mg/m². A dichas dosis, las mayores concentraciones de platino se alcanzan en hígado, próstata y riñón, siendo algo menores en vejiga, músculo, testículo, páncreas y bazo; y las más bajas en intestino, glándulas suprarrenales, corazón, pulmón, cerebro y cerebelo⁹⁰.

La farmacocinética del cisplatino intravenoso responde a un modelo bicompartimental con distribución lineal al compartimento periférico y eliminación lineal desde el compartimento central⁹².

El volumen de distribución del cisplatino libre en el compartimiento central está en torno a 21-23L^{93,94} mientras que el volumen en estado estacionario estimado es de 63,7L⁹⁴, lo que refleja su alta distribución a tejidos periféricos y concuerda con la afinidad del fármaco por su diana celular que es el ADN. Tras la administración intravenosa, la concentración plasmática cae de forma biexponencial consecuencia de su amplia distribución a tejidos y de su excreción renal⁹⁵. Su semivida en la fase rápida de disposición (fase alfa) es de 10-40 min y se estima que el aclaramiento renal está alrededor de 0,7 L/h, con una variabilidad interindividual que oscila entre el 16 y 54%^{94,96}. El cisplatino tiene el poder de unirse a determinadas proteínas como el glutatión y la albúmina, a algunos aminoácidos como metionina y cisteína, y a nucleótidos, formando complejos de peso molecular superior a 50 kilo Dalton (KDa)⁹⁷. Puesto que la unión a proteínas es mayor del 90% y la fase de eliminación beta es prolongada, solo del 27 al 45% de la dosis se elimina en un periodo de 84 a 120 horas⁹⁰ y diversos estudios han demostrado concentraciones detectables en plasma y tejidos años después de tratamientos con una dosis estándar⁹⁸⁻¹⁰¹.

B. Toxicidad e implicaciones en la seguridad del paciente

El cisplatino se excreta principalmente por vía renal y en una pequeña proporción en bilis y saliva. Entre los efectos más relevantes que limitan las dosis de cisplatino empleadas en la práctica clínica están la toxicidad renal, auditiva y hematológica. La toxicidad renal es dosis-dependiente y acumulativa y constituye el principal efecto adverso limitante de la dosis observándose en el 28% a 38% de los pacientes tratados con una dosis única de cisplatino de 50 mg/m²⁹². Diversos estudios sugieren que el cisplatino acumulado en el riñón induce de manera directa la necrosis y apoptosis de las células tubulares. También se han documentado, asociado al uso del cisplatino, toxicidad gastrointestinal, alteraciones hidroelectrolíticas, hiperuricemia, neurotoxicidad y toxicidad ocular⁹⁰.

C. Aplicación del cisplatino en la HIPEC

El cisplatino se emplea habitualmente en la HIPEC para el tratamiento de la EMP secundaria al CG, carcinoma de trompas de Falopio, adenocarcinoma peritoneal primario, mesotelioma peritoneal maligno y sarcomatosis peritoneal, siendo el tratamiento de elección de la CP secundaria al carcinoma epitelial de ovario⁹¹.

Durante el procedimiento de HIPEC, se administra a una temperatura de 42°C directamente en la cavidad peritoneal, en una dosis única calculada en mg/m² e inmediatamente después de haber completado la CRS, momento en el que el posible tumor residual microscópico aún permanece en la zona. Así se aprovecha el efecto citotóxico directo de la hipertermia unido al antineoplásico del cisplatino y se reduce la toxicidad sistémica. La penetración del cisplatino es de 1 a 3 milímetros (mm) en el tejido tumoral, lo que refuerza la ventaja de aplicarlo tras la CRS completa, cuando no exista resto tumoral o los implantes sean menores de 2,5 cm¹⁰². Este enfoque de tratamiento pretende aumentar el efecto antineoplásico del cisplatino y reducir la toxicidad gracias a la administración local y a la barrera plasmático-peritoneal¹⁰³.

La eficacia antitumoral del cisplatino administrado durante la HIPEC se ha demostrado mediante la detección de aductos de ADN en muestras tumorales extraídas durante el procedimiento¹⁰⁴.

La forma principal del cisplatino activo es el complejo monohidrato (MHC) y es la implicada en la nefrotoxicidad cuando se administra por vía intravenosa y en HIPEC. Cashin et al¹⁰⁵ evaluaron el tiempo medio activo del cisplatino y del MHC tanto en el perfusato (solución de HIPEC) como en sangre en 10 pacientes sometidos a HIPEC con cisplatino. Observaron que, durante 90 minutos (min) la vida media del cisplatino en el perfusato fue de 18,4 min con un área bajo la curva (AUC) de 2,87 mili moles por min (mM/min), y su vida media en sangre fue 36,4 min con un AUC de 0,46 mM/min. La relación entre el AUC del cisplatino en el perfusato y en sangre fue de 6,28. En relación al MHC el AUC en el perfusato fue de 0,66 mM/min, mientras que en la sangre fue de 0,09 mM/min. Estimaron estos parámetros de farmacocinética en 60 min obteniendo un AUC del cisplatino en el perfusato de 2,45 mM/min. Estos datos sugieren que acortar la perfusión de cisplatino de 90 min a 60 min no cambia de forma significativa el AUC (de 2,87 mM/min a 2,45 mM/min) y permitiría disminuir su toxicidad al ser su efecto citotóxico tiempo y concentración

dependiente, pudiendo aumentar al incrementarse cualquiera de los dos. Así, durante la HIPEC no se alcanzan niveles significativos de cisplatino en la circulación sistémica, que estarían unas diez veces por debajo del umbral de citotoxicidad, permitiendo el empleo de altas dosis con el máximo efecto local y menores efectos adversos sistémicos.

3. Insuficiencia renal aguda perioperatoria

A. Definición

En los últimos años, la terminología referente al deterioro agudo de la función renal ha variado. La insuficiencia renal aguda (IRA) o lesión renal aguda (LRA) se define como la brusca disminución del filtrado glomerular (FG), con retención de productos de degradación nitrogenada e incapacidad de mantener la homeostasis hidroelectrolítica¹⁰⁶⁻¹¹¹. Con el término LRA se refleja el reconocimiento de que disminuciones menores de la función renal que no conllevan fallo orgánico manifiesto, tienen una importancia clínica considerable. Ocurre lo mismo en la nomenclatura de la literatura médica anglosajona, donde el empleo de acute kidney injury (AKI) está sustituyendo al anterior “acute renal failure” (ARF).

La LRA perioperatoria es la acontecida entre el momento de admisión previa a la intervención y el alta hospitalaria. Se caracteriza por un descenso rápido de la filtración glomerular que ocasiona una elevación de la creatinina sérica (Cr_s), una oliguria o ambas.

De forma convencional la LRA perioperatoria se define en términos de Cr_s aisladamente, por lo que disponer de la cifra de Cr_s basal es muy importante para su diagnóstico y clasificación. En el perioperatorio hay muchas circunstancias que provocan leves oscilaciones aparentemente sin importancia pronóstica¹¹². Pero pacientes con LRA leve tras cirugía no cardíaca tienen hasta 2,4 veces más posibilidades de desarrollar lesión renal a largo plazo respecto a los que no¹¹², por lo que, en los pacientes adultos tras cirugía no cardíaca, incluso un aumento leve de la Cr_s en plasma está asociado con peor función renal de uno a dos años después.

Teniendo en cuenta que la función renal requiere una adecuada perfusión sanguínea, integridad del parénquima renal y permeabilidad de las vías excretoras, la LRA según que elemento esté alterado se puede clasificar en prerrenal si lo que falla es la perfusión renal; parenquimatosa, si la alteración se produce en las estructuras renales; y obstructiva o post-renal, si el flujo urinario está interrumpido.

B. Clasificación funcional: RIFLE, AKIN, KDIGO

Desde hace quince años se ha intentado clasificar la función renal con una finalidad práctica y de fácil aplicación en la clínica diaria de modo que permita realizar análisis epidemiológicos, de investigación y adopción de estrategias terapéuticas¹¹³. La dificultad existente para establecer una clasificación funcional y con rigor pronóstico se debe, en gran medida, a la necesidad de establecer un valor de Crs basal que refleje la situación funcional del riñón antes del episodio de la LRA y que sea la referencia ya que, tanto la cifra de Crs como el volumen de diuresis, tienen sus limitaciones.

En el año 2004 el grupo “Acute Dialysis Quality Initiative” (ADQI)¹¹³ desarrolló el sistema RIFLE para el diagnóstico y estratificación del riesgo de LRA. Está basado en la detección de cambios evolutivos del FG basal a través de cambios en el volumen de la diuresis, de la Crs o del aclaramiento de creatinina (ClCr)¹¹⁵. Gradúa el deterioro funcional en cinco estadios, a los que denomina con las iniciales inglesas correspondientes a risk (riesgo), injury (daño), failure (fallo), loss (pérdida) y end-stage (enfermedad renal terminal). Con ellas construyen el acrónimo RIFLE, como se denomina a esta clasificación¹⁰⁸.

Tabla 1. Criterios de clasificación funcional de la LRA según el sistema RIFLE

Categoría RIFLE	Criterios de FG	Criterios de diuresis
Risk/ Riesgo	Incremento de la Crs > 1,5 sobre el valor basal y/o reducción del FG 25%	<0,5 ml/kg/h en 6 horas
Injury/Lesión	Incremento de Crs > 2 sobre el valor basal y/o reducción del FG 50%	<0,5 ml/kg/h en 12 horas
Failure/Fallo	Incremento de Crs > 3 sobre el valor basal y/o reducción del FG 75%	<0,5 ml/kg/h en 24 horas o anuria en 12 horas
Loss/Pérdida	Necesidad de TDE > 4 semanas	
ESDR/ Enfermedad Renal Terminal	Necesidad de TDE > 3 meses	

Crs: creatinina sérica; FG: Filtrado glomerular; TDE: técnicas de depuración extrarrenal

Posteriormente en 2007, el grupo “Acute Kidney Injury Network” (AKIN)¹⁰⁹ desarrolló su clasificación AKI, una evolución del RIFLE al constatar que también pequeños incrementos en las cifras de Crs independientemente de la situación basal, se acompañaban de un peor pronóstico^{116,117}. El sistema AKIN no considera el FG, y establece tres estadios según los cambios en la diuresis o en la Crs e incluye una elevación absoluta de la Crs $>0,3$ mg/dL, lo que situaría al paciente en AKIN I¹⁰⁸. En resumen, la clasificación AKIN reemplaza las etapas de riesgo, lesión e insuficiencia por las etapas 1, 2 y 3 respectivamente, añade un aumento absoluto de al menos 0,3 mg por decilitro (mg/dl) al estadio 1, clasifica directamente en estadio 3 a los pacientes que inician terapia de reemplazo renal sustitutiva (TRRS) independientemente de la Crs y de la diuresis y elimina las categorías de pérdida renal y enfermedad renal en estadio terminal al considerarlas resultados y no etapas^{109, 118}.

Tabla 2. Criterios de clasificación funcional de la LRA según el sistema AKIN

Estadios AKI	Criterios de creatinina	Criterios de diuresis
AKIN I	Incremento de la Crs $\geq 0,3$ mg/dl o incremento de la Crs $\geq 1,5$ del valor basal	$<0,5$ ml/kg/h en >6 horas
AKIN II	Incremento de la Crs > 2 del valor basal	$<0,5$ ml/kg/h en >12 horas
AKIN III	Incremento de la Crs > 3 del valor basal o Crs ≥ 4 mg/dl tras un aumento agudo $\geq 0,5$ mg/dl ó necesidad de TRRS.	$<0,3$ ml/kg/h en 24 horas o anuria en 12 horas

Crs: creatinina sérica; TRRS: terapia de reemplazo renal sustitutivo.

Cuando la Crs asciende por encima de 2 mg/dl, la masa renal funcionante («la reserva renal») ha descendido hasta el 50%¹¹⁹. Esto hace pensar que la mayoría de datos de incidencia disponibles previamente basados en el dintel de Crs mayor o igual a 2 mg/dl, posiblemente subestimaran la incidencia real de LRA. Los sistemas

RIFLE o AKIN (al detectar pequeños incrementos de las cifras de Crs) han sido ampliamente validados y presentan una buena correlación con la mortalidad^{108, 120-123}. La ausencia de un método de referencia estandarizado impide estimar la precisión diagnóstica de cada clasificación¹¹³.

Antes de diagnosticar y clasificar la LRA, se deben evaluar y optimizar el estado del volumen y descartar las causas obstructivas considerando que el perioperatorio es un período de amplia variabilidad. El grupo AKIN afirma que estos criterios han de contextualizarse con la clínica y que el uso de los criterios de diuresis por si solos tienen sus limitaciones.

En 2012, el grupo “Kidney Disease Improving Global Outcomes” (KDIGO) publicó su guía, clasificación y tratamiento de la LRA¹²⁴ realizando una mezcla de los dos anteriores. Basándose en la clasificación AKIN definen la LRA como el aumento de la Crs mayor a 0,3 mg/dl (26 mmol/L) en menos de 48 horas o un flujo urinario menor de 0,5 mililitros por kilogramo de peso por hora (ml/kg/h) en 6 horas, o el aumento de la Crs basal 1,5 veces en los últimos siete días, proponiendo una clasificación similar. Los criterios KDIGO difieren de la clasificación RIFLE en que sólo emplea los cambios en la Crs y la diuresis, y no los cambios en la tasa de FG para la estadificación. Al igual que con los sistemas RIFLE y AKIN, la KDIGO sugirió que los pacientes se clasificaran según los criterios que dan lugar al estadio más alto (es decir, el más grave) de la lesión. En el futuro se sugiere la incorporación de nuevos biomarcadores de diagnóstico de LRA más específicos para integrarlos y facilitar su detección, pero sin olvidar nunca el contexto clínico¹¹⁸.

Tabla 3. Criterios de clasificación funcional de la LRA según el sistema KDIGO

Estadios LRA	Creatinina sérica	Diuresis
Estadio I	Incremento de la Crs $\geq 0,29$ mg/dl o incremento $\geq 1,5-1,9$ del valor basal en 24h	$<0,5$ ml/kg/h en 6 horas
Estadio II	Incremento de la Crs $> 2-2,9$ del valor basal	$<0,5$ ml/kg/h en 12 horas
Estadio III	Incremento de Crs > 3 del valor basal o Crs $\geq 3,9$ mg/dl o inicio de terapia de reemplazo renal o \downarrow FG <35 ml/min en pacientes <18 años	$<0,3$ ml/kg/h en 24 horas o anuria durante 24 horas

Crs: creatinina sérica; FG: Filtrado glomerular

C. Epidemiología y factores de riesgo de la LRA perioperatoria

La LRA afecta al 10-20% de los pacientes hospitalizados y llega hasta el 20-40% en los de alto riesgo¹²⁵.

La incidencia en el contexto perioperatorio es del 7-13%, prolongando los tiempos de estancia, aumentando los reingresos a los 30 días e incrementando los costes y con una tasa de mortalidad del 8 al 19%¹²⁶. Elevaciones aparentemente insignificantes de $\text{Cr}_{\text{s}} \geq 0,3 \text{ mg/dl}$ han demostrado conferir, de forma independiente, un mayor riesgo de mortalidad¹²⁷, pudiendo precipitar el deterioro de otros órganos y facilitando la disfunción multiorgánica, sepsis y muerte¹²⁶.

La LRA constituye un problema médico de primera magnitud y concretamente la LRA perioperatoria representa una complicación asociada a la cirugía abdominal mayor, sin conocerse ninguna estrategia terapéutica que proteja específicamente a los riñones¹²⁸. En los pacientes de cirugía electiva es la cirugía intraperitoneal, por sus características, la de riesgo más elevado al concurrir factores como la inestabilidad hemodinámica, uso de fármacos vasoactivos o requerimientos transfusionales¹²⁶.

Respecto a los factores de riesgo para la LRA en distintas poblaciones se estima que en el 16% al 25% de los casos están ocasionados por medicaciones nefrotóxicas, y dentro de ellas, los quimioterápicos, fundamentalmente los platinos o por contraste radiológico¹²⁹. Es destacable la importancia de realizar un seguimiento riguroso a largo plazo para evitar la concurrencia de otros factores de riesgo de nefrotoxicidad en la población oncológica y apuntan a la utilización de biomarcadores para predecir y detectar precozmente la LRA en el futuro¹³⁰.

Se han postulado diferentes mecanismos fisiopatológicos de la LRA perioperatoria que incluyen la isquemia reperusión secundaria a los episodios hipotensivos, la redistribución de los fluidos, la acción directa de agentes nefrotóxicos y la inflamación.

Epidemiología y factores de riesgo de la LRA en la CRS + HIPEC

En el contexto de la CRS + HIPEC, la LRA es el efecto adverso más frecuente en el postoperatorio¹³¹ con incidencia variable en función de diversos factores, tratándose de una complicación común que asocia importante morbilidad¹³². Existen limitados estudios que valoran los factores de riesgo implicados en la LRA asociada a CRS + HIPEC. La incidencia oscila entre el 0,9% y el 61,2% sin embargo estos datos reportados provienen de estudios con un tamaño muestral pequeño y con diferentes sistemas de clasificación de la LRA¹³³⁻¹³⁷. Hamilton et al hallaron una incidencia de LRA tras CRS + HIPEC del 7,1% en su estudio de 42 pacientes, sin embargo, los autores no proporcionaron una definición de LRA¹³⁸. Con unas muestras mayores (n= 141 y n= 374) y empleando criterios de RIFLE, Arjona-Sánchez et al y Cata et al reportaron tasas de LRA del 22% y del 21,5%^{139, 140}. Dagel et al¹⁴¹ compararon la incidencia de LRA en pacientes con carcinomatosis peritoneal o pleural tratados con cisplatino intravenoso solo o con quimioterapia intratorácica hipertérmica (HITOC) con cisplatino o la cirugía sola y notificaron tasas de 10,5%, 31,2% y de 11,7%, respectivamente. En un estudio multicéntrico retrospectivo sobre 511 pacientes sometidos a HIPEC, de los cuales 436 recibieron cisplatino sólo o combinado con otro agente quimioterápico encontraron toxicidad renal grado I y II en 18 pacientes (3,5%) con una morbilidad global de 17,4%¹⁴².

La CRS + HIPEC presenta un mayor riesgo de LRA respecto a otras cirugías abdominales mayores debido a los frecuentes episodios de inestabilidad hemodinámica (se ha propuesto que la fase hipertérmica de la cirugía se asemeja a un modelo de shock hiperdinámico)¹⁴³, a los cambios importantes de fluidos, a la acción de los quimioterápicos como el cisplatino y a la respuesta inflamatoria¹⁴⁴. En el contexto de la CRS + HIPEC, la LRA asocia una morbilidad importante¹³², aumenta la complejidad postoperatoria, la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalaria, la mortalidad y puede causar una reducción permanente de la función renal que dificultará el tratamiento posterior con quimioterapia. El uso de HIPEC-cisplatino combinado con cirugía mayor pueden agravar este problema. Otros factores de LRA asociada a CRS + HIPEC son la edad, la obesidad, la administración previa de agentes a base de platino, el uso de pregabalina, los stents ureterales y la pérdida importante de sangre¹³⁹.

D. Nefrotoxicidad por cisplatino e implicaciones en la seguridad del paciente

La nefropatía tóxica hace referencia a la alteración estructural o funcional del riñón provocada por sustancias exógenas o endógenas, constituyendo entre el 10% de los fracasos renales crónicos y el 20% de los agudos. Muchos fármacos producen nefrotoxicidad obligando a reducir las dosis, sustituir el fármaco por análogos (en la mayoría de los casos menos eficaz) o suspender totalmente el tratamiento antes de que el daño renal sea irreversible suponiendo un grave problema en la seguridad del paciente.

La vascularización y la función renal como depurador de sustancias tóxicas, hacen al riñón un órgano con elevada sensibilidad. Los riñones reciben aproximadamente entre el 20 y el 25% de gasto cardiaco, representando un importante volumen de flujo sanguíneo renal. El 20% del flujo que recibe, atraviesa el glomérulo pasando a formar el fluido túbulo-proximal, formándose 180 L al día. A su paso por el túbulo proximal, se reabsorbe el 80% del volumen filtrado, motivo por el que la mayoría de tóxicos al reabsorberse a este nivel lesionan el túbulo proximal.

- *Epidemiología*

En 1965 se demostró por primera vez que el cisplatino inhibía la división celular. El primer informe de nefrotoxicidad en estudios con animales data de 1997, en el que se demostraron cambios histopatológicos de necrosis tubular aguda (NTA) junto con azoemia. La nefrotoxicidad por cisplatino puede presentarse de diversas formas (tabla 4). Sin embargo, la presentación más grave y una de las más comunes es la LRA, que se produce en el 25-40% de los pacientes¹⁴⁵⁻¹⁴⁹. La incidencia de la nefrotoxicidad inducida por HIPEC-cisplatino es variable y oscila entre el 1,3% y el 61,2%^{44,131}, principalmente porque no existe una definición y una clasificación estándar de LRA y no hay estandarización del procedimiento HIPEC en cuanto a dosis de cisplatino, fármacos concomitantes, duración de la perfusión. Un estudio¹⁵¹ retrospectivo sobre nefrotoxicidad y supervivencia en HIPEC con y sin cisplatino en 99 pacientes, encontró LRA en 11 del total (11,1%). De los 47 pacientes que recibieron cisplatino, 10 de ellos (21,3%) desarrollaron algún grado de LRA respecto al 1,9% que no lo recibieron. Concluyen que el uso de cisplatino en HIPEC es un factor de riesgo independiente de nefrotoxicidad. Adicionalmente, sugieren que algunos

defectos genéticos (p53, OCT1/2 y TP53) pueden jugar un importante papel en el desarrollo de dicha nefrotoxicidad. Liesenfeld et al¹³¹ evaluaron de forma retrospectiva la incidencia de LRA en 153 pacientes tratados con CRS + HIPEC y diferentes regímenes de quimioterapia. La incidencia de LRA global fue del 31,8%, sin embargo, cuando analizaron la incidencia en aquellos pacientes que recibieron cisplatino el porcentaje de LRA fue del 61,2%.

La nefrotoxicidad es dosis-dependiente y acumulativa, constituyendo el principal efecto adverso limitante de la dosis y, por tanto, del efecto antitumoral, repercutiendo de forma directa en la seguridad del paciente.

- *Fisiopatología*

Múltiples mecanismos contribuyen a la disfunción renal por cisplatino. La lesión renal inducida por el cisplatino es principalmente tubulointersticial. Al eliminarse en la orina más del 50% en las primeras 24 horas tras su administración, se concentra en las células tubulares proximales del riñón en concentraciones superiores a las séricas máximas^{95, 152}, relacionándose con la acumulación del fármaco. El cisplatino lesiona principalmente el segmento S3 del túbulo proximal, provocando una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG)¹⁴⁸. Esto provoca la activación de complejas vías de señalización que provocan la lesión y la muerte de las células tubulares, una fuerte respuesta inflamatoria, así como la lesión de la vasculatura renal, que da lugar a vasoconstricción, reducción del flujo sanguíneo y lesión isquémica; lo que finalmente conlleva a una LRA^{153, 154}. Uno de los mecanismos de la LRA inducida por cisplatino se basa en la formación de un complejo ligando Fas (FasL o Apo-1) en la superficie de las células renales adyacentes a la célula lesionada inicial, y concretamente en los dominios de membrana conocidos como balsas lipídicas de colesterol, que desencadena la vía extrínseca de la apoptosis¹⁵⁹, perpetuando así el daño renal.

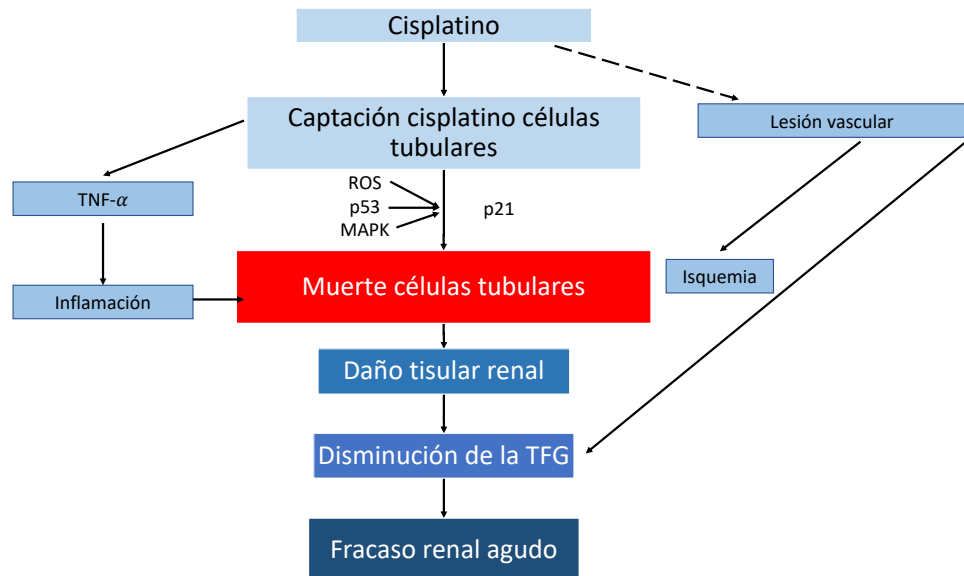


Figura 9. Visión general de los acontecimientos fisiopatológicos en la nefrotoxicidad del cisplatino. El cisplatino entra en la célula renal por mecanismos pasivos y/o facilitados. La exposición de las células tubulares al cisplatino activa vías de señalización que promueven la muerte celular (MAPK, p53, ROS, etc.) o la citoprotección (p21). Mientras tanto, el cisplatino induce la producción de TNF α en las células tubulares, lo que desencadena una fuerte respuesta inflamatoria que contribuye aún más a la lesión y muerte de las células tubulares. El cisplatino también puede inducir lesiones en la vasculatura renal, lo que conduce a la muerte isquémica de las células tubulares y a la disminución de la tasa de filtración glomerular. En conjunto, estos acontecimientos patológicos culminan en una insuficiencia.

- Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo de LRA por cisplatino se encuentran: el uso de elevadas dosis que dan lugar a concentraciones plasmáticas de platino libre elevadas^{156, 157}, exposiciones previas al fármaco o agentes derivados del platino¹⁵⁸, daño renal preexistente y el uso concomitante de otros agentes nefrotóxicos como aminoglucósidos, anfotericina B, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII) antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o contrastes radiológicos intravenosos. Otros factores potencialmente asociados a un mayor riesgo de toxicidad renal son la edad avanzada, el sexo femenino¹⁵⁹ (puede deberse en parte a un menor aclaramiento de cisplatino libre en las mujeres), el tabaquismo, la dosis de cisplatino >100 mg/m², la hipoalbuminemia, la hipomagnesemia, los antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM) y la coadministración de paclitaxel¹⁶⁰⁻¹⁶².

- *Manifestaciones clínicas*

Típicamente, la aparición de la LRA comienza varios días después de la administración del cisplatino y se manifiesta con un aumento de las concentraciones de Crs y de urea del cuarto al séptimo día tras la exposición, aunque puede ser más precoz en pacientes con factores de riesgo o enfermedad renal crónica (ERC) preexistente. Puede manifestarse de diversas formas (Tabla 4) aunque la presentación más habitual consiste en un aumento leve o moderado de la Crs de 1,5 a 3 veces el valor basal en la mayoría de los casos, pudiendo evolucionar en casos más graves hasta cifras de Crs superiores a 3 veces el valor basal o incluso requerir TRRS, pero es infrecuente en ausencia de una ERC preexistente o de factores de riesgo añadidos. La diuresis no disminuye y la poliuria es el patrón más típico llegando, si no se corrige, a ocasionar hipovolemia debido al defecto de concentración de la orina. El sedimento de orina puede contener glucosa, mostrar leucocitos, células epiteliales y/o cilindros de células epiteliales tubulares renales, así como cilindros granulares como reflejo del daño tubular. La LRA puede ir acompañada de tubulopatías, como el síndrome de Fanconi, la acidosis tubular renal distal (ATRD) y la pérdida de sal. La pérdida de magnesio en orina con hipomagnesemia es muy común, en más de la mitad de los casos, así como la hipopotasemia, incluso en casos en que no llega a detectarse un descenso en el FG y constituye un problema relevante. Por una parte, el magnesio es fundamental en la homeostasis celular y en diversas reacciones enzimáticas al ser un cofactor del adenosin trifosfato (ATP) en la respiración mitocondrial y de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas y por otra, la hipomagnesemia a su vez exacerba la toxicidad del cisplatino¹⁶³. Hay que destacar que esta alteración se relaciona con la dosis de cisplatino utilizada, la frecuencia de administración y la dosis acumulada¹⁶⁴ y puede acontecer incluso sin la presencia de LRA concomitante. También aparece alteración del metabolismo del calcio en más de la mitad de los casos constituyendo una manifestación más del daño renal¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. La glucosuria, además de ser un marcador de daño tubular, puede ocurrir como consecuencia de la intolerancia a la glucosa inducida por el cisplatino y a la hiperglucemia debida a respuestas anormales de la insulina y del glucagón a un estímulo de glucosa¹⁶⁸⁻¹⁷¹. Aunque no se ha descrito el síndrome de Fanconi clásico, puede persistir una disfunción tubular leve¹⁷². La

recuperación de la función renal suele ocurrir de 2 a 4 semanas después, y en los casos graves puede llegar a requerir TRRS y dar lugar a una lesión renal crónica irreversible.

