



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR, BIOMEDICINA
E INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

**PERFIL DE HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN EN PACIENTES
CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL INTERVENIDOS
MEDIANTE CIRUGÍA CITORREDUCTORA CON
QUIMIOTERAPIA HIPERTÉRMICA.**

Autor: Diego Xavier Cuenca Apolo
Tutor: Dr. Francisco Javier Padillo Ruíz
Directores: Dr. Santiago Ramón Leal Noval
Dr. Antonio Puppo Moreno

Sevilla, Abril de 2023

Tesis Doctoral presentada por el Licenciado en Medicina

DIEGO XAVIER CUENCA APOLO

para optar al grado de Doctor

Directores de Tesis

Dr. SANTIAGO RAMÓN LEAL NOVAL

Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Dr. ANTONIO PUPPO MORENO

Unidad de Cuidados Intensivos.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Tutor de Tesis

Prof. Dr. FRANCISCO JAVIER PADILLO RUÍZ

Dpto. de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla.

UGC Cirugía General.

Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Doctor D. Francisco Javier Padillo Ruíz, Catedrático del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina, Universidad de Sevilla. Jefe de la UGC de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen del Rocío. **Doctor D. Santiago Ramón Leal Noval**, Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen del Rocío y **Doctor D. Antonio Puppo Moreno**, Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis titulada “**PERFIL DE HEMOSTASIA Y COAGULACIÓN EN PACIENTES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL INTERVENIDOS MEDIANTE CIRUGÍA CITORREDUCTORA CON QUIMIOTERAPIA HIPERTÉRMICA**” ha sido elaborada por D. Diego Xavier Cuenca Apolo bajo la dirección de los abajo firmantes, reuniendo todos los requisitos pertinentes para su presentación y lectura, a fin de optar al grado de Doctor en Medicina.

Dr. Francisco Javier Padillo Ruíz

TUTOR DE TESIS

Dr. Santiago Ramón Leal Noval

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Antonio Puppo Moreno

DIRECTOR DE TESIS

DEDICATORIA

A mi madre...

Por darme paz en la llamada de cada día

A mi padre...

Por su apoyo y estímulo para conseguir mis sueños

AGRADECIMIENTOS

En la vida uno puede soñar algunas cosas e incluso trabajar por ellas, y luego hay otras que llegan, entiendo yo, consecuencia del sacrificio, de la dedicación y los años, del trabajo, la familia y el equipo que trabaja a nuestro lado.

A Dios y a la vida.

A mis padres, Pepita y Miguel, a quienes les debo todo lo que soy en esta vida. Gracias por confiar en mi y estar siempre a mi lado. Les debo incontables horas de lejanía.

A mi esposa Lydia, tú iluminas mis días, tú me ayudas a ser mejor persona.

A mi hermano Migue Ángel, sin tu apoyo esto no habría sido posible.

A mis directores, D. Santiago Ramón Leal Noval por enseñarme a escribir en ciencia y D. Antonio Puppo Moreno por abrirme la puerta de este proyecto.

Al Dr. Cristóbal Muñoz Cazares por su dedicación y entrega en la lucha contra la carcinomatosis peritoneal.

A mi tutor, D. Francisco Javier Padillo Ruiz por su acogida para guiar esta tesis doctoral.

Merecen un reconocimiento especial todos los pacientes y familiares que han sido afectados por la patología oncológica analizada en nuestro estudio, principalmente a quienes fallecieron

a causa de esta enfermedad. Confiamos en que pronto dispondremos de estrategias de prevención y de un tratamiento adecuado que nos permita evitar la afectación severa.

Hemos venido al mundo para dos cosas:
para ampliar el conocimiento y para ampliar el amor.

Bertrand Russell

ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA	VI
AGRADECIMIENTOS	VIII
ACRÓNIMOS Y SIGLAS	XIII
RESUMEN	XVI
1.- INTRODUCCIÓN	2
1.1.- Generalidades	2
1.2.- Patología Oncológica y Coagulopatía	4
Factores clínicos	5
- Características relacionadas con el paciente	5
- Características relacionadas con el cáncer	6
- Terapias oncológicas	6
Mecanismos biológicos	7
Anticoagulación y progresión tumoral	9
1.3.- Cirugía Citorreductora y Coagulopatía	10
Causas de Coagulopatía en Cirugía Citorreductora	12
- Coagulopatía relacionada con la técnica quirúrgica	12
- Activación del sistema de coagulación por las neoplasias	12
- Trombocitopenia	13
- Hemorragia debido a factores locales del tumor	14
- La hipoxemia	14
- Acidosis metabólica	15
1.4.- Quimioterapia Hipertérmica y Coagulopatía	16
Manejo de la temperatura durante la CRS-HIPEC	18
- Manejo de la volemia	20
- Pérdidas sanguíneas	21
1.5.- Estudios de Tromboelastometría	23
- Generalidades	23
- Tecnología de funcionamiento	23
Nomenclatura y su interpretación	25
Interpretación del ROTEM	27
- ROTEM EXTEM.	28
- ROTEM INTEM.	29
- ROTEM FIBTEM.	29
1.6.- Factor de Von Willebrand (FVW) y patología oncológica	35
1.7.- Factor XIII y cirugía mayor	37
1.8.- Estudio PFA 200	40
2.- HIPÓTESIS	43
3.- OBJETIVOS	45
3.1.- Objetivo Principal	45
3.2.- Objetivos Específicos	45
4.- MATERIALES Y MÉTODOS	48
4.1. Diseño del estudio	48
4.2. Período del estudio	48
4.3. Población del estudio	48
4.4. Ámbito geográfico	49
4.5. Período de seguimiento	49
4.6. Recogida de datos	49

4.7. Criterios de Inclusión	50
4.8. Criterios de Exclusión	50
4.9. Metodología	51
4.9.1. Metodología Clínica	51
4.9.2. Aprobación de comité de ética y consentimiento informado	53
4.9.3 Protocolo Anestésico	54
4.9.4. Protocolo Quirúrgico	55
- Procedimientos quirúrgicos de citorreducción	55
- Peritonectomías	55
- Resecciones viscerales	57
- Modalidades de perfusión en HIPEC	59
4.10. Metodología Estadística	64
4.10.1. Variables del Estudio y codificación de los datos	64
4.10.2. Estudio Estadístico	66
4.10.2.1. Estadística Descriptiva	67
4.10.2.2. Análisis Estadístico	68
5.- RESULTADOS	71
5.1.- Selección de la muestra	71
5.2.- Características demográficas	72
5.3.- Situación oncológica	72
5.4.- Intervención quirúrgica	73
- Descripción del acto quirúrgico	73
- Citostático utilizado en la intervención	73
- Acto quirúrgico	73
- Fluidoterapia	73
- Complicaciones hemorrágicas	74
- Transfusiones durante la estancia hospitalaria	74
- Evolución de los pacientes tras intervención quirúrgica	74
5.5.- Resultados analíticos en la evaluación inicial (..)	76
5.6.- Evolución temporal de los estudios analíticos convencionales	78
5.7.- Evolución temporal de los estudios ROTEM EXTEM y FIBTEM	79
5.8.- Evolución temporal del estudio COL-EPI (evaluación de T0 a T72)	80
5.9.- Análisis bivariante	91
5.10.- Análisis multivariante	91
6.- DISCUSIÓN	101
- Cambios considerables en hemoglobina y recuento plaquetario	102
- Evolución de los DD	103
- Evolución de estudios básicos de coagulación	104
- Evolución de los parámetros de ROTEM	105
- Evolución de los niveles de FI.	106
- Hipertermia como factor independiente que influye en la función hemostática	107
- Evolución de FXIII	108
- Evolución del FVW	109
- Factores asociados con transfusión en las primeras 72 h de Cirugía	110
Limitaciones del estudio	110
7. CONCLUSIONES	113
8. BIBLIOGRAFÍA	116
9. ANEXOS	131

ACRÓNIMOS Y SIGLAS

APACHE II	Sistema II de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II)
COL-EPI	Colágeno Epinefrina
CRS	Cirugía citorreductora (<i>CitoReductive Surgery</i>)
DD	Dímero D
DE	Desviación estándar
DSS	Donantes de sangre sanos
ETE	Enfermedad tromboembólica
EXTEM	Tromboelastometría rotacional de vía extrínseca
EXTEM-CT	EXTEM-tiempo de coagulación
EXTEM-CFT	EXTEM-tiempo de formación del coágulo
EXTEM-MCF	EXTEM-firmeza máxima del coágulo
EXTEM-ML	EXTEM-lisis máxima
EXTEM-A6	EXTEM-amplitud del coágulo al minuto 6
FT	Factor tisular
FBN	Fibrinógeno
FIBTEM	Tromboelastometría rotacional de fibrinógeno
FIBTEM-CT	FIBTEM-tiempo de coagulación
FIBTEM-MCF	FIBTEM-firmeza máxima del coágulo
FIBTEM-CFT	FIBTEM-tiempo de formación del coágulo
FVW	Factor de von Willebrand
FXIII	Factor FXIII
Hb	Hemoglobina
HBPM	Heparina de bajo peso molecular
HIPEC	<i>Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy</i>

INR	Índice normalizado internacional
ROTEM	Tromboelastometría rotacional
SOFA	Evaluación de fallo orgánico relacionado con sepsis (sepsis related Organ Failure Assessment)
TEM	Tromboelastometría
TP	Tiempo de protrombina
TPTa	Tiempo parcial de tromboplastina activada
UCI	Unidad de cuidados intensivos

RESUMEN

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo investigar los cambios en la hemostasia en pacientes con cirugía citorrreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (CRS-HIPEC) que ocurren al inicio y en puntos de tiempo predefinidos durante el período perioperatorio.

Métodos: Estudio observacional prospectivo no aleatorizado en pacientes con carcinomatosis peritoneal operados por CRS-HIPEC. Se compararon al inicio del estudio con donantes de sangre sanos (HBD). Se obtuvieron muestras de sangre al inicio (tiempo 0, antes de la cirugía) y 2 (T2), 24 (T24) y 72 horas (T72) después de la cirugía.

Resultados: Se incluyeron 44 pacientes operados y 40 DSS. Los pacientes previos a la intervención presentaron niveles más bajos de hemoglobina y un estado proinflamatorio con proteína C reactiva, fibrinógeno (FBN) y FXIII elevados. Además, activación de la coagulación evidenciado en dímeros D (DD) elevados.

En el postoperatorio inmediato presentaron empeoramiento de la anemia y descenso del recuento de plaquetas. El FBN y FXII muestran una disminución significativa. DD y VWF mostraron niveles elevados.

En el ROTEM presentaron EXTEM-CFT una prolongación en la fase postoperatoria. Hubo una caída significativa en EXTEM-MCF. No se evidenció patrón de hiperfibrinólisis. Hubo una prolongación de FIBTEM-CT y FIBTEM-MCF. La función plaquetaria evaluada por PFA-200 fue normal en todo momento.

Los factores asociados a la transfusión de glóbulos rojos en las primeras 72 horas fueron Hb, SOFA y PCI.

Conclusiones: Los pacientes con CRS-HIPEC parten de una situación basal anémica y proinflamatoria. La intervención produce empeoramiento de la anemia y una coagulopatía importantes secundaria a trombocitopenia, disminución de la concentración de

fibrinógeno y de la actividad del FXIII. Además, perpetúa el estado inflamatorio basal.

Palabras clave: coagulación, carcinomatosis peritoneal, coagulopatía, tromboelastometría, agregometría de impedancia.

INTRODUCCIÓN

1.- INTRODUCCIÓN

1.1.- Generalidades

Hasta hace pocos años la extensión peritoneal de los tumores malignos que metastatizan en la cavidad abdominal ha sido considerada como una situación terminal e irreseccable y se asociaba con un mal pronóstico y mala calidad de vida para estos pacientes en sus etapas avanzadas¹. Esta concepción de la carcinomatosis peritoneal (CP) como enfermedad oncológica sistémica se ha modificado en los últimos años gracias a la cirugía de citorreducción (CRS) asociada a quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC, *Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy*), pasando a considerarse en muchos casos como enfermedad loco-regional²⁻⁵.

La supervivencia previa a esta técnica tradicionalmente ha sido mala. Por ejemplo, en el caso concreto de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, la mediana de supervivencia con quimioterapia tradicional con 5-fluoracilo es de 6,9 meses, mientras con quimioterapia contemporánea basada en Cisplatino o Paclitaxel llega a 12,7 meses, muy inferior a la conseguida en caso de metástasis en otras localizaciones⁶. Sin embargo el tratamiento mediante CRS-HIPEC de los pacientes con enfermedad peritoneal limitada consigue supervivencias que oscilan entre 22 y 63 meses, con supervivencia a los 5 años de hasta

un 50% en casos seleccionados¹⁷. En el caso de la CP de origen ovárico, van Driel et al informaron que la mediana de supervivencia libre de recurrencia postquirúrgica fue de 14,2 meses y 10,7 meses en los grupos HIPEC y sin HIPEC, respectivamente y la mediana de supervivencia global fue de 46 meses y 34 meses respectivamente⁸.

Los procedimientos de CRS-HIPEC son técnicamente complejos, y generan estancias prolongadas en unidad de cuidados intensivos (UCI) y hospitalarias, reoperaciones y complicaciones de alto coste. Esto es debido por un lado a la propia técnica quirúrgica que incluye frecuentemente resecciones viscerales/peritoneales de riesgo generando importantes pérdidas de volumen extracelular y/o hemática, y por otra parte a la propia HIPEC, que induce un estado hiperdinámico y alteraciones metabólicas que requieren un exquisito manejo perioperatorio^{7,9-11}.

La mayoría de las complicaciones de esta técnica se ubican en tres grupos: un tercio de los pacientes desarrollan fístulas digestivas, un tercio complicaciones cardiopulmonares y un tercio complicaciones hematológicas^{7,8,12}. El impacto multifactorial de la cirugía, la hipertermia, la fluidoterapia amplia y la quimioterapia en la fisiología hemostática de pacientes oncológicos aún no se ha dilucidado cuantitativamente, aunque tanto el riesgo potencial de hemorragia como el riesgo trombótico se han relacionado con CRS - HIPEC¹³.

El 28% de los pacientes tratados mediante este procedimiento presentan complicaciones hematológicas, sobre todo sangrado excesivo que es la causa de aproximadamente el 18% de las reoperaciones^{2,8,14}. Hasta el 51% de los pacientes pueden necesitar ser transfundidos debido a las elevadas pérdidas sanguíneas intraoperatorias, provocadas por la cirugía y por la aparición de una coagulopatía perioperatoria atribuida a la pérdida de proteínas hacia la cavidad peritoneal, al elevado recambio de fluidos y posiblemente a la acción de la quimioterapia hipertérmica¹⁵.

Las alteraciones de la coagulación son múltiples y se deben a cambios tanto a nivel plasmático como en la funcionalidad plaquetaria y las pruebas habituales de coagulación analizan solamente la fase plasmática de la coagulación. En la actualidad los test viscoelásticos, como la tromboelastometría rotacional (ROTEM), reproducen mucho más fielmente el proceso fisiológico de la coagulación, guardan una buena correlación con el sangrado perioperatorio y facilitan un manejo transfusional de hemoderivados y de factores procoagulantes adecuado de los pacientes^{13,15}.

1.2.- Patología Oncológica y Coagulopatía

La patología oncológica afecta el sistema hemostático y el sistema hemostático afecta la patología oncológica. En los pacientes con cáncer

hay una serie de anomalías en la coagulación que proporcionan el antecedente de una mayor tendencia de estos pacientes tanto a la trombosis como a la hemorragia. Las causas de esta alteración de la coagulación dependen de factores de riesgo generales que son comunes a otras categorías de pacientes y otros factores específicos del cáncer, como el tipo de tumor y la etapa de la enfermedad. Los datos de la investigación básica indican que los componentes hemostáticos y la biología del cáncer están interconectados de múltiples maneras. Mientras que las células cancerosas pueden activar el sistema de coagulación, los factores hemostáticos juegan un papel en la progresión del tumor. Esto abre el camino al desarrollo de enfoques terapéuticos bifuncionales que son capaces de atacar el proceso maligno y resolver el deterioro de la coagulación. Se investiga activamente la cuestión de identificar nuevos biomarcadores para clasificar a los sujetos con mayor riesgo, mejorando así la prevención de eventos trombóticos o hemorrágicos en estos pacientes¹⁶.