A pesar de que la LRA por cisplatino puede ser reversible unas semanas tras la agresión inicial, existe la posibilidad de desarrollar una ERC progresiva por fibrosis tubulointersticial crónica y tubulopatías crónicas irreversibles¹⁷³.

Tabla 4. Manifestaciones renales del tratamiento con cisplatino

Fracaso renal agudo (20-30%) ^{149, 174}
Hipomagnesemia (40-100%) ¹⁶⁵⁻¹⁶⁷
Síndrome Fanconi ¹⁶⁹⁻¹⁷¹
Acidosis Tubular distal
Hipocalcemia ¹⁷⁵
Pierde Sal ^{176- 178.}
Defecto concentración de orina ^{97, 178}
Hiperuricemia ¹⁷⁹
Proteinuria transitoria ¹⁸⁰
Deficiencia eritropoyetina ¹⁸¹
Microangiopatía trombótica ¹⁸²
Fracaso renal crónico ^{149, 172.}

4. Estrategias nefroprotectoras

A. Nefroprotección como medida de seguridad del paciente.

El término “nefroprotección” se emplea para definir medidas preventivas y terapéuticas cuyo objetivo principal es incrementar la seguridad del paciente evitando el deterioro de la función renal secundaria a tóxicos, mejorando su pronóstico, disminuyendo o retrasando la necesidad de TRRS y mejorando y optimizando el manejo de pacientes con riesgo de lesión renal.

En la práctica clínica, existe un gran interés en la búsqueda de sistemas de nefroprotección frente a la toxicidad inducida por el cisplatino. El principal inconveniente que presenta es que hallar compuestos con efecto sobre la nefrotoxicidad en muchas ocasiones supone una modificación de la actividad farmacológica del fármaco nefrotóxico, con una disminución de su efectividad terapéutica. El hallazgo de nefroprotectores mejoraría el manejo clínico del cisplatino, proporcionando mejor calidad de vida a los pacientes, siendo actualmente la principal dificultad la inhibición selectiva en la célula diana de la toxicidad, la célula tubular proximal. Actualmente no existen mecanismos de nefroprotección directos que protejan al riñón del daño causado por el cisplatino, siendo la solución en muchos casos la limitación de su administración, la disminución de su dosis, la sustitución por un análogo (en muchas ocasiones menos eficaz, pero también menos nefrotóxico) y por último suspender totalmente el tratamiento antes de que el daño renal sea irreversible.

B. Hidratación, diuréticos y mantenimiento de iones

Con el objetivo de reducir la nefrotoxicidad se han planteado diversas medidas que incluyen la hidratación intravenosa con soluciones salinas y la administración de manitol o furosemida previa a la administración de cisplatino. No obstante, puede aparecer nefrotoxicidad aún después de utilizar estas medidas de prevención^{183, 184}.

La hidratación es una medida habitual indicada en oncología previa a la infusión intravenosa de cisplatino, basada en la disminución significativa de la vida media del cisplatino, su concentración urinaria y el tiempo de tránsito en el túbulo proximal, siendo esencial incluso con dosis bajas de cisplatino^{91, 140, 153}. Una revisión sistemática de 2017 de los estudios de estrategias nefroprotectoras concluye que la

hidratación es esencial en todos los pacientes para prevenir la nefrotoxicidad y analiza los distintos regímenes de hidratación para adecuarlos a cada circunstancia, con mayor o menor volumen¹⁸⁵. La diuresis forzada con manitol o furosemida se plantea como estrategia junto a la administración de volumen para aumentar la nefroprotección.

El magnesio es un cofactor de numerosos enzimas y estabilizador de membranas. La hipomagnesemia ocurre en gran parte de los pacientes que reciben cisplatino y cuando ocurre se regula al alza el factor de transcripción 2 (OCT-2) expresado en el riñón con lo que se favorece la acumulación renal de cisplatino que induciría mayor nefrotoxicidad. Hay numerosos estudios recientes que resaltan la importancia del aporte de magnesio y destacan el potencial nefroprotector, incluso en ausencia de descenso de los niveles sanguíneos¹⁸⁶⁻¹⁹¹. Se establece que la suplementación sistemática de magnesio en dosis adecuada y el empleo de manitol o furosemida cuando las dosis de cisplatino son altas constituyen un principio de buena práctica clínica para prevenir la nefrotoxicidad inducida por cisplatino¹⁸⁵.

La elevada unión a proteínas del cisplatino, provoca que el riesgo de lesión renal aumente con la hipoalbuminemia, consecuencia del aumento de la fracción libre no ligada, incrementando de este modo la concentración plasmática pico¹⁹². Por tanto, otra medida propuesta para disminuir el daño renal inducido por cisplatino es evitar la hipoalbuminemia, mediante su reposición previa a la administración del quimioterápico¹⁹³.

C. Tiosulfato, amifostina, cimetidina y otros antioxidantes

En general, el conocimiento de los mecanismos moleculares del daño renal proporciona diferentes dianas sobre las que actuar con estrategias potencialmente protectoras¹⁹⁴.

El tiosulfato, quelante de cisplatino gracias a su grupo tiol (-SH), parece eficaz para reducir la nefrotoxicidad inducida por el cisplatino, formando compuestos inactivos no tóxicos para los riñones, pero podría disminuir simultáneamente la eficacia antitumoral por ese mismo mecanismo¹⁹⁵. Van Driel et al¹⁹⁶ en un ensayo multicéntrico, trató a 245 pacientes con carcinoma de ovario en estadio III con cirugía citorreductora con o sin administración de HIPEC con cisplatino (100 mg/m²)

utilizando tiosulfato de sodio como agente nefroprotector en el grupo de HIPEC con cisplatino, sin encontrar nefrotoxicidad en el grupo de HIPEC cisplatino y aunque esta estrategia pudo haber disminuido la eficacia antitumoral del cisplatino, el estudio no mostró datos al respecto.

En la misma línea, también se ha propuesto el uso de amifostina como protector renal¹³⁶. Se trata de un tiofosfato con un mecanismo múltiple de acción a través de la unión a los radicales libres, la transferencia de hidrógeno y el agotamiento de oxígeno al ADN, así como a un aumento de los mecanismos bioquímicos de reparación del mismo. El principal efecto secundario de la amifostina es el riesgo de episodios de hipotensión grave¹⁹⁷ que suponen un inconveniente importante en un procedimiento quirúrgico complejo como la CRS+ HIPEC. Por otra parte, al igual que con el tiosulfato, no se puede excluir la interferencia en el efecto antitumoral del quimioterápico¹³⁶.

En general, sustancias que reduzcan la acumulación o activación renal del cisplatino protegen contra la toxicidad renal, como la cimetidina que ha demostrado en ratones inhibir el OCT2¹⁹⁴. Del mismo modo, se han estudiado numerosas sustancias, fundamentalmente antioxidantes, basadas en la disminución del estrés oxidativo entre las que se incluyen la amifostina, la N-acetilcisteína, la vitamina E, algunos limitantes de la apoptosis -inhibidores de la caspasa o de la proteína supresora de tumores p53- e inhibidores del proceso inflamatorio como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que podrían conferir cierto efecto nefroprotector, si bien solo se han estudiado algunas de ellas en modelos animales, pero la toxicidad renal es multifactorial y ninguno de las sustancias estudiadas ha demostrado un claro efecto nefroprotector¹⁵⁹. Sin embargo, cualquier estrategia debe garantizar que la eficacia antitumoral del cisplatino no se vea comprometida^{164, 194}. Todas las investigaciones anteriores se centran en reducir de modo indirecto la nefrotoxicidad del cisplatino, disminuyendo o bloqueando mecanismos lesivos del tratamiento con cisplatino sobre el túbulo renal. Sin embargo, ninguna de las estrategias nefroprotectoras anteriormente citadas, actúa directamente sobre la toxicidad tubular.

Recientemente, el Consenso Internacional sobre regímenes de HIPEC en la EMP secundaria al carcinoma epitelial de ovario recomiendan el empleo de alguna

medida nefroprotectora siempre que se administre cisplatino en HIPEC, sugiriendo el empleo de tiosulfato ante la falta de evidencia fuerte de otros compuestos¹⁹⁸.

D. Cilastatina

El imipenem cilastatina (I/C) es un potente antibiótico de amplio espectro que se comercializó por primera vez en 1980. La cilastatina se creó específicamente para inhibir la enzima renal dehidropeptidasa-1 humana (DHP-I) en las balsas lipídicas del borde en cepillo de las células del túbulo proximal y es responsable de hidrolizar el anillo β -lactámico del imipenem, inactivándolo¹⁹³. Por lo tanto, la cilastatina previene la hidrólisis del imipenem aumentando la excreción urinaria y reduciendo la concentración en el interior de las células tubulares.

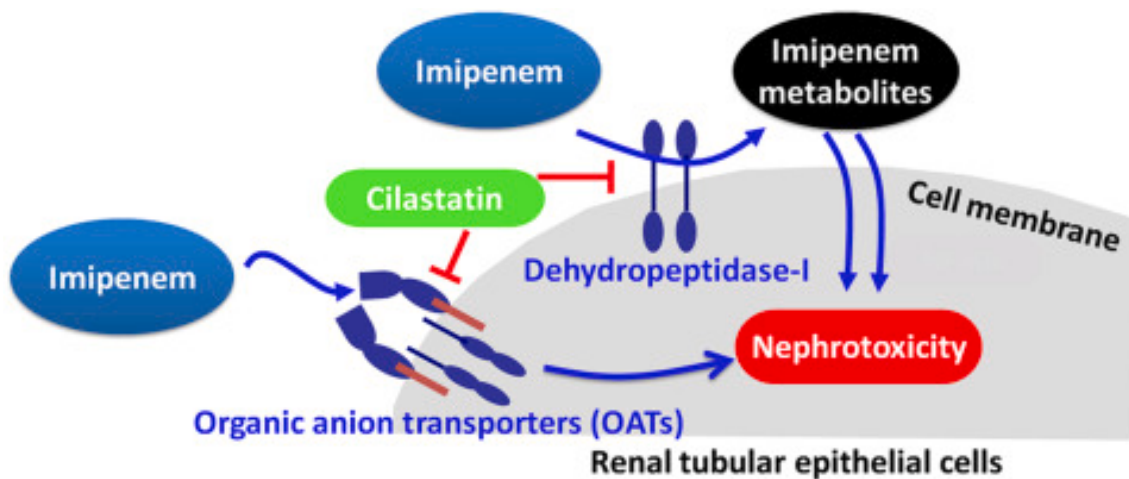


Figura 10. Mecanismo de acción de la cilastatina. (Huo 2019)¹⁹⁹

Diversos estudios tanto *in vitro* como *in vivo*, han demostrado que la cilastatina es eficaz para reducir la nefrotoxicidad de diversos fármacos como algunos antibióticos^{201,202}, inmunosupresores²⁰³, analgésicos²⁰⁴, y quimioterápicos, sin modificar su eficacia terapéutica²⁰⁵, hecho éste de enorme importancia.

Se ha demostrado que la cilastatina protege a las células tubulares proximales del daño tóxico apoptótico, oxidativo e inflamatorio inducido por el cisplatino tanto *in vitro* como *in vivo*, reduciendo o previniendo la LRA inducida por el cisplatino y su empeoramiento^{199, 204-208}.

Como se ha comentado previamente, uno de los mecanismos de la nefrotoxicidad por cisplatino es la formación de complejos FasL que desencadena la vía extrínseca de la apoptosis. El efecto protector de la cilastatina, se produce por la reducción de la activación de las caspasas 8, 3 y 9, la despolarización mitocondrial, la extrusión de Fas FasL unido a las balsas lipídicas de colesterol de la membrana celular^{199, 204, 205}. Este efecto disminuye los niveles tanto de Fas como de FasL, impidiendo así la vía extrínseca de la apoptosis y reduciendo la activación de las caspasas 8, 3 y 9, la despolarización mitocondrial, la extrusión del citocromo C al citosol, la actividad endonucleasa y la activación oxidativa y proinflamatoria del NF- κ B, protegiendo así a las células tubulares^{199, 204, 205}.

Otros tratamientos, como las hierbas medicinales (por ejemplo, *Hydrangea paniculata*), han mostrado efectos muy similares en la protección contra el daño renal resultante de la inhibición de la activación del sistema Fas/FasL por el cisplatino²⁰⁹.

Además de lo citado anteriormente, existen otros mecanismos de protección renal mediados por la cilastatina como son el bloqueo directo de la megalina (también en las balsas de colesterol), como informaron Hori et al²¹⁰.

Sin embargo, todavía no puede emplearse como nefroprotector en la práctica clínica al no estar disponible sin el imipenem (aunque recientemente se ha completado un ensayo de seguridad de fase I)²¹¹.

En el campo de la oncología, la cilastatina tiene el atractivo de no interferir con el efecto citotóxico del cisplatino y no generar toxicidad colateral.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, el cisplatino es uno de los fármacos quimioterápicos más empleados en oncología para el tratamiento de diversos tumores como los de cabeza y cuello, pulmón, vejiga, testículo, esófago-gástricos y ginecológicos. Desde los trabajos de Dedrick et al⁴⁷ en 1978, este fármaco, se emplea por vía intraperitoneal para el tratamiento de la EMP. Gracias al conocimiento de la farmacocinética y la farmacodinamia de este citotóxico vía intraperitoneal, el cisplatino se ha convertido en el fármaco más empleado en HIPEC para el tratamiento de la EMP secundaria al cáncer de ovario¹⁹⁷, gástrico, de trompa de Falopio y primario peritoneal.

A pesar de su eficacia como agente quimioterápico su empleo no está exento de complicaciones, siendo la LRA una de las más frecuentes, relevantes y limitantes para su uso en la práctica clínica, amenazando de este modo la seguridad del paciente. Como hemos referido previamente la incidencia de la nefrotoxicidad inducida en el procedimiento de HIPEC-cisplatino es importante con cifras que oscilan entre el 1,3% y el 61,5%^{44,131} según las series publicadas. La aparición de LRA en el contexto de la CRS+HIPEC disminuye la seguridad del paciente al asociarse a un aumento de la complejidad postoperatoria, de la estancia en la UCI y hospitalaria, de la mortalidad y potencial reducción permanente de la función renal que dificultará el tratamiento posterior con quimioterapia¹³².

El uso de estrategias nefroprotectoras como la hidratación agresiva perioperatoria, la administración de diuréticos, el mantenimiento de los niveles de albúmina y magnesio séricos, así como el uso de agentes como el tiosulfato, la amifostina, la cimetidina y otros antioxidantes, no han tenido el éxito deseado. Además, algunos de estos fármacos pueden reducir la eficacia del cisplatino como quimioterápico.

La cilastatina ha mostrado en estudios experimentales tanto in vitro como in vivo, que es eficaz para reducir la nefrotoxicidad de diversos fármacos entre ellos el cisplatino, sin modificar su eficacia terapéutica²⁰⁵. La cilastatina no está comercializada como medicamento independiente, si no unido al imipenem precisamente para evitar la nefrotoxicidad de este antibiótico.

Por todo lo expuesto, la cilastatina podría tener un efecto nefroprotector en procedimientos de CRS + HIPEC-cisplatino. Por tanto, hemos planteado un estudio

de procedimientos de CRS + HIPEC-cisplatino con profilaxis antibiótica con I/C para investigar los efectos protectores sobre la función renal.

HIPÓTESIS

En virtud de las consideraciones previas proponemos la siguiente hipótesis:

La cilastatina (componente del I/C) disminuye la nefrotoxicidad en pacientes sometidos a cirugía de CRS + HIPEC cisplatino.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Evaluar el efecto de la cilastatina (componente del I/C) en la disminución de la nefrotoxicidad en pacientes sometidos a CRS+HIPEC-cisplatino.

Objetivos secundarios:

Evaluar el impacto de la nefroprotección con cilastatina en el tiempo de recuperación de los parámetros de función renal de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino con LRA.

Evaluar el impacto de la nefroprotección con cilastatina sobre la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en términos de complicaciones postoperatorias.

Evaluar el impacto de la nefroprotección con cilastatina sobre la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en términos de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Evaluar el impacto de la nefroprotección con cilastatina sobre la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en términos de estancia hospitalaria.

Evaluar el impacto de la nefroprotección con cilastatina sobre la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en términos de mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Consideraciones éticas y legales

A. Disposiciones legales vigentes

Este estudio se realizó respetando los principios y las normas éticas básicas que tienen su origen en la actual revisión (versión revisada de Fortaleza, 2013) de la declaración de Helsinki aprobada por la Asamblea Médica Mundial, el convenio de Oviedo, y con los requisitos reguladores vigentes recogidos en la legislación española específica: Orden SAS/3470/2009. Asimismo, el presente estudio se ajustó a la normativa específica de la comunidad autónoma de Madrid.

B. Aprobación ética

Previo a su inicio, el estudio fue sometido a evaluación por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM) para la obtención de su conformidad. Se recibió una copia por escrito de la aprobación del protocolo, firmada por el Doctor Fernando Díaz Otero, secretario del CEIC del HGUGM, con fecha de 7 de Julio de 2016 acta 15/2016, código de registro NEFROHIPEC 016 (anexo 1).

C. Confidencialidad de los datos

El estudio se llevó a cabo en el marco y de acuerdo a la Ley Orgánica de Protección de Datos de acuerdo a la legislación vigente, Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales (LOPD) y garantía de los derechos digitales.

Los investigadores se comprometieron a guardar la confidencialidad respecto a la información a la que tuviesen acceso, a hacer uso de la misma única y exclusivamente para la realización de estudios de investigación, y a aplicar las medidas de seguridad recogidas en el artículo 9 de la LOPD. Las obligaciones de confidencialidad que se establecieron fueron también de obligado cumplimiento para los colaboradores que intervinieron en alguna fase de la realización del estudio.

Dichas obligaciones tienen una validez indefinida y se mantendrán en vigor incluso tras la finalización del presente estudio. La identidad de los pacientes fue considerada en todo momento confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no se desveló ni se divulgó en ningún momento. Los datos de los pacientes

recopilados en el cuaderno de recogida de datos (CRD) durante el estudio se transfirieron a la base de datos de manera anónima y dissociada, vinculándose a un código numérico, de modo que sólo el investigador podía asociarlo a una persona identificada o identificable.

Todo dato o información extraída del presente estudio fue considerada como confidencial, desde su obtención hasta la revisión y el análisis por el responsable del estudio. Los datos globales se utilizarán en publicaciones científicas posteriores en las que siempre se hará referencia al presente estudio.

2. Diseño del estudio

A. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de cohortes de tipo ambispectivo, monocéntrico, no aleatorizado, no ciego para evaluar el efecto de la cilastatina asociada a imipenem como posible agente nefroprotector en pacientes con EMP sometidos a CRS+HIPEC-cisplatino. En la figura 8 se muestra el diseño del estudio.

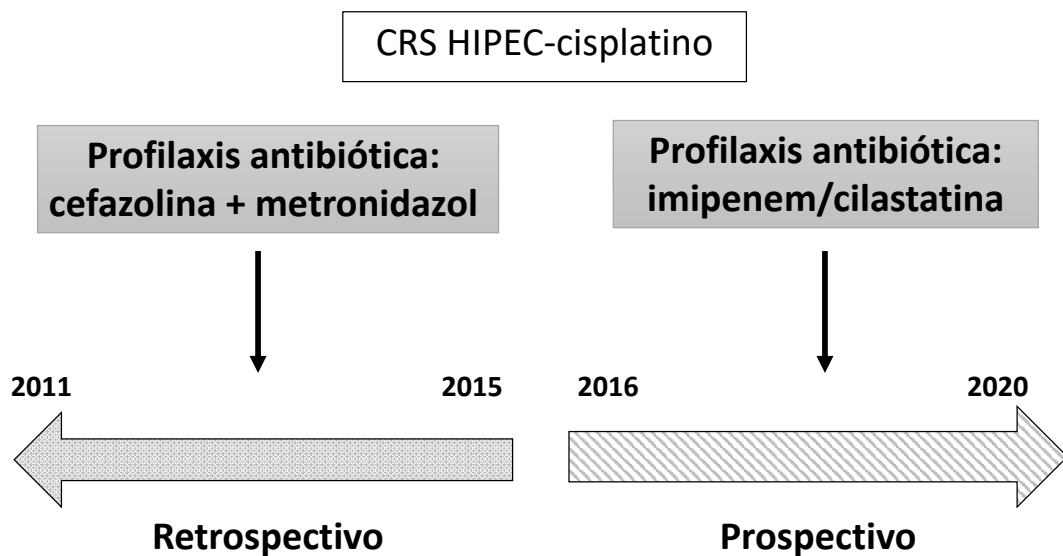


Figura 11. Secuencia temporal del estudio. CRS: Citorreducción. HIPEC: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy/ Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

B. Criterios de inclusión

Se incluyeron en el estudio a pacientes consecutivos con EMP (principalmente secundario a carcinoma de ovario) que fueron sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino entre el 1 de enero del 2011 hasta el 30 de septiembre del 2020. Los pacientes fueron previamente evaluados y propuestos para cirugía por el Comité Multidisciplinario de Enfermedades Malignas Peritoneales de nuestra institución.

C. Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio a los pacientes que presentaron alguna de las siguientes características:

- El procedimiento no incluyó HIPEC
- Uso de otro quimioterápico diferente al cisplatino para la HIPEC.
- Falta de datos perioperatorios relevantes en la historia clínica.

3. Descripción del protocolo del estudio

A. Metodología del estudio

Para el estudio de las acciones de la cilastatina como posible agente nefroprotector en pacientes que recibieron CRS + HIPEC-cisplatino, se consideraron dos periodos diferenciados.

- Periodo retrospectivo, desde el año 2011 al 2015, en el que se incluyeron a los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino que recibieron profilaxis antibiótica estándar con la pauta de cefazolina 2 gramos en combinación con metronidazol 500 mg. Esta pauta se repetía de forma intraoperatoria cada 4 y 6 horas respectivamente. Este grupo, se consideró como grupo control denominándose grupo no imipenem cilastatina (I/C) "grupo NO I/C".
- Periodo prospectivo, desde el año 2016 al 2020, en el que se incluyó a pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en los que la profilaxis antibiótica se realizó con I/C en dosis de 500/500mg, administrada desde la inducción anestésica cada 8 horas en un total de 3 dosis, incluida una dosis en el postoperatorio inmediato; constituyendo el grupo estudio denominado "grupo I/C" (Figura 11).

Se presentó el proyecto de Investigación en el Servicio Microbiología para el empleo de I/C en la profilaxis antibiótica de estos procedimientos con el objetivo de valorar el efecto nefroprotector de la cilastatina frente al cisplatino, autorizando su empleo cada 8 horas con un máximo de tres dosis de I/C desde la inducción de la anestesia hasta las 24 horas de la cirugía. Figura 12.

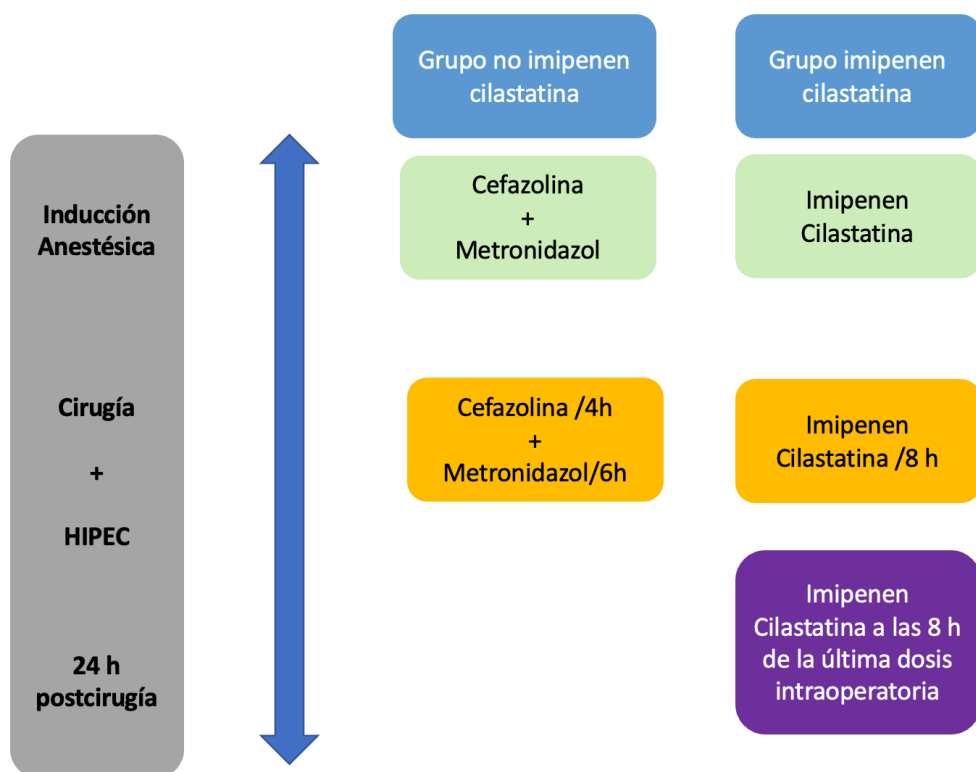


Figura 12. Distribución dosis de antibioterapia profiláctica

Protocolo anestésico

Evaluación preoperatoria

Todos los pacientes fueron evaluados en la consulta preoperatoria siguiendo el protocolo consensuado para pacientes sometidos a CRS + HIPEC. En dicha evaluación además de los requerimientos estándar antes de una intervención mayor electiva solicitamos un ecocardiograma transtorácico y un CICr en orina de 24h. Todos los pacientes firmaron un documento de consentimiento informado tras la obtención de la información adecuada en cada caso proporcionada por el facultativo.

Técnica anestésica

El equipo de Anestesiología y Reanimación, siguiendo las principales recomendaciones de manejo anestésico de cirugías mayores y basándose en el protocolo de la CRS + HIPEC de la institución realizó de forma estructurada el manejo anestésico de estos pacientes. El protocolo anestésico consistió en la realización de anestesia general combinada: anestesia general total intravenosa o balanceada asociada a anestesia neuroaxial epidural o intradural, siempre y cuando no hubiera contraindicación para su realización o negativa del paciente.

A la llegada del paciente al quirófano se canalizó una vía periférica, siendo monitorizado con electrocardiograma (ECG) de cinco derivaciones (Datex-Ohmeda Cardiacap/5, Louisville, CO, USA), saturación periférica de oxígeno (SatO₂), presión arterial no invasiva (PANI), aplicando oxígeno (O₂) mediante cánulas nasales. A continuación, previo a la inserción del catéter epidural, en ausencia de contraindicaciones, se administraba 1 mg de midazolam intravenoso asociado o no a 50 microgramos (µg) de fentanilo para ansiolisis y mejor tolerancia a la técnica regional.

La anestesia epidural se realizó a nivel torácico, habitualmente en el espacio entre las vértebras T8-T9 o T9-T10, con una aguja tipo "Tuohy" (A Perifix® epidural set (B-Braun Medical S.A., Madrid, España) con el paciente en sedestación y en la mayoría de los casos la localización del espacio epidural se hizo mediante la técnica de la "gota pendiente". Imagen 9.



Imagen 9: Localización del espacio epidural mediante técnica de “la gota pendiente”

A continuación, se insertaba un catéter epidural que posteriormente se tunelizaba para mejorar la fijación y evitar su desplazamiento en el postoperatorio.

En los pocos casos en los que no se pudo realizar la punción epidural se realizó anestesia raquídea con morfina para lo cual se realizó punción intradural a nivel lumbar con aguja punta de lápiz, 25 G, administrándose morfina intratecal en dosis preestablecidas entre 400-600 μg .

Tras la punción neuroaxial se procedía a la inducción de la anestesia general previa monitorización de la profundidad anestésica utilizando el monitor del análisis biespectral (BIS) (BIS-VISTA™, Monitoring System, Aspect Medical System Inc. USA). La inducción anestésica se realizó mediante propofol, fentanilo y relajación muscular con rocuronio. Tras conseguir la relajación neuromuscular apropiada se realizaba la intubación orotraqueal y conexión al respirador (Dräger, Primus [Dräger, Lübeck, Germany] y se iniciaba la ventilación mecánica invasiva (VMI) protectora con un volumen tidal (V_t) entre 5-8 ml/kg, frecuencia respiratoria entre 12-14 ciclos/minuto y presión de final de espiración positiva (PEEP) ajustada siguiendo criterios clínicos y a la monitorización de la dinámica ventilatoria del paciente. Tras la intubación se monitorizó de forma continua la concentración de dióxido de carbono (CO_2) espirado (EtCO_2) y la concentración de los gases anestésicos cuando se utilizaron.

El mantenimiento anestésico se realizó con agentes intravenosos (propofol) o inhalados (sevoflurano), ajustando su dosis según los datos de la monitorización del BIS y del análisis de la concentración de los gases anestésicos por la máquina de anestesia.

La analgesia intraoperatoria intravenosa se realizó con la combinación de agentes opioides (fentanilo y/o remifentanilo). La analgesia epidural durante la cirugía se llevó a cabo mediante perfusión continua de ropivacaína al 0,2% que se administró mediante bomba volumétrica IVAC 7230 (Alaris Medical Systems, Hampshire, United Kingdom).

Las dosis de rocuronio se ajustaron a las demandas intraoperatorias realizándose monitorización del bloqueo neuromuscular cuando fue posible.

En todos los pacientes se registró la temperatura esofágica o timpánica y la temperatura vesical.

Monitorización invasiva

Además de la monitorización básica se realizó control hemodinámico avanzado con la canalización de la arteria radial o femoral guiada por ecografía (SonoSite, Bothell, WA, USA) para el registro de la presión arterial invasiva (PAI). Se utilizaron el monitor Flotrac-Vigileo (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE.UU.) en el caso de canalización de la arteria radial y los sistemas de medición de gasto cardiaco PICCO Pulse Induced Countour Cardiac Output (Pulsiocath® PV2015L20, Pulsion medical Systems, Munich, Germany) o VolumeView/EV1000 (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EE.UU.) cuando se canalizó la arteria femoral.

La monitorización hemodinámica avanzada permitió obtener parámetros como el gasto cardiaco (GC) e índice cardiaco (IC), volumen sistólico (VS) e índice de volumen sistólico (IVS), variación del volumen sistólico (VVS), resistencias vasculares sistémicas (RVS) e índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), el índice de agua pulmonar extravascular (ELWI) y el índice de volumen diastólico final o “global end-diastolic volume index” (GEDI).

Se realizó también canalización de la vena yugular interna derecha o izquierda monitorizándose la presión venosa central (PVC), y la saturación venosa central de

oxígeno (ScvO₂) mediante el catéter Edwards PreSep Oximetry Catheter (Edwards Lifesciences Irvine, CA, EE. UU).

La monitorización utilizada nos permitió realizar un control y ajuste individualizado en los fluidos y fármacos vasoactivos a lo largo de la cirugía según sus distintas fases y su impacto en la fisiología del paciente. Cuando se canalizó la arteria femoral pudimos realizar calibraciones intermitentes del gasto cardíaco por termodilución transpulmonar según el sistema empleado PICCO y VolumeView/EV1000. La termodilución transpulmonar se realizó de forma estándar mediante la administración de tres bolos consecutivos de 15 ml de suero salino fisiológico (SSF) 0,9% previamente enfriado, a través de la vía venosa central.

Fluidoterapia intraoperatoria

La estrategia de administración de líquidos en la fase previa y posterior a la HIPEC siguió los principios de la terapia guiada por objetivos (TGO) en función de la monitorización hemodinámica avanzada y características de los pacientes²¹²⁻²¹⁴, mientras que durante la HIPEC se empleó una fluidoterapia liberal. A modo de ejemplo se muestra un esquema de optimización intraoperatoria de fluidos, inotrópicos y vasopresores seguido por el equipo de anestesia dedicado a la cirugía de CRS + HIPEC. Figura 13.

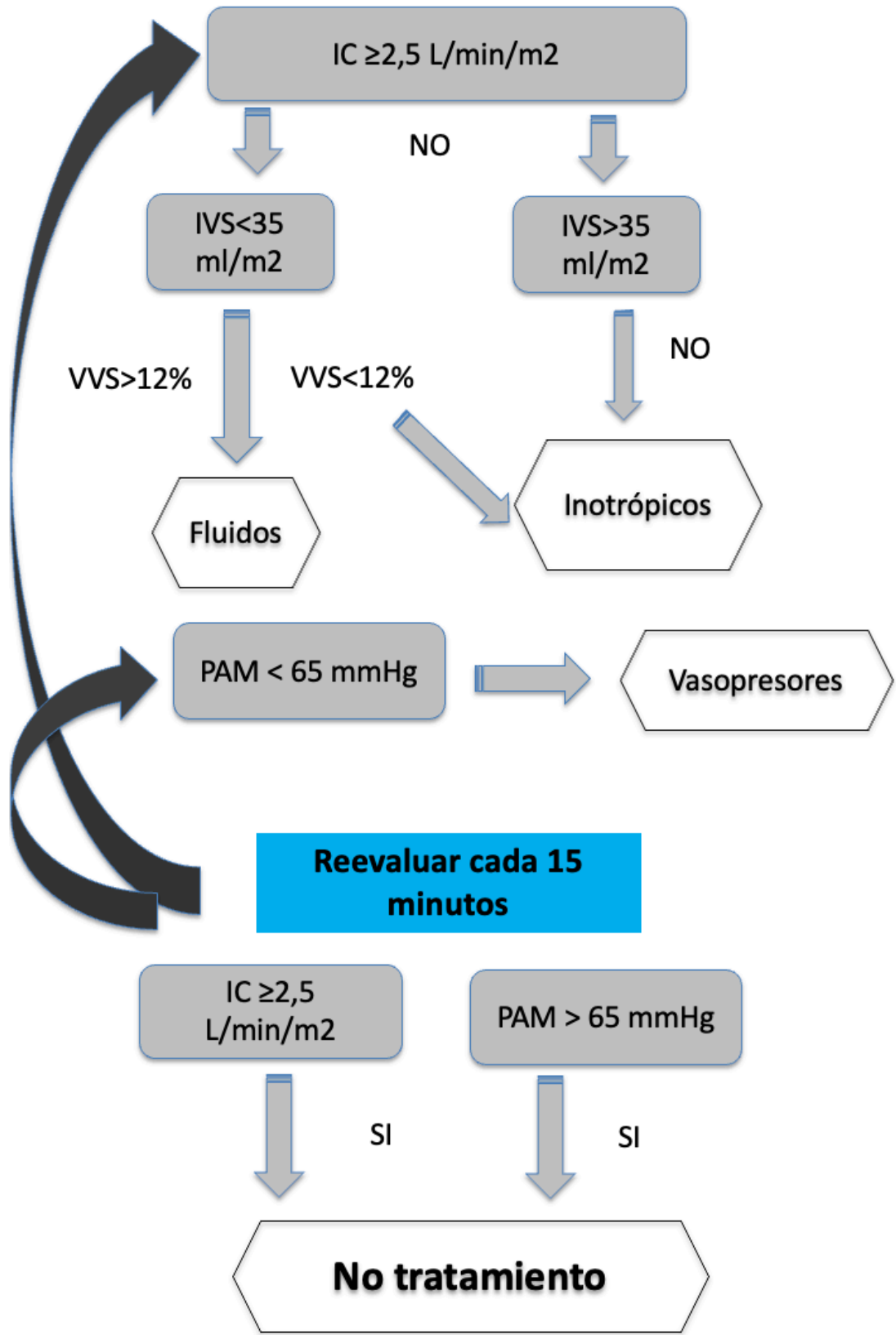


Figura 13. Esquema de optimización intraoperatoria de fluidos, inotrópicos y vasopresores. IC: índice cardiaco; IVS: índice de volumen sistólico; VVS: variación de volumen sistólico; PAM: presión arterial media.

Trasfusión de hemoderivados y otros aspectos

Durante la cirugía el objetivo de hemoglobina (Hb) en ambos grupos se situó en torno a 8-9 gramos por decilitro (g/dl) en ambos grupos, considerado como umbral transfusional, excepto en casos de grave inestabilidad hemodinámica y sangrado profuso en los que se instauró terapia de hemoderivados guiada por la situación clínica y los parámetros hemodinámicos.

La administración de plasma, fibrinógeno y otros hemoderivados se guió por los datos de los parámetros de coagulación, sangrado quirúrgico y ocasionalmente mediante la utilización de tromboelastograma (TEG)

Otros aspectos considerados en el estudio incluyeron la evaluación de los niveles de albúmina sérica y la necesidad de su administración cuando esta era inferior a 4 g/dl, control de la magnesemia y su reposición en caso de cifras inferiores a 1,5mg/dl con sulfato de magnesio. Del mismo modo, se prestó atención a las cifras de potasio en sangre y a la necesidad de suplementación con cloruro potásico en caso de hipopotasemia, las cifras de calcio iónico y la corrección de la hipocalcemia en caso de calcio iónico inferior a 1,2 mmol/l, así como la corrección de la hiperglucemia (considerando como umbral de tratamiento cifras de glucosa en sangre superiores a 180 mg/dl) con insulina humana de acción rápida (Actrapid©).

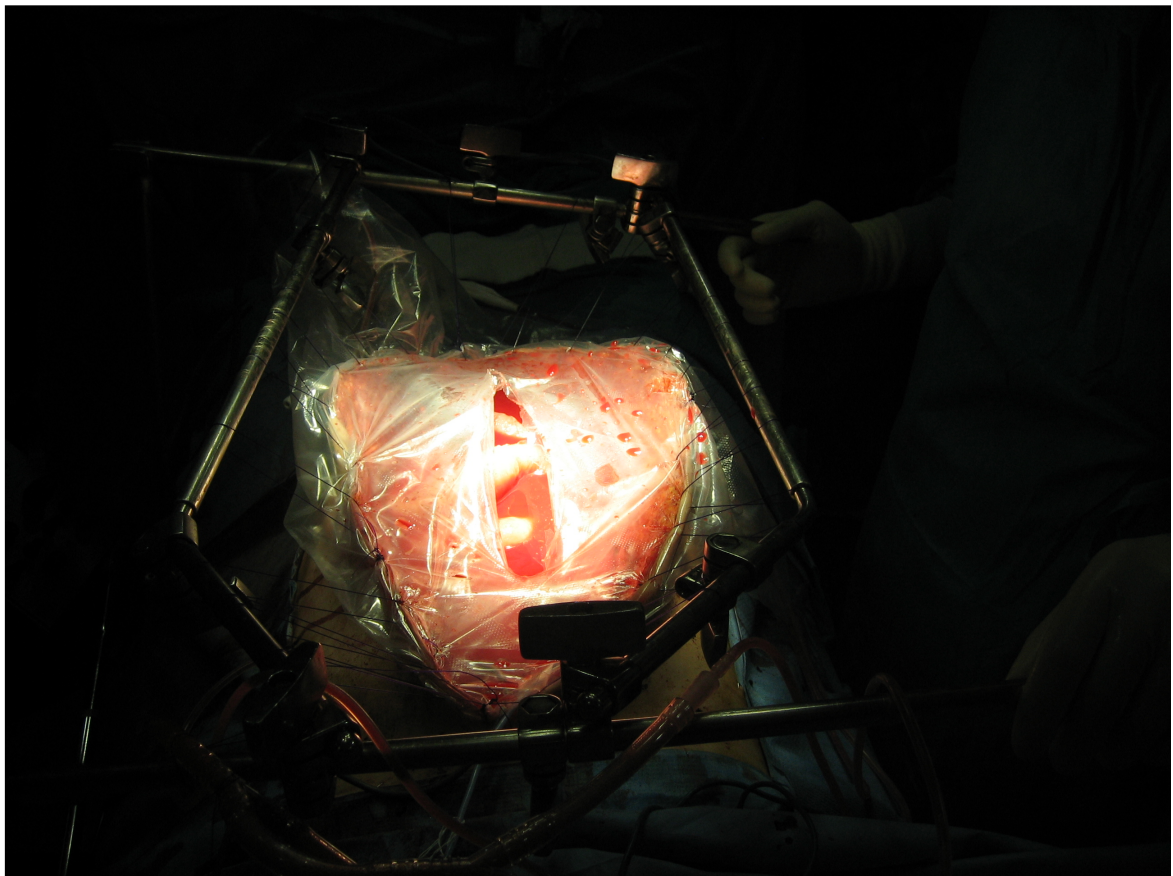
Diuresis perioperatoria y durante la HIPEC

Uno de los objetivos del protocolo anestésico fue el control del débito urinario durante toda la cirugía. Sin embargo, en la fase de infusión del quimioterápico se intentó como objetivo obtener una diuresis de 150 ml cada 15 min. En esta fase se administraba fluidoterapia adicional que incluían cristaloides (SSF al 0,9%, soluciones balanceadas como Plasma-Lyte® (Baxter Healthcare, Toongabie, NSW, Australia) y/o coloides como albúmina (Alburex®, CSL Behring, S.A. Tarragona, España) y gelatinas (Gelaspan® B. BRAUN MEDICAL, SA, Rubi, Madrid, España). Como diurético se utilizó furosemida cuando fue necesario.

Protocolo quirúrgico

El procedimiento quirúrgico incluyó:

1. Laparotomía xifo-pubiana y evaluación de la extensión de la enfermedad peritoneal según el PCI de Sugarbaker.
2. CRS mediante peritonectomías, resecciones viscerales y electroevaporaciones. Evaluación de lo completa que fue la CRS basada en la puntuación de la integridad de la citorreducción utilizando el CC score descrito por Sugarbaker.
3. Realización del procedimiento de HIPEC mediante la técnica del Coliseo
4. Reconstrucción digestiva mediante anastomosis cuando fue necesario



Imágenes 11. Técnica coliseo



Imágenes 12. Creación técnica de Coliseo durante una intervención quirúrgica



Imágenes 13. Circuito para la perfusión de quimioterapia intraoperatoria caliente

La HIPEC con cisplatino se administró a una dosis de 100 mg/m² en 2 L/m² de SC de una solución de diálisis peritoneal de glucosa al 1,35%. La temperatura de entrada al abdomen del mismo fue de 44-46°C para mantener el líquido intraperitoneal a una temperatura objetivo de 42°C.

El área de superficie corporal (ASC) fue calculada según la fórmula de Mosteller en la ecuación:

$$ASC (m^2) = \sqrt{\frac{\text{peso (cm)} \times \text{altura (kg)}}{3600}}$$

Figura 14. Fórmula de Mosteller.

La dosis de cisplatino se redujo en un 25% en pacientes mayores de 65 años, en los que habían recibido previamente más de cuatro ciclos de platino, ante la presencia de ClCr menores de 87 ml/min (límite inferior de referencia de la normalidad para nuestro laboratorio) o en caso de cirugía agresiva con múltiples resecciones viscerales.

El cisplatino se añadió al perfusato cuando la temperatura intrabdominal alcanzó los 42°C, siendo este el objetivo de mantenimiento de la temperatura en la cavidad abdominal durante toda la perfusión intraperitoneal de cisplatino, que duró entre 60 y 90 minutos.

Finalizada la HIPEC, tras la retirada del circuito de perfusión, dejando los drenajes se realizaron las anastomosis necesarias para completar la intervención. Finalizada la cirugía, los pacientes se trasladaron a la Unidad de Reanimación hasta que la situación clínica permitió el traslado a la planta de hospitalización.

En la unidad de Reanimación los pacientes recibieron los cuidados postoperatorios habituales del paciente crítico como continuación del tratamiento establecido en el quirófano. Se evaluaron las complicaciones tanto quirúrgicas como médicas, necesidad de reintervención, transfusión de hemoderivados, necesidad de soporte vasoactivo, tiempo de intubación orotraqueal y tiempo de estancia en Reanimación entre otros. Cuando el paciente tenía la estabilidad clínica adecuada era trasladado a la planta de cirugía siguiendo su tratamiento postoperatorio establecido hasta el alta hospitalaria.

Cambios en el protocolo de HIPEC

A partir del año 2015, se realizaron cambios en el protocolo quirúrgico que incluyeron, la realización de las anastomosis antes de la aplicación de la HIPEC, como consecuencia de la observación de que después de la HIPEC, la pared intestinal estaba edematosa, y se incrementaba potencialmente el desarrollo de complicaciones quirúrgicas en las anastomosis.

Asimismo, desde 2015, se redujo progresivamente la duración de la HIPEC de 90 a 60 min, en base a la publicación de los estudios farmacocinéticos del cisplatino durante la HIPEC comentados previamente, que mostraban su máxima absorción en los primeros minutos de su aplicación intraperitoneal¹⁰⁵.

Antes de 2015, era habitual utilizar HIPEC-cisplatino asociado a doxorrubicina para el tratamiento de la CP secundaria al carcinoma epitelial de ovario; desde entonces, se eliminó dicho quimioterápico de la perfusión intraperitoneal por problemas de compatibilidad con los regímenes de quimioterapia posteriores.

4. Descripción de las variables de estudio

Se diseñó un CRD específico para este estudio, con datos preoperatorios de la historia clínica, todos los datos recopilados durante la intervención quirúrgica y variables de la evolución postoperatoria tomadas de la historia clínica, realizando con ello una base de datos anonimizada que se organizó en el programa estadístico IBM SPSS Statistics for Windows, v. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU).

En el CRD se incluyeron las siguientes variables de estudio:

- ✓ Datos preoperatorios del paciente
 - Variables demográficas y antropométricas: edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC) y ASC
 - Variables clínicas:
 - Clasificación ASA (sistema de evaluación del estado físico) y comorbilidad asociada: enfermedades cardiovasculares, patología respiratoria, hepática, renal, metabólica, neurológica, hematológica u osteoarticular.
 - Factores asociados a nefrotoxicidad como HTA, DM, ERC considerada como valores de ClCr menores de 89 y/o cifras de Crs superiores a 1,2 mg/dl basales.
 - Tratamiento previo con fármacos nefrotóxicos como IECA, ARA II y AINES.
 - Utilización de contraste radiológico intravenoso en los 7 días previos a la cirugía.
 - Parámetros analíticos de evaluación de la función renal:
 - Cr basal obtenidas la mañana de la cirugía.
 - ClCr en orina de 24h.
 - Analítica básica con Hb, plaquetas, magnesio, albúmina, potasio y urea.
 - Tumor primario.
 - Antecedente de quimioterapia neoadyuvante, registrando el número de ciclos y tipo de quimioterápico empleado preoperatoriamente con especial atención al uso de agentes derivados del platino.

- ✓ Datos intraoperatorios
 - Duración de la intervención y de la anestesia.
 - Extensión del daño peritoneal mediante la evaluación del PCI.
 - Datos relacionados con la HIPEC que incluían el tiempo de infusión y la dosis de cisplatino aplicada.
 - Anestesia realizada (general o combinada), tipo de anestesia general (total intravenosa o balanceada) y tipo de anestesia neuroaxial (epidural o intradural).
 - Tipo de monitorización hemodinámica invasiva y los valores hemodinámicos obtenidos:
 - Presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) y media (PAM), PVC, ScvO₂, GC e IC, VVS, IVS, IRVS, ELWI, GEDI

Durante todo el procedimiento se registraron los parámetros hemodinámicos en periodos predefinidos.

- Tras la inducción anestésica obteniendo de este modo los valores basales.
- Antes de la HIPEC.
- A los 30,60 y 90 minutos de la HIPEC respectivamente según la duración de la misma.
- Al final de la cirugía.

Se realizaron mediciones adicionales en aquellos pacientes que lo precisaron tanto para seguimiento como ante la presencia de complicaciones hemodinámicas intraoperatorias.

Del mismo modo se registraron otras variables intraoperatorias que incluyeron:

- Temperatura central medida a nivel esofágico, timpánica y/o vesical.
- Tipo (cristaloides/coloides) y cantidad de líquidos administrados.
- Necesidades de hemoderivados y de fármacos vasoactivos.
- Uso de diuréticos, insulina, calcio, cloruro potásico, albúmina y sulfato de magnesio.
- Diuresis horaria, global y durante la aplicación de la HIPEC cada 15 minutos.

- Datos analíticos intraoperatorios que incluían niveles de Hb, plaquetas, magnesio, albúmina, potasio, urea, creatinina y ácido láctico.
 - Extubación en quirófano o traslado a Reanimación intubado con soporte ventilatorio y posterior extubación en dicha unidad, en cuyo caso se registró el tiempo de intubación en horas.
- ✓ Datos postoperatorios
- Tiempo de intubación en horas.
 - Tipo (cristaloides/coloides) y cantidad de líquidos administrados.
 - Necesidad de uso de hemoderivados y fármacos vasoactivos.
 - Fármacos administrados con potencial nefrotoxicidad con especial hincapié sobre los AINES.
 - Requerimientos analgésicos posoperatorios.
 - Datos analíticos disponibles en los 7 días postoperatorios y al alta hospitalaria, que incluían entre otros los niveles de Hb, plaquetas, magnesio, albúmina, potasio, urea, creatinina y ácido láctico.
 - Datos de diuresis diaria postoperatoria, así como necesidades de TRRS en pacientes con fracaso renal instaurado.
 - Efectos adversos postoperatorios médicos y quirúrgicos, incluyendo complicaciones abdominales, respiratorias, infecciosas y hematológicas que se agruparon según la clasificación de Clavien-Dindo. Tabla 5. Las infecciones de sitio quirúrgico (ISQ) incluyeron: la infección incisional superficial o profunda e ISQ de órgano o espacio.
 - Estancia en la unidad de Reanimación, considerada como estancia en Unidad de Cuidados Intensivos, en días.
 - Estancia hospitalaria en días.
 - Mortalidad

Tabla 5. Clasificación Clavien-Dindo de las complicaciones postoperatorias.

Grado	Definiciones
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal, sin la necesidad de tratamiento farmacológico o intervenciones quirúrgicas, endoscópicas y radiológicas. Incluye antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos y electrolitos y la fisioterapia. También incluye las infecciones de la herida abierta.
II	Requiere tratamiento farmacológico con medicamentos distintos de los autorizados para las complicaciones de grado I. También se incluyen las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
III	Requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológico
IIIa	Intervención que no se da bajo anestesia general
IIIb	Intervención bajo anestesia general
IV	Complicación potencialmente mortal (incluidas hemorragia cerebral, infarto cerebral, hemorragia subaracnoidea), que requiere de la gestión de la Unidad de Cuidados Intermedios/Intensivos
IVa	Disfunción de un solo órgano (incluyendo la diálisis)
IVb	Disfunción multiorgánico
V	Muerte de un paciente
Sufijo "d"	Si el paciente padece una complicación en el momento del alta, se añade el sufijo «d» (de discapacidad) al respectivo grado de complicación. Esta etiqueta indica la necesidad de seguimiento para evaluar la complicación al completo

- Evaluación de la LRA

Para analizar la incidencia de LRA se evaluó el volumen de diuresis, así como los niveles de Crs durante los siete primeros días postoperatorios y la Crs al alta para posteriormente compararse con las cifras basales preoperatorias, lo que permitió la clasificación de la LRA en 5 estadios, según los criterios de RIFLE en riesgo, lesión, daño, pérdida y enfermedad renal terminal.

5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, v. 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EE.UU.).

Los datos continuos se analizaron primero para comprobar su distribución normal mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron como media, desviación estándar (DS), mediana o rango intercuartílico y las cualitativas como números y/o porcentaje.

Se utilizó la prueba de la t de Student para la comparación de variables cuantitativas para muestras independientes (grupo NO I/C frente a grupo I/C) y la prueba de la chi- cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas.

Se empleó la prueba de ANOVA de medidas repetidas, para comparar los niveles de Crs postoperatoria entre ambos grupos.

Se realizó un análisis de Kaplan-Meier con la prueba de rangos logarítmicos para evaluar en los pacientes que desarrollaron LRA, el efecto del I/C en el tiempo de recuperación de los niveles de Crs hasta al menos el 30% de los niveles basales, durante los primeros 7 días del postoperatorio.

Se consideraron diferencias estadísticamente significativas los valores de p inferiores a 0,05.

Estimación del tamaño muestral y selección de la muestra

Estudios previos han demostrado que la CRS + HIPEC-cisplatino se asocia con una incidencia de LRA que oscila entre el 1,3% y el 61,2%. Aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en una prueba de dos colas, es necesario un mínimo de 78 sujetos en el primer grupo y 78 en el segundo para establecer una diferencia estadísticamente significativa en la proporción de LRA, que se espera sea de 25% en el grupo NO I/C y de 8% en el grupo I/C. Se incluyeron más pacientes para compensar posibles pérdidas.

RESULTADOS

Entre enero de 2011 y septiembre de 2020 se trataron 532 pacientes con EMP mediante CRS + HIPEC en el programa de EMP del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. De ellos, 184 fueron sometidos a CRS + HIPEC cisplatino constituyendo la muestra de nuestro estudio:

1. La parte retrospectiva del estudio incluyó 99 pacientes tratados con CRS + HIPEC-cisplatino con profilaxis antibiótica estándar (grupo NO I/C).

2. La parte prospectiva incluyó a 85 pacientes que se sometieron a CRS + HIPEC-cisplatino con imipenem/cilastatina como profilaxis antibiótica (grupo I/C).

Se excluyeron tres pacientes uno del grupo NO I/C y dos del grupo I/C debido a una diuresis muy reducida durante la fase de HIPEC (figura 15).

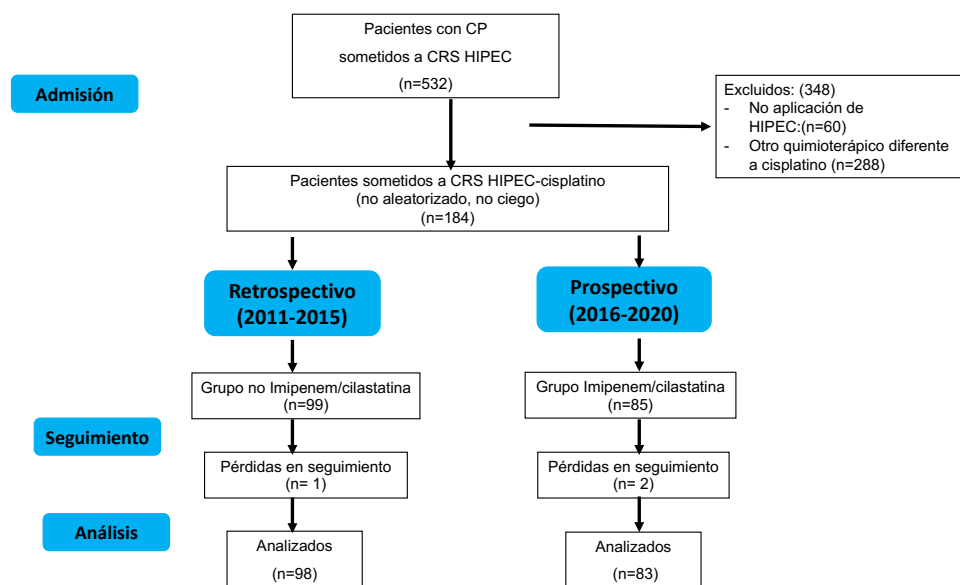


Figura 15. Diagrama de flujo de la inclusión, exclusión, seguimiento y análisis de los pacientes

Características generales de los pacientes

Las características demográficas y antropométricas de los pacientes (tabla 6) fueron similares, en ambos grupos destacando:

- La mayor parte de la muestra del estudio fueron mujeres, 92,9% en el grupo NO I/C y 94% en el grupo I/C ($p=0,76$). Esto se debe a que el tumor más frecuentemente tratado con CRS + HIPEC-cisplatino fue el carcinoma epitelial de ovario.
- Los pacientes del grupo NO I/C fueron significativamente más jóvenes respecto a los del grupo I/C, con un 12,4% de pacientes mayores de 65 años en el grupo NO I/C y un 25,3% en el grupo I/C ($p=0,025$). Esto se debe a la aceptación progresiva de pacientes mayores de 65 años para procedimientos CRS + HIPEC.
- En el grupo NO I/C, hubo una mayor proporción de pacientes clasificados como ASA III (28,6%) respecto al grupo I/C (14,5%), reflejando una mayor comorbilidad en los pacientes del primer periodo, en el límite de la significación estadística ($p=0,06$).
- El 24% de los pacientes del grupo NO I/C y el 27,7% de los pacientes del grupo I/C tenían algún tipo de comorbilidad asociada a nefrotoxicidad, considerada en su conjunto, como la presencia de HTA, DM, ERC, uso de fármacos nefrotóxicos (IECA, ARAII o AINES) o la utilización de contrastes intravenosos en los días previos a la cirugía sin diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,56$).
- El uso de platinos como quimioterapia neoadyuvante, estuvo presente en el 72,4% de los pacientes del grupo NO I/C y en el 80,7% del grupo I/C, no hallándose diferencias entre ambos grupos ($p=0,12$). En relación al número de ciclos con platino recibidos, la media fue de $4,35\pm 3,78$ ciclos en el grupo NO I/C y de $4,21\pm 2,5$ ciclos en el grupo I/C, ($p=0,12$).
- Los niveles de albúmina preoperatorios fueron significativamente superiores ($p=0,01$) en el grupo NO I/C, aunque el valor medio se situó en ambos grupos por encima de 4 g/dL, es decir dentro del rango de la normalidad.
- Los niveles de magnesio preoperatorios fueron superiores en el grupo NO I/C sin significación estadística ($p=0,08$), siendo en ambos grupos niveles dentro de la normalidad.