Factores clínicos

Los factores clínicos se pueden agrupar en tres categorías principales:

- *Características relacionadas con el paciente:* comprende muchos factores de riesgo que no son exclusivos pero frecuentes entre los pacientes con cáncer, e incluyen edad avanzada, inmovilidad prolongada, antecedentes previos de trombosis,

recuentos elevados de leucocitos y plaquetas, obesidad, inmovilidad y también afecciones comórbidas como enfermedades cardíacas, infección aguda y enfermedad respiratoria^{16,17}.

- *Características relacionadas con el cáncer:* los tumores cerebrales malignos, las neoplasias hematológicas y el adenocarcinoma de páncreas, estómago, colon, ovario, útero, pulmón y riñón tienen el mayor riesgo de presentar patología trombótica. Entre los tumores malignos hematológicos, el mieloma múltiple, el linfoma no Hodgkin y la enfermedad de Hodgkin muestran la mayor incidencia a esta complicación. Además, se ha demostrado que el cáncer metastásico avanzado está asociado con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) en comparación con los tumores localizados¹⁸⁻²⁰.
- *Terapias oncológicas:* los tratamientos activos contra el cáncer, que incluyen quimioterapia, terapia hormonal, agentes antiangiogénicos, regímenes combinados y cirugía, tienen un efecto protrombótico. Se cree que la lesión directa de las células endoteliales por agentes quimioterapéuticos, o por productos derivados de tumores, que conducen a una pérdida de propiedades antitrombóticas, juegan un papel en el aumento del riesgo de ETE¹⁷.

Mecanismos biológicos

Las vías biológicas juegan un papel importante en la patogénesis de las alteraciones hemostáticas en el cáncer. Las células cancerosas pueden activar el sistema hemostático mediante la expresión de proteínas procoagulantes, la exposición de lípidos procoagulantes, la liberación de citocinas inflamatorias y la adhesión a las células vasculares del huésped.

El procoagulante tumoral más caracterizado es el factor tisular (FT), constitucionalmente expresado en la superficie celular maligna y puede conducir a la formación de estados procoagulantes tanto localizados como sistémicos. Su actividad puede potenciarse mediante la expresión de fosfolípidos aniónicos en la valva externa de la membrana celular y la secreción de heparinasa. La función principal de la heparinasa es degradar los sulfatos de heparano de la matriz extracelular, promoviendo así la invasión tumoral y la metástasis. También puede interactuar con el inhibidor de la vía FT en la superficie celular, lo que lleva a la disociación de FT de la membrana celular de las células endoteliales y tumorales, lo que resulta en una mayor actividad de la superficie celular FT²¹.

Las células tumorales también son capaces de interactuar con el sistema fibrinolítico del huésped, debido a la expresión de activadores de plasminógeno, sus inhibidores (PAI-1 y PAI-2) y receptores como

uPAR, y de anexina II, un correceptor para el plasminógeno y el activador del plasminógeno tisular (tPA). El aumento de la expresión de anexina II se ha relacionado con una activación excesiva de la fibrinólisis²². Probablemente, dependiendo de qué lado, pro o anti-fibrinolítico, prevalece, las manifestaciones clínicas de las alteraciones del sistema de fibrinólisis pueden ser bastante diferentes, desde los síntomas de sangrado observados en la leucemia hasta el ETE evidenciado en tumores sólidos.

Las células tumorales liberan una variedad de agentes proinflamatorios solubles como factor de necrosis tumoral alfa e interleucina-1beta y proangiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular y factor de crecimiento de fibroblastos básico, factores que pueden estimular las características protrombóticas de las células vasculares. En las células endoteliales, estas moléculas inducen la expresión de TF, estimulan la producción de inhibidores del activador de plasminógeno, regulan negativamente la trombomodulina y promueven la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular. La capacidad de las células tumorales para adherirse al endotelio vascular favorece la activación localizada de la coagulación sanguínea y la formación de trombos.

Anticoagulación y progresión tumoral

La activación de la coagulación en pacientes con cáncer puede no solo prevenir las complicaciones hemostáticas sino también mejorar la supervivencia del cáncer. Los ensayos clínicos con medicamentos anticoagulantes se iniciaron a principios de la década de 1980 para evaluar los efectos de la anticoagulación en la supervivencia al cáncer. Los metaanálisis sugieren un impacto favorable de la anticoagulación en la supervivencia de pacientes oncológicos, particularmente con heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En los últimos años, los ensayos controlados aleatorios prospectivos se han diseñado para abordar como criterio de valoración principal la supervivencia de los pacientes que reciben heparina de bajo peso molecular (HBPM), pero los resultados disponibles hasta ahora no han proporcionado conclusiones claras²³. Los estudios en curso sobre la prevención de ETE en pacientes con cáncer incorporan como punto final secundario el impacto de la HBPM en la supervivencia del cáncer¹⁶.

Las complicaciones hemorrágicas son más frecuentes en los pacientes con cáncer que en los que no lo tienen, y el tratamiento con anticoagulación exacerba el riesgo de hemorragia. Estudios previos estiman que las complicaciones hemorrágicas ocurren en el 6% -10% de los pacientes con cáncer avanzado. Durante los últimos años, la HBPM ha sido el tratamiento estándar para el cáncer con patología trombótica

asociada. Sin embargo, está aumentando el uso de anticoagulantes orales directos (ACOD)²⁴.

Un metaanálisis reciente sobre el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) para tratar la trombosis asociada al cáncer informó que los ACOD tenían una tasa de ETE recurrente a los seis meses más baja en comparación con la HBPM (riesgo relativo (RR) 0,65; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,42-1,02). Sin embargo, el uso de ACOD resultó en una tasa más alta de hemorragia mayor (RR 1,74, IC 1.05-2.88) y una tasa mayor de hemorragia no mayor clínicamente relevante (RR 2.31, IC 0.85-6.28) en comparación con HBPM²⁵. Sin embargo, los predictores de hemorragia en pacientes con cáncer no se comprenden completamente y no se han desarrollado algoritmos formales de predicción de hemorragia en esta población²⁴.

1.3.- Cirugía Citorreductora y Coagulopatía

La cirugía oncológica, la medicina perioperatoria y la anestesia para la atención oncológica han evolucionado durante las últimas cuatro décadas. Los regímenes de quimiorradiación agresivos, las técnicas quirúrgicas más nuevas y audaces, las modalidades de anestesia eficaces y las impresionantes estrategias de medicina intensiva han facilitado las resecciones tumorales, que en el pasado se consideraban difíciles o desaconsejables. Por tanto, los pacientes con grandes tumores hipervascularizados o cánceres que encierran los principales

vasos sanguíneos se consideran ahora candidatos quirúrgicos aceptables^{26,27}. Una de las consecuencias de la realización de una cirugía en estos pacientes es el riesgo de una importante hemorragia quirúrgica o postoperatoria, produciéndose complicaciones hemorrágicas en torno a 65% de los pacientes según las series²⁷. Cuando el sangrado se produce de forma inesperada e incontrolable en el período perioperatorio se produce un fuerte aumento de la morbilidad y mortalidad.

Las transfusiones de sangre masivas durante la cirugía oncológica pueden ser anticipadas o inesperadas. En la primera situación, dado que los anestesiólogos, cirujanos y los servicios del banco de sangre son conscientes de la posibilidad de una transfusión de sangre masiva, se toman precauciones para minimizar la pérdida de sangre y maximizar la eficiencia de la disponibilidad y administración de productos sanguíneos. Varios autores han investigado el uso de hipotensión controlada, embolización tumoral preoperatoria, oclusión aórtica temporal y la administración de terapia antifibrinolítica para disminuir la pérdida de sangre y las transfusiones de sangre posteriores^{9,10}. Los casos no anticipados de pérdida de sangre masiva requieren un control inmediato de la hemorragia quirúrgica y medidas para evaluar rápidamente el defecto hemostático. Manejar este evento crítico de manera efectiva requiere comprender la fisiología de los sistemas coagulante y fibrinolítico, manejar de manera expedita el entorno

metabólico y hemodinámico, mantener la normotermia y coordinar la atención con los servicios del banco de sangre para asegurar el suministro apropiado de productos sanguíneos de manera oportuna.

Causas de coagulopatía en cirugía citorreductora

La cirugía oncológica de tumor sólido suele asociarse con un estado de hipercoagulabilidad predominante en el período perioperatorio; sin embargo, después de una cirugía extensa (trauma tisular), reemplazo de volumen excesivo, hipotermia, hipotensión o acidemia, se puede esperar un cambio hacia la coagulopatía por dilución con o sin trastorno de coagulación por consumo²⁸.

» *Coagulopatía relacionada con la técnica quirúrgica*

La mayoría de las hemorragias asociadas con los procedimientos quirúrgicos se deben a una hemostasia quirúrgica deficiente, también conocida como "deficiencia de seda". Sin embargo, los pacientes con cáncer también pueden tener otros factores que contribuyen a un sangrado perioperatorio significativo.

» *Activación del sistema de coagulación por las neoplasias*

Es bien sabido que las neoplasias activan el sistema de coagulación de la sangre a través de la liberación de factores procoagulantes, la activación de las vías antifibrinolíticas y la

creación de un desequilibrio entre citocinas pro y antiinflamatorias, que favorecen la producción de coágulos periféricos en la mayoría de los pacientes²⁹. Sin embargo, algunos pacientes pueden tener una mayor tendencia a sangrar excesivamente debido a los efectos de los agentes quimioterápicos (anemia, trombocitopenia y disfunción del sistema endotelial), la administración de fármacos anticoagulantes (warfarina y heparina no fraccionados o de bajo peso molecular) para prevenir la formación de trombosis venosa profunda, aumento de la fibrinólisis como en los hombres con cáncer de próstata y ciertas enfermedades metastásicas.

» *Trombocitopenia*

La incidencia de trombocitopenia preoperatoria es rara en pacientes sometidos a cirugía oncológica que no es de emergencia. La trombocitopenia definida como un recuento de plaquetas inferior a 100.000 se puede encontrar en sólo el 1% de los pacientes sometidos a resección hepática por tumores hepáticos primarios o metastásicos³⁰. Es bien sabido que, aunque los pacientes con tumores líquidos pueden tener trombocitopenia, no siempre muestran un defecto hemostático clínico. Se produce también un fenómeno de trombocitopenia por dilución especialmente después de una transfusión de

sangre masiva y la administración excesiva de soluciones cristaloides isotónicas, es una causa común de coagulopatía perioperatoria.

» *Hemorragia debido a factores locales del tumor*

La proximidad o la invasión de las principales estructuras vasculares o la hipervascularización del tejido canceroso aumentan el riesgo de sangrado³¹. También es bien sabido que el traumatismo tisular importante observado en la cirugía oncológica extensa puede alterar el equilibrio funcional entre las fracciones plasmáticas solubles, eritrocitos, leucocitos, plaquetas y el sistema fibrinolítico. Este desequilibrio en la función hemostática puede contribuir a una coagulopatía significativa, especialmente en condiciones como hipotensión prolongada, hipoxemia, isquemia, hemorragia masiva y acidemia. El sangrado masivo y la hipotensión prolongada se han asociado con trombocitopenia, tiempos de coagulación anormales y bajos niveles circulantes de fibrinógeno, lo que sugiere una condición clínica de coagulopatía de consumo^{15,28}.

» *La hipoxemia*

Puede observarse durante la cirugía oncológica torácica (ventilación de un pulmón) o después de una reanimación excesiva con líquidos, activa el sistema fibrinolítico directamente

a través de los efectos sobre las células endoteliales e indirectamente por la liberación de catecolaminas. También se sabe que la isquemia observada durante un período prolongado de hipotensión o tiempos de torniquete prolongados (durante la cirugía de la extremidad) induce fibrinólisis a través de la liberación sistémica del activador del plasminógeno tisular (tPA)²⁸.

» *Acidosis metabólica*

Se presenta durante el shock hemorrágico y / o la reanimación excesiva con solución salina también pueden tener efectos significativos sobre el sistema de coagulación³². La coagulopatía resultante de la acidosis es un importante contribuyente a la mortalidad y morbilidad en pacientes con injuria quirúrgica. Los efectos inhibitorios de la hipotermia y la acidosis sobre la generación de trombina y la disponibilidad de fibrinógeno. La acidosis afecta gravemente la generación de trombina en la fase de propagación y acelera la degradación del fibrinógeno, lo que conduce a un déficit potencial en la disponibilidad de fibrinógeno. La corrección del pH por sí sola no puede corregir inmediatamente las alteraciones de la coagulación inducidas por la acidosis y requiere un manejo global de la coagulopatía que esta ha general³².

1.4.- Quimioterapia Hipertérmica y Coagulopatía

La carcinomatosis peritoneal se asocia con la mayor mortalidad de todos los cánceres en el mundo occidental. La mayoría de los pacientes reciben un diagnóstico de enfermedad avanzada que se ha extendido más allá del órgano primario hasta la superficie peritoneal. El tratamiento más eficaz para la enfermedad avanzada implica un esfuerzo máximo para reducir la carga tumoral mediante la cirugía seguida de ciclos de quimioterapia intravenosa con carboplatino y paclitaxel^{33,34}. La administración intraperitoneal de quimioterapia mejora la administración del fármaco en la superficie peritoneal y puede mejorar los resultados al eliminar la enfermedad peritoneal microscópica residual de manera más eficiente que la administración intravenosa de quimioterapia³⁵.

Se ha demostrado que el tratamiento combinado con quimioterapia intravenosa e intraperitoneal prolonga la supervivencia general después de la cirugía citorreductora primaria en pacientes con cáncer de ovario en estadio avanzado^{3,8,36}. Los problemas relacionados los efectos secundarios gastrointestinales, renales, hematológicos, entre otros han obstaculizado la adopción de este enfoque en la mayoría de los países. La administración de la quimioterapia intraperitoneal al final de la cirugía puede eludir la mayoría de estos inconvenientes mientras mantiene sus ventajas. El calentamiento de la cavidad abdominal, en particular manteniendo la temperatura entre 41 y 43 C, puede tener un

efecto antitumoral directo y puede mejorar el efecto antitumoral y la migración tisular de ciertos agentes anticancerígenos, como cisplatino, mitomicina C y oxaliplatino. Estudios in vitro han demostrado que uno de los efectos térmicos es provocar la acumulación de cisplatino en las células, incluso en las células resistentes, lo que provoca un aumento de la formación de complejos cisplatino-ADN^{8,37}. Dado que esta acción se observa a una profundidad de 3 - 5 mm, la HIPEC está destinada a ejercer su efecto máximo en lesiones a una profundidad de 5 mm, lo que confirma que su combinación con la cirugía citorreductora tanto como sea posible es esencial³⁶.

La hipertermia aumenta la penetración de la quimioterapia en la superficie peritoneal y aumenta la sensibilidad del cáncer a la quimioterapia al alterar la reparación del ADN e induce la apoptosis y activa las proteínas de choque térmico que sirven como receptores para las células asesinas naturales, inhibe la angiogénesis y tiene un efecto citotóxico directo al promover la desnaturalización de proteínas⁸. Las técnicas de irrigación no deben pasarse por alto como un medio importante para reducir la carga de células cancerosas dentro del abdomen y la pelvis. Existen múltiples tecnologías para HIPEC y estas tienen ventajas y desventajas. Las técnicas varían desde una técnica totalmente abierta con una barrera de vapor sobre el espacio abdominal abierto hasta una técnica totalmente cerrada en la que se administra la HIPEC al finalizar el procedimiento quirúrgico. Las

técnicas abiertas dependen de un retractor montado en una mesa para la suspensión de los bordes de la piel, lo que permite que se produzca un reservorio dentro del abdomen y la pelvis, mientras que en la técnica cerrada se procede al cierre de la cavidad peritoneal y colocación de un sistema de cánulas para la circulación de los fármacos quimioterápicos.

35,38,39

La coagulopatía es una complicación reconocida de esta cirugía, siendo de origen multifactorial, incluyendo un componente dilucional debido al alto volumen de reanimación, puede haber un efecto directo del propio HIPEC sobre la médula ósea y producirse un efecto deletéreo por la hipertermia a la que se somete el organismo del paciente durante el procedimiento^{2,12,40,41}.

A continuación, analizamos los distintos elementos que pueden llevar a las distintas alteraciones hemostáticas durante la CRS-HIPEC.

Manejo de la temperatura durante la CRS-HIPEC

Durante la primera fase del procedimiento se debe prevenir la hipotermia mediante el uso de aire caliente con mantas e infusiones calientes debido al extenso procedimiento de citorreducción y el gran acceso quirúrgico abdominal que provoca pérdida de calor corporal por convección^{12,42,43}. Estudios recientes mostraron que la hipotermia ocurre en más del 70% de los pacientes en la fase perioperatoria y puede dar lugar a varias complicaciones como el aumento de pérdidas

sanguíneas durante la cirugía por deterioro de la función plaquetaria y de la función enzimática de los factores de coagulación^{44,45}. Durante la administración de la HIPEC, debido a la solución intraperitoneal hipertérmica utilizada, la temperatura corporal, medida esofágica, vesical o timpánica, aumenta con valores de hasta 40,5 °C (media de 37,8°C). El aumento de la temperatura corporal tiene como resultado los efectos correspondientes sobre la tasa metabólica ya que los pacientes desarrollan una mayor demanda sistémica de oxígeno que se traduce en un aumento constante de la frecuencia cardíaca y los niveles de CO₂ al final de la espiración con acidosis metabólica concomitante y valores de lactato arterial elevados que alcanzan su máximo al final de la fase HIPEC^{12,46}. Estudios recientes han demostrado que una situación hipertérmica provoca hemoconcentración, disminución de la actividad de Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1), disminución de la concentración de fibrinógeno, aumento del recuento de plaquetas, un ligero acortamiento del TP y un aumento del volumen plasmático debido a un aumento de la presión hidrostática externa, en relación con la presión hidrostática capilar⁴⁷. El objetivo del manejo anestésico en esta cirugía debe ser el mantenimiento de la normotermia mediante el uso de infusiones frías y la perpetuación de los valores metabólicos estándar ajustando la ventilación mecánica a las condiciones hipermetabólicas durante la HIPEC⁴⁸.

» *Manejo de la volemia*

La anemia es un hallazgo común en hasta un tercio de los pacientes que se van a someter a una cirugía y puede deberse a una variedad de causas, entre ellas deficiencia de hierro, folato o vitamina B12 o insuficiencia renal crónica, entre otras. La anemia preoperatoria se asocia con resultados adversos en cirugía abdominal mayor y ha sido descrita como factor de riesgo independiente para precisar transfusión durante la cirugía y su corrección adecuada depende de la identificación de su etiología y el intervalo de tiempo antes del procedimiento quirúrgico previsto⁴⁹⁻⁵³.

Mantener y restaurar la normovolemia durante el período citorreductor mediante soluciones cristalinas y coloides, así como sustitutos de la sangre antes de iniciar el procedimiento HIPEC, es de vital importancia para prevenir alteraciones fisiopatológicas excesivas durante la fase HIPEC. El recambio de líquidos intraoperatorio excedió significativamente la doctrina establecida de 6 a 8 ml kg / hora de pérdida de líquido por recambio de líquidos para intervenciones abdominales importantes con valores de hasta 12 ml kg / h y, según el grado de citorreducción, la pérdida de sangre puede ser extensa en algunos pacientes^{9,11,54}.

El volumen de sangre juega un papel importante para el establecimiento y mantenimiento de una perfusión sistémica y regional adecuada, ya que la reducción del retorno venoso es un factor crítico cuando el volumen de sangre es bajo. Para prevenir los trastornos hemodinámicos sistémicos o la reducción de la perfusión

regional que conducen, por ejemplo, a insuficiencia renal aguda durante la HIPEC, la fluidoterapia adecuada debe ser uno de los principales objetivos del anestésista, lo que lleva al ajuste de la pérdida de líquido y sangre y al mantenimiento de la normovolemia durante HIPEC. Teniendo en cuenta este aspecto y controlando minuciosamente la diuresis, no se aconseja el uso estandarizado de furosemida o dosis bajas de dopamina para mejorar la diuresis y prevenir la disfunción renal, como demostraron estudios previos valores de creatinina perioperatoria inalterados en pacientes con CRS-HIPEC simplemente manteniendo la normovolemia y la diuresis adecuada⁴⁸.

En conjunto, tanto durante la citorreducción como en la HIPEC, se debe ser consciente del gran recambio de líquidos intraoperatorio e iniciar un régimen terapéutico agresivo de líquidos para el establecimiento y mantenimiento de una adecuada perfusión tanto sistémica como regional previniendo una reacción pasiva sólo ante la pérdida de líquido y diuresis⁴⁸.

» *Pérdidas sanguíneas*

La cirugía mayor a menudo se asocia con una pérdida significativa de sangre con valores entre 200 y 9000 ml⁴⁸. La transfusión de concentrados de hematíes (CH) y plasma fresco congelado (PFC) es necesaria en aproximadamente la mitad de todos los pacientes durante la operación y en aproximadamente un tercio de los pacientes en el postoperatorio^{9,48,55}.

La política de transfusión intraoperatoria restrictiva con un nivel de umbral de hemoglobina de 8 g/dl como opción a valores menos estrictos debe realizarse de manera rutinaria teniendo en cuenta la morbilidad, la mortalidad y los problemas de supervivencia¹⁰.

El rescate de la sangre del recuperador celular con irradiación posterior (50 Gy) para asegurar la eliminación de las células cancerosas es una opción establecida para reducir las transfusiones de hemoderivados. Sin embargo, se deben realizar más estudios prospectivos para investigar los efectos a largo plazo de la sangre rescatada irradiada de pacientes con cáncer. La pérdida de sangre no solo se debe a razones quirúrgicas, sino también a una mayor tendencia al sangrado. Es concebible un deterioro de la coagulación debido al gran cambio de volumen y la pérdida de proteínas con un alto recambio de líquidos y posiblemente debido a la quimioterapia hipertérmica. Los efectos de la cirugía citorreductora y la HIPEC en el sistema de coagulación no se comprenden suficientemente hasta ahora y deben estudiarse a profundidad para entender las alteraciones en las distintas vías de la coagulación para permitir reducir las necesidades transfusiones en esta intervención. La recuperación de la sangre intraquirúrgica con la posterior irradiación es una buena opción para reducir la cantidad de sangre almacenada y, por lo tanto, prevenir las complicaciones asociadas a la transfusión. Además, la adopción de una monitorización avanzada de la coagulación, como la trombelastografía parece ser una herramienta útil para detectar trastornos complejos de la coagulación como la hiperfibrinólisis⁴⁸.

1.5.- Estudios de Tromboelastometría

» *Generalidades*

Los estudios de tromboelastometría (TEM) proporcionan un análisis en tiempo real de las propiedades viscoelásticas de la formación y disolución de coágulos en sangre completa. Utilizando varias muestras procesadas en paralelo con una variedad de activadores e inhibidores, permiten evaluar por separado los procesos de iniciación, propagación, estabilización y disolución del coágulo. Además, es posible separar los efectos de las plaquetas y el fibrinógeno sobre la fuerza general del coágulo. Se han desarrollado algoritmos de diagnóstico y tratamiento que incorporan análisis de los estudios de TEM para pacientes con hemorragia en una variedad de situaciones clínicas y existe evidencia de que estos algoritmos reducen las transfusiones y mejoran el resultado clínico⁵⁶⁻⁵⁹.

» *Tecnología de funcionamiento*

Los estudios de TEM evalúan la cinética y la fuerza de la formación / disolución del coágulo midiendo y mostrando la cantidad de una fuerza de rotación aplicada continuamente que se transmite a un sistema de transducción electromecánica al desarrollar el coágulo (figura 1). En el sistema TEG, una copa cilíndrica que contiene una muestra de sangre total de 340 ml oscila entre 4 y 450 veces cada 5 segundos y una clavija de un alambre de torsión se suspende en la sangre. A medida que aumenta la fuerza viscoelástica del coágulo, se transmite más rotación al alambre de torsión y se detecta mediante un transductor

electromagnético. En el sistema ROTEM, una copa cilíndrica que contiene una muestra de sangre total de 340 ml permanece fija, mientras que un pasador suspendido en un mecanismo de cojinete de bolas oscila inicialmente entre 4 y 750 veces cada 6 segundos mediante la aplicación de una fuerza constante. A medida que aumenta la resistencia viscoelástica del coágulo, se impide la rotación del pasador y se detecta ópticamente utilizando un sistema de sensor de imagen de dispositivo de carga acoplada (CDD)⁶⁰⁻⁶³.

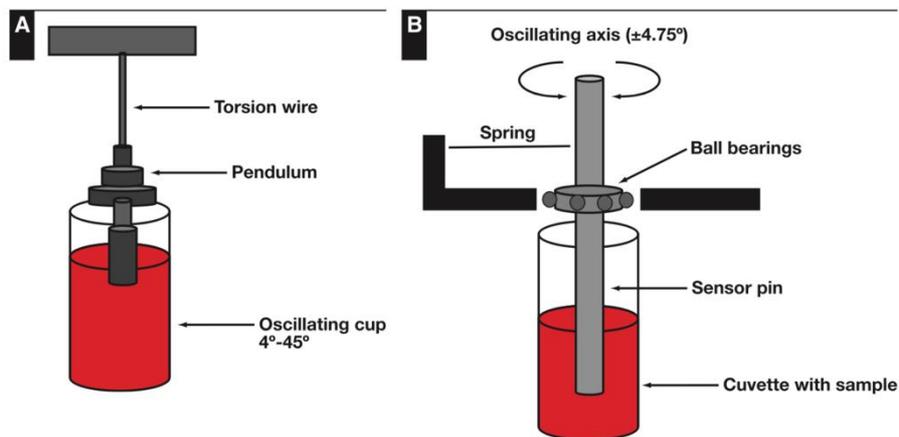


Figura 1.- Descripción de un dispositivo ROTEM en el cual una cazoleta de sangre total se mantiene fija en un bloque de calentamiento mientras un pistón suspendido en un mecanismo de rodamiento que oscila a través de 4° 75´ cada 6 segundos. La rotación subsecuente del pistón está relacionada inversamente con la fuerza del coágulo viscoelástico y se detecta ópticamente utilizando un sistema de sensor de imagen de dispositivo de carga acoplada. 1) eje de oscilación, 2) resorte de contrapeso, 3) rayo de luz LED, 4) espejo, 5) detector de cámara electrónica, 6) pistón sensor, 7) cubeta con sangres total, 8) hebra de fibrina y agregación plaquetaria, 9) contenedor de la cubeta calentada, 10) rodamiento de campana, 11) unidad de procesamiento de datos (tomado de *The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion*, Schmidt et al).

- *Nomenclatura y su interpretación*

- » Tiempo de Coagulación (TC): es el intervalo desde que se inicia la coagulación (comienzo del test) hasta que se alcanza una consistencia del coágulo de 2 milímetros (mm) después de la adicción del activador de la coagulación (reactivo) y la recalcificación.

El CT describe la rapidez con la que se inicia la formación de la fibrina. Aunque está relacionado con el TP rutinario de laboratorio no es idéntico ya que en el TC se requiere más fibrina para conseguir una cierta consistencia del coágulo. Es de utilidad para analizar los factores de coagulación implicados en la formación de trombina, ya sea por la vía extrínseca o de la intrínseca (dependiendo del activador seleccionado). Su acortamiento indica una situación de hipercoagulabilidad de cualquier etiología y su alargamiento se produce por déficits de factores de coagulación y por consumo de anticoagulantes (warfarina y heparina).

- » Tiempo de Formación del Coágulo (TFC): se define como el tiempo transcurrido entre una consistencia del coágulo de 2 mm hasta 20 mm (máxima fuerza).

El TFC describe la cinética de la formación de un coágulo estable a partir de las plaquetas activadas y la fibrina. Refleja la función de la vía intrínseca, las plaquetas y el fibrinógeno. Se acorta cuando existe un incremento en la función plaquetaria (hipercoagulación) y está alargado cuando existe déficits de

factores de coagulación o por consumo de antiagregantes plaquetarios.

- » Ángulo Alfa: se define como la tangente respecto a la curva de coagulación que pasa a través del punto de 2 mm. Representa la velocidad de formación del coágulo, indicando la calidad del fibrinógeno y de las plaquetas. Su valor normal es de 47-74 grados. Está aumentado cuando existe hiperagregabilidad plaquetaria y/o hiperfibrinogenemia y se reduce cuando existe una hipofibrinogenemia o en presencia de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.
- » Firmeza Máxima del Coágulo (FMC): Representa la máxima amplitud que tiene el coágulo, antes de que la lisis de la fibrina disminuya la consistencia del coágulo. Evalúa la interacción entre la fibrina y las plaquetas, especialmente, la función plaquetaria. Está disminuido en presencia de antiagregantes plaquetarios o trombocitopenia severa y aumentado cuando existe una hiperagregabilidad plaquetaria. Su valor normal es de 55-73 mm (el mínimo sería de 0 mm, antes de iniciarse el proceso de coagulación y el máximo 100 mm, valor teórico asumido para la consistencia infinita).
- » A10: Se define como la amplitud del coágulo a los 10 minutos. Representa la firmeza del coágulo.
- » Índice de Lisis a los 60 Minutos (LI60): Se trata de un porcentaje que indica la proporción del coágulo que ha presentado fibrinólisis en un tiempo determinado (60 minutos) después del

CT. Refleja la actividad fibrinolítica. Su valor normal es del 0% al 8%. Está incrementado cuando existe fibrinólisis, tanto primaria como secundaria.

- » Lisis Máxima (LM): Es el porcentaje que indica el grado de fibrinólisis producido en relación con la MFC que se ha alcanzado. Se define como el porcentaje de la lisis al detenerse la medición.

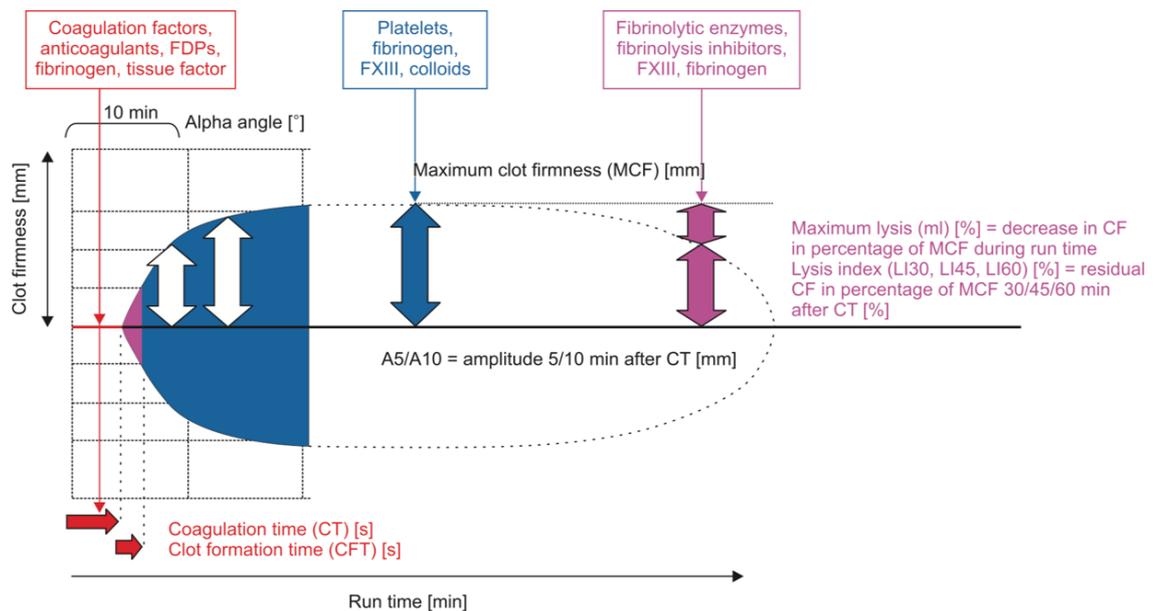


Figura 2.- Trazado de ROTEM (temograma) mostrando los parámetros clínicos más importantes y sus valores informativos. Cortesía de Klaus Görlinger, Alemania.