Tabla 6. Características demográficas y clínicas

Características de los pacientes	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
Sexo, n (%)			
-Femenino	91 (92,9)	80 (94)	0,76
-Masculino	7 (7,1)	5 (6)	
IMC (kg/m ²)	24,5±6,29	25,4±5,3	0,33
ASC (m ²)	1,65±0,17	1,63±0,21	0,47
Edad (años)	53,22±10,94	56,79±11,42	0,034
Pacientes >65 años	12 (12,4)	21 (25,3)	0,025
ASA, n (%)			
I	1 (1)	2 (2,4)	0,06
II	69 (70,4)	69 (83,1)	
III	28 (28,6)	12 (14,5)	
Comorbilidad asociada a nefrotoxicidad, n (%)	23 (24)	23 (27,7)	0,56
HTA n (%)	20 (20)	21 (25,3)	0,51
DM n (%)	6 (6,1)	3 (3,6)	0,41
ERC n (%)	2 (2,04)	0	0,18
Fármacos nefrotóxicos n (%)	0	2 (2,4)	0,32
Quimioterapia previa con platino	71 (72,4)	67 (80,7)	0,12
Nº ciclos previos con platinos	4,35±3,78	4,21±2,5	0,76
Albúmina preoperatoria (g/dL)	4,22±0,52	4,01±0,43	0,01
Magnesio preoperatorio (mg/dL)	1,95±0,26	1,75±0,23	0,08
Tumor:			
-Ovario	82	69	0,87
-Adenocarcinoma de colon	1	1	
- Apéndice	2	1	
-Gástrico	1	3	
-Mesotelioma	10	8	
-Otros	2	2	

Los datos se presentan como media y desviación estándar o números absolutos y porcentajes. I/C: imipenem/cilastatina; IMC: índice de masa corporal; ASA: American Society of Anesthesiologists; HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. HTA: Hipertensión Arterial. DM: Diabetes Mellitus. ERC: Enfermedad renal crónica.

Características de la carcinomatosis peritoneal y HIPEC (Tabla 7)

- La media de PCI fue de $15,36 \pm 10,23$ en el grupo NO I/C y de $15,25 \pm 9,80$ en el grupo I/C, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,94$).
- La dosis media de cisplatino administrada en la HIPEC fue de $85,27 \pm 18,86$ mg/m² en el grupo NO I/C y de $87,21 \pm 18,5$ mg/m² en el grupo I/C, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,5$). Hubo más casos de HIPEC-cisplatino + doxorubicina en el grupo NO I/C ($n=53$) que en el grupo I/C ($n=8$), debido al cambio de protocolo realizado en 2015 por criterios oncológicos. Este cambio no se consideró relevante en el contexto del presente estudio ya que la doxorubicina se metaboliza en el hígado y se elimina con la bilis y las heces y, por tanto, no causa daño renal ni interfiere en la eliminación del cisplatino.
- Se redujo la dosis de cisplatino en el 45% de los pacientes del grupo NO I/C y en el 53% del grupo I/C ($p=0,29$), siendo las causas más frecuentes la edad superior a 65 años, la presencia de un ClCr bajo y el antecedente de más de 5 ciclos con quimioterapia con platinos.

Tabla 7. Características de la carcinomatosis peritoneal y HIPEC

Características CP y HIPEC	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
PCI	15,36±10,23	15,25±9,80	0,94
Duración de la HIPEC (min)	68,50±13,84	60,72±6,5	0,0001
Dosis de cisplatino (mg/ASC)	85,27±18,86	87,21±18,5	0,50
Cisplatino + doxorubicina (%)	53 (53,5)	8 (9,4)	0,0001
Reducción de la dosis de cisplatino	44 (45)	44 (53)	0,29
Reducción de la dosis de cisplatino por ClCr bajo	19 (19,3)	19 (12)	0,42
Reducción de la dosis cisplatino por otro motivo	16 (16,3)	13(15,6)	0,42

Los datos se presentan como media y desviación estándar o números absolutos y porcentajes. PCI: peritoneal carcinomatois index
HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. ASC Área superficie corporal. ClCr: aclaramiento de creatinina.

Resultados anestésicos intraoperatorios

En la Tabla 8 se muestran los parámetros intraoperatorios más relevantes.

- Se utilizó anestesia general combinada con técnica epidural en el 82,6% de los pacientes en el grupo NO I/C y en el 98,8% del grupo I/C, empleándose morfina intradural en el 15,3% de los pacientes en el grupo NO I/C y en el 1,2% del grupo I/C ($p=0,006$).
- El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurano en el 4% de los pacientes del grupo NO I/C y en el 3,61% de los pacientes del grupo I/C ($p=0,73$). En el resto de los pacientes se utilizó propofol en el mantenimiento anestésico.
- En relación con la monitorización hemodinámica realizada, la más frecuente fue el uso de la monitorización arterial invasiva con termodilución transpulmonar con el sistema VolumeView y la utilización de catéter de oximetría venosa central. Hubo diferencias significativas en cuanto a la monitorización mínimamente invasiva con FloTrac/Vigileo, que fue más frecuente en el grupo NO I/C que en el grupo I/C, ($p=0,001$).
- El tiempo anestésico medio fue de $682,7 \pm 127,77$ minutos en el grupo NO I/C y de $614,28 \pm 105,90$ minutos en el grupo I/C ($p=0,001$). El tiempo medio de cirugía fue de $566,29 \pm 126,13$ minutos en el grupo NO I/C y de $497,39 \pm 101,87$ minutos en el grupo I/C ($p=0,001$). Esto se relacionó principalmente con los cambios realizados en el protocolo que incluyeron la reducción de la duración del tiempo de la HIPEC de 90 a 60 minutos y a la realización de la reconstrucción quirúrgica con anastomosis antes de la HIPEC, acortando de este modo el tiempo total del procedimiento.

Tabla 8. Parámetros intraoperatorios y de monitorización

Parámetros intraoperatorios	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
Tipo de anestesia			
- General	2 (2,04)	0	0,006
- General + Epidural	81(82,6)	82(98,8)	
- General + Intratecal con morfina	15 (15,3)	1(1,2)	
Mantenimiento anestésico			
- Propofol	94(96)	80(96,39)	0,73
- Sevoflurano	4 (4)	3 (3,61)	
Monitorización invasiva			
- FloTrac/Vigileo	40	6	0,001
- VolumeView	10	66	
- PICCO	31	3	
- Monitorización arterial simple	18	10	
Saturación venosa central de oxígeno	40 (50,6)	56 (93,3)	0,001
Duración de la anestesia (min)	682,7±127,77	614,28±105,90	0,0001
Duración de la cirugía (min)	566,29±126,13	497,39±101,87	0,0001

En la tabla 9 se muestran los fluidos administrados durante la intervención.

- El volumen de fluidos empleado fue significativamente mayor en el grupo NO I/C ($p=0,001$), tanto en el balance total de fluidos que fue de 6.897,22±2.849,94 ml en el grupo NO I/C y de 5.127,81±14.93,38 ml en el grupo I/C como en el volumen de cristaloides (5.781,25±2.516,55 ml en el grupo NO I/C y de 3.905,06±1220,63 ml en el grupo I/C). El 66% de los pacientes del grupo NO I/C y el 54% de los pacientes del grupo I/C recibió algún tipo de coloide, sin encontrarse diferencias significativas ($p 0,31$).
- Se alcanzó el objetivo de diuresis durante HIPEC de 150ml/15minutos en 70 pacientes del grupo NO I/C (76,1%) y en 66 de los pacientes del grupo I/C (80,5%), precisando el uso de furosemida en el periodo inmediato a la administración del quimioterápico el 71,6% de los pacientes NO I/C y el 82,5% de los pacientes I/C ($p=0,14$).
- La diuresis total intraoperatoria fue de 1.223,33±387,08 ml en el grupo NO I/C y de 1464,28±592,36 ml en el grupo I/C ($p=0,18$); y la diuresis durante

la HIPEC fue de $891,39 \pm 375,51$ ml en el grupo NO I/C y de $845,48 \pm 354,55$ ml en el grupo I/C ($p=0,4$).

- El 49% de los pacientes del grupo NO I/C recibió transfusión de hemoderivados frente al 28% del grupo I/C, encontrándose diferencias significativas ($p=0,001$)
- La administración de fármacos vasoactivos fue menor en el NO I/C 16 pacientes frente a 24 en el grupo I/C sin significación estadística ($p=0,09$)
- En el 8% de los pacientes del grupo NO I/C se administró magnesio y en el 27% en el grupo I/C ($p= 0,003$). La diferencia se debió a que los niveles de magnesio basales fueron mayores en el grupo NO I/C $1,88 \pm 0,22$ frente a $1,76 \pm 0,23$ mg/dl en el grupo I/C ($p=0,008$), lo que justifica la mayor administración de magnesio en este último grupo.
- La administración de insulina fue inferior en el grupo NO I/C (32%) respecto al grupo I/C (76%) ($p=0,001$) a pesar de que el número de pacientes diabéticos en el grupo NO I/C fue superior (6,1%) respecto al grupo I/C (3,6%) sin significación estadística ($p=0,41$). Las diferencias halladas en la administración de insulina se podrían explicar por diferentes umbrales de glucemia considerados como hiperglucemia comprendidos entre 120-180mg/dl, sin embargo, no se estableció una glucemia objetivo en el estudio.
- El número de pacientes que fueron extubados en el quirófano fue de 43 (44%) en el grupo NO I/C y de 60 (72%) en el grupo I/C ($p=0,001$).

Tabla 9. Fluidoterapia, hemoderivados, diuresis, utilización fármacos vasoactivos, y de otros fármacos intraoperatorios.

	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
Balance de fluidos intraoperatorios (ml)	6897,22±2849,94	5127,81±1493,38	0,0001
Fluidos intraoperatorios (ml/kg/h)	10,4±5,74	7,95±2,28	0,001
Cristaloides (ml)	5781,25±2516,55	3905,06±1220,63	0,001
Coloides, n (%)	66 (66)	46 (54)	0,31
Gelafundina, n (%)	23 (32)	46 (79)	0,001
Albúmina 5%, n (%)	29 (43)	54(93)	0,001
Diuresis intraoperatoria (ml)	1223,33±387,08	1464,28±592,36	0,18
Diuresis intraoperatoria (ml(kg/h)	2,5±1,29	3,04±1,9	0,32
Diuresis durante la HIPEC (ml)	891,39±375,51	845,48±354,55	0,40
Diuresis durante la HIPEC (ml(kg/h)	13,37±6,45	13,31±6,3	0,9
Diuresis durante la HIPEC > 150 ml/15 min, n (%)	70 (76,1)	66 (80,5)	0,60
Furosemida, n (%)	53 (71,6)	66 (82,5)	0,14
Hemoderivados, n (%)	48 (49)	23 (28)	0,001
Vasopresores, n (%)	16 (18,2)	24 (28,9)	0,09
Insulina, n (%)	23 (32)	50 (76)	0,001
Sulfato de magnesio, n (%)	6 (8)	18 (27)	0,003
Extubación en quirófano n (%)	43 (44%)	60 (72%)	0,001

Los datos se presentan como media y desviación estándar o números absolutos y porcentajes. Los porcentajes se han calculado en relación a los pacientes totales con datos disponibles.

En la tabla 10 se muestran los parámetros analíticos de hemoglobina y ácido láctico en diferentes periodos de la cirugía destacando que no hubo diferencias entre ambos grupos.

Tabla 10. Datos analíticos de hemoglobina y lactato en tiempos preestablecidos del procedimiento

DATOS ANALÍTICOS	Grupo NO I/C	Grupo I/C	Valor p
Hb Basal (g/dl)	11,85±1,75	12,09±1,39	0,31
Hb PreHIPEC (g/dl)	10,17±1,57	10,15±1,83	0,95
Hb FinHIPEC (g/dl)	9,76±1,39	9,64±1,70	0,75
Lactato Basal (mmol/L)	1,25±1,96	0,80±,33	0,29
Lactato PreHIPEC (mmol/L)	1,33±1,05	1,34±,59	0,99
Lactato FinHIPEC (mmol/L)	2,58±1,54	2,73±1,40	0,64

Los datos se presentan como media y desviación estándar o números absolutos y porcentajes. HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Hb: hemoglobina

En la tabla 11 se muestran los parámetros hemodinámicos en las diferentes fases de la cirugía.

- No hubo diferencias significativas en la mayoría de los parámetros hemodinámicos de forma basal en ambos grupos con excepción de la VVS que fue de $12,40 \pm 2,9\%$ en el grupo NO I/C y de $9,84 \pm 3,56\%$ en el grupo I/C ($p= 0,03$). Sin embargo, ambos valores se pueden considerar dentro de los límites de la normalidad. Hubo diferencias significativas entre los grupos en la PAM a los 30 minutos de la HIPEC, con valores ligeramente inferiores a 65 mmHg: $63,56 \pm 15,42$ grupo NO I/C vs $75,03 \pm 13,50$ grupo I/C ($p=0,02$), sin embargo, estas diferencias desaparecieron a los 60 minutos de la HIPEC.
- En ambos grupos se observó un incremento del IC desde su situación basal hasta el final de la HIPEC, lo que indica una adaptación hemodinámica de los pacientes a la situación de incremento de la temperatura provocada durante la HIPEC. Así en el grupo NO I/C el incremento máximo del IC fue del 49% y en el grupo I/C fue del 50%, sin diferencias entre los grupos. Por otro lado, y como respuesta a la situación de hipertermia se observó en ambos grupos una disminución del IRVS, que fue del 19% en el grupo NO I/C y del 47% en el grupo I/C ($p=0,007$).

Tabla 11. Valores hemodinámicos medidos en tiempos preestablecidos del procedimiento

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS	Grupo NO I/C	Grupo I/C	Valor p
FC Basal (lpm)	75,36±20,97	67,67±12,64	0,26
FC PreHIPEC (lpm)	82,00±10,15	79,95±12,80	0,63
FC 30HIPEC (lpm)	94,00±16,83	90,90±16,64	0,58
FC 60HIPEC (lpm)	92,50±13,36	97,92±15,54	0,35
PAM Basal (mmHg)	79,55±17,05	82,74±13,72	0,49
PAM PreHIPEC (mmHg)	75,50±14,45	76,75±12,34	0,77
PAM 30HIPEC (mmHg)	63,56±15,42	75,03±13,50	0,02
PAM 60HIPEC (mmHg)	76,38±17,98	70,86±8,50	0,14
PVC Basal (mmHg)	6,57±2,70	9,71±4,05	0,05
PVC PreHIPEC (mmHg)	6,88±3,23	9,88±4,32	0,06
PVC 30HIPEC (mmHg)	9,17±4,17	11,28±4,20	0,24
PVC 60HIPEC (mmHg)	10,00±4,53	10,37±4,15	0,84
IC Basal (l/min/m ²)	2,37±,46	2,40±,71	0,89
IC PreHIPEC (l/min/m ²)	2,94±,75	2,88±,93	0,83
IC 30HIPEC (l/min/m ²)	3,38±1,02	3,72±,90	0,32
IC 60HIPEC (l/min/m ²)	3,54±,85	3,60±,72	0,84
IVS Basal (ml/m ²)	34,00±5,45	35,13±6,89	0,65
IVS PreHIPEC (ml/m ²)	34,60±7,97	35,16±8,27	0,84
IVS 30HIPEC (ml/m ²)	36,29±11,10	39,79±8,62	0,32
IVS 60HIPEC (ml/m ²)	37,71±8,56	37,54±8,09	0,95
SCVO2 Basal (%)	82,90±5,34	81,37±4,69	0,35
SCVO2 PreHIPEC (%)	78,00±7,95	79,21±7,28	0,66
SCVO2 30HIPEC (%)	82,50±5,83	79,58±10,67	0,45
SCVO2 60HIPEC (%)	82,57±8,64	81,69±6,10	0,73
VVS Basal (%)	12,40±2,99	9,84±3,56	0,035
VVS PreHIPEC (%)	11,50±3,44	10,67±4,81	0,60
VVS 30HIPEC (%)	9,86±4,18	8,63±4,96	0,53
VVS 60HIPEC (%)	8,86±3,18	10,89±6,21	0,39
IRVS Basal (din-seg- m ² /cm ⁵)	2337,71±373,51	2601,73±667,80	0,31
IRVS PreHIPEC (din-seg- m ² /cm ⁵)	2262,83±641,51	2091,40±521,72	0,45
IRVS 30HIPEC (din-seg- m ² /cm ⁵)	1652,00±229,23	1474,98±358,38	0,33
IRVS 60 HIPEC (din-seg- m ² /cm ⁵)	1887,75±124,05	1377,66±364,02	0,007
ELWI Basal (ml/kg)	7,57±,29	8,11±1,63	0,51
ELWI PreHIPEC (ml/kg)	7,93±1,07	7,77±1,57	0,85
ELWI 30HIPEC (ml/kg)	7,85±,21	7,98±1,78	0,91
ELWI 60HIPEC (ml/kg)	8,40±1,25	7,69±1,26	0,34
GEDI Basal (ml/ m ²)	491,75±81,11	498,24±119,84	0,91
GEDI PreHIPEC (ml/ m ²)	538,67±142,42	466,80±108,53	0,27
GEDI 30HIPEC (ml/ m ²)	458,00±19,80	502,67±113,26	0,58
GEDI6 0HIPEC (ml/ m ²)	543,33±63,00	482,58±120,37	0,39

Los datos se presentan como media y desviación estándar o números absolutos y porcentajes. HIPEC: quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. FC: Frecuencia cardiaca, PAM: Presión Arterial Media, PVC: Presión Venosa Central, IC: Índice cardiaco, IVS: Índice de Volumen Sistólico, SCVO2: Saturación venosa central de Oxígeno, VVS: Variación del Volumen sistólico, IRVS: Índice de Resistencias Vasculares sistémicas, ELWI: Índice de Agua Pulmonar Extravascular, GEDI: Índice de volumen diastólico final o "global end-diastolic volume index"

Resultados del postoperatorio

En La tabla 12 se reflejan los datos más relevantes recogidos en el postoperatorio.

- No hubo diferencias en la necesidad de trasfusión de hemoderivados entre ambos grupos (36% en el grupo NO I/C y 34% en el grupo IC, $p=0,55$).
- Respecto a los fluidos infundidos en el periodo postoperatorio, hubo menor proporción de pacientes que recibieron coloides en el grupo NO I/C (34%) en comparación con el grupo I/C (64%) ($p= 0,001$).
- Los pacientes del grupo NO I/C tuvieron menor necesidad de vasopresores (8%) que los del grupo I/C (18%) ($p=0,045$).
- No hubo diferencias entre ambos grupos en los tiempos de intubación durante el ingreso en la unidad de Reanimación, $7,97\pm 8,2$ horas en el grupo NO I/C frente a $17,69\pm 29,9$ horas en el grupo I/C ($p=0,37$).
- Respecto a las complicaciones ocurridas, hubo un mayor número de complicaciones postoperatorias mayores clasificadas como grado III y IV de la clasificación Clavien-Dindo en el grupo NO I/C (18,4%) respecto al grupo I/C (8%), sin significación estadística ($p= 0,07$).
- El porcentaje de pacientes que precisaron una estancia mayor de 3 días en la unidad de Reanimación fue significativamente mayor en el grupo NO I/C: 27,6% vs. 14,1% en el grupo I/C ($p = 0,02$).
- La estancia hospitalaria global fue significativamente superior en el grupo NO I/C: $24,11\pm 30$ vs. $13,52\pm 10,9$ días en el grupo I/C ($p = 0,005$).
- La mortalidad a los 90 días fue de 3 pacientes en el grupo NO I/C y ningún paciente en el grupo I/C ($p=0,15$). Las causas de mortalidad englobadas como complicaciones III y IV de la clasificación Clavien-Dindo, incluyeron disfunción multiorgánica secundario shock séptico en dos de los casos, uno de ellos secundario a absceso intrabdominal y shock hipovolémico secundario a hemoperitoneo.

Tabla 12. Evolución en el postoperatorio, necesidad de hemoderivados, vasopresores, estancia y complicaciones.

	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
Hemoderivados n (%)	35(36)	28(34)	0,55
Vasopresores, n (%)	8 (8)	15 (18)	0,045
Coloides n (%)	23 (34)	57 (64)	0,001
Horas de intubación (pacientes no extubados en quirófano)	7,97±8,2	17,69±29,9	0,37
Estancia en UCI > 3 días, n (%)	27 (27,6)	12 (14,1)	0,02
Complicaciones mayores, n (%)	18 (18,4)	8 (9,6)	0,07
Infecciones sitio quirúrgico ISQ, n (%)	27 (27,6)	15 (18,8)	0,16
Estancia hospitalaria	24,11±30	13,52±10,9	0,005
Muerte a 90 días, n (%)	3 (3)	0	0,15

Los datos se presentan como la media de la desviación estándar (SD) o números absolutos (%). UCI Unidad Cuidados Intensivos

Resultados de la función renal

Los datos de la función renal postoperatoria evaluada mediante el análisis de los valores de Crs postoperatoria medidos diariamente durante la primera semana después de la cirugía, mostraron una diferencia significativa entre ambos grupos (prueba ANOVA; $p = 0,037$). El análisis diario detallado reveló diferencias significativas en los niveles de Crs en el cuarto día, $0,82 \pm 0,78$ mg/dl frente a $0,62 \pm 0,33$ mg/dl ($p=0,04$) y diferencias que estaban en el límite de la significación estadística en el quinto día, $1,00 \pm 1,02$ frente a $0,72 \pm 0,51$; ($p= 0,06$). Tabla 13

Tabla 13. Valores de creatinina sérica postoperatoria durante la primera semana

DATOS ANALÍTICOS	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
Cr basal (mg/dl)	0,69±0,13	0,67±0,13	0,57
Cr día 1 (mg/dl)	0,73±0,23	0,769±0,22	0,31
Cr día 2 (mg/dl)	0,69±0,25	0,70±0,32	0,89
Cr día 3 (mg/dl)	0,68±0,40	0,65±0,30	0,58
Cr día 4 (mg/dl)	0,82±0,78	0,62±0,33	0,04*
Cr día 5 (mg/dl)	1,00±1,02	0,72±0,51	0,06**
Cr día 6 (mg/dl)	1,14±1,25	0,82±0,67	0,09**
Cr día 7 (mg/dl)	1,16±1,28	0,92±0,89	0,2

Los datos se presentan como la media de la desviación estándar (SD) o números absolutos (%). Cr: Creatinina. * Estadísticamente significativo; ** en el límite de la significación estadística. I/C, imipenem/cilastatina.

En la figura 16 se puede observar los valores de Crs en ambos grupos destacando que en el grupo NO I/C los valores estuvieron más alejados del rango normal en comparación con el grupo I/C.

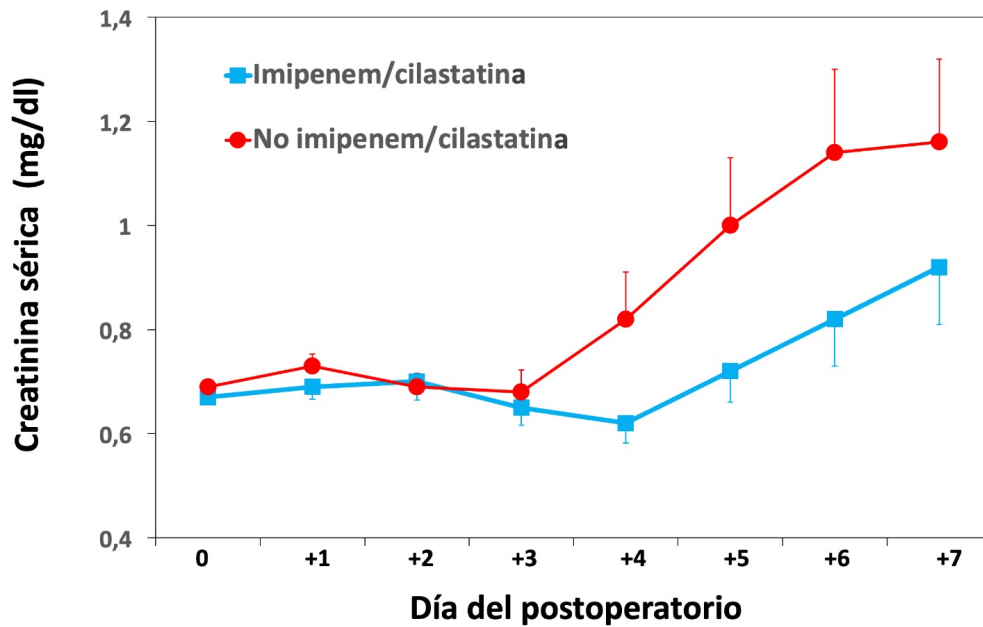


Figura 16. Cambio en los niveles de Crs desde la situación basal hasta el día 7 del postoperatorio.

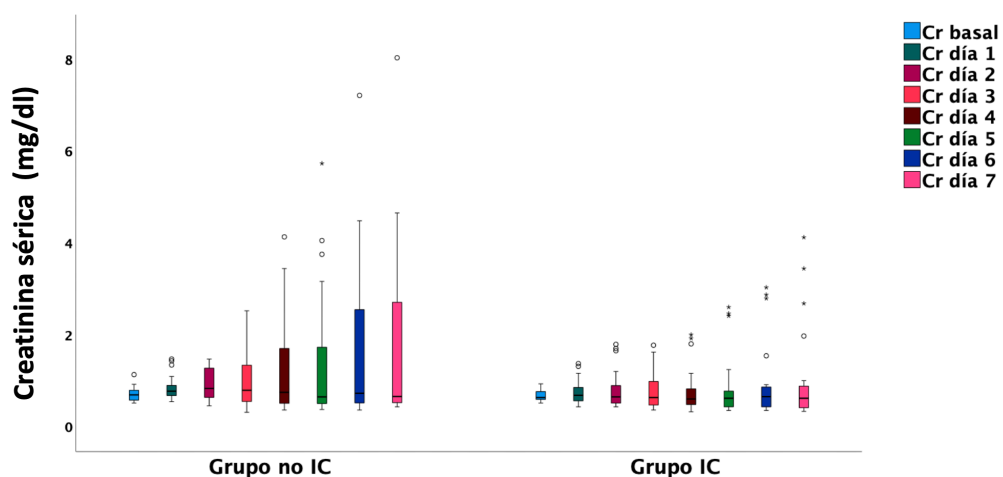


Figura 17. Diagrama de cajas y bigotes de la Crs desde el inicio hasta el día 7 en ambos grupos. Los recuadros muestran la mediana y el rango intercuartílico. Los bigotes muestran valores adyacentes superiores e inferiores.

Se analizó el porcentaje de pacientes que presentaron niveles de Crs superiores a 1,5 mg/dl en el cuarto día postoperatorio, siendo este significativamente mayor en el grupo NO I/C donde fue del 15,2% frente al 4,1% en el grupo I/C ($p=0,04$). Figura 18.