- Interpretación del ROTEM

Hay diferentes formas de evaluar el trazado del ROTEM según la aplicación y el propósito. Una clasificación visual permite identificar un estado normal, hipercoagulable, hipocoagulable o fibrinolítico⁶⁴. Un examen más detenido de los diferentes parámetros ayudará a evaluar los diferentes aspectos de la hemostasia y puede determinar la decisión clínica posterior. Cada parámetro de ROTEM puede evaluarse por

separado y analizarse objetivamente en función de la comparación con el rango obtenido de los controles apropiados. Tanto en estudios clínicos como de investigación, es mejor si se utiliza ROTEM para comparar el estado hemostático del individuo con sus propios niveles basales o con los obtenidos antes de una intervención particular⁶⁵.

- *Análisis ROTEM®.*

El análisis ROTEM es un método diagnóstico utilizado para la detección de las alteraciones más importantes de la hemostasia que pueden repercutir sobre la coagulación en el plazo de pocos minutos. Para ello se utiliza la tromboelastometría en combinación con varios reactivos o tests, que son los siguientes⁶⁶:

» **ROTEM EXTEM.**

Principio: Analiza la activación extrínseca de la coagulación, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la consolidación del coágulo y posterior fibrinólisis. Se corresponde con el TP.

Campo de aplicación:

- Análisis global de la coagulación con baja sensibilidad a la heparina.
- Conjuntamente con FIBTEM y APTTEM

Sensible a:

- Déficit de factores de coagulación (vía extrínseca).
- Contribución plaquetaria a la consistencia del coágulo.
- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).

- Déficit de F XIII.
- Hiperfibrinólisis.

» **ROTEM INTEM**

Principio: Analiza la activación intrínseca de la coagulación, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la consolidación del coágulo. Se corresponde con el TPTa.

Campo de aplicación: Análisis global de la coagulación.

Sensible a:

- Déficit de factores de coagulación (vía intrínseca).
- Efectos de los anticoagulantes (heparina, inhibidores de la trombina).
- Contribución plaquetaria a la consistencia del coágulo.
- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).
- Déficit de factor XIII (F XIII).
- Hiperfibrinólisis.

» **ROTEM FIBTEM.**

Principio: analiza la activación extrínseca de la hemostasia en presencia de un inhibidor plaquetario (citocalasina D). El TEMograma representa la parte de fibrina del coágulo solamente. Los ensayos FIBTEM se activan con EXTEM.

Campo de aplicación:

Prueba de detección del déficit de fibrinógeno y defectos en la polimerización de la fibrina.

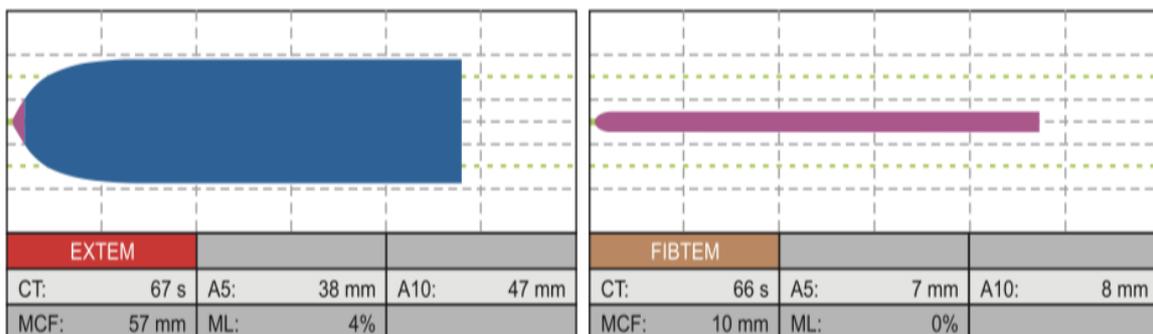
Sensible a:

- Polimerización de la fibrina (y cantidad de fibrinógeno).
- Déficit de F XIII (vía extrínseca).
- Hiperfibrinólisis.

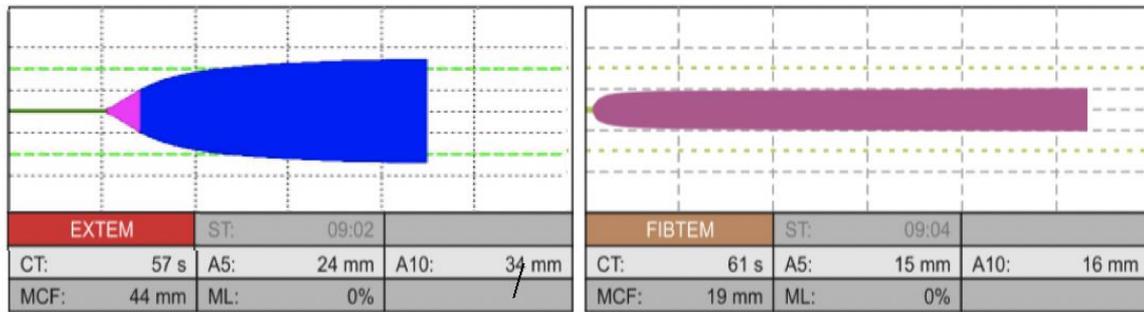
En este test solamente se evalúa el valor de la FIBTEM-MCF. Es una medición del componente fibrina del coágulo. La consistencia del coágulo FIBTEM se correlaciona con la concentración de fibrinógeno en la muestra, pero un trastorno en la polimerización de la fibrina también puede causar un resultado patológico a pesar de que la muestra tenga un contenido de fibrinógeno relativamente elevado. La diferencia de la consistencia del coágulo entre FIBTEM y EXTEM es una medida indirecta de la contribución que hacen las plaquetas a la consistencia del coágulo⁵⁷.

- *Patrones de ROTEM*

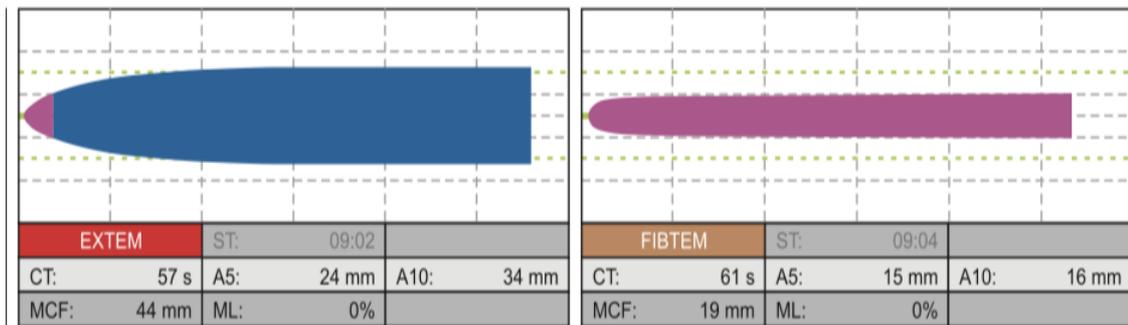
- » *Patrón normal:* se evidencian todos los parámetros en rango de normalidad.



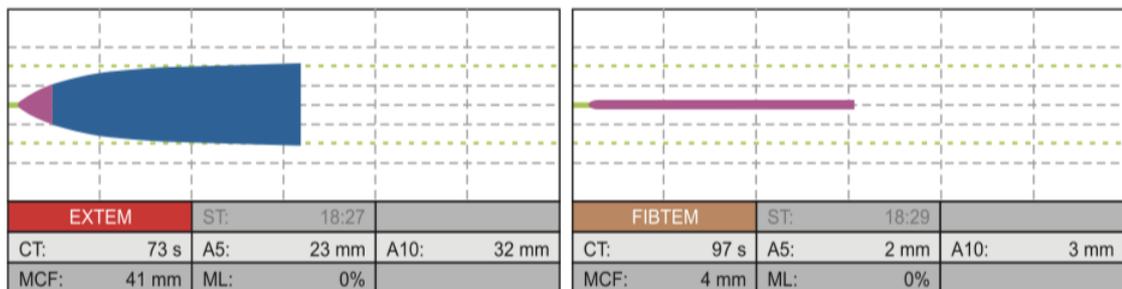
- » *Déficit de factores de coagulación:* se evidencia prolongación del TC en el EXTEM, con el resto de los parámetros en rango.



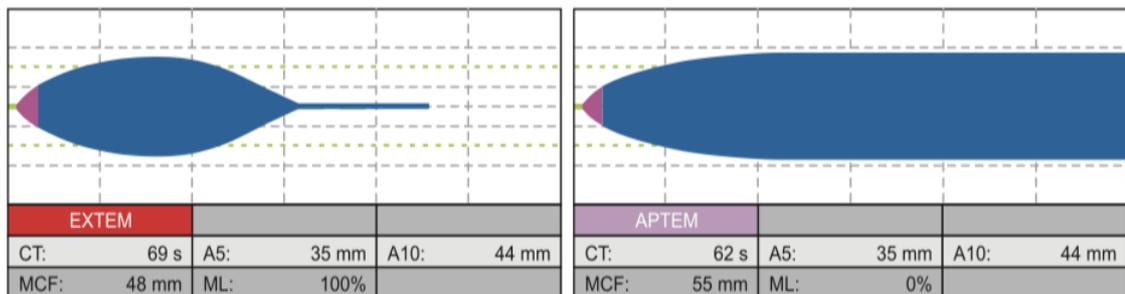
- » Déficit de plaquetas: se caracteriza por disminución de la firmeza del EXTEM y la firmeza normal del coágulo en FIBTEM



- » Déficit de fibrinógeno: presenta reducción en la firmeza del coágulo EXTEM y FIBTEM. Puede sugerir también un defecto de la polimerización de la fibrina.



- » Actividad fibrinolítica: se caracteriza por una ML aumentada en el EXTEM frente a una ML normal en el APTM.



- » Actividad de heparina: CT prolongado en INTEM con CT normal en estudio de HEPTM.



- *Ventajas de las técnicas viscoelásticas.*

Los test viscoelásticos POCT, son realizados a la cabecera del paciente durante el perioperatorio, proporcionando una imagen dinámica y real del proceso de coagulación⁶⁷. Esta es una de las principales ventajas de los test viscoelásticos frente a los test estándar: el tiempo de respuesta.

Además, TEG/ROTEM proporcionan información acerca del estado hemostático del paciente en pocos minutos. Así, los primeros resultados son proporcionados a los 5 o 10 minutos desde el inicio del test (amplitud del coágulo a los 5 minutos o A5 y amplitud del coágulo a los 10 minutos o A10), aunque la representación completa del coágulo tarda alrededor de 60 minutos, y únicamente una representación completa podrá confirmar la sospecha de una hiperfibrinólisis tardía^{68,69}.

El TEG/ROTEM proporciona una imagen global de la coagulación, permitiendo conocer todas las fases del proceso hemostático, desde el inicio de la cascada de coagulación hasta la posterior formación y lisis del coágulo⁷⁰.

Permiten discriminar entre diferentes situaciones fisiopatológicas que podrían ser responsables de trastornos en la coagulación: déficits de factores, niveles bajos de fibrinógeno, trastornos en la polimerización de la fibrina o disfunción plaquetaria⁶⁹.

Diversos estudios demuestran que el uso de test viscoelásticos, junto al desarrollo de algoritmos de coagulación, permiten una terapia transfusional más necesaria y dirigida, que producirá una disminución de la morbi-mortalidad relacionada con el uso empírico de hemoderivados^{64,68,71,72}.

Determinados sistemas, como TEG, pueden proporcionar información acerca de la capacidad funcional de la plaqueta, permitiendo detectar anomalías tanto adquiridas como inducidas por fármacos o en el perioperatorio.

Permite detectar estados de hiperfibrinólisis

Limitaciones de ROTEM

- Es un método in vitro por lo que no analiza la contribución endotelial de la hemostasia. No diagnostica alteraciones de la hemostasia debidas entre otras a déficit del factor von Willebrand o de la adhesión plaquetaria al endotelio.
- La muestra de sangre que se usa es citratada y recalcificada por lo que no analiza las alteraciones de la hemostasia in vivo debidas a hipocalcemia y/o acidosis.
- No diagnostica las alteraciones de la coagulación debidas a hipotermia ya que, si bien el trombo puede realizarse a la temperatura del paciente (entre 30 y 40°C), habitualmente se realiza a 37°C.
- No analiza la inhibición de la agregación plaquetaria. El activador tisular que se utiliza para iniciar la formación de trombina in vitro provoca agregación plaquetaria, por lo que no podemos diagnosticar alteraciones a este nivel. Sí analiza si las plaquetas, una vez agregadas, se activan adecuadamente para la formación de un trombo resistente.
- No analiza la microcirculación. Se obtiene de vasos de la macrocirculación que no representan el ambiente de la microcirculación (más ácido, menos hematocrito) donde se inician muy probablemente las alteraciones hemostáticas.

- Requiere una curva de aprendizaje para su realización ya que exige pipetear la muestra en repetidas ocasiones. El último modelo de tromboelastometría incorpora un sistema de pipeteo automático que facilita su ejecución.

1.6.- Factor de Von Willebrand (FVW) en la patología oncológica

El FVW es una glucoproteína segregada por las células endoteliales y los megacariocitos, que circula en el plasma en multímeros de alto peso molecular. Presenta importantes implicaciones en la hemostasia, fijándose al complejo receptor glucoproteico plaquetario glucoproteína 1b/IX, iniciando la adherencia plaquetaria al subendotelio lesionado y la posterior activación plaquetaria, ocasionando la exposición del receptor integrina glucoproteína 2b/3a a través del cual el FVW y el fibrinógeno intervienen en la agregación plaquetaria⁷³. El FVW se encarga del transporte del cofactor procoagulante FVIII. Los niveles bajos del FVW o una fijación defectuosa del FVW al FVIII disminuyen los niveles del FVIII porque se acelera su proteólisis.

Se ha demostrado que los niveles de VWF aumentan notablemente en las cohortes de pacientes oncológicos. La asociación entre el cáncer y la activación de la coagulación se estableció desde 1865 cuando Armand Trousseau informó que el TEV era una complicación común del cáncer⁷⁴. De hecho, se ha informado TEV en hasta el 20 % de los pacientes con cáncer, lo que lo convierte en una de las principales

causas de muerte de los pacientes oncológicos⁷⁵. Además, la creciente evidencia sugiere que esta diafonía entre las vías de coagulación y el cáncer tiene una relevancia clínica directa, contribuyendo no solo a la trombosis asociada al cáncer (CAT) sino también a la progresión del cáncer y la metástasis. Las células cancerosas interactúan con los factores de coagulación y las plaquetas para promover el crecimiento tumoral, la supervivencia, la angiogénesis y la metástasis⁷⁶. Aparte de su papel establecido en la hemostasia, las propiedades altamente adhesivas del FvW han propuesto su implicación en otras condiciones fisiopatológicas en los últimos años. Estos incluyen la metástasis del cáncer y la inflamación, que implican la adhesión de células tumorales y leucocitos a la pared del vaso. Además, los datos emergentes sugieren que el VWF puede modular la angiogénesis, la proliferación celular y la apoptosis, todos los cuales representan vías desreguladas en el desarrollo y la progresión del cáncer⁷⁷.

Además de la secreción de FvW en la circulación inducida por el tumor, la evidencia emergente indica que las células tumorales también pueden contribuir directamente a la acumulación localizada de FvW dentro del estroma del tumor o del microambiente del tumor⁷⁸.

Además de su función hemostática establecida, se está volviendo rápidamente evidente que el FvW es una proteína multifacética con funciones en la inflamación, la angiogénesis, la metástasis y las complicaciones trombóticas inducidas por el cáncer. El microambiente

tumoral es experto en regular positivamente de forma selectiva la expresión y secreción de FVW, lo que da lugar a un aumento plasmático que parece favorecer la propagación y la metástasis de las células tumorales⁷⁴. El FVW puede promover la señalización proinflamatoria, regular la angiogénesis y modular la permeabilidad vascular que se ha propuesto que contribuye a la migración y extravasación de células tumorales a través del endotelio⁷⁹. Las cadenas de multímeros de FVW decoradas con plaquetas y ancladas en el endotelio apoyan la adhesión de los leucocitos circulantes bajo tensión de cizallamiento, pero también pueden contribuir al anclaje de las células tumorales, lo que facilita la migración transendotelial y la diseminación del cáncer a través de la circulación. Los hallazgos actuales sugieren que el eje FVW-endotelio es crucial en la progresión del tumor y la definición de las vías moleculares que sustentan la deposición de VWF mediada por tumores dentro de la vasculatura puede ofrecer la oportunidad de desarrollar nuevas terapias dirigidas por VWF para no solo reducir la carga tumoral sino también atenuar la metástasis⁷⁴.

1.7.- Factor XIII y cirugía mayor

El factor XIII (FXIII) es una proenzima convertida en una enzima activa llamada FXIIIa por la trombina que se genera en la etapa final de la cascada de coagulación de la sangre. FXIII juega un papel importante en la hemostasia, la cicatrización de heridas y el mantenimiento del embarazo. La enzima promueve la estabilidad del coágulo al formar

enlaces covalentes entre las moléculas de fibrina y también al entrecruzar la fibrina con varias proteínas, incluido el inhibidor de plasmina α_2 (α_2 -PI) y la fibronectina. Estas reacciones conducen a un aumento de la resistencia mecánica, la elasticidad y la resistencia a la degradación por la plasmina de los coágulos de fibrina, y promueven la cicatrización de heridas al proporcionar un andamiaje para que los fibroblastos proliferen y se propaguen⁸⁰.

La deficiencia adquirida de FXIII puede resultar de condiciones que causan una disminución de la producción o un aumento de su consumo; sin embargo, los casos más graves pueden ser el resultado de autoanticuerpos que inhiben el FXIII. Estos inhibidores pueden prevenir la activación de FXIII, inhibir la actividad de FXIII o acelerar la eliminación de FXIII formando complejos inmunes. Los pacientes con inhibidores adquiridos del FXIII a menudo presentan hemorragia quirúrgica excesiva, hematomas intramusculares o subcutáneos o hemorragias graves, que pueden ser letales si no se reconocen y tratan con prontitud.

El reconocimiento temprano de la deficiencia de FXIII puede evitar la morbilidad y la mortalidad. El diagnóstico a menudo se retrasa o incluso se pasa por alto debido a los estudios de coagulación de rutina normales, incluido el TP normal y el TPTa a pesar de un sangrado excesivo. El inhibidor de FXIII adquirido solo puede diagnosticarse detectando una baja actividad de FXIII (p. Ej., Berichrom FXIII) y la

presencia de inhibidores de FXIII. El tratamiento de los inhibidores adquiridos de FXIII tiene 2 componentes principales: control de la hemorragia (mediante transfusión de plasma o productos fraccionados para aumentar el nivel de FXIII) y reducción de la producción de inhibidores (por inmunosupresión)⁸¹.

Estudios previos han demostrado que la disminución de los niveles de FXIII podría ser un indicador de reexploración después de una cirugía cardiotorácica e insuficiencia anastomótica. Se sugirieron niveles de actividad de FXIII del 50% al 60% para prevenir complicaciones perioperatorias importantes⁸².

La deficiencia adquirida de FXIII podría ser una causa de hemorragia posoperatoria generalmente infradiagnosticada en la práctica clínica. Determinar la tasa de confirmación del diagnóstico de deficiencia adquirida de FXIII en pacientes posquirúrgicos con sospecha clínica y comparar las características y evolución de los pacientes con o sin deficiencia de FXIII⁸⁰.

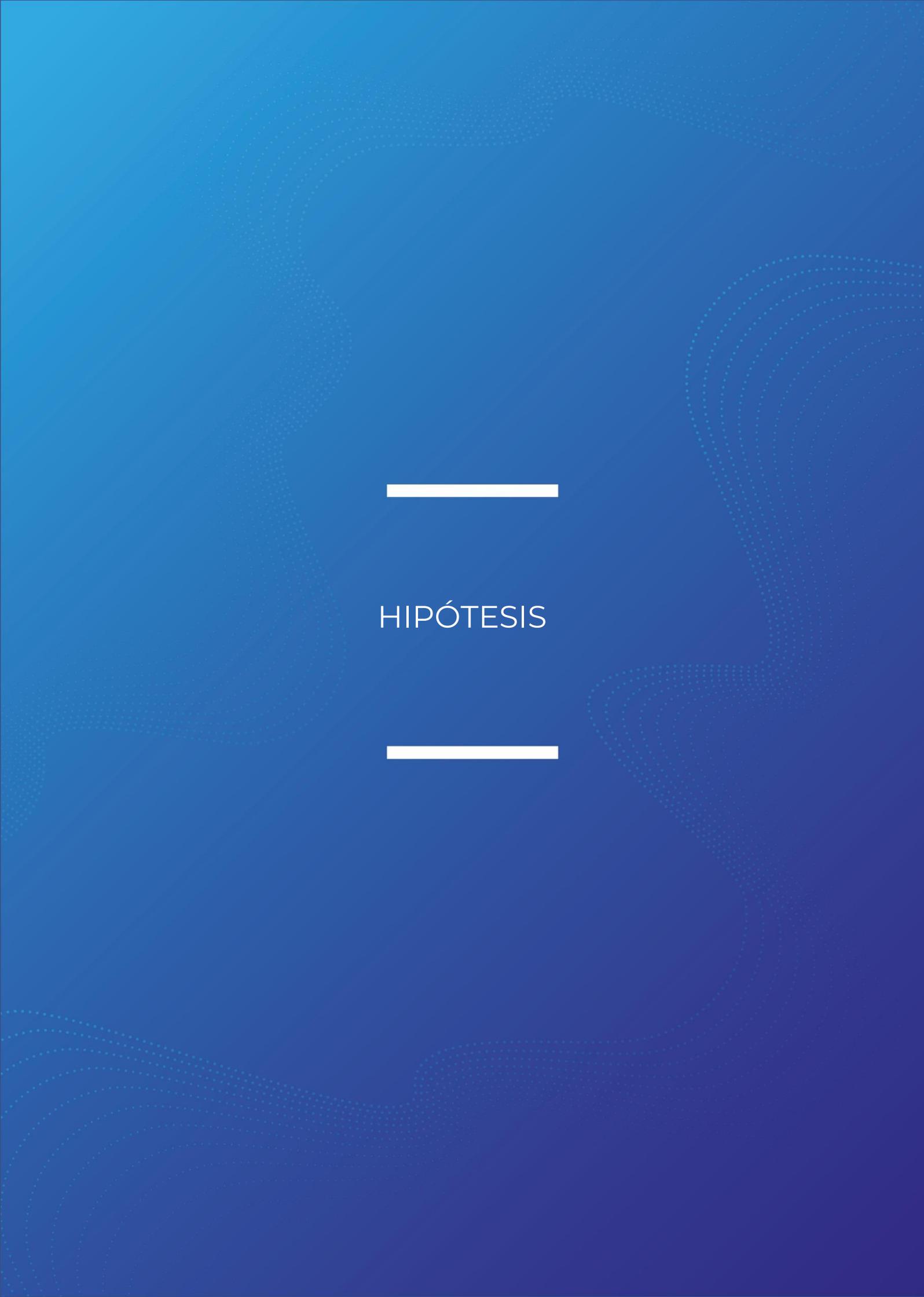
De momento no se han desarrollado estudios y no se dispone de bibliografía para determinar el impacto del déficit de factor XIII en CRS con HIPEC.

1.8.- Estudio PFA 200

El analizador de la función plaquetaria (PFA-200) es una herramienta de detección de la función plaquetaria en sangre total. Utiliza el flujo de sangre total a través de un dispositivo capilar para imitar las condiciones de alto estrés de cizallamiento que ocurren in vivo (es decir, se dice que simula la hemostasia primaria). El PFA-200 brinda una lectura de punto final único cuando cesa el flujo de sangre a través del instrumento (es decir, el capilar está ocluido) como resultado de la adhesión plaquetaria y la posterior agregación después de la exposición a agonistas plaquetarios recubiertos en una membrana en un dispositivo de cartucho desechable. Este punto final se denomina tiempo de oclusión (TO). Actualmente hay dos tipos de cartuchos disponibles. Ambos utilizan una membrana recubierta de colágeno (tendón equino fibrilar tipo I); un tipo de membrana de cartucho también está recubierto con epinefrina (C/Epi) y el otro también con ADP (C/ADP). El TC máximo teórico proporcionado por el PFA-200 inch es de 300 segundos. Sin embargo, a efectos prácticos, cualquier valor informado como mayor a 250 segundos puede considerarse como máximamente prolongado (o equivalente a no cierre)⁸³.

En los procedimientos quirúrgicos la actividad plaquetaria puede estar alterado por diferentes causas, como estimulación plaquetaria, deficiencia de receptores para fibrinógeno (Gp IIb IIIa) y factor de von Willebrand (Gp Ib), y disminución de la agregación plaquetaria secundaria a la administración de heparina, así como la presencia de

dilución de plaquetas⁸⁴. Sumado a esto, el uso generalizado de medicamentos antiagregantes plaquetarios y la alta proporción de pacientes intervenidos quirúrgicamente con prescripciones crónicas de medicamentos antiagregantes plaquetarios dificultan alcanzar una hemostasia equilibrada⁸⁵.



HIPÓTESIS

2.- HIPÓTESIS

Los pacientes con carcinomatosis peritoneal intervenidos mediante cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica desarrollan alteraciones de la coagulación tras la intervención, debido a que se producen alteraciones tanto de los factores de la coagulación como a nivel plaquetario en relación con la agresión quirúrgica severa, fluidoterapia intensiva, sangrados profusos y la quimioterapia hipertérmica.



OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

3.1.- Objetivo Principal

Determinar el perfil de hemostasia primaria y coagulación que desarrollan los pacientes con carcinomatosis peritoneal intervenidos mediante cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica.

3.2.- Objetivos Específicos

- Identificar las alteraciones de la hemostasia que pueden aparecer en cada una de las fases de la CRS más HIPEC a nivel de hemoglobina, recuento plaquetario, fibrinógeno, estudio de ROTEM EXTEM y FIBTEM, PFA 200, factor de Von Willebrand y factor XIII.
- Determinar las diferencias de los resultados del estudio de ROTEM de paciente intervenidos mediante CRS más HIPEC con los valores de referencia obtenidos en nuestro laboratorio en donantes de sangre voluntarios sanos (DSS).
- Analizar la posible relación entre dichas alteraciones hemostáticas y las necesidades transfusionales

perioperatorias, la necesidad de ingreso hospitalario prolongado y mortalidad a los doce meses de la intervención.



MATERIALES Y MÉTODOS



4.- MATERIALES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes consecutivo, prospectivo, no aleatorizado, en la que se han incluido aquellos pacientes diagnosticados de carcinomatosis peritoneal de origen ovárico o colónico incluidos en el programa de CRS con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

4.2. Período del estudio

El reclutamiento de paciente del estudio se realizó desde 1 enero de 2019 hasta el 31 de marzo de 2021.

Se valoraron a 48 pacientes de los que finalmente 44 cumplieron los criterios de inclusión y seguimiento del estudio.

4.3. Población del estudio

Durante ese periodo de tiempo fueron intervenidos 48 pacientes con el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal diseminada. En todos los pacientes incluidos en el estudio se completó la citorreducción con HIPEC y se efectuaron los estudios de coagulación que conciernen a este estudio. Aquellos pacientes en los que no se pudo realizar la citorreducción fueron considerados irresecables y excluidos del análisis de resultados.

De los 48 pacientes intervenidos, 4 pacientes (8,3%) se consideraron irresecables, por lo que la CRS-HIPEC fue abortada

y tan solo se efectuó el estudio basal que no se incluyó en los resultados.

4.4. Ámbito geográfico

El Hospital Universitario Virgen del Rocío, es el único centro de las provincias de Sevilla, Huelva y Cádiz con una unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal acreditada, donde se realiza la CRS-HIPEC. Por esta razón, recibe los pacientes procedentes del resto de los hospitales de la red sanitaria pública y privada, lo que supone una cobertura sanitaria a 3.724.000 habitantes.

4.5. Período de seguimiento

El período de seguimiento fue cerrado para su análisis el 31 de marzo de 2021, con un seguimiento hasta los 30 días postquirúrgicos al alta hospitalaria (lo que sucediera antes). El seguimiento postoperatorio inmediato fue realizado la Unidad de Cuidados Intensivos del hospital general. Todos los pacientes fueron evaluados mediante exploración física y estudio analítico de control. El análisis de mortalidad se realizó a doce meses de seguimiento.

4.6. Recogida de datos

Los datos han sido introducidos únicamente por el investigador en una base de datos informática ubicada en un servidor seguro en la que se recogen con carácter prospectivo una serie de variables que incluyen la historia clínica, datos demográficos,

antecedentes personales, datos clínicos y analíticos, fechas de intervención, estadio tumoral, tipo de diseminación peritoneal, y resultados anatomopatológicos. Los datos analíticos preoperatorios, intraoperatorios y postoperatorios fueron recogidos de la estación clínica del sistema informático *Diraya* del Sistema Andaluz de Sanidad (SAS).

4.7. Criterios de Inclusión

Los criterios de elegibilidad incluyeron:

- Diagnóstico histológico confirmado de carcinomatosis peritoneal colorrectal u ovárica.
- Edad mayor de 18 años y menor de 80 años.
- Función cardíaca, renal, hepática y de médula ósea compatible con cirugía.
- Consentimiento informado firmado por escrito para participar en el estudio.

4.8. Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Anomalías hereditarias de la coagulación.
- Infecciones sistémicas activas.
- Función inadecuada de la médula ósea al comienzo del ensayo, definida como un recuento de plaquetas inferior a 150.000 / L o recuento de granulocitos neutrófilos inferior a 1.500 / L.
- Función renal inadecuada al comienzo del estudio, definida como tasa de filtración glomerular inferior a <60 ml / min.

- Función hepática inadecuada al comienzo del ensayo, definida como bilirrubina > 1,5 veces el límite superior de lo normal.
- Pacientes mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Pacientes con participación en otro ensayo clínico terapéutico.

4.9. Metodología

4.9.1. Metodología Clínica

Todos los pacientes fueron evaluados individualmente por el comité multidisciplinar de enfermedad oncológica peritoneal constituido por miembros pertenecientes a los servicios de oncología médica, cirugía general y aparato digestivo, radiología, medicina nuclear y anatomía patológica. Asimismo, todos los pacientes fueron evaluados en la consulta externa de la unidad de cirugía oncológica peritoneal.

En todo momento se ha mantenido el secreto profesional en relación con los pacientes, siguiendo la ley de protección de datos respecto al manejo de los mismos.

Se ejecutó el protocolo hospitalario anestésico específico para el desarrollo de la cirugía.