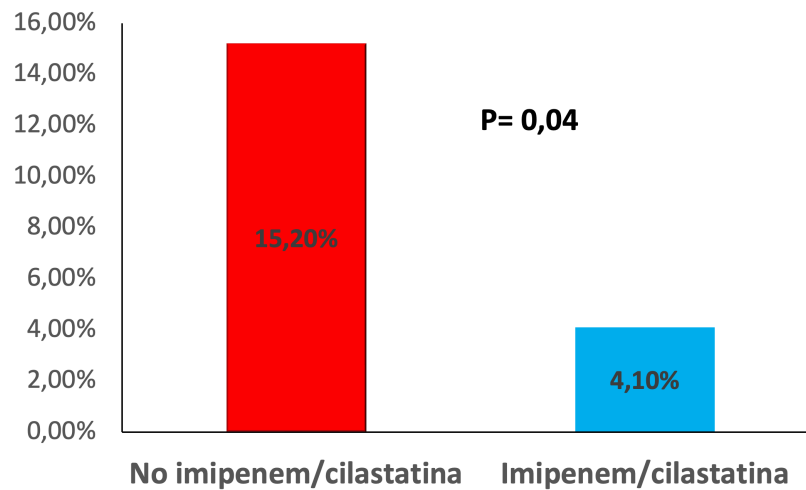


Figura 18. Porcentaje de pacientes con Crs mayor de 1,5 mg/dl en el cuarto día postoperatorio

Se elaboró una curva Kaplan-Meier para caracterizar la recuperación de los niveles de Crs en función del tiempo, en los pacientes de cada grupo que desarrollaron LRA durante los 7 días posteriores a la cirugía (figura 19). La prueba de rangos logarítmicos indicó una diferencia significativa entre los grupos ($p=0,042$).

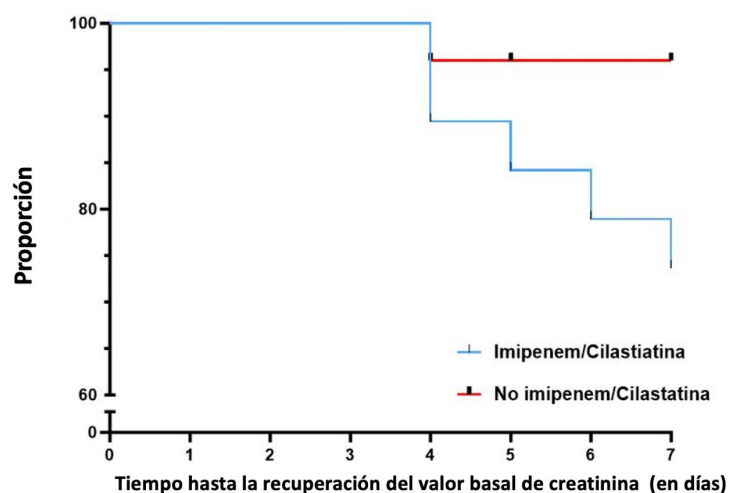


Figura 19. Curva de Kaplan-Meier comparando el efecto del I/C en el tiempo de recuperación de los niveles de Crs hasta cifras $\geq 30\%$ del valor basal.

En nuestro estudio, la incidencia de LRA en algún grado de la clasificación RIFLE fue del 25,5% en el grupo NO I/C y del 22,8% en el grupo I/C no alcanzando la significación estadística ($p= 0,83$). Tabla 14.

Tabla 14. Clasificación RIFLE en los dos grupos de estudio

Categoría	Grupo NO I/C (n = 98)	Grupo I/C (n = 83)	Valor p
No fallo renal	73	64	0,83
Riesgo	8	7	
Lesión	10	6	
Fallo	3	4	
Pérdida	4	2	
Estadio Terminal	-	-	

DISCUSIÓN

1. Hallazgos principales

El principal hallazgo de nuestro estudio ha sido que la cilastatina (componente del I/C) ha disminuido la nefrotoxicidad por cisplatino mostrando un efecto protector, objetivado en los parámetros de función renal de pacientes sometidos a CRS+HIPEC-cisplatino.

Así mismo el efecto nefroprotector de la cilastatina se ha asociado a una recuperación más precoz de la función renal en los pacientes que desarrollaron LRA.

El efecto nefroprotector de la cilastatina ha aumentado la seguridad de los pacientes sometidos a CRS HIPEC cisplatino al disminuir la estancia media en la Unidad de Cuidados Intensivos y la estancia media hospitalaria, sin asociar una disminución de la mortalidad.

Los estudios clínicos^{136, 196} sobre la profilaxis del daño renal asociado al uso de cisplatino en el entorno de CRS+HIPEC son muy escasos, lo que pone de relieve la investigación realizada.

La CP se produce en una fase avanzada de la enfermedad neoplásica. Su pronóstico ha mejorado significativamente gracias a la CRS + HIPEC. Las técnicas quirúrgicas son muy invasivas, los pacientes son tratados con quimioterapia intravenosa (a menudo con fármacos derivados del platino) antes y después de la cirugía, y por lo tanto es extremadamente importante preservar la función renal completa durante todo el proceso y para el tratamiento futuro. En nuestra serie el tratamiento previo con derivados del platino estuvo presente en un porcentaje importante de pacientes por encima del 70% en el grupo NO I/C y del 80 % en el grupo I/C, lo que implica que la población de estudio era de riesgo de LRA.

2. Imipenem/Cilastatina como protector renal

El imipenem es un potente antibiótico que se comercializó por primera vez en la década de 1980 junto a la cilastatina, la cual se creó específicamente para inhibir la enzima DHP-I del borde en cepillo de las células tubulares proximales, que se localizan en dominios de membrana conocidos como balsas lipídicas de colesterol y son responsables de hidrolizar el anillo β -lactámico del imipenem e inactivarlo¹⁹⁹. Por lo tanto, la cilastatina previene la hidrólisis del imipenem aumentando la excreción urinaria y reduciendo la concentración en el interior de las células tubulares. Estudios previos realizados en nuestro hospital y en otros centros demostraron el efecto nefroprotector de la cilastatina frente a fármacos de elevada nefrotoxicidad, como la vancomicina, gentamicina, ciclosporina^{201, 202, 204} y quimioterápicos, sin modificar su eficacia terapéutica en las células diana al ejercer su acción específicamente sobre la célula del túbulo contorneado proximal del riñón. Además, estudios in vivo e in vitro han demostrado que la cilastatina protege a las células tubulares proximales del daño tóxico apoptótico, oxidativo e inflamatorio inducido por el cisplatino, reduciendo o previniendo la LRA inducida por cisplatino y su empeoramiento^{199, 205-208}.

Hasta donde sabemos, éste es el primer estudio clínico en el que se utiliza cilastatina como protector frente a la LRA inducida por cisplatino en contexto de CRS HIPEC, lo que pone en relevancia la importancia de nuestro estudio, al hallar dicho efecto nefroprotector demostrado en los parámetros de función renal. En el cáncer, la cilastatina tiene el atractivo de no interferir con el efecto citotóxico del cisplatino, como han demostrado estudios experimentales en ratas^{199, 205} y no generar toxicidad colateral, a diferencia del tiosulfato sódico o la amifostina que, aunque podrían proteger del daño renal no pueden garantizar la eficacia antitumoral¹⁹⁶ y riesgo de efectos secundarios que, en el caso de la amifostina conlleva un riesgo elevado de alteraciones hemodinámicas que pueden comprometer el manejo de un procedimiento quirúrgico complejo como es la CRS+HIPEC¹⁹⁷.

En nuestro estudio durante los siete primeros días del periodo postoperatorio las cifras de Crs difirieron significativamente entre ambos grupos (prueba ANOVA; $p = 0,037$). Del mismo modo, el análisis diario detallado reveló diferencias significativas ($p = 0,04$) en los niveles de Crs el cuarto día postoperatorio y diferencias que estaban en el límite de la significación estadística el quinto día ($p = 0,06$) (Figura 16 y Tabla 13). El

porcentaje de pacientes con niveles de Crs superiores a 1,5 mg/dl en el cuarto día postoperatorio, fue significativamente menor ($p=0,04$) en el grupo I/C. (Figura 18). Todos estos resultados, concuerdan con los de estudios previos que ilustran como la aparición de LRA por cisplatino, típicamente ocurre a partir del cuarto día de su administración, con una diuresis generalmente preservada¹⁹².

Además, en el grupo I/C hubo una recuperación más rápida de los niveles de Crs en aquellos pacientes que desarrollaron LRA, como ilustra la figura 19, reflejando el efecto nefroprotector de la cilastatina presente en el imipenem.

Sin embargo, en nuestro estudio, la incidencia de algún grado de LRA según la clasificación RIFLE que fue del 25,5% en el grupo de NO I/C y del 22,8% en el grupo de I/C no fue estadísticamente significativo (Tabla 14). Esto puede deberse a la baja sensibilidad y a las limitaciones de la clasificación RIFLE, incluido el hecho de que no tiene en cuenta la etiología de la LRA. Además, esta clasificación no proporciona información sobre el origen de la lesión²¹⁵.

El uso de imipenem en la profilaxis antibiótica quirúrgica no está indicado como primera elección. Se trata de un fármaco de reserva para las infecciones bacterianas resistentes a los antibióticos habituales, y su indicación se basa en las directrices antibióticas locales. La justificación del uso del imipenem como profilaxis antibiótica en nuestro estudio fue su asociación con la cilastatina, sustancia con potencial efecto nefroprotector, como se realizó en estudios más antiguos para demostrar dicho efecto frente a la ciclosporina en cirugías de trasplante de corazón, riñón y médula ósea²¹⁷⁻²²⁰. Un posible inconveniente es el generar o contribuir al desarrollo de resistencias bacterianas. Por este motivo, previa consulta con el servicio de microbiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, la administración se limitó estrictamente a tres dosis perioperatorias, desde la inducción anestésica cada 8 horas. Este régimen no ejerce una presión significativa sobre la población bacteriana en términos de resistencia. Además, la duración de la administración es demasiado corta para que se desarrollen carbapenemasas o para que disminuya la permeabilidad bacteriana a los antibióticos²¹⁶. En nuestro estudio, no observamos diferencias en las ISQ entre los dos grupos, siendo de un 27,6% en el grupo NO I/C y del 18,8% en el grupo I/C ($p=0,16$).

El cisplatino se excreta casi exclusivamente por vía renal. La lesión renal inducida por el cisplatino es principalmente tubulointersticial, ya que el cisplatino se concentra en las células tubulares renales proximales en concentraciones 5 veces superiores a las concentraciones séricas máximas. Debido a la elevada unión a proteínas del cisplatino, el riesgo de LRA aumenta con la hipoalbuminemia, porque aumentan los niveles séricos libres de cisplatino libre¹⁹². En nuestro estudio la administración de albúmina intraoperatoria fue significativamente menor en el grupo NO I/C (43%) respecto al grupo I/C (93%) ($p=0,01$), que relacionamos al observar diferencias significativas ($p=0,01$) en los niveles de albúmina preoperatoria, con unos niveles ligeramente superiores en el grupo NO I/C, aunque carentes de significación clínica puesto que en ambos grupos estaban en rango normal. Este factor incluso podía haber repercutido de forma negativa en el grupo de I/C.

La hipomagnesemia contribuye al daño renal inducido por el cisplatino y evitarla puede proporcionar cierta nefroprotección¹⁹³. El magnesio es fundamental para la homeostasis celular y las reacciones enzimáticas, y es un cofactor de la actividad del ATP, la respiración mitocondrial y la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. La hipomagnesemia es una manifestación común del daño renal inducido por el cisplatino que está causado por el aumento de la pérdida de magnesio en la orina secundaria a la pérdida de la capacidad de concentrar orina que provoca y la alteración del metabolismo del calcio. En nuestro estudio, los niveles de magnesio basales fueron mayores en el grupo NO I/C: $1,95 \pm 0,26$ respecto al grupo I/C: $1,75 \pm 0,23$ mg/dL, ($p=0,08$) aunque carentes de significación estadística y sin relevancia clínica por estar en rango de la normalidad en ambos grupos. Sin embargo, esto pudo haber justificado un aumento significativo en la administración de sulfato magnesio en el grupo I/C ($p= 0,003$) para su reposición plasmática asegurando la normalización de los niveles séricos antes de la administración del cisplatino y evitar un riesgo añadido de lesión renal.

El cisplatino tiene un alto potencial nefrotóxico que además de limitar su dosificación y por tanto su efecto antitumoral, disminuye la seguridad del paciente al comprometer su tratamiento y aumentar la morbimortalidad. En la HIPEC-cisplatino se aprovecha la administración de una sola dosis directamente en la cavidad peritoneal potenciado por la hipertermia inmediatamente después de la CRS completa cuando el tumor residual es microscópico. Este enfoque pretende aumentar el efecto antitumoral

del cisplatino y reducir la nefrotoxicidad basándose en la administración local y en la barrera peritoneo-plasmática¹⁰³. La eficacia antitumoral del cisplatino administrado durante la HIPEC se ha demostrado mediante la detección de aductos de ADN en muestras tumorales extraídas durante el procedimiento¹⁰³. La administración del cisplatino en la HIPEC en dosis de 100 mg/m² alcanza un área bajo la curva perfusato/plasma de hasta 19,5¹⁰⁴. Por lo tanto, la concentración peritoneal es casi 20 veces superior a la plasmática, aunque como la concentración aquí no es cero y una pequeña fracción de él acaba pasando al plasma, la nefrotoxicidad no se evita totalmente.

3. Morbilidad, estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad

La morbilidad de la CRS + HIPEC reflejada en diferentes estudios muestra una tasa que oscila desde el 24 a 42%²²¹, dependiendo de múltiples factores incluyendo el tipo de tumor. Nuestra serie ha mostrado un número mayor de complicaciones mayores postoperatorias en el grupo NO I/C (18,4%) frente al grupo I/C (9,6%) aunque sin significación estadística ($p=0,07$). Estos hallazgos son concordantes con los estudios que señalan que la disminución de la LRA postoperatoria redundaría en un aumento de la seguridad del paciente al asociarse a una menor incidencia de complicaciones en el conjunto de los pacientes^{222,223}.

Nuestros hallazgos de forma indirecta han repercutido sobre la seguridad del paciente al hallar una reducción significativa de la estancia en la UCI ($p= 0,02$) y de la estancia media hospitalaria ($p= 0,005$) en el grupo de I/C, que pudo estar relacionado con la reducción de la LRA en estos pacientes. Estos hallazgos están en consonancia con diversos estudios en los que la LRA aumenta la morbimortalidad^{224, 225}, la estancia en UCI y la estancia hospitalaria¹³⁹.

En relación a la mortalidad, las series publicadas arrojan cifras en torno al 2-5% en pacientes sometidos a CRS + HIPEC. Los factores relacionados con la mortalidad incluyen edad avanzada > 70 años, presencia de comorbilidad, complicaciones graves de la clasificación de Clavien-Dindo y la experiencia del centro y del equipo. En nuestro estudio, aunque la mortalidad reflejada del 3% fue superior en el grupo NO I/C, 3 pacientes frente a ninguno en el grupo I/C, la diferencia no fue estadísticamente significativa, aunque sí clínicamente relevante, destacando el hecho de que los 3 fallecidos presentaron LRA en el postoperatorio. De hecho, el desarrollo de LRA puede incluso aumentar la mortalidad a corto plazo²²⁶ y el riesgo de desarrollar ERC^{227, 228}.

4. Lesión renal perioperatoria, fluidoterapia, diuresis perioperatoria y estrategia de manejo hemodinámico

La LRA perioperatoria, representa una complicación ampliamente conocida en la cirugía abdominal mayor, y hasta la fecha ninguna estrategia terapéutica ha demostrado proteger específicamente de la lesión renal¹²⁸. El empleo de cisplatino en la HIPEC en combinación con la cirugía mayor puede incrementar el daño renal. Se ha comunicado una incidencia de daño renal entre 0,9% y 61,2% en cirugías con HIPEC^{44,131} y del 1,3-61,2% en HIPEC cisplatino. La incidencia de LRA, determinada por la escala RIFLE, en nuestra cohorte de pacientes sometidos a CRS + HIPEC cisplatino fue del 25,5% en el grupo NO I/C y del 22,8% en el grupo I/C, situándonos en una incidencia en rango medio en relación con los estudios publicados^{131, 133-137, 141}.

Dagel et al¹⁴¹ compararon de forma retrospectiva la incidencia de LRA en 104 pacientes con carcinomatosis peritoneal o pleural tratados con cisplatino intravenoso solo, CRS+HIPEC intratorácica hipertérmica (HITOC) con cisplatino o cirugía aislada e informaron de tasas del 10,5%, 31,2%, y 11,7%, respectivamente. Los autores concluyeron que la combinación de anestesia, cirugía abdominal mayor y cisplatino puede tener un efecto sinérgico en el desarrollo de la LRA y que deben hacerse todos los esfuerzos posibles para disminuir el daño renal. Los autores no describen ninguna estrategia de prevención de insuficiencia renal en su estudio, ni otros factores relevantes como la administración de líquidos ni la diuresis intraoperatoria. Nuestros resultados han mostrado cifras de LRA inferiores siendo de hasta un 8,4% menor en el grupo I/C.

Liesenfeld et al¹³¹, evaluaron de forma retrospectiva la incidencia de LRA en 153 pacientes tratados con CRS + HIPEC y diferentes regímenes de quimioterapia. La incidencia de LRA global fue del 31,8%, sin embargo, cuando analizaron la incidencia en aquellos pacientes que recibieron cisplatino el porcentaje de LRA fue del 61,2%. En su serie 6 pacientes precisaron TRRS (12% de los pacientes que recibieron cisplatino), 4 de forma temporal y dos de forma permanente, todos ellos del grupo cisplatino. En nuestra serie, 6 pacientes precisaron TRRS temporal, 4 en el grupo NO I/C (4%) y 2 (2,4%) en el grupo I/C, cifras muy inferiores a las reportadas por Liesenfeld. Los autores no refieren la aplicación de medidas nefroprotectoras específicas manteniendo una estrategia anestésica, de manejo de fluidos y de diuresis similar en todos. En el mismo estudio se

muestra una interesante revisión de la incidencia de LRA en pacientes tratados con CRS + HIPEC desde 2003 hasta 2020, reflejándose que el uso de HIPEC cisplatino favorece la LRA. Destaca la gran variabilidad en la incidencia de LRA en HIPEC + cisplatino en las series publicadas con incidencias que oscilan entre el 1,3% hasta el 61,2% de su serie¹³¹⁻¹³⁷.

En un amplio estudio multicéntrico retrospectivo que incluyó a 511 pacientes sometidos a HIPEC, de los cuales 436 pacientes recibieron cisplatino sólo o combinado con otro agente quimioterápico, se describió toxicidad renal grado I y II en 18 pacientes (3,5%) con una morbilidad global de 17,4%. Los autores no aportan información sobre el empleo de estrategias nefroprotectoras, sin embargo, es llamativo en esta amplia serie la baja incidencia de LRA y de morbilidad, que contrasta tanto con los datos de otras series y con los nuestros. Los autores no reflejan estrategias nefroprotectoras empleadas ni de manejo de fluidos, ni de objetivos de diuresis durante la HIPEC, lo que dificulta evaluar las razones de la discrepancia entre sus resultados con los nuestros¹⁴².

La importancia de la LRA durante la HIPEC se ha hecho más significativa y conocida, gracias a tres factores. El primero de ellos es el empleo de escalas específicas de LRA como la escala RIFLE, AKIN y KDIGO entre otras, lo que ha permitido unificar criterios y establecer comparaciones entre los diferentes estudios que abordan la LRA postoperatoria en este contexto. El segundo factor destacable es el hecho de que la LRA inducida por HIPEC tiene un impacto directo en la seguridad del paciente al aumentar la complejidad postoperatoria, la estancia en la UCI y en el hospital, así como la mortalidad, pudiendo del mismo modo causar una reducción permanente de la función renal que dificultará el tratamiento posterior con cisplatino y otros tipos de quimioterápicos¹⁹².

Por último, la tendencia actual en el manejo de fluidos basada en una TGO hemodinámicos o incluso restrictiva puede alejarse del clásico objetivo de hidratación agresiva y mantenimiento de una diuresis abundante durante la HIPEC, lo que puede comprometer aún más la función renal²²⁹⁻²³¹.

La hidratación previa a la infusión intravenosa de cisplatino es práctica clínica habitual en oncología, siendo una medida que disminuye significativamente la vida media del cisplatino, su concentración urinaria y el tiempo de tránsito en el túbulo proximal. Parece que la hidratación es esencial incluso con dosis bajas de cisplatino. Esta

estrategia, asociada al empleo de diuréticos, se ha aceptado como estándar para reducir los efectos nefrotóxicos asociados^{91, 150, 153, 185}. Sin embargo, existe limitada evidencia para argumentar la utilización de furosemida frente a manitol, y en nuestro conocimiento, ningún estudio ha comparado ambas estrategias en el contexto de la HIPEC. En nuestro estudio, para mantener el objetivo de diuresis de al menos 150ml cada 15min durante la infusión intraperitoneal de cisplatino, empleamos una pauta de hidratación no restrictiva con el empleo en ocasiones de furosemida como diurético. En nuestro estudio, mientras que no hallamos diferencias significativas en el uso de furosemida entre ambos grupos, el balance global de fluidos y el volumen total de cristaloides fue significativamente menor en el grupo I/C, lo que nos permite atribuir los resultados favorables de la función renal al uso de I/C.

Siguiendo los protocolos actuales de manejo de fluidos en cirugía mayor, algunos estudios han evidenciado que pacientes sometidos a CRS + HIPEC y que han recibido menos líquidos intraoperatorios han presentado una menor morbilidad²³². Un análisis pormenorizado de dichos estudios muestra que el régimen de fluidoterapia administrado es muy variable.

Colantonino et al²²⁹, evaluaron las complicaciones en dos grupos de pacientes sometidos a CRS + HIPEC asignados aleatoriamente a TGO (n = 38) y tratamiento estándar (n = 42). El volumen de fluidos en el grupo de TGO fue de 8,54 vs. 12,3 ml/kg/h en el grupo estándar, mostrándose una disminución de las complicaciones abdominales en el grupo de TGO (10,5% vs. 38,1%, p= 0,005). En su protocolo incluyen como objetivo promover una diuresis de 500 ml/hora durante la HIPEC y la administración de furosemida. En este estudio no hubo ningún paciente con LRA. Nosotros hemos administrado 10,4 ml/kg/h en el grupo NO I/C y 7,9 ml/kg/h en el grupo I/C, una pauta inferior a la administrada en el grupo estándar y hemos favorecido la diuresis durante la HIPEC. Sin embargo, sí hemos observado LRA postoperatoria. Una dificultad para explicar estas diferencias puede relacionarse con que el quimioterápico empleado no se refleja en su estudio lo que limita las comparaciones con nuestros resultados en una cohorte exclusiva con el uso de cisplatino.

Otro estudio retrospectivo²³³ que incluyó a 133 pacientes sometidos a CRS + HIPEC, incluyendo la administración de cisplatino en algunos pacientes, objetivó como un factor independiente de aumento de complicaciones, la administración de líquidos por encima

de 15,7 ml/Kg/h, los cuales tuvieron un porcentaje de complicaciones graves del 31,6%, aunque la incidencia de LRA global fue del 9%. Los autores no analizaron si hubo diferencias en la LRA en relación con la fluidoterapia recibida, ni con el quimioterápico recibido. Nuestros resultados han mostrado que un régimen de fluidoterapia inferior en ambos grupos, se asocia a una menor tasa de complicaciones graves; la mayor incidencia de LRA en nuestra serie puede atribuirse al uso exclusivo de cisplatino frente al empleo de quimioterapia con platino en torno al 27,8% en el mencionado estudio.

Hendrix et al²³⁴, estudiaron de forma retrospectiva en 169 pacientes sometidos a CRS + HIPEC el impacto de una fluidoterapia liberal contra una fluidoterapia restrictiva en las complicaciones postoperatorias y en la estancia hospitalaria. El grupo de fluidoterapia liberal recibió 14 ml/kg/h frente a 6,6 ml/kg/h en el grupo restrictivo. Los autores no observaron complicaciones renales, y los niveles máximos de Crs postoperatoria no difirieron significativamente, 0,82 frente a 0,89 mg/dl ($p = 0,42$). Los resultados fueron más favorables en el grupo restrictivo. Nuestro régimen de fluidoterapia fue inferior al grupo de fluidoterapia liberal tanto en el grupo NO I/C como en el grupo I/C. En este estudio no se refleja si se administró cisplatino, lo que es una limitación relevante para comparar sus hallazgos con los nuestros.

Sin embargo, Castellanos et al²³⁵ realizaron un análisis retrospectivo en 106 pacientes sometidos a CRS + HIPEC comparando una administración de 12,8 ml/kg/h frente a otra de 7,13 ml/kg/h. Observaron mayor número de complicaciones postoperatorias en la terapia restrictiva, sin diferencias significativas en la LRA postoperatoria que fue del 5,5% en el grupo liberal y del 14,7% en el grupo restrictivo. En esta serie los autores utilizaron paclitaxel en lugar de cisplatino en los pacientes con cáncer de ovario, lo que puede justificar una menor incidencia de LRA, en comparación con nuestros hallazgos.

Recientemente un estudio retrospectivo²³⁶ sobre 511 pacientes sometidos a CRS + HIPEC durante un amplio periodo de tiempo, desde 2004 hasta 2017 evaluó el impacto de la instauración de un protocolo de TGO en las complicaciones postoperatorias. El volumen infundido fue de 19,9 frente a 16,2 ml/kg/h ($p < 0,001$), antes y después de aplicar un estrategia de TGO. Los autores hallaron un aumento de la morbilidad postoperatoria en el grupo de TGO, aunque la estancia hospitalaria fue más corta. El

estudio no describe la frecuencia de LRA por lo que no tenemos datos para comparar con nuestros resultados.

Un metaanálisis reciente que analizó la estrategia de fluidoterapia perioperatoria en cirugía abdominal mayor y los resultados postoperatorios concluye que no existen diferencias entre ambas estrategias. Un subanálisis de los estudios mostró que la administración liberal de fluidos se asoció a un menor LRA en comparación con la restrictiva. Los autores reconocen que hay una gran variabilidad en las definiciones de fluidoterapia y del tipo de complicaciones en los estudios analizados²³⁷.

Nuestros datos muestran una media de administración de fluidos en ambos grupos más moderada (10,4ml/kg/h en el grupo NO I/C y 7,95 ml/kg/h en el grupo I/C) que los datos mostrados en otros estudios en el contexto de la HIPEC. La infusión perioperatoria de líquidos se redujo significativamente ($p=0,01$) en el grupo de I/C debido a la disminución de la administración de cristaloides. Este cambio se justifica por el largo periodo de tiempo (10 años) del estudio, lo que implica la implementación de cambios anestésicos como el manejo de la fluidoterapia, acorde a las nuevas evidencias científicas e incorporando una estrategia de TGO.

Debemos hacer una mención especial a la diuresis perioperatoria y durante la fase de HIPEC. Nuestro protocolo anestésico no se modificó durante este periodo y siguiendo las recomendaciones clásicas de los primeros estudios en CRS + HIPEC, el objetivo de la diuresis durante el periodo de aplicación de la HIPEC fue de alrededor 150 mL/15 min²³⁰. Otros autores proponen cifras de al menos 1 ml/kg/15 min. Para ello al igual que en los estudios previos nos basamos en la administración agresiva de fluidos y diuréticos durante la fase de HIPEC. Este objetivo de diuresis es compartido por algunos autores^{192, 228, 230, 238} aunque otros grupos proponen una diuresis en torno a 0,5-1 ml/kg/h, sin diferenciar si en el tiempo de la HIPEC se debe favorecer una mayor diuresis. Aún más, se propone que si el quimioterápico es cisplatino se debe promover una fluidoterapia más agresiva y un objetivo de diuresis mayor, sin embargo, otros autores no se pronuncian en esta línea de tratamiento^{235, 239, 240}.

En relación con la diuresis, Ángeles et al²⁴¹, evaluaron los factores de riesgo de desarrollo de LRA en 66 pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino que fue del 48%. La presencia de HTA y una menor diuresis intraoperatoria fueron factores de riesgo independientes de presentar LRA. En este estudio hubo diferencias significativas en la

administración de fluidos (12,61 vs. 16,42 ml/kg/h) y en la diuresis (2,8 vs. 5,8 ml/kg/h) en los pacientes con o sin LRA. Nuestros datos muestran una diuresis durante toda la cirugía en torno a 3 ml/kg/h, sin diferencias entre ambos grupos y en torno a 13ml/kg/h en el periodo de HIPEC. Es posible que haber mantenido una diuresis tan elevada en el periodo de mayor riesgo de toxicidad renal (HIPEC) justifique la menor incidencia de LRA mostrada en nuestro estudio, incluso en el grupo sin protección con I/C.

En esta línea, recientemente el grupo de Liesenfeld et al²⁴² analizaron los factores de riesgo de LRA en 63 pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino, en los que la estrategia de fluidoterapia fue restrictiva y en el que no se aplicaron rutinariamente medidas de protección renal ni pautas de hidratación. Observaron una incidencia de LRA del 66,1%, que los autores relacionaron con la extensión de la peritonectomía realizada como factor de riesgo independiente, y con un aporte de fluidos inferior en el grupo que desarrolló LRA. En dicho estudio no se muestra la diuresis intraoperatoria. Nosotros hemos observado una incidencia inferior de LRA, que puede relacionarse con un aporte de fluidos superior en ambos grupos. Así mismo un alto porcentaje de pacientes presentó una diuresis superior a 150 ml/ cada 15 min de duración de la HIPEC. Ambas estrategias pueden justificar nuestros resultados globales que se vieron aún más favorecidos con el uso de cilastatina en el grupo I/C.