La transfusión de concentrados de hematíes se consideró indicada con valores de hemoglobina menor de 8 g/dl. A fin de prevenir la aparición de trombosis venosa profunda, en miembros inferiores, se empleó un dispositivo de compresión secuencial, de modo que los pacientes no recibieron heparina durante las primeras 24 h del postoperatorio. Se mantuvo la normotermia durante la cirugía mediante el calentamiento de

fluidos y la utilización de una manta térmica con circulación forzada de aire a 39,8°C.

Una vez terminada la CRS, en la fase de HIPEC, la cavidad abdominal se irrigó con una solución quimioterápica, consistente en cisplatino (75 mg/m²) o paclitaxel (60 mg/m²) en los pacientes portadores de neoplasias ováricas. Se utilizó mitomicina C (20 mg/m²) en los pacientes afectados de carcinomatosis colorrectal. El quimioterápico elegido se diluyó en salino, a razón de 2 l/m² de superficie corporal. La solución resultante se mantuvo a 41,5 8C y se sometió a recirculación forzada durante 60-90 min. Treinta minutos antes de la fase HIPEC los pacientes recibieron metilprednisolona (1 mg/kg), dexclorfeniramina (2 mg), ranitidina (50 mg) y ondansetron (0,15 mg/kg).

Todas las determinaciones analíticas realizadas a lo largo del estudio se efectuaron con muestras de sangre venosa, que se extrajeron de una vía central insertada en la inducción anestésica. La toma de muestras se realizó en tres tiempos:

- Tiempo 0: En el periodo de 24 horas previo a la cirugía.
- Tiempo 2: En el periodo de las dos primeras horas del ingreso en UCI.
- Tiempo 72: A las 72 horas de la cirugía.

Cada muestra fue procesada para obtener los siguientes estudios:

- Hemograma completo.
- Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, bilirrubina total y fraccionada, transaminasas hepáticas, proteína C reactiva, procalcitonina.
- Estudio gasométrico que se efectuó en el analizador Radiometer ABL90 FLEX® (Dinamarca).

- El estudio ROTEM se realizó con un único instrumento (ROTEMTM Gamma: Thromboelastometer unit TEM-International GmbH, Munich 81829, Alemania), siempre por el mismo investigador y en los primeros 30 min tras la extracción de la sangre. Cada muestra fue estudiada mediante los test EXTEM y FIBTEM. Todos ellos se programaron para una duración de 60 minutos y se realizaron con las cubetas y los reactivos específicos proporcionados por la casa comercial, siguiendo las instrucciones detalladas por el fabricante. En el test EXTEM se registraron los siguientes parámetros: tiempo de coagulación (CT), tiempo de formación del coágulo (CFT), ángulo alfa (α), firmeza máxima del coágulo (MCF) y lisis (LY60). En el test FIBTEM se recogió la MCF y ML.
- Estudio de PFA 200 mediante estudio Colágeno/epinefrina (Col/EPI o CEPI) ® (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, USA)
- Niveles plasmáticos de factor XIII. Para su determinación se utilizó el sistema Sysmex® CS-2500, (Siemens Chuo-ku, Kobe, Japón 2017).
- Niveles plasmáticos de Von Willebrand cuantificados mediante sistema Sysmex® CS-2500, (Siemens Chuo-ku, Kobe, Japón 2017).

4.9.2. Aprobación de comité de ética y consentimiento informado

El estudio fue valorado y aprobado por medio del Portal de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (PEIBA) con sede en el comité de ética de investigación de los Hospitales Universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocío, con código de verificación: c50c3670a9563560896e8f03616135988eafa0ec (ver Anexo III)

Previa entrevista personal se obtuvo el consentimiento informado, por escrito de los todos los pacientes incluidos en el estudio (ver Anexo IV).

Se declara la ausencia de conflictos de interés de los autores del estudio.

4.9.3 Protocolo Anestésico

Se aplicó a todos los pacientes un protocolo anestésico basado en anestesia general con propofol o sevoflurano, combinado con analgesia epidural.

El protocolo anestésico incluyó la monitorización completa de los siguientes parámetros:

- Ventilación mecánica.
- Profundidad anestésica.
- Relajación neuromuscular.
- Monitorización hemodinámica no invasiva (FloTrac-Vigileo® Edwards Lifesciences S.L).
- Fluidoterapia.
- Uso de drogas vasoactivas según parámetros dinámicos (variación del volumen sistólico).
- Evaluación de parámetros analíticos de perfusión tisular.
- Mantenimiento de la diuresis a 0,5 ml / kg / h.
- Control de la temperatura en cada fase de la Cirugía.
- Aplicación de los criterios de intubación en el quirófano.

La temperatura corporal central se midió con un termómetro nasofaríngeo y otro vesical. Durante el período postoperatorio en la sala de recuperación, se continuó con la anestesia epidural y la monitorización hemodinámica invasiva, y se ajustó la

fluidoterapia para mantener una perfusión tisular adecuada y obtener un equilibrio hídrico equilibrado.

4.9.4. Protocolo Quirúrgico

- *Procedimientos quirúrgicos de citorreducción*

La CRS tiene como objetivo eliminar toda la enfermedad tumoral macroscópica ya que la HIPEC tiene una capacidad de penetración tisular de solo unos pocos milímetros y busca eliminar las lesiones localizadas tanto sobre la superficie peritoneal parietal como en las vísceras abdominales, y se combina frecuentemente con la electroevaporación de nódulos o de finas placas tumorales³⁹.

- *Peritonectomías*

Tienen su origen en las técnicas de peritonectomías descritas inicialmente por Sugarbaker y que se han perfeccionado con el paso de los años^{38,39}.



Figura 3.- Técnica de exposición de la cavidad abdominal con separador autoretractor de Thompson que provee exposición

continua de todos los cuadrantes, incluyendo la pelvis. Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

Las resecciones se dividen en seis grupos que incluyen:

- a.- Peritonectomía de la pared anterior del abdomen
- b.- Ambos diafragmas
- c.- Epiplón mayor y bazo
- d.- Vesícula biliar, ligamento hepatoduodenal, cápsula de Glisson
- e.- Hilio hepático y epiplón menor
- f.- Peritoneo pélvico, que incluye generalmente la unión recto-sigma, útero y anejos.

La omentectomía o extirpación del epiplon mayor se indicó en todos los casos de tumores con extensión intraperitoneal independientemente de que el epiplon esté o no afectado macroscópicamente por el tumor. El resto de las peritonectomias se individualizaron en cada caso.

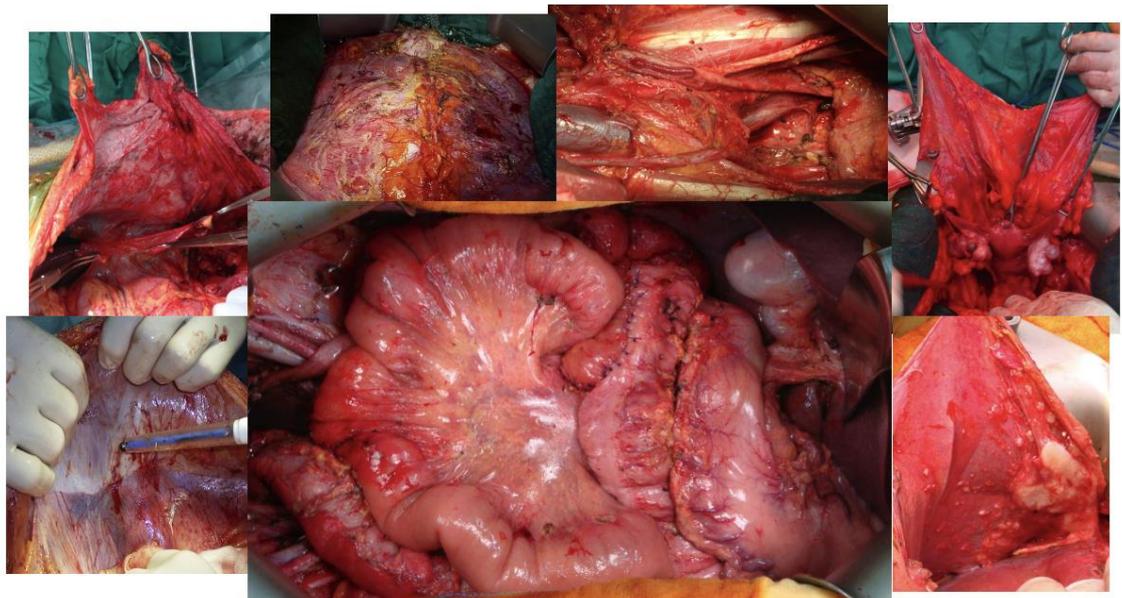


Figura 4.- Extirpación peritoneal de la superficie inferior del diafragma. Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

- *Resecciones viscerales*

a.- Resección intestinal: su objetivo es eliminar la afectación tumoral consiguiendo una citorreducción completa evitando en lo posible resecciones extensas que conlleven un síndrome malabsortivo por intestino corto. La afectación del intestino delgado y su mesenterio es el principal factor limitante para alcanzar la CR completa. Su presencia está condicionada por la capacidad invasiva del tumor⁸⁶.

b.- Resecciones gástricas: se realizan tanto en los tumores gástricos, como parte indispensable del tratamiento del tumor primario, como en cualquiera de las otras indicaciones cuando la pared gástrica está afectada por la diseminación peritoneal.

c.- Colectomía y la proctectomía: forman parte de la CR en todos los pacientes con patología colorrectal, pero además también en todas las demás indicaciones cuando la superficie del colon está afectada o la extensión pélvica del tumor correspondiente incluye la afectación rectal.

d.- Histerectomía y anexectomías: son habituales en los tumores con afectación pélvica (de rutina en el cáncer de ovario), valorando cuidadosamente la edad y deseo reproductor de las pacientes.

e.- Otras vísceras: son frecuentemente resecados el bazo, la cola de páncreas, eventualmente el hígado, y, procedimientos urológicos asociados (cistectomías parciales o eventualmente totales, reconstrucciones ureterales)

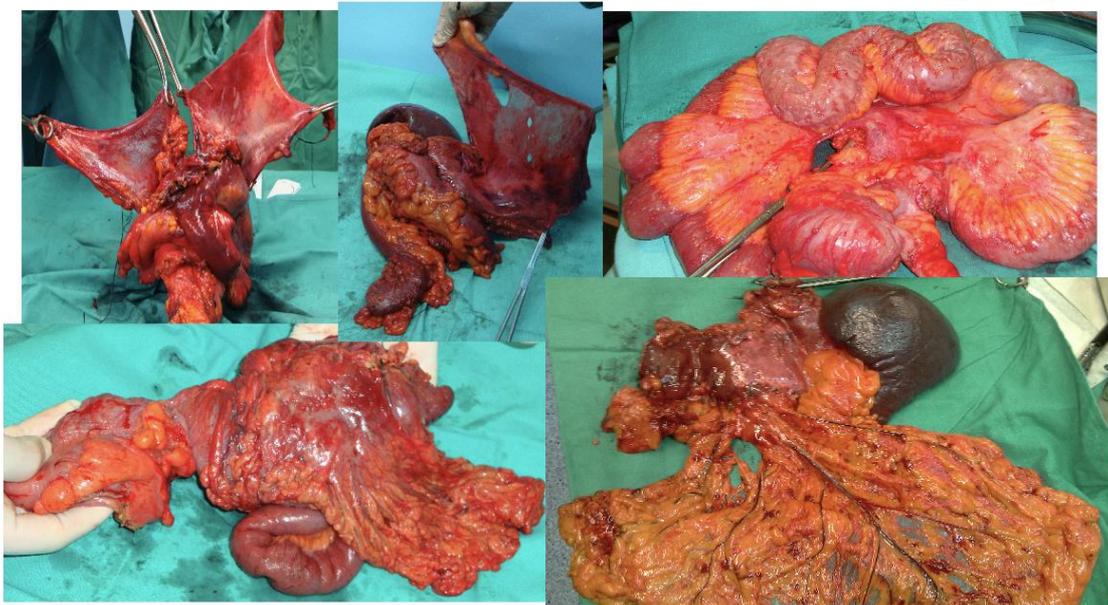


Figura 5.- Fotografías que ejemplifican resecciones viscerales extensas de intestino delgado, colon, útero, anexos, omento mayor. Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

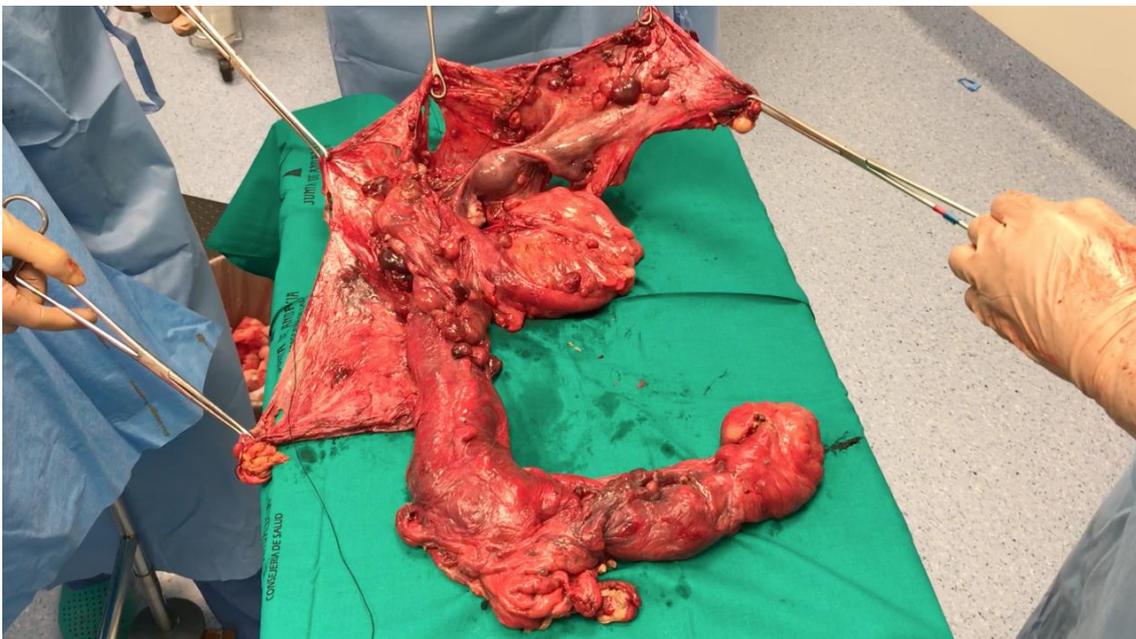


Figura 6.- Resección en bloque que incluye hysterectomía, ooforectomía bilateral, colectomía izquierda y recto-sigmoidectomía

en paciente con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

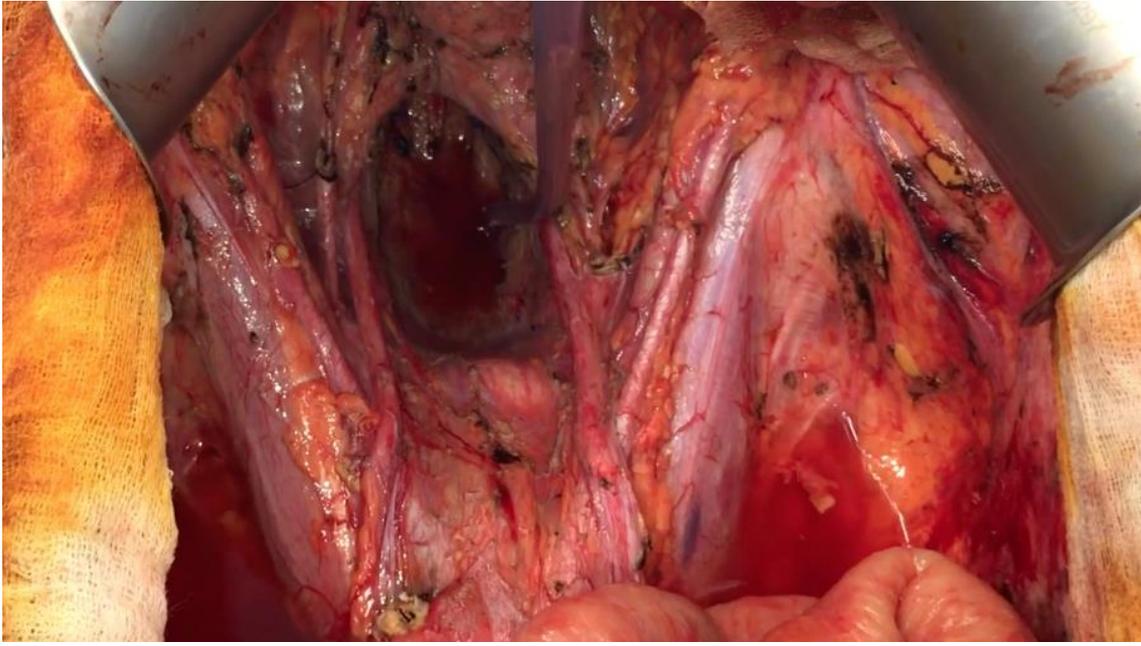


Figura 7.- resultado del vaciamiento pélvico en paciente con carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

- *Modalidades de perfusión en HIPEC*

Hay dos modalidades fundamentales de administración de la HIPEC: técnica abierta y técnica cerrada. Sugarbaker originalmente describió la técnica abierta, que es la más frecuentemente utilizada. La técnica cerrada se comenzó a utilizar ante el temor infundado de exposición del personal a los agentes citostáticos. El debate sobre cuál es la mejor técnica para HIPEC sigue abierto, pues no hay evidencia suficiente en la literatura que confirme la superioridad de alguna en términos de morbilidad, seguridad o resultados oncológicos.

Técnica abierta o técnica del coliseo

La administración de HIPEC se realiza con el abdomen abierto, después de la citorreducción completa de enfermedad tumoral peritoneal. Se colocan los catéteres intraperitoneales de entrada y salida. A continuación, se elevan los bordes de la incisión cutánea suturándolos al arco de un retractor articulado, colocando a modo de tapa una hoja silastic que se incluye en la sutura, creando una especie de "Coliseo" cubierto para evitar vertidos. Se conectan los catéteres a la máquina de perfusión, se recircula la solución hasta alcanzar la temperatura deseada y a continuación se inyecta el antineoplásico en el circuito de perfusión. Se realiza una incisión en el centro de la lámina plástica para permitir que el cirujano pueda manipular las vísceras para distribuir la solución de perfusión por la cavidad de forma homogénea durante el tiempo de exposición previsto y para solucionar bajo visión directa cualquier obstrucción o colapso de los catéteres.

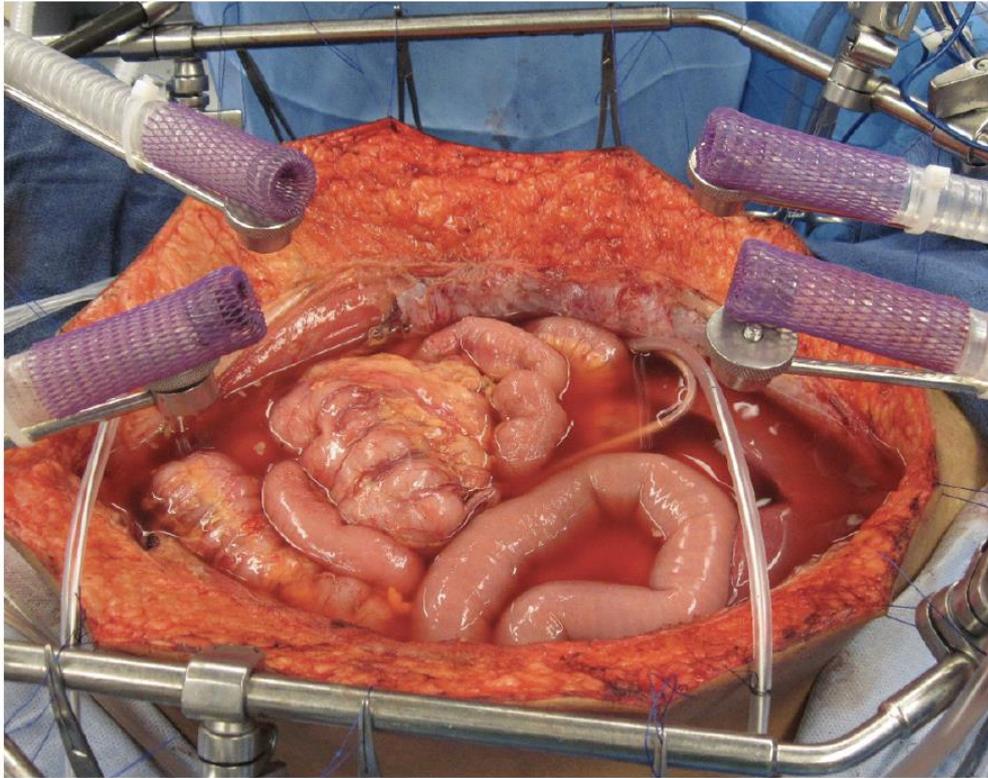


Figura 8.- Administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica usando la técnica abierta (tomado de *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy, Sugarbaker et al.*). Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

Durante el tiempo que dura el procedimiento, todas las estructuras anatómicas de la cavidad abdominal están expuestas uniformemente a la QT y se monitoriza constantemente la temperatura, tanto la de entrada y salida de los catéteres del sistema, como a nivel vesical (temperatura intraabdominal) y esofágica (temperatura central). Durante la fase de HIPEC se interrumpen las medidas de calentamiento del paciente que se emplean en la fase de CR (por la exposición visceral que induce hipotermia), y en todo caso se utilizan fluidos fríos si la temperatura central se eleva por encima de 38.5°C. Es necesaria la colocación de un extractor de humos para aspirar los vapores

emitidos. Finalizado el tratamiento, se aspira la solución de perfusión, se retira todo el dispositivo, se realizan las suturas digestivas si no se han realizado antes de la administración del quimioterápico, y se cierra la cavidad abdominal⁸⁷.

La principal ventaja que presenta esta técnica es la homogeneidad en la distribución del calor y el fármaco gracias a la manipulación del fluido por parte del cirujano⁸⁸.

Sus desventajas teóricas son la mayor dispersión del calor debido a la exposición de la temperatura ambiental; necesidad de temperaturas de entrada del fluido más elevadas para contrarrestar las pérdidas por la exposición a la temperatura ambiental; mayor riesgo de lesiones viscerales secundarias a la necesidad de una temperatura de entrada más alta; ausencia de presión intraabdominal que favorezca la penetración del fármaco; y, emisión de vapores citotóxicos⁸⁹.

Técnica cerrada

Tras finalizar la CR se procede a la colocación de los catéteres de entrada y salida y al cierre temporal y hermético de la incisión a nivel cutáneo, para que la fascia y el tejido celular subcutáneo se bañen también en la perfusión. Se conectan los catéteres a la máquina de perfusión y se inicia la misma de igual forma que en la abierta, y con los mismos controles de temperatura.

La principal ventaja teórica de esta técnica es la facilidad para alcanzar rápidamente y mantener la hipertermia, debido a las pérdidas mínimas del calor al encontrarse el abdomen cerrado. Además, al trabajar con presión positiva aumenta la penetración del fármaco en los tejidos⁹⁰, aunque la hiperpresión abdominal

puede provocar alteraciones hemodinámicas y aumento de resistencia en la vía aérea⁸⁸.

Son más frecuentes los problemas de disfunción del circuito al no tener acceso directo para solucionar cualquier obstrucción o colapso de los catéteres. Otra desventaja es la ausencia de parámetros objetivos para el control del llenado de la cavidad abdominal. Pero sin duda la principal desventaja de esta técnica es la distribución heterogénea del calor y del fármaco⁸⁷.



Figura 9.- Administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica usando la técnica cerrada. Imagen cortesía Dr. Cristóbal Muñoz Cazares.

4.10. Metodología Estadística

4.10.1. Variables del Estudio y codificación de los datos.

Se estableció un protocolo de recogida de datos prospectivo para todos los pacientes incluidos en el estudio. Las variables recogidas fueron independientes o aisladas (no había relación a priori entre ellas). Para evitar sesgos, fueron diseñadas sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable (ninguna podía tener más de una respuesta).

Las variables recogidas en los pacientes se clasificaron en variables cualitativas, que incluyen los datos de filiación y características de los donantes, así como variables analíticas tanto preoperatorias como variables postoperatorias.

Variables cualitativas.

- **Fecha de nacimiento.**
- **Edad (años).** La edad se categorizó en menor y mayor de 63 años, en base al cálculo de la mediana.
- **Sexo:** (mujer, hombre).
- **Comorbilidades:** Se recogieron los antecedentes personales de hipertensión arterial, Diabetes Mellitus, y enfermedades cardiovasculares.
- **Diagnóstico del Tumor:** anatomía patológica confirmatoria de cáncer colorrectal (CRS) o cáncer ovárico (CO).

Variables cuantitativas

- **Índice de carcinomatosis peritoneal.** Calculado en el acto quirúrgico con la fórmula de 12 cuadrantes.
- **APACHE II:** Sistema II de clasificación fisiológica de enfermedades agudas y crónicas (Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II).
- **Sangrado postquirúrgico:** pacientes con sangrado clínicamente relevantes en quirófano, UCI o planta de hospitalización.
- **Transfusión de CH:** pacientes transfundidos con HC durante el ingreso en quirófano, UCI y planta de hospitalización.
- **Fluidoterapia con cristaloides:** volumen de cristaloides transfundidos durante la intervención quirúrgica.
- **Estancia en UCI:** días de estancia en UCI.
- **Estancia hospitalaria:** días de estancia en UCI.
- **Mortalidad hospitalaria:** pacientes fallecidos durante el ingreso hospitalario.

Variables Analíticas.

- **Colágeno Epinefrina:** estudiado mediante PFA 200. Valor de referencia 73-175 s.
- **Dímero D:** niveles séricos. Valor de referencia menor a 100 ng/ml.
- **Hemoglobina:** nivel en hemograma. Valor de referencia 11,5-15 g/dl.
- **Fibrinógeno:** Niveles séricos por método de Clauss. Valor de referencia 200-560 mg/dl.
- **FWV:** Factor de von Willebrand. Valor de referencia 0,4 to 2,4 UI/mL

- **Factor FXIII.** Niveles de actividad sérica. Valor de referencia 40-160%.
- **INR:** Índice normalizado internacional. Valor de referencia 0,8-1,2.
- **Plaquetas:** recuento en hemograma. Valor de referencia $14-45 \times 10^4$.
- **ROTEM EXTEM-CT:** EXTEM-tiempo de coagulación. Valor de referencia 38-79 s.
- **ROTEM EXTEM-CFT:** EXTEM-tiempo de formación del coágulo. Valor de referencia 34-159 s.
- **ROTEM EXTEM-MCF:** EXTEM-firmeza máxima del coágulo. Valor de referencia 50-72 mm.
- **ROTEM EXTEM-ML:** EXTEM-lisis máxima. Valor de referencia < 15%.
- **ROTEM EXTEM-A6:** EXTEM-amplitud del coágulo al minuto 6. Valor de referencia 35-47 mm.
- **ROTEM FIBTEM-MCF:** FIBTEM-firmeza máxima del coágulo. Valor de referencia 9-25 mm.
- **ROTEM FIBTEM-A10:** FIBTEM-ángulo al segundo 10. Valor de referencia 7.23 mm.
- **TP:** Tiempo de protrombina. Valor de referencia 11-13,5 s.
- **TPTa:** Tiempo parcial de tromboplastina activada. Valor de referencia 20-40s.

4.10.2. Estudio Estadístico

El análisis estadístico se realizó a partir de una base de datos dinámica en la que se han ido incluyendo los pacientes y sus variables de una forma consecutiva y prospectiva.

Se realizó en primer lugar un estudio estadístico descriptivo y posteriormente un análisis estadístico analítico, utilizando el correspondiente test de correlación según la naturaleza de cada variable, ya fuese cuantitativa o cualitativa.

El nivel de significación α que se ha asumido es el de 0,05, debido a que es el que mejor se adapta a las pruebas de contraste de hipótesis de la estadística analítica en las Ciencias Biomédicas. Consideramos los valores de probabilidad "p" ($p < 0,05$) estadísticamente significativos.

4.10.2.1. Estadística Descriptiva

Variabes Cualitativas.

Se ha realizado un cálculo de sus valores absolutos de frecuencias y porcentajes. Han sido clasificadas según el momento del proceso en variables preoperatorias (T0), postoperatorias inmediatas (T2) y postoperatorias tardías (T72), especificando las categorías de cada variable y el número de eventos de cada categoría.

Variabes Cuantitativas.

Para las variables cuantitativas se ha determinado el tipo de distribución de cada variable con el método Kolmogorov-Smirnov. Posteriormente se ha obtenido una descripción de todas ellas con un intervalo de confianza del 95%, mediante el cálculo de la medida de tendencia (Media [X] o Mediana [Me]) y su medida de dispersión correspondiente (Desviación Estándar [DE] o Rango Intercuartílico [RI]).

4.10.2.2. Análisis estadístico

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se efectuó empleando los valores basales de la concentración de fibrinógeno sérico, cuya varianza fue calculada utilizando los 20 primeros casos. Considerando un nivel de confianza del 95% ($\alpha = 0,05$), una precisión del 7%, una proporción prevista del 50% y una proporción de pérdidas esperadas del 10%, una muestra de 40 pacientes fue considerada adecuada para la realización del estudio.

Análisis de datos

Los datos descriptivos se mostraron como proporciones para variables cualitativas y media (desviación estándar, DE) o mediana (percentiles, p25-p75) para variables cuantitativas. Al inicio del estudio, los datos demográficos, los valores de laboratorio y los parámetros ROTEM se compararon entre tres grupos mediante una prueba de Kruskal-Wallis o ANOVA unidireccional, según correspondiera. Para las comparaciones post-hoc de dos grupos, se utilizó la prueba t o la prueba U Mann-Whitney para las variables continuas y la prueba exacta de Fisher o Chi-cuadrado para las variables categóricas, cuando correspondía. La correlación se calculó mediante la prueba de Pearson.

Para las determinaciones seriadas obtenidas en los grupos se utilizaron modelos mixtos lineales generalizados. Para el análisis global de los cambios temporales se utilizaron las pruebas de traza de Pillai y lambda de Wilk. Se realizaron comparaciones entre sujetos e intrasujetos para mediciones repetidas utilizando la prueba ANOVA de medidas repetidas.

Investigamos más a fondo la influencia de las variables demográficas, quirúrgicas y de laboratorio en la necesidad de transfusión de hemoderivados, necesidad de ingreso hospitalario prolongado y la mortalidad a los 12 meses de la intervención quirúrgica, mediante modelos de regresión logística.

Se consideraron las variables significativamente asociadas a un desenlace clínico desfavorable en el análisis univariante y las variables consideradas clínicamente relevantes, luego de descartar la colinealidad en base a un coeficiente de correlación r^2 de Pearson $> 0,7$. Los valores se expresan como razón de probabilidades ajustada con el intervalo de confianza del 95 % (AOR, IC del 95 %). Para aquellas variables asociadas con necesidad de transfusión de hemoderivados, necesidad de ingreso hospitalario prolongado y la mortalidad a los 12 meses en T0, se realizaron características de recepción-operación (curva ROC), para obtener un valor de corte óptimo que discrimine entre pacientes con y sin resultado clínico estudiado.

Análisis estadístico: El análisis estadístico se efectuó empleando el programa SPSS statistical software, versión 23.0.0.2 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.), considerándose significativos aquellos valores de $p < 0,05$. Las variables cuantitativas fueron expresadas como media DE, o como mediana y rango, y las variables categóricas como número de pacientes y porcentaje.

Las representaciones gráficas se realizaron con Graphpad PRISM 7 (La Jolla, CA) y SPSS 25.0 (Chicago, IL), con licencia.