La diuresis forzada mediante manitol o furosemida con una hidratación adecuada ha demostrado ser beneficiosa cuando se utilizan dosis elevadas de cisplatino¹⁸⁵. Estas estrategias tienen amplias implicaciones clínicas y representan los principios de las mejores prácticas para la prevención de la nefrotoxicidad inducida por el cisplatino. En nuestro estudio, el equipo anestésico de HIPEC aplicó esta medida de nefroprotección en todos los casos mediante la hidratación agresiva y la administración de furosemida durante la fase de HIPEC. En consecuencia, no hubo diferencias entre los dos grupos ni en la administración del diurético ni en el volumen total de diuresis a lo largo de la cirugía y durante el periodo de HIPEC que fue de $13,2 \pm 6,52$ vs. $13,05 \pm 6,49$ ml/kg/h en el grupo NO I/C y grupo I/C respectivamente.

El conjunto de los estudios relacionados con la fluidoterapia, la diuresis durante los procedimientos de CRS + HIPEC-cisplatino y la LRA, muestran una gran heterogeneidad suscitando el escepticismo en cuanto a la elección de la estrategia más apropiada. Sin embargo, a la vista de los estudios más recientes no puede recomendarse un estrategia

restrictiva, y nuestros hallazgos sugieren además un efecto positivo de la diuresis abundante durante la HIPEC en términos de protección renal.

Nuestro estudio ha considerado y evaluado la presencia de otros factores de riesgo implicados en la LRA específicos en la CRS + HIPEC-cisplatino como la edad, obesidad, el deterioro previo de la función renal, el elevado número de ciclos de quimioterapia preoperatorios con cisplatino, el intervalo corto entre la quimioterapia IV y la cirugía, la necesidad de transfusión perioperatoria y el tratamiento previo con fármacos ARAll y la HTA^{150, 192, 243, 244}.

Tuvimos una menor proporción de pacientes mayores de 65 años en el grupo NO I/C 12,4% vs. 25,3% en el grupo I/C, (p 0,025), sin embargo, el grupo I/C, presentó una menor proporción de pacientes ASA III. Nuestro grupo participó en un estudio que mostró buenos resultados en pacientes mayores de 75 años y buen estado funcional preoperatorio²⁴⁵, hecho que apoya nuestros hallazgos.

En nuestra serie, tanto la función renal como los factores de nefrotoxicidad preoperatorios fueron similares en ambos grupos, así como el uso previo de platinos como quimioterapia neoadyuvante, lo que fortalece la idea de la nefroprotección debida a la cilastatina.

La administración de hemoderivados fue inferior en el grupo I/C (p= 0,001), probablemente en relación a la optimización preoperatoria del paciente y una mayor restricción en los criterios transfusionales a lo largo de los años, así como a la menor duración del procedimiento y la mayor experiencia del equipo en el segundo periodo. La mayor administración de hemoderivados pudo ser un factor favorecedor de LRA. Sin embargo, la trasfusión de hemoderivados como factor de riesgo de LRA, no se muestra de forma consistente en los estudios en CRS-HIPEC^{140, 240}.

En el contexto de la complejidad de la CRS + HIPEC, es importante en la estrategia de manejo hemodinámico, no solo la fluidoterapia sino el soporte hemodinámico mediante agentes vasoactivos. En nuestra serie, se realizó monitorización avanzada en ambos grupos, lo que permitió realizar una TGO. El curso hemodinámico fue similar incluyendo la vasodilatación típica, taquicardia y aumento del gasto cardíaco en la fase de la HIPEC coincidente con otros autores^{237, 246}.

Los pacientes del grupo NO I/C recibieron menos soporte vasoactivo con noradrenalina, (18,2%) que el grupo I/C (28,9%) sin significación estadística (p= 0,09)

durante la cirugía, sin embargo, en el periodo postoperatorio si fue significativo 8% vs, 18% ($p= 0,045$). A pesar de la diferencia en su administración, el mayor aporte de fármacos vasoactivos no conllevó un aumento concomitante de la LRA en el grupo I/C. Estos hallazgos también han sido mostrados por otros autores¹³¹. En este sentido, aunque existe controversia en relación a los efectos vasoconstrictores renales de la noradrenalina, en un contexto hemodinámico de vasodilatación a pesar de una adecuada resucitación con fluidos, la administración de noradrenalina se considera segura en relación a la LRA²⁴⁷.

LIMITACIONES

Nuestro estudio está sujeto a una serie de limitaciones,

Además de las limitaciones que conllevan los estudios observacionales, el presente trabajo se ha llevado a cabo durante un periodo extenso de 10 años (cinco para la parte retrospectiva y otros cinco para la prospectiva). Así, los resultados podrían haberse visto afectados por los cambios en los protocolos anestésicos y quirúrgicos durante este tiempo.

Otra limitación se debe a la ausencia de una formulación comercial de cilastatina que nos obligó a utilizar las dosis de I/C establecidas en la política de profilaxis antibiótica de nuestro centro. Estudios previos realizados en nuestra institución, sobre la nefroprotección con cilastatina y la finalización con éxito de un ensayo clínico de fase I hacen que la comercialización del fármaco sea una posibilidad real, siempre que se pueda demostrar su eficacia clínica²¹⁰.

CONCLUSIONES

En la presente investigación, hemos analizado el efecto nefroprotector de la cilastatina (componente del I/C) sobre los parámetros de función renal de pacientes sometidos a CRS+HIPEC-cisplatino. Con nuestra metodología de estudio hemos obtenido unos resultados que podemos elevar a conclusiones y que pasamos a enumerar.

PRIMERA

La cilastatina (componente del I/C) ha disminuido la nefrotoxicidad demostrado en los parámetros de función renal, en pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino.

SEGUNDA

La nefroprotección con cilastatina (componente del I/C) ha disminuido el tiempo de recuperación de los parámetros de función renal de los pacientes sometidos a CRS+HIPEC-cisplatino con LRA.

TERCERA

La nefroprotección con cilastatina (componente del I/C) no ha influido en la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en términos de complicaciones postoperatorias.

CUARTA

La nefroprotección con cilastatina (componente del I/C) ha mejorado la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino disminuyendo la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

QUINTA

La nefroprotección con cilastatina (componente del I/C) ha tenido un impacto sobre la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino disminuyendo la estancia hospitalaria.

SEXTA

La nefroprotección con cilastatina (componente del I/C) no ha influido sobre la seguridad de los pacientes sometidos a CRS + HIPEC-cisplatino en términos de mortalidad.

ANEXOS

1. Autorización del comité ético



Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Comunidad de Madrid



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. Fernando Díaz Otero, Secretario del **COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO GREGORIO MARAÑÓN

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio observacional EPA-OD:

Código NEFROHIPEC 016

TÍTULO: "Estudio ambispectivo para evaluar la nefrotoxicidad asociada a la quimioterapia hipérmica intraoperatoria en pacientes con carcinomatosis peritoneal"

Protocolo versión 2ª, Fecha: 7/07/2016. **Hoja de Información al paciente y Consentimiento Informado** sin versionar.

Promotor: Servicio de Anestesiología y Reanimación HGUGM y Servicio de Cirugía General III.

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Este CEIC actuando como comité evaluador, emite dictamen favorable y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. María Iluminada Canal Alonso / Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Y HACE CONSTAR QUE:

1º En la reunión celebrada el día **12 de septiembre de 2016, acta 15/2016** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.

2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 1090/2015 y Decreto 39/94 de la Comunidad de Madrid- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

3º El CEIC, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)

4º La composición actual del CEIC es la siguiente:

- D. FELIPE ATIENZA FERNÁNDEZ (Cardiología - Presidente)
- D. ANDRÉS JESÚS MUÑOZ MARTÍN (Oncología Médica - Vicepresidente)
- D. FERNANDO DÍAZ OTERO (Neurología - Secretario)
- D. JUAN ANTONIO ANDUEZA LILLO (Medicina Interna)
- Dª. MARÍA LUISA BAEZA OCHOA DE OCÁRIZ (Alergología)
- Dª. DOROTEA BLANCO BRAVO (Pediatría)
- Dª MARÍA DEL CARMEN DE LA CRUZ ARGUEDAS (Unidad de Apoyo a la Investigación)
- D. RAFAEL CARRIÓN GALINDO (Oncología Médica)
- D. CARLOS MANUEL GONZÁLEZ FERNÁNDEZ (Reumatología)
- D. VICENTE DE LAS PEÑAS GIL (Psicología Clínica)
- D. EDUARDO FERNÁNDEZ-CRUZ PÉREZ (Inmunología)
- Dª. PATRICIA FONT LÓPEZ (Hematología y Hemoterapia)
- Dª. MARÍA DEL CARMEN HERAS ESCOBAR (Enfermería)
- D. LEONOR MARÍA LAREDO VELASCO (Farmacología Clínica)
- D. LUIS ANDRÉS LÓPEZ FERNÁNDEZ (Biología)
- D. ANTONIO MUIÑO MIGUEZ (Medicina Interna)
- Dª. ANA MUR MUR (Farmacia Hospitalaria)
- Dª. MARÍA BEGOÑA QUINTANA VILLAMANDOS (Anestesiología y Reanimación)
- D. DIEGO RINCÓN RODRÍGUEZ (Aparato Digestivo)
- D. JOSÉ MIGUEL RIVAS BUENO (Licenciado en Derecho)

Lo que firmo en Madrid, a 14 de septiembre de 2016

Fdo.: Dr. Fernando Díaz Otero

145/16

C/ Dr. Esquerdo 46, Pabellón de Gobierno, Primera Planta, 28007 Madrid
ceic.hgugm@salud.madrid.org Tlf. 91 586 7007. Tlf de apoyo 91 426 9378



Article

Effect of Cilastatin on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy

Matilde Zaballos^{1,2,†}, Mercedes Power^{1,†}, María Iluminada Canal-Alonso^{1,2,†},
María Ángeles González-Nicolás^{3,4}, Wenceslao Vasquez-Jimenez⁵, Pablo Lozano-Lominchar⁵,
Pilar Cabrerizo-Torrente¹, Natividad Palencia-García⁵, Susana Gago-Quiroga¹, María Dolores Ginel-Feito¹,
Consuelo Jiménez¹, Alberto Lázaro^{3,6,†} and Luis González-Bayón^{5,7,*,†}

¹ Department of Anesthesiology and Reanimation, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 28040 Madrid, Spain; mati@plagaro.net (M.Z.); powerrestebar@gmail.com (M.P.); marilucanal@gmail.com (M.I.C.-A.); cabrerizopilar@gmail.com (P.C.-T.); s.gago.q@gmail.com (S.G.-Q.); dginel@yahoo.es (M.D.G.-E.); consuelojd@gmail.com (C.J.)

² Department of Legal Medicine, Psychiatry and Pathology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

³ Renal Physiopathology Laboratory, Department of Nephrology, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 28040 Madrid, Spain; nengaco@yahoo.es (M.Á.G.-N.); alberlaz@ucm.es (A.L.)

⁴ Department of Medicine, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

⁵ Peritoneal and Retroperitoneal Unit, Department of Surgery, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, 28040 Madrid, Spain; tumal100@icloud.com (W.V.-J.); lozanoe57@hotmail.com (P.L.-L.); npalenciagarcia@gmail.com (N.P.-G.)

⁶ Department of Physiology, School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

⁷ Department of Surgery School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid, 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: lgbayon@salud.madrid.org; Tel: +34-630-612-308

† Those authors contributed equally to this manuscript.



Citation: Zaballos, M.; Power, M.; Canal-Alonso, M.I.; González-Nicolás, M.A.; Vasquez-Jimenez, W.; Lozano-Lominchar, P.; Cabrerizo-Torrente, P.; Palencia-García, N.; Gago-Quiroga, S.; Ginel-Feito, M.D.; et al. Effect of Cilastatin on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Int. J. Mol. Sci.* **2021**, *22*, 1239. <https://doi.org/10.3390/ijms22031239>

Academic Editor: Nicola Mangiotta

Received: 16 December 2020

Accepted: 22 January 2021

Published: 27 January 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Cisplatin is one of the most widely used chemotherapeutic agents in oncology, although its nephrotoxicity limits application and dosage. We present the results of a clinical study on prophylaxis of cisplatin-induced nephrotoxicity in patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy (HIPEC-cisplatin). Prophylaxis was with imipenem/ cilastatin. Cilastatin is a selective inhibitor of renal dehydropeptidase I in the proximal renal tubule cells that can reduce the nephrotoxicity of cisplatin. Unfortunately, cilastatin is not currently marketed alone, and can only be administered in combination with imipenem. The study has a retrospective part that serves as a control ($n = 99$ patients receiving standard surgical prophylaxis) and a prospective part with imipenem/ cilastatin prophylaxis corresponding to the study group ($n = 85$ patients). In both groups, we collected specific data on preoperative risk factors of renal damage, fluid management, hemodynamic control, and urine volume during surgery (including the hyperthermic chemotherapy perfusion), as well as data on hemodynamic and renal function during the first seven days after surgery. The main finding of the study is that cilastatin may exert a nephroprotective effect in patients with peritoneal carcinomatosis undergoing cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal cisplatin perfusion. Creatinine values remained lower than in the control group (ANOVA test, $p = 0.037$). This translates into easier management of these patients in the postoperative period, with significantly shorter intensive care unit (ICU) and hospital stay.

Keywords: cisplatin; imipenem/cilastatin; cilastatin; HIPEC; nephrotoxicity; nephroprotection

1. Introduction

Peritoneal carcinomatosis is the growth of a tumor in the peritoneal surface, the inner surface of the abdomen. The tumor often arises from the epithelium of digestive or

3. Documentación de la beca concedida para realización de ensayo clínico



INFORME DE EVALUACIÓN:

EXPEDIENTE: IC125/00111
 INVESTIGADOR PRINCIPAL: LAZARO FERNANDEZ, ALBERTO
 CENTRO DE REALIZACIÓN: INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA GREGORIO MARAÑÓN (ISGM)
 TÍTULO: Ensayo clínico de nefroprotección con cilastatina en cirugía de litotriacción con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hiperfémica con cisplatino

a) Valoración del equipo de investigación (0-35):	31,00
b) Valoración del proyecto (0-85):	54,00
Puntuación TOTAL:	85,00

Grupo multidisciplinar consolidado con líneas consolidadas en relación con la temática. Varias patentes y buenos resultados previos. Notable interés internacional. Diseño adecuado pretende corroborar una hipótesis ya presentada por los autores, con altas probabilidades confirmatorias lo cual, junto con una infraestructura adecuada tal como se justifica en la propuesta, asegura su viabilidad. Buena adecuación a los objetivos de la convocatoria, con participación de un centro con plataformas de ensayos clínicos. En general, propuesta innovadora viable y con cierto impacto en su campo. Se recomienda incluir en el plan de difusión a la población general y grupos afectados.

Este proyecto es susceptible de evaluación científica a los nueve meses del inicio del periodo de ejecución.

DATOS GENERALES

INVESTIGADOR PRINCIPAL: LAZARO FERNANDEZ, ALBERTO
 CENTRO SOLICITANTE: FUNDACION INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN
 CENTRO DE REALIZACIÓN: INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA GREGORIO MARAÑÓN (ISGM)
 TÍTULO: Ensayo clínico de nefroprotección con cilastatina en cirugía de litotriacción con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hiperfémica con cisplatino

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

Ayuda susceptible de ser cofinanciada por el FEDER

ESTADO DE RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN: **CONCEDIDO**

PRESUPUESTO CONCEDIDO PROVISIONAL		
	1ª ANUALIDAD	TOTAL
PERSONAL	585.818,00	585.818,00
PERSONAL	87.080,00	87.080,00
VIKES	3.000,00	3.000,00
SUBTOTALES	675.900,00	675.900,00
Costes incl. 10,00%	64.561,80	64.561,80
TOTALES	740.461,80	740.461,80

PERSONAL PROVISIONAL CONCEDIDO CON CARGO AL PROYECTO

Personal con Cargo	Cantidad Provisional
Doctor	6
Maestro	1
Grado	6
Técnico Superior	6
Licenciados	6

EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

Nombre	Apellido 1	Apellido 2	Tipo
ALBERTO	LAZARO	FERNANDEZ	IP
ISABEL PATROCINIO	RODRIGUEZ	BENTUZ	Colaborador
IRATILE	ZABALLOS	GARCIA	Colaborador
Mª LUISA	CANAL	ALONSO	Colaborador
LUIS	GONZALEZ	BAYON	COPI
WENCESLAD	VASQUEZ	JIMENEZ	Colaborador
PABLO	LOZANO	LOMBRICH	Colaborador
PILAR	CABRERO	TORRONTE	Colaborador
SUSANA	GAGO	QUIROGA	Colaborador
ANTONIO	PEREZ	GARCIA	Colaborador
MERCEDES	POWER	ESTEBAN	Colaborador

RESOLUCIÓN PROVISIONAL DE CONCESIÓN

Visto el informe emitido por la Comisión de Selección, conforme a lo establecido en el art. 9 de la Resolución de la Dirección del Instituto de Salud Carlos III, S.A., de 23 de diciembre de 2020 (Extracto publicado en el BOE 30/12/2020 - código BORS 540895), por lo que se aprueba la convocatoria correspondiente al año 2021 mediante tramitación anticipada de concesión de subvenciones de la Acción Estratégica en Salud 2017-2020, en su reunión de 30 de junio de 2021, y, de acuerdo con las disponibilidades presupuestarias, se propone la financiación de la ayuda solicitada para la realización de su proyecto en los términos económicos indicados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mohamed F, Cecil T, Moran B, Sugarbaker P. A new standard of care for the management of peritoneal surface malignancy. *Curr Oncol.* 2011 Apr;18(2):e84-96. doi: 10.3747/co.v18i2.663. PMID: 21505593; PMCID: PMC3070715
2. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989 Jan 15;63(2):364-7. doi: 10.1002/1097-0142(19890115)63:2<364::aid-cncr2820630228>3.0.co;2-v. PMID: 2910444.
3. Sampson JA. Implantation Peritoneal Carcinomatosis of Ovarian Origin. *Am J Pathol.* 1931 Sep;7(5):423-444.39. PMID: 19969977; PMCID: PMC2062808.
4. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 8th edition. Springer 2017
5. González González D. Carcinomatosis peritoneal. *Clin Quir Fac Med UdelaR.* 2019.
6. Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin Oncol.* 1989 Aug;16(4 Suppl 6):83-97. PMID: 2669141.
7. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer.* 2014 Feb 1;134(3):622-8. doi: 10.1002/ijc.28373. Epub 2013 Aug 5. PMID: 23832847.
8. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000 Jan 15;88(2):358-63. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cncr16>3.0.co;2-o. PMID: 10640968.
9. https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
10. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30. doi: 10.3322/canjclin.55.1.10. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2005 Jul-Aug;55(4):259. PMID: 15661684.

11. Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *J Surg Oncol*. 1983 Feb;22(2):95-9. doi: 10.1002/jso.2930220208. PMID: 6823134.
12. Tong D, Russell AH, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE, et al. Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:357-60.
13. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE, Luk KH. Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983 Mar;9(3):361-5. doi: 10.1016/0360-3016(83)90297-3. PMID: 6841189.
14. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of colon cancer: patterns of failure and survival. *J Clin Oncol*. 1988 Jan;6(1):106-18. doi: 10.1200/JCO.1988.6.1.106. PMID: 2826711.
15. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991 Aug;34(8):723-7. doi: 10.1007/BF02050360. PMID: 1855433.
16. Okajima K, Yamada S. [Surgical treatment of far-advanced gastric cancer]. *Gan No Rinsho*. 1986 Aug;32(10):1203-9. Japanese. PMID: 2431172.
17. 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 Feb;58(2):96-107. doi: 10.1159/000012086. PMID: 10705236.
18. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg*. 1990 Apr;77(4):436-9. doi: 10.1002/bjs.1800770425. PMID: 2340396.
19. Bolmers MDM, de Jonge J, van Rossem CC, van Geloven AAW, Bemelman WA; Snapshot Appendicitis Collaborative Study group. Appendicular neoplasms and consequences in patients undergoing surgery for suspected acute appendicitis. *Int J Colorectal Dis*. 2020 Nov;35(11):2065-2071. doi: 10.1007/s00384-020-03673-0. Epub 2020 Jul 8. PMID: 32638091; PMCID: PMC7541364.

20. Shaib WL, Goodman M, Chen Z, Kim S, Brutcher E, Bekaii-Saab T, El-Rayes BF. Incidence and Survival of Appendiceal Mucinous Neoplasms: A SEER Analysis. *Am J Clin Oncol*. 2017 Dec;40(6):569-573. doi: 10.1097/COC.0000000000000210. PMID: 26270447.
21. Baron MA. Structure of the intestinal peritoneum in man. *Am J Anat*. 1941;69:439-97.
22. Pingpank, James F. Diagnosis and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. Chapter 57. [aut. libro] Hellman and Rosenberg's De Vita. *CANCER, Principles and Practice of Oncology*. 8th Edition. Philadelphia. USA. : Lippincott. Williams and Wilkins, 2008, págs. 2389-2399.
23. Dobbie JW. Utrastructure and pathology of the peritoneum in peritoneal dialysis. En: Gokal R, Nolph K, editores. *Textbook of peritoneal dialysis*. Dordrecht: Kluwer Academic; 1994. p. 17-45
24. Barrasa A, Van de Speeten K, Anthony Stuart O, Hendrick Sugarbaker P, Zappa L. Bases farmacológicas de la quimioterapia perioperatoria en la carcinomatosis peritoneal [Rationale for perioperative chemotherapy treatment in peritoneal carcinomatosis]. *Cir Esp*. 2009 Jan;85(1):3-13. Spanish. doi: 10.1016/S0009-739X(09)70080-6. PMID: 19239931.
25. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2007 Feb 1;95(2):93-6. doi: 10.1002/jso.20676. PMID: 17262739.
26. Oosterling SJ, van der Bij GJ, van Egmond M, van der Sijp JR. Surgical trauma and peritoneal recurrence of colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Feb;31(1):29-37. doi: 10.1016/j.ejso.2004.10.005. PMID: 15642423.
27. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000 Oct;87(10):1414-8. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01553.x. PMID: 11044169.
28. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev*. 2003 Dec;22(4):465-72. doi: 10.1023/a:1023791229361. PMID: 12884919.
29. Averbach AM, Jacquet P, Sugarbaker PH. Surgical technique and colorectal cancer: impaction on local recurrence and survival. *Tumori*. 1995 May-Jun;81(3 Suppl):65-71. PMID: 7571057.

30. Eggermont AM, Steller EP, Sugarbaker PH. Laparotomy enhances intraperitoneal tumor growth and abrogates the antitumor effects of interleukin-2 and lymphokine-activated killer cells. *Surgery*. 1987 Jul;102(1):71-8. PMID: 3495896.
31. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Recent Results Cancer Res*. 2007;169:11-23.
32. Gómez-Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarria I, Magrachs L, Martínez de Lecea C, Gil A, Valdovinos M, Larrabide I, Ruiz de Alegría N, Fernández JL, Cachorro I, Contreras Mdel C, Castañeda J, Uriarte A, Boado MV, Urturi JA, Ulibarrena MA. Bases y fundamentos del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal. Revisión actual y puesta al día [Principles of the treatment of peritoneal carcinomatosis due to colorectal cancer. Current review and update]. *Cir Esp*. 2005 Jan;77(1):6-17. Spanish. doi: 10.1016/s0009-739x(05)70796-x. PMID: 16420876.
33. Villaverde R, Calvo A, Soto M. Protocolo de manejo de la carcinomatosis peritoneal. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2017;12(32):1941-1944. <https://doi.org/10.1016/j.med.2017.04.016>
34. 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 Jun;31(5):540-3. doi: 10.1016/j.ejso.2005.01.009. PMID: 15922890.
35. Targarona EM, Martínez J, Nadal A, Balagué C, Cardesa A, Pascual S, Trias M. Cancer dissemination during laparoscopic surgery: tubes, gas, and cells. *World J Surg*. 1998 Jan;22(1):55-60; discussion 60-1. doi: 10.1007/s002689900349. PMID: 9465762.
36. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res*. 1996;82:359-74. doi: 10.1007/978-1-4613-1247-5_23. PMID: 8849962.
37. Tentes AA, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, Avgidou K. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2003 Feb;29(1):69-73. doi: 10.1053/ejso.2002.1380. PMID: 12559080.
38. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):29-42. doi: 10.1097/00000658-199501000-00004. PMID: 7826158; PMCID: PMC1234492.

39. Pinto A, Goéré D. Tratamiento quirúrgico de la carcinomatosis peritoneal con fines curativos. *EMC - Técnicas quirúrgicas - Aparato digestivo*. 2021; 37:3. Doi : 10.1016/S1282-9129(21)45394-8
40. Sun, Luanbiao & Li, Chenguang & Gao, Shuohui. (2023). Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: A review. *Frontiers in Surgery*. 9. 1015884. 10.3389/fsurg.2022.1015884.
41. Folprecht G, Köhne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Cancer Treat Res*. 2007;134:425-40. doi: 10.1007/978-0-387-48993-3_28. PMID: 17633071.
42. Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1999;43 Suppl:S15-25. doi: 10.1007/s002800051093. PMID: 10357554.
43. Elias D, Laurent S, Antoun S, Duvillard P, Ducreux M, Pocard M, Lasser P. Pseudomyxomes péritonéaux traités par exérèse complète et chimiothérapie intrapéritonéale immédiate [Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2003 Apr;27(4):407-12. French. PMID: 12759682.
44. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3284-92. doi: 10.1200/JCO.2004.10.012. PMID: 15310771.
45. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg*. 2004 Mar;91(3):304-11. doi: 10.1002/bjs.4393. PMID: 14991630.
46. Bao P, Bartlett D. Surgical techniques in visceral resection and peritonectomy procedures. *Cancer J*. 2009 May-Jun;15(3):204-11. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181a9c6f0. PMID: 19556906.

47. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1978 Jan;62(1):1-11. PMID: 626987.
48. Elias D, Detroz B, Debaene B, Damia E, Leclercq B, Rougier P, Lasser P. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology.* 1994 Jun;41(3):207-13. PMID: 7959539.
49. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980 Feb;40(2):256-60. PMID: 6766084.
50. Vásquez W. Tratamiento regional de la Enfermedad peritoneal maligna mediante citoreduccion, Quimioterapia intraperitoneal y Perioperatoria: Análisis de supervivencia y Factores pronósticos. Universidad Complutense de Madrid. Madrid: 2010
51. Speyer JL, Myers CE. The use of peritoneal dialysis for delivery of chemotherapy to intraperitoneal malignancies. *Recent Results Cancer Res.* 1980;74:264-9. doi: 10.1007/978-3-642-81488-4_31. PMID: 7444143.
52. Koga S, Shimizu N, Maeta M, Hamazoe R, Izumi A. [Application of heat combined with antineoplastic agent administration in the treatment of cancer (with special reference to malignancy of the digestive system)]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1983 Feb;10(2 Pt 2):358-65. Japanese. PMID: 6410997.
53. Farré J, Bretcha P, Martín ML, Sureda M, Brugarolas A. Carcinomatosis peritoneal. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia. *Oncología,* 2004; 27 (4):262-266
54. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El OA, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol.* 2002 Feb;13(2):267-72. doi: 10.1093/annonc/mdf019. PMID: 11886004.
55. Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006 May;57(5):703-8. doi: 10.1007/s00280-005-0074-8. Epub 2005 Aug 11. PMID: 16096789.

56. Hahn GM, Braun J, Har-Kedar I. Thermochemotherapy: synergism between hyperthermia (42-43 degrees) and adriamycin (of bleomycin) in mammalian cell inactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1975 Mar;72(3):937-40. doi: 10.1073/pnas.72.3.937. PMID: 48253; PMCID: PMC432437.
57. Kusumoto T, Holden SA, Ara G, Teicher BA. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatments and synergy in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia*. 1995 Jul-Aug;11(4):575-86. doi: 10.3109/02656739509022491. PMID: 7594810.
58. Barlogie B, Corry PM, Drewinko B. In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammineplatinum(II) and mitomycin C. *Cancer Res*. 1980 Apr;40(4):1165-8. PMID: 7188883.
59. Urano M, Ling CC. Thermal enhancement of melphalan and oxaliplatin cytotoxicity in vitro. *Int J Hyperthermia*. 2002 Jul-Aug;18(4):307-15. doi: 10.1080/02656730210123534. PMID: 12079586.
60. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol*. 2003 May;10(4):463-8. doi: 10.1245/aso.2003.08.006. PMID: 12734097.
61. Benoit L, Duvillard C, Rat P, Chauffert B. Effets de la température intra-abdominale sur la diffusion tissulaire et tumorale du cisplatine intrapéritonéal dans un modèle de carcinose péritonéale chez le rat [The effect of intra-abdominal temperature on the tissue and tumor diffusion of intraperitoneal cisplatin in a model of peritoneal carcinomatosis in rats]. *Chirurgie*. 1999 Sep;124(4):375-9. French. doi: 10.1016/s0001-4001(00)80009-4. PMID: 10546390.
62. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res*. 1984 Feb;44(2):605-12. PMID: 6692365.
63. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res*. 1984 May;44(5):1840-2. PMID: 6424932.
64. Sugarbaker PH, Yu W, Yonemura Y, et al. Gastrectomy, peritonectomy, and perioperative intraperitoneal chemotherapy: The evolution of treatment strategies for advanced gastric cancer. *Semin Surg Oncol* 2003;21:233-48

65. Manterola, C. Rol de la cirugía citoreductora y quimioterapia hipertérmica en el tratamiento de la Carcinomatosis peritoneal. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(1):759-766, 2016.
66. Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, Beltramo JL, Drogoul C, Simonet M, Benoit L, Rat P, Chauffert B. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 2006 Jul;244(1):106-12. doi: 10.1097/01.sla.0000218089.61635.5f. PMID: 16794395; PMCID: PMC1570583.
67. Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martin M. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009. (b)
68. Elias D, El Otmany A, Bonnay M, Paci A, Ducreux M, Antoun S, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology.* 2002; 63:346-52
69. Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. *Am J Med Sci.* 1988 May;295(5):453-8. doi: 10.1097/00000441-198805000-00007. PMID: 3287918.
70. Shimizu T, Maeta M, Koga S. Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat. *Br J Surg.* 1991 Jan;78(1):57-9. doi: 10.1002/bjs.1800780119. PMID: 1998866.
71. Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Aug;32(6):682-5. doi: 10.1016/j.ejso.2006.03.014. Epub 2006 Apr 21. PMID: 16631341.
72. Fachiano 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;34:154-8.

73. Katz MH, Barone RM. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):673-88. doi: 10.1016/s1055-3207(03)00034-6. PMID: 14567024.
74. Chauffert B, Favoulet P, Polycarpe E, Duvillard C, Beltramo JL, Bichat F, Rat P, Genne P, Benoit L. Rationale supporting the use of vasoconstrictors for intraperitoneal chemotherapy with platinum derivatives. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003 Jul;12(3):835-48. doi: 10.1016/s1055-3207(03)00036-x. PMID: 14567035.
75. Ensminger WD, Gyves JW. Regional chemotherapy of neoplastic diseases. *Pharmacol Ther*. 1983;21(2):277-93. doi: 10.1016/0163-7258(83)90077-3. PMID: 6353444.
76. Favoulet P, Magnin G, Guillard JC, Beltramo JL, Osmak L, Benoit L, Rat P, Douvier S, Duvillard C, Chauffert B. Pre-clinical study of the epinephrine-cisplatin association for the treatment of intraperitoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2001 Feb;27(1):59-64. doi: 10.1053/ejso.2000.1028. PMID: 11237494.
77. Molucon-Chabrot C, Isambert N, Benoit L, Zanetta S, Fraisse J, Guillard JC, Royer B, Monin-Baroille P, Flesch M, Fargeot P, Coudert B, Mayer F, Fumoleau P, Chauffert B. Feasibility of using intraperitoneal epinephrine and cisplatin in patients with advanced peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Drugs*. 2006 Nov;17(10):1211-7. doi: 10.1097/01.cad.0000236309.66080.3b. PMID: 17075321.
78. Lindnér P, Heath D, Howell S, Naredi P, Hafström L. Vasopressin modulation of peritoneal, lymphatic, and plasma drug exposure following intraperitoneal administration. *Clin Cancer Res*. 1996 Feb;2(2):311-7. PMID: 9816174.
79. 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. PMID: 11341599.
80. Guerbet M, Goullé JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol*. 2007 Jun;33(5):623-6. doi: 10.1016/j.ejso.2007.02.027. Epub 2007 Apr 3. PMID: 17408909.
81. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002 Mar;9(2):186-91. doi: 10.1007/BF02557372. PMID: 11888877.

82. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, Meyer T, Korinth G, Angerer J, Drexler H. Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Dec;32(10):1222-5. doi: 10.1016/j.ejso.2006.05.011. Epub 2006 Jun 19. PMID: 16784832.
83. Harder HC, Rosenberg B. Inhibitory effects of anti-tumor platinum compounds on DNA, RNA and protein syntheses in mammalian cells in vitro. *Int J Cancer*. 1970 Sep 15;6(2):207-16. doi: 10.1002/ijc.2910060207. PMID: 5479434.
84. Boulikas T, Vougiouka M. Cisplatin and platinum drugs at the molecular level. (Review). *Oncol Rep*. 2003 Nov-Dec;10(6):1663-82. PMID: 14534679.
85. Roberts JJ, Pascoe JM. Cross-linking of complementary strands of DNA in mammalian cells by antitumour platinum compounds. *Nature*. 1972 Feb 4;235(5336):282-4. doi: 10.1038/235282a0. PMID: 4551181.
86. Zwelling LA, Anderson T, Kohn KW. DNA-protein and DNA interstrand cross-linking by cis- and trans-platinum(II) diamminedichloride in L1210 mouse leukemia cells and relation to cytotoxicity. *Cancer Res*. 1979 Feb;39(2 Pt 1):365-9. PMID: 570092.
87. Galea AM, Murray V. The interaction of cisplatin and analogues with DNA in reconstituted chromatin. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Dec 12;1579(2-3):142-52. doi: 10.1016/s0167-4781(02)00535-3. PMID: 12427549.
88. Cheng, Yali, et al. "The Molecular Basis and Therapeutic Aspects of Cisplatin Resistance in Oral Squamous Cell Carcinoma." *Frontiers in Oncology*, vol. 11, Oct. 2021, p. 761379. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.761379>
89. Browning, Richard J., et al. "Drug Delivery Strategies for Platinum-Based Chemotherapy." *ACS Nano*, vol. 11, no. 9, Sept. 2017, pp. 8560–78. DOI.org (Crossref), <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b04092>
90. Ficha técnica de Cisplatino Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo.
91. Takemoto M, Kuroda M, Urano M, Nishimura Y, Kawasaki S, Kato H, Okumura Y, Akaki S, Kanazawa S, Asami J, Joja I, Hiraki Y. The effect of various chemotherapeutic agents given with mild hyperthermia on different types of tumours. *Int J Hyperthermia*. 2003 Mar-Apr;19(2):193-203. doi: 10.1080/0265673021000035235. PMID: 12623641.

92. Ramón-López A, Escudero-Ortiz V, Carbonell V, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Farmacocinética poblacional de cisplatino aplicada a la personalización de su dosificación en pacientes oncológicos [Population pharmacokinetics applied to optimising cisplatin doses in cancer patients]. *Farm Hosp*. 2012 Sep-Oct;36(5):392-402. Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2011.08.004. Epub 2012 Mar 7. PMID: 22402361.
93. Hanada K, Nishijima K, Ogata H, Atagi S, Kawahara M. Population pharmacokinetic analysis of cisplatin and its metabolites in cancer patients: possible misinterpretation of covariates for pharmacokinetic parameters calculated from the concentrations of unchanged cisplatin, ultrafiltered platinum and total platinum. *Jpn J Clin Oncol*. 2001 May;31(5):179-84. doi: 10.1093/jjco/hye040. PMID: 11450990.
94. Urien S, Lokiec F. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2004 Jun;57(6):756-63. doi: 10.1111/j.1365-2125.2004.02082.x. PMID: 15151521; PMCID: PMC1884526.
95. Safirstein R, Miller P, Guttenplan JB. Uptake and metabolism of cisplatin by rat kidney. *Kidney Int*. 1984 May;25(5):753-8. doi: 10.1038/ki.1984.86. PMID: 6540826
96. Salas S, Mercier C, Ciccolini J, Pourroy B, Fanciullino R, Tranchand B, Monjanel-Mouterde S, Baciuchka-Palmaro M, Dupuis C, Yang C, Balti M, Lacarelle B, Duffaud F, Durand A, Favre R. Therapeutic drug monitoring for dose individualization of Cisplatin in testicular cancer patients based upon total platinum measurement in plasma. *Ther Drug Monit*. 2006 Aug;28(4):532-9. doi: 10.1097/00007691-200608000-00008. PMID: 16885721.
97. Launay-Vacher V, Rey JB, Isnard-Bagnis C, Deray G, Daouphars M; European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. Prevention of cisplatin nephrotoxicity: state of the art and recommendations from the European Society of Clinical Pharmacy Special Interest Group on Cancer Care. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2008 May;61(6):903-9. doi: 10.1007/s00280-008-0711-0. Epub 2008 Mar 4. PMID: 18317762.
98. Gelever T, Messerschmidt J, Meinardi MT, Alt F, Gietema JA, Franke JP, Sleijfer DT, Uges DR. Adsorptive voltametry to determine platinum levels in plasma from testicular cancer patients treated with cisplatin. *Ther Drug Monit*. 2001 Apr;23(2):169-73. doi: 10.1097/00007691-200104000-00013. PMID: 11294519.

99. Gerl A, Schierl R. Urinary excretion of platinum in chemotherapy-treated long-term survivors of testicular cancer. *Acta Oncol.* 2000;39(4):519-22. doi: 10.1080/028418600750013447. PMID: 11041115.
100. Hohnloser JH, Schierl R, Hasford B, Emmerich B. Cisplatin based chemotherapy in testicular cancer patients: long term platinum excretion and clinical effects. *Eur J Med Res.* 1996 Sep 20;1(11):509-14. PMID: 9438151.
101. Stewart DJ, Benjamin RS, Luna M, Feun L, Caprioli R, Seifert W, Loo TL. Human tissue distribution of platinum after cis-diamminedichloroplatinum. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1982 Dec;10(1):51-4. doi: 10.1007/BF00257239. PMID: 6891626.
102. Ansaloni L, Coccolini F, Morosi L, Ballerini A, Ceresoli M, Grosso G, Bertoli P, Busci LM, Lotti M, Cambria F, Pisano M, Rossetti D, Frigerio L, D'Incalci M, Zucchetti M. Pharmacokinetics of concomitant cisplatin and paclitaxel administered by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer.* 2015 Jan 20;112(2):306-12. doi: 10.1038/bjc.2014.602. Epub 2014 Dec 2. PMID: 25461804; PMCID: PMC4453456.
103. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010 Feb 15;2(2):68-75. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.68. PMID: 21160924; PMCID: PMC2999165.
104. Zivanovic O, Abramian A, Kullmann M, Fuhrmann C, Coch C, Hoeller T, Ruehs H, Keyver-Paik MD, Rudlowski C, Weber S, Kiefer N, Poelcher ML, Thiesler T, Rostamzadeh B, Mallmann M, Schaefer N, Permantier M, Latten S, Kalff J, Thomale J, Jaehde U, Kuhn WC. HIPEC ROC I: a phase I study of cisplatin administered as hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemoperfusion followed by postoperative intravenous platinum-based chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer.* 2015 Feb 1;136(3):699-708. doi: 10.1002/ijc.29011. Epub 2014 Jun 17. PMID: 24895230.
105. Cashin PH, Ehrsson H, Wallin I, Nygren P, Mahteme H. Pharmacokinetics of cisplatin during hyperthermic intraperitoneal treatment of peritoneal

- carcinomatosis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Mar;69(3):533-40. doi: 10.1007/s00228-012-1405-4. Epub 2012 Sep 16. PMID: 22983312.
106. Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist. *Crit Care Med*. 2010 Jan;38(1):261-75. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181bfb0b5. PMID: 19829099.
107. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4 Suppl):S141-5. doi: 10.1097/CCM.0b013e318168c4a4. PMID: 18382185.
108. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review: RIFLE and AKIN--time for reappraisal. *Crit Care*. 2009;13(3):211. doi: 10.1186/cc7759. Epub 2009 Jun 25. PMID: 19638179; PMCID: PMC2717405.
109. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*. 2007;11(2):R31. doi: 10.1186/cc5713. PMID: 17331245; PMCID: PMC2206446.
110. Bell M. Acute kidney injury: new concepts, renal recovery. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(4):c224-8. doi: 10.1159/000142932. Epub 2008 Sep 18. PMID: 18802371.
111. Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure. *Lancet*. 2005 Jan 29-Feb 4;365(9457):417-30. doi: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3. PMID: 15680458.
112. Turan A, Cohen B, Adegboye J, Makarova N, Liu L, Mascha EJ, Qiu Y, Irefin S, Wakefield BJ, Ruetzler K, Sessler DI. Mild Acute Kidney Injury after Noncardiac Surgery Is Associated with Long-term Renal Dysfunction: A Retrospective Cohort Study. *Anesthesiology*. 2020 May;132(5):1053-1061. doi: 10.1097/ALN.0000000000003109. PMID: 31929326.
113. National Clinical Guideline Centre (UK). Acute kidney injury: Prevention, detection and management up to the point of renal replacement therapy. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2013. [consultado 1 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247665/>
114. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit*

- Care. 2004 Aug;8(4):R204-12. doi: 10.1186/cc2872. Epub 2004 May 24. PMID: 15312219; PMCID: PMC522841.
115. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Sánchez-Izquierdo Riera JÁ; Los Investigadores del Estudio COFRADE. Variabilidad en los criterios de definición y métodos de detección de la disfunción renal en las unidades de cuidados intensivos ¿se aplican los consensos internacionales para el diagnóstico de la disfunción renal? [Variability in renal dysfunction defining criteria and detection methods in intensive care units: are the international consensus criteria used for diagnosing renal dysfunction?]. *Med Intensiva*. 2012 May;36(4):264-9. Spanish. doi: 10.1016/j.medin.2011.10.003. Epub 2011 Dec 5. PMID: 22153932.
116. Crowley ST, Peixoto AJ. Acute kidney injury in the intensive care unit. *Clin Chest Med*. 2009 Mar;30(1):29-43, vii-viii. doi: 10.1016/j.ccm.2008.09.002. PMID: 19186279.
117. Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med*. 2008 Apr;36(4):1129-37. doi: 10.1097/CCM.0b013e318169181a. PMID: 18379238.
118. Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care*. 2016 Sep 27;20(1):299. doi: 10.1186/s13054-016-1478-z. PMID: 27670788; PMCID: PMC5037640.
119. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining acute renal failure: physiological principles. *Intensive Care Med*. 2004 Jan;30(1):33-7. doi: 10.1007/s00134-003-2078-3. Epub 2003 Nov 15. PMID: 14618231.
120. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int*. 2008 Mar;73(5):538-46. doi: 10.1038/sj.ki.5002743. Epub 2007 Dec 26. PMID: 18160961.
121. Garzotto F, Piccinni P, Cruz D, Gramaticopolo S, Dal Santo M, Aneloni G, Kim JC, Rocco M, Alessandri E, Giunta F, Michetti V, Iannuzzi M, Belluomo Anello C, Brienza N, Carlini M, Pelaia P, Gabbanelli V, Ronco C; NEFROINT investigation group. RIFLE-based data collection/management system applied to a prospective cohort multicenter Italian study on the epidemiology of acute kidney injury in the intensive

- care unit. *Blood Purif.* 2011;31(1-3):159-71. doi: 10.1159/000322161. Epub 2011 Jan 10. PMID: 21228585.
122. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Muñoz-Bono J, Lebrón-Gallardo M, Fernandez-Ortega JF. Replacement of 24-h creatinine clearance by 2-h creatinine clearance in intensive care unit patients: a single-center study. *Intensive Care Med.* 2007 Nov;33(11):1900-6. doi: 10.1007/s00134-007-0745-5. Epub 2007 Jul 4. PMID: 17609929.
123. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Banderas-Bravo E, Aragón-Gonzalez C, Olalla-Sánchez R, Lozano-Sáez R. Discrepancies in the RIFLE classification are due to the method used to assess the level of derangement of kidney function. *J Crit Care.* 2011 Dec;26(6):572-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.02.006. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21439764.
124. Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney disease: improving global outcomes. *Nat Rev Nephrol.* 2009 Nov;5(11):650-7. doi: 10.1038/nrneph.2009.153. Epub 2009 Sep 29. PMID: 19786993.
125. Thongprayoon C, Hansrivijit P, Kovvuru K, Kanduri SR, Torres-Ortiz A, Acharya P, Gonzalez-Suarez ML, Kaewput W, Bathini T, Cheungpasitporn W. Diagnostics, Risk Factors, Treatment and Outcomes of Acute Kidney Injury in a New Paradigm. *J Clin Med.* 2020 Apr 13;9(4):1104. doi: 10.3390/jcm9041104. PMID: 32294894; PMCID: PMC7230860.
126. Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, Eltzschig HK. Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology* 2020; 132:180-204
127. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Nov;16(11):3365-70. doi: 10.1681/ASN.2004090740. Epub 2005 Sep 21. PMID: 16177006.
128. Zacharias M, Mugawar M, Herbison GP, Walker RJ, Hovhannisyan K, Sivalingam P, Conlon NP. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013, 9, CD003590.
129. Massó E, Poch E. Prevención primaria y secundaria de la insuficiencia renal aguda. *NefroPlus* 2010;3(2):1-15. doi:10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10514.

130. Joyce EL, Kane-Gill SL, Fuhrman DY, Kellum JA. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? *Pediatr Nephrol*. 2017 Jan;32(1):59-69. doi: 10.1007/s00467-016-3446-x. Epub 2016 Jun 23. PMID: 27338726; PMCID: PMC5826624.
131. Liesenfeld LF, Wagner B, Hillebrecht HC, Brune M, Eckert C, Klose J, Schmidt T, Büchler MW, Schneider M. HIPEC-Induced Acute Kidney Injury: A Retrospective Clinical Study and Preclinical Model. *Ann Surg Oncol*. 2022 Jan;29(1):139-151. doi: 10.1245/s10434-021-10376-5. Epub 2021 Jul 14. PMID: 34260006; PMCID: PMC8677640.
132. Naffouje SA, Tulla KA, Chorley R, Armstrong N, Salti GI. Acute kidney injury increases the rate of major morbidities in cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Med Surg (Lond)*. 2018 Sep 26;35:163-168. doi: 10.1016/j.amsu.2018.09.036. PMID: 30310679; PMCID: PMC6178214.
133. Owusu-Agyemang P, Cata JP, Fournier KF, Zavala AM, Soliz J, Hernandez M, Hayes-Jordan A, Gottumukkala V. Evaluating the Impact of Total Intravenous Anesthesia on the Clinical Outcomes and Perioperative NLR and PLR Profiles of Patients Undergoing Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2016 Aug;23(8):2419-29. doi: 10.1245/s10434-016-5176-5. Epub 2016 Mar 14. PMID: 26975738.
134. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Grosso F, Deraco M. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol*. 2007 Sep;14(9):2550-8. doi: 10.1245/s10434-007-9429-1. Epub 2007 Jun 9. PMID: 17558537.
135. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN. 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 Oct;10(8):863-9. doi: 10.1245/aso.2003.01.018. PMID: 14527903.
136. Bouhadjari N, Gabato W, Calabrese D, Msika S, Keita H. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin: Amifostine prevents acute severe renal

- impairment. *Eur J Surg Oncol.* 2016 Feb;42(2):219-23. doi: 10.1016/j.ejso.2015.07.016. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26278017.
137. Saxena A, Valle SJ, Liauw W, Morris DL. Limited synchronous hepatic resection does not compromise peri-operative outcomes or survival after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2017 Mar;115(4):417-424. doi: 10.1002/jso.24543. Epub 2017 Feb 9. PMID: 28181257.
138. Hamilton TD, Taylor EL, Cannell AJ, McCart JA, Govindarajan A. Impact of Major Complications on Patients' Quality of Life After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2016 Sep;23(9):2946-52. doi: 10.1245/s10434-016-5231-2. Epub 2016 Apr 19. PMID: 27094685.
139. Arjona-Sánchez A, Cadenas-Febres A, Cabrera-Bermon J, Muñoz-Casares FC, Casado-Adam A, Sánchez-Hidalgo JM, López-Andreu M, Briceño-Delgado J, Rufián-Peña S. "Assessment of RIFLE and AKIN criteria to define acute renal dysfunction for HIPEC procedures for ovarian and non ovarian peritoneal malignances". *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jun;42(6):869-76. doi: 10.1016/j.ejso.2015.12.016. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26898841.
140. Cata JP, Zavala AM, Van Meter A, Williams UU, Soliz J, Hernandez M, Owusu-Agyemang P. Identification of risk factors associated with postoperative acute kidney injury after cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective study. *Int J Hyperthermia.* 2018 Aug;34(5):538-544. doi: 10.1080/02656736.2017.1368096. Epub 2017 Aug 29. PMID: 28812384.
141. Dagele T, Misirlioglu S, Tanju S, Afsar B, Selcukbiricik F, Erus S, Vatansever D, Balik E, Taskiran C, Dilege S, Molinas Mandel N, Bugra D, Yalti T, Kanbay M. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is an independent risk factor for development of acute kidney injury. *J BUON.* 2018 Sep-Oct;23(5):1528-1533. PMID: 30570881.
142. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, Verdecchia GM, Ansaloni L, Macrì A, Cappellini P, Ceriani V, Giorda G, Biacchi D, Vaira M, Valle M, Sammartino P. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol.* 2017 Apr;24(4):914-922. doi: 10.1245/s10434-016-5686-1. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27896512; PMCID: PMC5339330.

143. Cocolini F, Corbella D, Finazzi P, Brambillasca P, Benigni A, Prussiani V, Ceresoli M, Manfredi R, Poiasina E, Bertoli P, Catena F, Bianchetti A, Bontempelli M, Lorini LF, Sonzogni V, Ansaloni L. Time course of cytokines, hemodynamic and metabolic parameters during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Minerva Anesthesiol.* 2016 Mar;82(3):310-9. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26184701.
144. Ceresoli M, Cocolini F, Ansaloni L. HIPEC and nephrotoxicity: A cisplatin induced effect? *Eur J Surg Oncol.* 2016 Jun;42(6):909-10. doi: 10.1016/j.ejso.2015.08.174. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26965304.
145. Saad SY, Arafah MM, Najjar TA. Effects of mycophenolate mofetil on cisplatin-induced renal dysfunction in rats. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2007 Mar;59(4):455-60. doi: 10.1007/s00280-006-0284-8. Epub 2006 Jul 20. PMID: 16855841.
146. Arany, I. & Safirstein, R. L. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin. Nephrol.* 23, 460-464 (2003).
147. Ciccarelli RB, Solomon MJ, Varshavsky A, Lippard SJ. In vivo effects of cis- and trans-diamminedichloroplatinum(II) on SV40 chromosomes: differential repair, DNA-protein cross-linking, and inhibition of replication. *Biochemistry.* 1985 Dec 17;24(26):7533-40. doi: 10.1021/bi00347a005. PMID: 3004558.
148. Dobyas DC, Levi J, Jacobs C, Kosek J, Weiner MW. Mechanism of cis-platinum nephrotoxicity: II. Morphologic observations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1980 Jun;213(3):551-6. PMID: 7193726.
149. Madias NE, Harrington JT. Platinum nephrotoxicity. *Am J Med.* 1978 Aug;65(2):307-14. doi: 10.1016/0002-9343(78)90825-2. PMID: 99034.
150. Canda AE, Sokmen S, Terzi C, Arslan C, Oztop I, Karabulut B, Ozzeybek D, Sarioglu S, Fuzun M. Complications and toxicities after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2013 Apr;20(4):1082-7. doi: 10.1245/s10434-012-2853-x. Epub 2013 Mar 2. PMID: 23456387.
151. Ye J, Ren Y, Wei Z, Peng J, Chen C, Song W, Tan M, He Y, Yuan Y. Nephrotoxicity and long-term survival investigations for patients with peritoneal carcinomatosis using hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with cisplatin: A retrospective cohort study. *Surg Oncol.* 2018 Sep;27(3):456-461. doi: 10.1016/j.suronc.2018.05.025. Epub 2018 May 28. PMID: 30217302.

152. Litterst CL, Torres IN, Guarino AM, et al. Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat, dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP (II). *J Clin Hematol Oncol* 1977; 7:169.
153. Oh GS, Kim HJ, Shen A, Lee SB, Khadka D, Pandit A, So HS. Cisplatin-induced Kidney Dysfunction and Perspectives on Improving Treatment Strategies. *Electrolyte Blood Press*. 2014 Dec;12(2):55-65. doi: 10.5049/EBP.2014.12.2.55. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25606044; PMCID: PMC4297704.
154. Manohar S, Leung N. Cisplatin nephrotoxicity: a review of the literature. *J Nephrol*. 2018 Feb;31(1):15-25. doi: 10.1007/s40620-017-0392-z. Epub 2017 Apr 5. PMID: 28382507.
155. Dimanche-Boitrel MT, Meurette O, Rebillard A, Lacour S. Role of early plasma membrane events in chemotherapy-induced cell death. *Drug Resist Updat*. 2005 Feb-Apr;8(1-2):5-14. doi: 10.1016/j.drup.2005.02.003. PMID: 15939338.
156. Reece PA, Stafford I, Russell J, Khan M, Gill PG. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *J Clin Oncol*. 1987 Feb;5(2):304-9. doi: 10.1200/JCO.1987.5.2.304. PMID: 3806171.
157. Hartmann JT, Kollmannsberger C, Kanz L, Bokemeyer C. Platinum organ toxicity and possible prevention in patients with testicular cancer. *Int J Cancer*. 1999 Dec 10;83(6):866-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19991210)83:6<866::aid-ijc34>3.0.co;2-9. PMID: 10597214.
158. Siegert W, Beyer J, Strohscheer I, Baurmann H, Oettle H, Zingsem J, Zimmermann R, Bokemeyer C, Schmoll HJ, Huhn D. High-dose treatment with carboplatin, etoposide, and ifosfamide followed by autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory germ cell cancer: a phase I/II study. The German Testicular Cancer Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*. 1994 Jun;12(6):1223-31. doi: 10.1200/JCO.1994.12.6.1223. PMID: 7911158.
159. Nematbakhsh M, Pezeshki Z, Eshraghi Jazi F, Mazaheri B, Moeini M, Safari T, Azarkish F, Moslemi F, Maleki M, Rezaei A, Saberi Sh, Dehghani A, Malek M, Mansouri A, Ghasemi M, Zeinali F, Zamani Z, Navidi M, Jilanchi S, Shirdavani S, Ashrafi F. Cisplatin-Induced Nephrotoxicity; Protective Supplements and Gender

- Differences. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Feb 1;18(2):295-314. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.2.295. PMID: 28345324; PMCID: PMC5454720.
160. De Jongh FE, van Veen RN, Veltman SJ, de Wit R, van der Burg ME, van den Bent MJ, Planting AS, Graveland WJ, Stoter G, Verweij J. Weekly high-dose cisplatin is a feasible treatment option: analysis on prognostic factors for toxicity in 400 patients. *Br J Cancer.* 2003 Apr 22;88(8):1199-206. doi: 10.1038/sj.bjc.6600884. PMID: 12698184; PMCID: PMC2747572.
161. De Jongh FE, Verweij J, Loos WJ, de Wit R, de Jonge MJ, Planting AS, Nooter K, Stoter G, Sparreboom A. Body-surface area-based dosing does not increase accuracy of predicting cisplatin exposure. *J Clin Oncol.* 2001 Sep 1;19(17):3733-9. doi: 10.1200/JCO.2001.19.17.3733. PMID: 11533095.
162. Motwani SS, McMahon GM, Humphreys BD, Partridge AH, Waikar SS, Curhan GC. Development and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury After the First Course of Cisplatin. *J Clin Oncol.* 2018 Mar 1;36(7):682-688. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7161. Epub 2018 Jan 10. PMID: 29320311; PMCID: PMC5946720.
163. Lajer H, Kristensen M, Hansen HH, Nielsen S, Frøkiaer J, Ostergaard LF, Christensen S, Dugaard G, Jonassen TE. Magnesium depletion enhances cisplatin-induced nephrotoxicity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2005 Nov;56(5):535-42. doi: 10.1007/s00280-005-1010-7. Epub 2005 Jun 10. PMID: 15947931.
164. Miller RP, Tadagavadi RK, Ramesh G, Reeves WB. Mechanisms of Cisplatin nephrotoxicity. *Toxins (Basel).* 2010 Nov;2(11):2490-518. doi: 10.3390/toxins2112490. Epub 2010 Oct 26. PMID: 22069563; PMCID: PMC3153174.
165. Schilsky RL, Anderson T. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin. *Ann Intern Med.* 1979 Jun;90(6):929-31. doi: 10.7326/0003-4819-90-6-929. PMID: 375794.
166. Lam M, Adelstein DJ. Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin. *Am J Kidney Dis.* 1986 Sep;8(3):164-9. doi: 10.1016/s0272-6386(86)80020-8. PMID: 3752072.
167. Sutton RA, Walker VR, Halabe A, Swenerton K, Coppin CM. Chronic hypomagnesemia caused by cisplatin: effect of calcitriol. *J Lab Clin Med.* 1991 Jan;117(1):40-3. PMID: 1987306.

168. Portilla D, Li S, Nagothu KK, Megyesi J, Kaissling B, Schnackenberg L, Safirstein RL, Beger RD. Metabolomic study of cisplatin-induced nephrotoxicity. *Kidney Int.* 2006 Jun;69(12):2194-204. doi: 10.1038/sj.ki.5000433. Epub 2006 May 3. PMID: 16672910.
169. Goldstein RS, Mayor GH, Rosenbaum RW, Hook JB, Santiago JV, Bond JT. Glucose intolerance following cis-platinum treatment in rats. *Toxicology.* 1982;24(3-4):273-80. doi: 10.1016/0300-483x(82)90009-9. PMID: 6765498.
170. Goldstein RS, Mayor GH, Gingerich RL, Hook JB, Rosenbaum RW, Bond JT. The effects of cisplatin and other divalent platinum compounds on glucose metabolism and pancreatic endocrine function. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1983 Jul;69(3):432-41. doi: 10.1016/0041-008x(83)90266-1. PMID: 6349015.
171. Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term complications following childhood and adolescent cancer: foundations for providing risk-based health care for survivors. *CA Cancer J Clin.* 2004 Jul-Aug;54(4):208-36. doi: 10.3322/canjclin.54.4.208. PMID: 15253918.
172. Koch Nogueira PC, Hadj-Aïssa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatr Nephrol.* 1998 Sep;12(7):572-5. doi: 10.1007/s004670050507. PMID: 9761357.
173. Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents: clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. *Semin Nephrol.* 2010 Nov;30(6):570-81. doi: 10.1016/j.semnephrol.2010.09.005. Erratum in: *Semin Nephrol.* 2011 May;31(3):317. PMID: 21146122.
174. Goldstein RS, Mayor GH. Minireview. The nephrotoxicity of cisplatin. *Life Sci.* 1983 Feb 14;32(7):685-90. doi: 10.1016/0024-3205(83)90299-0. PMID: 6338333.
175. Suh SM, Tashjian AH Jr, Matsuo N, Parkinson DK, Fraser D. Pathogenesis of hypocalcemia in primary hypomagnesemia: normal end-organ responsiveness to parathyroid hormone, impaired parathyroid gland function. *J Clin Invest.* 1973 Jan;52(1):153-60. doi: 10.1172/JCI107159. PMID: 4345201; PMCID: PMC302237.
176. Cao L, Joshi P, Sumoza D. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am J Clin Oncol.* 2002 Aug;25(4):344-6. doi: 10.1097/00000421-200208000-00005. PMID: 12151962.

177. Shakhov AN, Collart MA, Vassalli P, Nedospasov SA, Jongeneel CV. Kappa B-type enhancers are involved in lipopolysaccharide-mediated transcriptional activation of the tumor necrosis factor alpha gene in primary macrophages. *J Exp Med*. 1990 Jan 1;171(1):35-47. doi: 10.1084/jem.171.1.35. PMID: 2104921; PMCID: PMC2187654.
178. Seguro AC, Shimizu MH, Kudo LH, dos Santos Rocha A. Renal concentration defect induced by cisplatin. The role of thick ascending limb and papillary collecting duct. *Am J Nephrol*. 1989;9(1):59-65. doi: 10.1159/000167938. PMID: 2541610.
179. Nanji AA, Mikhael NZ, Stewart DJ. Increase in serum uric acid level associated with cisplatin therapy. Correlation with liver but not kidney platinum concentrations. *Arch Intern Med*. 1985 Nov;145(11):2013-4. PMID: 4062451.
180. DeConti RC, Toftness BR, Lange RC, Creasey WA. Clinical and pharmacological studies with cis-diamminedichloroplatinum (II). *Cancer Res*. 1973 Jun;33(6):1310-5. PMID: 4515709.
181. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest*. 1995 Apr;95(4):1650-9. doi: 10.1172/JCI117840. PMID: 7706473; PMCID: PMC295669.
182. Jackson AM, Rose BD, Graff LG, Jacobs JB, Schwartz JH, Strauss GM, Yang JP, Rudnick MR, Elfenbein IB, Narins RG. Thrombotic microangiopathy and renal failure associated with antineoplastic chemotherapy. *Ann Intern Med*. 1984 Jul;101(1):41-4. doi: 10.7326/0003-4819-101-1-41. PMID: 6203452.
183. Gietema JA, de Vries EG, Meijer S, Offerman JJ, Mulder PO, Sleijfer DT. Absence of relation between nutritional parameters and renal function in non-seminomatous testicular cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1988;114(6):618-22. doi: 10.1007/BF00398187. PMID: 3204109.
184. Hayes DM, Cvitkovic E, Golbey RB, Scheiner E, Helson L, Krakoff IH. High dose cisplatin diammine dichloride: amelioration of renal toxicity by mannitol diuresis. *Cancer*. 1977 Apr;39(4):1372-81. doi: 10.1002/1097-0142(197704)39:4<1372::aid-cncr2820390404>3.0.co;2-j. PMID: 856437.
185. Crona DJ, Faso A, Nishijima TF, McGraw KA, Galsky MD, Milowsky MI. A Systematic Review of Strategies to Prevent Cisplatin-Induced Nephrotoxicity. *Oncologist*. 2017 May;22(5):609-619. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0319. Epub 2017 Apr 24. PMID: 28438887; PMCID: PMC5423518.

186. Casanova AG, Hernández-Sánchez MT, López-Hernández FJ, Martínez-Salgado C, Prieto M, Vicente-Vicente L, Morales AI. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of clinically tested protectants of cisplatin nephrotoxicity. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Jan;76(1):23-33. doi: 10.1007/s00228-019-02771-5. Epub 2019 Nov 1. PMID: 31677116.
187. Kidera Y, Kawakami H, Sakiyama T, Okamoto K, Tanaka K, Takeda M, Kaneda H, Nishina S, Tsurutani J, Fujiwara K, Nomura M, Yamazoe Y, Chiba Y, Nishida S, Tamura T, Nakagawa K. Risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity and potential of magnesium supplementation for renal protection. *PLoS One*. 2014 Jul 14;9(7):e101902. doi: 10.1371/journal.pone.0101902. PMID: 25020203; PMCID: PMC4096506.
188. Saito Y, Kobayashi M, Yamada T, Kasashi K, Honma R, Takeuchi S, Shimizu Y, Kinoshita I, Dosaka-Akita H, Iseki K. Premedication with intravenous magnesium has a protective effect against cisplatin-induced nephrotoxicity. *Support Care Cancer*. 2017 Feb;25(2):481-487. doi: 10.1007/s00520-016-3426-5. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27699503.
189. Santabarbara G, Maione P, Rossi A, Gridelli C. Pharmacotherapeutic options for treating adverse effects of Cisplatin chemotherapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17(4):561-70. doi: 10.1517/14656566.2016.1122757. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26581586.
190. Liamis G, Hoorn EJ, Florentin M, Milionis H. An overview of diagnosis and management of drug-induced hypomagnesemia. *Pharmacol Res Perspect*. 2021 Aug;9(4):e00829. doi: 10.1002/prp2.829. PMID: 34278747; PMCID: PMC8287009.
191. Yamamoto Y, Watanabe K, Matsushita H, Tsukiyama I, Matsuura K, Wakatsuki A. Multivariate analysis of risk factors for cisplatin-induced nephrotoxicity in gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Dec;43(12):1880-1886. doi: 10.1111/jog.13457. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28984058.
192. Hakeam HA, Breakiet M, Azzam A, Nadeem A, Amin T. The incidence of cisplatin nephrotoxicity post hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery. *Ren Fail*. 2014 Nov;36(10):1486-91. doi: 10.3109/0886022X.2014.949758. Epub 2014 Aug 26. PMID: 25155314.

193. Barton CD, Pizer B, Jones C, Oni L, Pirmohamed M, Hawcutt DB. Identifying cisplatin-induced kidney damage in paediatric oncology patients. *Pediatr Nephrol*. 2018 Sep;33(9):1467-1474. doi: 10.1007/s00467-017-3765-6. Epub 2017 Aug 18. PMID: 28821959; PMCID: PMC6061670.
194. Dugbartey GJ, Peppone LJ, de Graaf IA. An integrative view of cisplatin-induced renal and cardiac toxicities: Molecular mechanisms, current treatment challenges and potential protective measures. *Toxicology*. 2016 Sep 14;371:58-66. doi: 10.1016/j.tox.2016.10.001. Epub 2016 Oct 4. PMID: 27717837; PMCID: PMC5586594.
195. Dickey DT, Wu YJ, Muldoon LL, Neuwelt EA. Protection against cisplatin-induced toxicities by N-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and in vivo levels. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Sep;314(3):1052-8. doi: 10.1124/jpet.105.087601. Epub 2005 Jun 10. PMID: 15951398.
196. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, de Hingh IHJT, van der Velden J, Arts HJ, Massuger LFAG, Aalbers AGJ, Verwaal VJ, Kieffer JM, Van de Vijver KK, van Tinteren H, Aaronson NK, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Jan 18;378(3):230-240. doi: 10.1056/NEJMoa1708618. PMID: 29342393.
197. Vaira M, Barone R, Aghemo B, Mioli PR, De Simone M. Protezione renale con amifostine durante chemioipertermia intraperitoneale (CIIP) con cisplatino (CDDP) per carcinosi peritoneale. Studio fase I [Renal protection with amifostine during intraoperative peritoneal chemohyperthermia (IPCH) with cisplatin (CDDP) for peritoneal carcinosis. Phase 1 study]. *Minerva Med*. 2001 Aug;92(4):207-11. Italian. PMID: 11535965.
198. Bhatt A, Glehen O, Zivanovic O, Brennan D, Nadeau C, Van Driel W, Bakrin N. The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2023 Dec;30(13):8115-8137. doi: 10.1245/s10434-023-13932-3. Epub 2023 Aug 10. PMID: 37561343.
199. Camaño S, Lazaro A, Moreno-Gordaliza E, Torres AM, de Lucas C, Humanes B, Lazaro JA, Milagros Gomez-Gomez M, Bosca L, Tejedor A. Cilastatin attenuates cisplatin-induced proximal tubular cell damage. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010

- Aug;334(2):419-29. doi: 10.1124/jpet.110.165779. Epub 2010 Apr 30. PMID: 20435919.
200. Huo X, Meng Q, Wang C, Zhu Y, Liu Z, Ma X, Ma X, Peng J, Sun H, Liu K. Cilastatin protects against imipenem-induced nephrotoxicity *via* inhibition of renal organic anion transporters (OATs). *Acta Pharm Sin B*. 2019 Sep;9(5):986-996. doi: 10.1016/j.apsb.2019.02.005. Epub 2019 Feb 18. PMID: 31649848; PMCID: PMC6804466.
201. Humanes B, Jado JC, Camaño S, López-Parra V, Torres AM, Álvarez-Sala LA, Cercenado E, Tejedor A, Lázaro A. Protective Effects of Cilastatin against Vancomycin-Induced Nephrotoxicity. *Biomed Res Int*. 2015;2015:704382. doi: 10.1155/2015/704382. Epub 2015 Oct 4. PMID: 26504822; PMCID: PMC4609390.
202. Jado JC, Humanes B, González-Nicolás MÁ, Camaño S, Lara JM, López B, Cercenado E, García-Bordas J, Tejedor A, Lázaro A. Nephroprotective Effect of Cilastatin against Gentamicin-Induced Renal Injury In Vitro and In Vivo without Altering Its Bactericidal Efficiency. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Sep 3;9(9):821. doi: 10.3390/antiox9090821. PMID: 32899204; PMCID: PMC7555100.
203. Pérez M, Castilla M, Torres AM, Lázaro JA, Sarmiento E, Tejedor A. Inhibition of brush border dipeptidase with cilastatin reduces toxic accumulation of cyclosporin A in kidney proximal tubule epithelial cells. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Oct;19(10):2445-55. doi: 10.1093/ndt/gfh397. Epub 2004 Jul 13. PMID: 15252165.
204. Lázaro A, Camaño S, Humanes B, Tejedor A. Novel strategies in drug-induced acute kidney injury. In *Pharmacology*; Gallelli, L., Ed.; Intech: Rijeka, Croatia, 2012; pp. 381–396. [CrossRef]
205. Humanes B, Lazaro A, Camano S, Moreno-Gordaliza E, Lazaro JA, Blanco-Codesido M, Lara JM, Ortiz A, Gomez-Gomez MM, Martín-Vasallo P, Tejedor A. Cilastatin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising its anticancer efficiency in rats. *Kidney Int*. 2012 Sep;82(6):652-63. doi: 10.1038/ki.2012.199. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22718191.
206. Humanes B, Camaño S, Lara JM, Sabbisetti V, González-Nicolás MÁ, Bonventre JV, Tejedor A, Lázaro A. Cisplatin-induced renal inflammation is ameliorated by cilastatin nephroprotection. *Nephrol Dial Transplant*. 2017 Oct 1;32(10):1645-1655. doi: 10.1093/ndt/gfx005. PMID: 28340076; PMCID: PMC6251639.

207. Moreno-Gordaliza E, Esteban-Fernández D, Lázaro A, Aboulmagd S, Humanes B, Tejedor A, Linscheid MW, Gómez-Gómez MM. Lipid imaging for visualizing cilastatin amelioration of cisplatin-induced nephrotoxicity. *J Lipid Res.* 2018 Sep;59(9):1561-1574. doi: 10.1194/jlr.M080465. Epub 2018 Jul 26. PMID: 30049708; PMCID: PMC6121926.
208. Moreno-Gordaliza E, Giesen C, Lázaro A, Esteban-Fernández D, Humanes B, Cañas B, Panne U, Tejedor A, Jakubowski N, Gómez-Gómez MM. Elemental bioimaging in kidney by LA-ICP-MS as a tool to study nephrotoxicity and renal protective strategies in cisplatin therapies. *Anal Chem.* 2011 Oct 15;83(20):7933-40. doi: 10.1021/ac201933x. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21913725.
209. Holditch SJ, Brown CN, Lombardi AM, Nguyen KN, Edelstein CL. Recent Advances in Models, Mechanisms, Biomarkers, and Interventions in Cisplatin-Induced Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 20;20(12):3011. doi: 10.3390/ijms20123011. PMID: 31226747; PMCID: PMC6627318.
210. Hori Y, Aoki N, Kuwahara S, Hosojima M, Kaseda R, Goto S, Iida T, De S, Kabasawa H, Kaneko R, Aoki H, Tanabe Y, Kagamu H, Narita I, Kikuchi T, Saito A. Megalin Blockade with Cilastatin Suppresses Drug-Induced Nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun;28(6):1783-1791. doi: 10.1681/ASN.2016060606. Epub 2017 Jan 4. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2022 Apr;33(4):872. PMID: 28052987; PMCID: PMC5461786.
211. González-Nicolás MÁ, González-Guerrero C, Pérez-Fernández VA, Lázaro A. Cilastatin: a potential treatment strategy against COVID-19 that may decrease viral replication and protect from the cytokine storm. *Clin Kidney J.* 2020 Sep 24;13(5):903-905. doi: 10.1093/ckj/sfaa193. PMID: 33117530; PMCID: PMC7543365
212. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, Bell J, Bristow R, Guiral DC, Fagotti A, Falcão LFR, Glehen O, Lambert L, Mack L, Muenster T, Piso P, Pocard M, Rau B, Sgarbura O, Somashekhar SP, Wadhwa A, Altman A, Fawcett W, Veerapong J, Nelson G. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced recovery after surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part I: Preoperative and intraoperative management. *Eur J Surg*

- Oncol. 2020 Dec;46(12):2292-2310. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.041. Epub 2020 Aug 25. PMID: 32873454.
213. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, Al-Niaimi A, Alyami M, Balonov K, Bell J, Bristow R, Guiral DC, Fagotti A, Falcão LFR, Glehen O, Lambert L, Mack L, Muenster T, Piso P, Pocard M, Rau B, Sgarbura O, Somashekhar SP, Wadhwa A, Altman A, Fawcett W, Veerapong J, Nelson G. Guidelines for Perioperative Care in Cytoreductive Surgery (CRS) with or without hyperthermic IntraPERitoneal chemotherapy (HIPEC): Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations - Part II: Postoperative management and special considerations. *Eur J Surg Oncol*. 2020 Dec;46(12):2311-2323. doi: 10.1016/j.ejso.2020.08.006. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32826114.
214. Ripollés-Melchor J, Chappell D, Aya HD, Espinosa Á, Mhyten MG, Abad-Gurumeta A, Bergese SD, Casans-Francés R, Calvo-Vecino JM. Fluid therapy recommendations for major abdominal surgery. Via RICA recommendations revisited. Part III: Goal directed hemodynamic therapy. Rationale for maintaining vascular tone and contractility. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Jun-Jul;64(6):348-359. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2017.03.002. Epub 2017 Mar 24. Erratum in: *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2017 Aug - Sep;64(7):425. PMID: 28343682.
215. Lopes JA, Jorge S. The RIFLE and AKIN classifications for acute kidney injury: a critical and comprehensive review. *Clin Kidney J*. 2013 Feb;6(1):8-14. doi: 10.1093/ckj/sfs160. Epub 2012 Jan 1. PMID: 27818745; PMCID: PMC5094385.
216. Tejedor A, Torres AM, Castilla M, Lazaro JA, de Lucas C, Caramelo C. Cilastatin protection against cyclosporin A-induced nephrotoxicity: clinical evidence. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar;23(3):505-13. doi: 10.1185/030079906X167633. PMID: 17355732.
217. Carmellini M, Matteucci E, Boggi U, Cecconi S, Giampietro O, Mosca F. Imipenem/cilastatin reduces cyclosporin-induced tubular damage in kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 1998 Aug;30(5):2034-5. doi: 10.1016/s0041-1345(98)00523-5. PMID: 9723380.
218. Markewitz A, Hammer C, Pfeiffer M, Zahn S, Drechsel J, Reichensperner H, Reichart B. Reduction of cyclosporine-induced nephrotoxicity by cilastatin following

- clinical heart transplantation. *Transplantation*. 1994 Mar 27;57(6):865-70. doi: 10.1097/00007890-199403270-00017. PMID: 8154033.
219. Gruss E, Tomás JF, Bernis C, Rodriguez F, Traver JA, Fernández-Rañada JM. Nephroprotective effect of cilastatin in allogeneic bone marrow transplantation. Results from a retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 1996 Oct;18(4):761-5. PMID: 8899192.
220. Bush K, Fisher JF. Epidemiological expansion, structural studies, and clinical challenges of new β -lactamases from gram-negative bacteria. *Annu Rev Microbiol*. 2011;65:455-78. doi: 10.1146/annurev-micro-090110-102911. PMID: 21740228.
221. Adam MA, Zhou H, Byrd J, Greenberg AL, Kelly YM, Hall L, Jones HL, Pingpank JF, Lipton ZC, Bartlett DL, Choudry HM. Predicting Severe Complications from Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: A Data-Driven, Machine Learning Approach to Augment Clinical Judgment. *Ann Surg Oncol*. 2023 Sep;30(9):5433-5442. doi: 10.1245/s10434-023-13657-3. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37266808.
222. Huang CQ, Min Y, Wang SY, Yang XJ, Liu Y, Xiong B, Yonemura Y, Li Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Oncotarget*. 2017 Apr 27;8(33):55657-55683. doi: 10.18632/oncotarget.17497. PMID: 28903452; PMCID: PMC5589691.
223. Durnford, S., Boss, L., & Bell, J. (2021). Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *BJA education*, 21(5), 187–193. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2020.12.005>
224. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care*. 2006;10(3):R73. doi: 10.1186/cc4915. Epub 2006 May 12. PMID: 16696865; PMCID: PMC1550961.
225. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jan;7(1):168-76. doi: 10.1111/j.1600-6143.2006.01602.x. Epub 2006 Nov 15. PMID: 17109735.

226. Silver SA, Harel Z, McArthur E, Nash DM, Acedillo R, Kitchlu A, Garg AX, Chertow GM, Bell CM, Wald R. Causes of Death after a Hospitalization with AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Mar;29(3):1001-1010. doi: 10.1681/ASN.2017080882. Epub 2017 Dec 14. PMID: 29242248; PMCID: PMC5827605.
227. Bucaloiu ID, Kirchner HL, Norfolk ER, Hartle JE 2nd, Perkins RM. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012 Mar;81(5):477-85. doi: 10.1038/ki.2011.405. Epub 2011 Dec 7. PMID: 22157656.
228. Houll -Laroye, C., Glehen, O., Sgarbura, O., Gayat, E., Sourrouille, I., Tuech, J. J., Delhorme, J. B., Dumont, F., Ceribelli, C., Amroun, K., Arvieux, C., Moszkowicz, D., Pirro, N., Lefevre, J. H., Courvosier-Clement, T., Paquette, B., Mariani, P., Pezet, D., Sabbagh, C., Tessier, W., ... Eveno, C. (2021). Half of Postoperative Deaths After Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Could be Preventable: A French Root Cause Analysis on 5562 Patients. *Annals of surgery*, 274(5), 797–804. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000005101>
229. Colantonio L, Claroni C, Fabrizi L, Marcelli ME, Sofra M, Giannarelli D, Garofalo A, Forastiere E. A randomized trial of goal directed vs. standard fluid therapy in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Surg*. 2015 Apr;19(4):722-9. doi: 10.1007/s11605-015-2743-1. Epub 2015 Jan 17. PMID: 25595308.
230. Della Rocca G, Vetrugno L, Tripi G, Deana C, Barbariol F, Pompei L. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? *BMC Anesthesiol*. 2014 Aug 1;14:62. doi: 10.1186/1471-2253-14-62. PMID: 25104915; PMCID: PMC4124502.
231. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, Chang D. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2006 May;13(5):635-44. doi: 10.1245/ASO.2006.03.079. Epub 2006 Mar 10. PMID: 16523363.
232. Bezu, L., Raineau, M., Delom nie, M., Cholley, B., & Pirracchio, R. (2020). Haemodynamic management during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A

- systematic review. *Anaesthesia, critical care & pain medicine*, 39(4), 531–542.
<https://doi.org/10.1016/j.accpm.2020.03.019>
233. Eng OS, Dumitra S, O'Leary M, Raoof M, Wakabayashi M, Dellinger TH, Han ES, Lee SJ, Paz IB, Lee B. Association of Fluid Administration With Morbidity in Cytoreductive Surgery With Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *JAMA Surg*. 2017 Dec 1;152(12):1156-1160. doi: 10.1001/jamasurg.2017.2865. PMID: 28832866; PMCID: PMC5831441
234. Hendrix RJ, Damle A, Williams C, Harris A, Spanakis S, Lambert DH, Lambert LA. Restrictive Intraoperative Fluid Therapy is Associated with Decreased Morbidity and Length of Stay Following Hyperthermic Intraperitoneal Chemoperfusion. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb;26(2):490-496. doi: 10.1245/s10434-018-07092-y. Epub 2018 Dec 4. PMID: 30515670
235. Castellanos Garijo ME, Sep Lveda Blanco A, Tinoco Gonzalez J, Merinero Casado A, Medina de Moya JI, Yanes Vidal G, Forastero Rodriguez A, Martín García CN, Muñoz-Casares FC, Padillo Ruiz J. Fluid administration in cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: neither too much nor too little. *Braz J Anesthesiol*. 2022 Nov-Dec;72(6):695-701. doi: 10.1016/j.bjane.2021.07.018. Epub 2021 Aug 8. PMID: 34371057; PMCID: PMC9659997.
236. Dranichnikov P, Semenas E, Graf W, Cashin PH. The impact on postoperative outcomes of intraoperative fluid management strategies during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2023 Mar 4:S0748-7983(23)00174-9. doi: 10.1016/j.ejso.2023.03.003. Epub ahead of print. PMID: 36898899.
237. Messina A, Robba C, Calabrò L, Zambelli D, Iannuzzi F, Molinari E, Scarano S, Battaglini D, Baggiani M, De Mattei G, Saderi L, Sotgiu G, Pelosi P, Cecconi M. Perioperative liberal versus restrictive fluid strategies and postoperative outcomes: a systematic review and meta-analysis on randomised-controlled trials in major abdominal elective surgery. *Crit Care*. 2021 Jun 11;25(1):205. doi: 10.1186/s13054-021-03629-y. PMID: 34116707; PMCID: PMC8194047.
238. Esquivel J, Angulo F, Bland R, Stephens AD, Sugarbaker PH. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraperitoneal chemotherapy using the open coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 2000;74:296–300.

239. Almerey T, Gabriel EM, Torp KD, Bagaria SP. Intraoperative fluid restriction in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Res.* 2018 Nov;231:77-82. doi: 10.1016/j.jss.2018.05.015. Epub 2018 Jun 9. PMID: 30278972
240. Naffouje SA, Tulla KA, Chorley R, Armstrong N, Salti GI. Acute kidney injury increases the rate of major morbidities in cytoreductive surgery and HIPEC. *Ann Med Surg (Lond).* 2018 Sep 26;35:163-168. doi: 10.1016/j.amsu.2018.09.036. PMID: 30310679; PMCID: PMC6178214.
241. Angeles MA, Quenet F, Vieille P, Gladieff L, Ruiz J, Picard M, Migliorelli F, Chaltiel L, Martínez-Gómez C, Martinez A, Ferron G. Predictive risk factors of acute kidney injury after cytoreductive surgery and cisplatin-based hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy for ovarian peritoneal carcinomatosis. *Int J Gynecol Cancer.* 2019 Feb;29(2):382-391. doi: 10.1136/ijgc-2018-000099. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30674567.
242. Liesenfeld LF, Quiring E, Al-Saeedi M, Nushag C, Büchler MW, Schneider M. Extensive Peritonectomy is an Independent Risk Factor for Cisplatin HIPEC-Induced Acute Kidney Injury. *Ann Surg Oncol.* 2023 May;30(5):2646-2656. doi: 10.1245/s10434-022-12661-3. Epub 2022 Dec 10. PMID: 36496489; PMCID: PMC10085927.
243. Sin EI, Chia CS, Tan GHC, Soo KC, Teo MC. Acute kidney injury in ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Int J Hyperthermia.* 2017 Sep;33(6):690-695. doi: 10.1080/02656736.2017.1293304. Epub 2017 Mar 5. PMID: 28540777.
244. Galfetti E, Cerutti A, Ghielmini M, Zucca E, Wannesson L. Risk factors for renal toxicity after inpatient cisplatin administration. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2020 Mar 2;21(1):19. doi: 10.1186/s40360-020-0398-3. PMID: 32122396; PMCID: PMC7052961.
245. Cascales-Campos PA, López-López V, Muñoz-Casares FC, Feliciangeli E, Torres Melero J, Barrios P, Morales R, Ramos I, Ortega G, Camps B, González-Bayón L, Bretcha-Boix P, Farré-Alegre J, González-Moreno S, Gil J. Morbidity and mortality outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients aged 75 years and over: Spanish group of peritoneal

- cancer surgery (GECOP) multicenter study. *Surg Oncol*. 2016 Jun;25(2):111-6. doi: 10.1016/j.suronc.2016.03.007. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27312037.
246. Thanigaimani K, Mohamed F, Cecil T, Moran BJ, Bell J. The use of cardiac output monitoring to guide the administration of intravenous fluid during hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2013 Dec;15(12):1537-42. PubMed PMID: 24119169.
247. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med*. 2008;36(4 Suppl):S179-86. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318169167f>.
248. Zaballos M, Power M, Canal-Alonso MI, González-Nicolás MÁ, Vasquez-Jimenez W, Lozano-Lominchar P, Cabrerizo-Torrente P, Palencia-García N, Gago-Quiroga S, Ginel-Feito MD, Jiménez C, Lázaro A, González-Bayón L. Effect of Cilastatin on Cisplatin-Induced Nephrotoxicity in Patients Undergoing Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 27;22(3):1239. doi: 10.3390/ijms22031239. PMID: 33513824; PMCID: PMC7865672.