RESULTADOS



5.- RESULTADOS

5.1.- Selección de la muestra

Inicialmente 53 pacientes consecutivos programados para cirugía electiva (CC = 29 y CO = 24) fueron seleccionados para participar en el estudio. Después del cribado, 9 sujetos (CC = 5 y CO = 4) fueron excluidos por administración de ácido acetilsalicílico, bloqueadores del receptor P2Y₁₂, anticoagulantes y / o antiinflamatorios no esteroideos durante el período preoperatorio o antes de la donación de sangre. En el grupo de DSS se evaluaron 51 pacientes de los cuales se excluyeron 11 por no cumplir los criterios de inclusión. Finalmente, se incluyeron 24 pacientes con CC, 20 en el grupo CO y 40 DSS en el grupo de control de este estudio, realizándose seguimiento clínico durante un período de 12 meses. Los datos demográficos básicos, las comorbilidades y los datos quirúrgicos se muestran en las tablas 1 y 2. Los pacientes sometidos a resección CRS con HIPEC y DSS fueron emparejados por edad ($p = 0,17$), y no hubo diferencias con respecto al sexo ni edad. Las comorbilidades se encontraron con mayor frecuencia en ambos grupos de pacientes oncológicos en comparación con DSS (tabla 1).

Variab les	Pacientes incluidos N = 44	DSS N=40	P valor
Edad, años	59 (12)	58 (3)	0,2
Peso	78 (14)	79 (11)	0,39
Sexo, mujer	35 (79,5%)	19 (47,5)	0,06
Diabetes	4 (9,1)	0	0,003
Hipertensión	13 (29,5)	1 (2,5)	0,001
Tipo de tumor			
- Ovario	24 (54,5)	--	--
- Colon	20 (45,4)	--	--
ICP	23,4 (10,8)	--	--
APACHE II	9,8 (3,3)	--	--
SOFA	2,9 (1,8)	--	--

Tabla 1. Características basales de todos los individuos incluidos en el estudio. Los datos se representan con la media (DE) y n (%). Las comparaciones de grupos se realizaron mediante pruebas t y chi-cuadrado.

DSS: Donantes de sangre sanos, ICP: índice de carcinomatosis peritoneal, calculado durante el acto quirúrgico por el cirujano.

5.2.- Características demográficas

En el grupo en estudio se incluyeron 44 pacientes. La media de edad de los sujetos incluidos en el estudio fue de 59 años (DE 12). El 79% de los pacientes fueron mujeres (35 pacientes). La media de APACHE II al ingreso en UCI fue de 9,8 (DE 3,3) y de SOFA 2,9 (DE 1,8). En cuanto a factores de riesgo cardiovascular 13 paciente (29,5%) presentaban HTA y 4 (9,1%) pacientes DM II (Tabla 1).

En los DSS se incluyeron 40 paciente cuya media de edad fue de 58 años (DE 3) de los cuales 19 (47,5%) fueron mujeres. Sólo un paciente tenía antecedentes de HTA leve.

5.3.- Situación oncológica

- *Tipo de tumor y extensión tumoral.*

Se incluyeron 24 pacientes (54,5%) con CO y 20 pacientes (45,4%) con CC. La media de índice de carcinomatosis peritoneal fue de 23,4 puntos (Tabla 2).

5.4.- Intervención quirúrgica

- Descripción del acto quirúrgico

La duración media de la intervención quirúrgica fue de 7,6 horas (DE 2,3).

Se extubaron en quirófano 39 paciente (88,6%) y 14 pacientes requirieron soporte con noradrenalina (32%).

- Citostático utilizado en la intervención

El citostático más frecuentemente utilizado durante la HIPEC fue el paclitaxel en 21 pacientes (47,8%), seguido de mitomicina en 17 (38,6%) y cisplatino en 6 pacientes (13,6%).

- Acto quirúrgico

Durante la intervención quirúrgica se realizó peritonectomía en 41 pacientes (93%), histerectomía / ooforectomía en 26 casos (59%), colectomía total o subtotal en 20 pacientes (45%), resección intestinal en 16 casos (36%), apendicetomía en 13 pacientes (29%) y colecistectomía en 3 casos (7%).

- Fluidoterapia

Se han administrado una media de 5.750 ml (DE 1.720 ml) de cristaloides durante la intervención quirúrgica. Durante las primeras 24 horas en UCI se administra una media de 3.070 ml (DE 690). Tras la intervención quirúrgica y las primeras 24 horas en UCI se administraron una media de 8.810 ml (DE 2000 ml) de cristaloides.

- *Complicaciones hemorrágicas*

Durante la intervención quirúrgica 9 paciente (20,5%) presentaron sangrado mayor de 500 ml, con repercusión en hemoglobina (caída > 2 g/dL, con respecto a la basal). Durante las primeras 72 horas 12 pacientes (27,3%) presentaron sangrado mayor de 500 ml.

- *Transfusiones durante la estancia hospitalaria.*

Durante la intervención quirúrgica se transfundieron concentrados de hematíes en 9 paciente (20,5%), durante la estancia en UCI 9 paciente (20,5%) y durante su estancia en planta se transfundieron 24 paciente (55,8%).

- *Evolución de los pacientes tras intervención quirúrgica*

Los pacientes permanecieron en UCI durante una media de 2,8 días (DE 1,7). La estancia hospitalaria media fue de 15,9 días (DE 8,2).

La mortalidad a los 30 días de seguimiento fue del 0%. Tras un seguimiento de 12 meses fallecieron 8 paciente (18,2%).

Variables	N=44
Cirugía	
Duración de la cirugía, horas	7,6 (2,3)
Citostático	
Paclitaxel, n (%)	21 (47,8)
Mitomicina, n (%)	17 (38,6)
Cisplatino, n (%)	6 (13,6)
Cristaloides quirúrgicos, mL	5.750 (1.720)
Cristaloides en UCI 24 horas, mL	3.070 (690)
Total cristaloides en 24h, mL	8.810 (2.000)
Procedimiento quirúrgico	
- Peritonectomía	41 (93,2)
- Histerectomía / Ooforectomía	26 (59,1)
- Colectomía	20 (45,5)
- Resección intestino delgado	16 (36,4)
- Apendicetomía	13 (29%)
- Colectectomía	3 (7%).
Pérdidas sanguíneas	
- Sangrado quirúrgico, n	9 (20,5)
- Pacientes con sangrado mayor en las primeras 72 horas, n	12 (27,3)
Vasopresores en quirófano, n (%)	14 (31,8)
Extubación en quirófano, n	39 (88,6)
Pacientes que requieren hemoderivados	
Transfusión en quirófano, n	9 (20,5)
Transfusión en UCI, n	9 (20,5)
Transfusión en planta, n	24 (54,5)
Resultados clínicos	
Mortalidad hospitalaria	0
Mortalidad a 30 días	0
Mortalidad a un año	8 (18,2)
Estancia en UCI, días	2,8 [1,7]
Estancia en hospital, días	15,9 [8,2]

Tabla 2. Variables quirúrgicas y resultados clínicos. Los datos se muestran como media (DE), mediana [rango intercuartílico] y n (%). CH, concentrados de hematíes; UCI, unidad de cuidados intensivos.

5.5.- Resultados analíticos en la evaluación inicial, antes de la intervención quirúrgica (T0)

En la tabla 3 y en las figuras 1 - 4 se presentan las principales diferencias basales del grupo de CRS con HIPEC en comparación con los DSS.

A nivel hematológico destaca como hallazgo más relevante que los pacientes intervenidos parten de un estado de anemia reflejado con niveles más bajos de hemoglobina 113 g/L (DE 17) frente a 145 g/L (DE 11) ($p= 0,0001$).

Como segundo hallazgo relevante evidenciamos un estado proinflamatorio como elevación de varios reactantes de fase aguda como son niveles superiores de PCR de 20,7 mg/L (DE 13) versus 2,2 mg/L (0,6) ($p 0,04$) y fibrinógeno 3,7 g/L (1,2) frente a 2,9 g/L (DE 0,5) ($p 0,001$).

En el estudio de coagulación destacan niveles elevados de DD hasta diez veces más altos en los pacientes intervenidos de 2.800 ng/mL (DE 5.533) versus 260 ng/mL (DE 126) ($p 0,005$), lo que refleja un estado de activación de la coagulación. Así mismo al evaluar el FVW se evidencia una mayor actividad en los pacientes intervenidos con 170,5 IU/dL (DE 84,2) contra 69,2 IU/dL (DE 31) en los DSS.

Los resultados del ROTEM-EXTEM fueron comparables entre los dos grupos, sin diferencias significativas.

En ROTEM FIBTEM se apreció un aumento importante de la MCF con 27 mm (DE 12,7) en los pacientes intervenidos frente a 17,4 mm (DE 4,1) ($P 0,000$), lo cual se relacionaría con niveles altos de fibrinógeno plasmático.

No se identificaron diferencias significativas en el recuento plaquetario ni en el estudio de funcionalidad plaquetaria medido por PFA-200.

Variables	Pacientes intervenidos de HIPEC N=44	Donantes de sangre sanos N=40	P valor
Parámetro de laboratorio			
Creatinina, mg/dL	0,85 (0,2)	0,8 (0,2)	0,574
PCR, mg/L	20,7 (13)	2,2 (0,6)	0,043
Leucocitos, 10 ⁹ /L	5,6 (2,7)	6,4 (1,4)	0,079
Hemoglobina, g/L	113 (17)	145 (11)	0,000
Plaquetas, 10 ⁹ /L	248 (99)	235 (56)	0,445
Fibrinógeno, g/L ⁻¹	3,7 (1,2)	2,9 (0,5)	0,001
Tiempo de protrombina, s	12,2 (1,0)	11,5 (0,6)	0,001
INR	1,09 (0,13)	0,94 (0,05)	0,000
TPTA, s	24,8 (2,5)	25,7 (2,6)	0,091
Dímeros D, ng/mL ⁻¹	2.800 (5.533)	260 (126)	0,005
Factor VW, IU/dL ⁻¹	170,5 (84,2)	69,2 (31)	0,000
Factor XIII, %	126 (65,8)	131 (34)	0,619
Parámetros de ROTEM			
EXTEM-CT, s	66 (16)	64,6 (10)	0,658
EXTEM-CFT, s	72,8 (21,3)	76,9 (13,9)	0,379
EXTEM- MCF, mm	65,4 (10,1)	64,8 (3,1)	0,737
EXTEM-LI60, %	99,8 (0,6)	99,9 (2,2)	0,433
EXTEM- ML, %	5,0 (3,4)	5,1 (2,6)	0,543
FIBTEM- MCF, mm	27 (12,7)	17,4 (4,1)	0,000
FIBTEM-CT, s	58,9 (12)	63,7 (10,9)	0,068
Pruebas de función plaquetaria			
Col EPI, s	127 (59)	123 (23)	0,695

Tabla 3. Datos basales (antes de la cirugía, T0) de bioquímica de laboratorio, pruebas de coagulación, tromboelastometría rotacional (ROTEM) y colágeno / epinefrina (Col-EPI, tiempo de oclusión, s) para pacientes sometidos a cirugía citorreductora con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) (N = 44 pacientes) y donantes de sangre sanos (N = 40). Se muestran diferencias intergrupales entre pacientes sometidos a HIPEC y donantes sanos de sangre. Los valores se expresan como media (desviación estándar).

Col EPI, prueba de colágeno / epinefrina; CT, tiempo de coagulación; EXTEM, ensayo de tromboelastometría activada extrínsecamente; FIBTEM, ensayo tromboelastométrico activado extrínsecamente basado en fibrina; INR, índice internacional normalizado; LI60, índice de lisis a los 60 minutos; MCF, máxima firmeza del coágulo; ML, lisis

máxima; PCR, proteína C reactiva; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado; VW, factor von Willebrand.

5.6.- Evolución temporal de los estudios analíticos convencionales (evaluación de T0 a T72)

Como se muestra en la tabla 4 y en las figuras 1 - 4, se observaron varias diferencias significativas durante la fase posoperatoria en el grupo quirúrgico.

- Estudio hematológico

Anemización progresiva partiendo de Hb preoperatoria de 113 g/L (DE 17), en el postoperatorio inmediato 105 g/L (DE 13) (p 0,000) y manteniendo esta tendencia en el control a las 72 horas hasta 93 g/L (DE 11) (p 0,000).

El patrón de descenso progresivo es similar en el recuento plaquetario, partiendo en T0 de 248×10^9 /L (DE 99), en T2 214×10^9 /L (DE 89) (p 0,000) y finalmente en T 72 a 181×10^9 /L (DE 69).

- Estudio de coagulación

Los pacientes con CRS más HIPEC presentaron prolongación en los valores de TP, partiendo en T0 de 12,2 s (DE 1) hasta 14,6 s en el T2 (DE 1,8) (p 0,000) con discreta mejoría, pero manteniéndose elevado en T72 en 13,1 (DE 1,2) (p 0,000).

El TTPa que parte de T0 con 24,8 (DE 2,5) no presenta cambios en el T2 con 24,9 s (DE 3,4) (p 0,83) pero si presenta alargamiento en el T72 hasta 26,0 s (DE 3,6) (p 0,014).

Es destacable además que el fibrinógeno sérico presenta una caída significativa de T0 con 3,7 g/dl (DE 1,2) a T2 con 2,4 g/L (DE 1) (p 0,000) con recuperación en el T72 hasta 4,5 g/L (DE 1,4), incluso sobrepasando su valor inicial en T0 (p 0,002).

En todo momento los valores posoperatorios de DD fueron significativamente más elevados, con incremento de T0 de 2.800 ng/mL (DE 5530) a 4800 ng/mL (DE 2660) en T2 (p 0,013) y reducción importante en T72, incluso por debajo de los valores iniciales en T0 hasta 2.060 ng/mL (DE 1140) (p 0,41).

El FVW presentó un ascenso significativo partiendo de T0 con 170,5 UI/dL (DE 84,2) a 241 UI/dL (DE 88) (p 0,000) en T2, manteniéndose elevado durante el T72 en 233,7 UI/dL (DE 87,8) (p 0,000).

Al evaluar en FXIII se evidencia también una caída drástica, pasando de T0 en 126% (DE 65,8) a 76,6% (DE 29,1) en el T2 (p 0,000) con descenso aún mayor en el T72 hasta 56,5% (DE 18) (p 0,000).

5.7.- Evolución temporal de los estudios ROTEM EXTEM y FIBTEM (evaluación de T0 a T72)

En la tabla 5 y figuras 3-6 se observan los cambios evolutivos en los estudios ROTEM EXTEM y FIBTEM en los tiempos T0, T2 y T72, destacando los siguientes hallazgos:

- ROTEM EXTEM

En el estudio del EXTEM-CT no se aprecian cambios significativos entre los tiempos estudiados. El EXTEM-CFT presenta una prolongación importante en la fase postoperatoria, partiendo de T0 con 72,8 s (DE 21,3) a T2 con 107,6 s (DE 39,7) (P0,000) y posterior tendencia a mejoría en T72 hasta 86,5 s (DE 23,7) pero sin llegar a normalizarse (p 0,001).

Se produce una caída importante de la firmeza del coágulo en el EXTEM-MCF partiendo de T0 con 65,4 s (DE 10,1) a T2 con 57,3 s (DE 14) (p 0,000) y su posterior recuperación en T72 hasta 66 s (DE 4,9) (p 0,719).

No se ha evidenciado patrón de hiperfibrinólisis en EXTEM-LI60 y EXTEM-ML en ningún momento del estudio.

- ROTEM FIBTEM

Se apreció una prolongación de FIBTEM CT de T0 con 58,9 s (DE 12) hasta 66,5 s (DE 20,5) en T2 (p 0,021) con recuperación a la normalidad en T72 a 60 s (DE 17,6) (p 0,839).

En el FIBTEM-MCF se evidencia el mismo patrón, con descenso de T0 de 27 s (DE 12,7) a 16,3 s (DE 9,1) (p 0,000) en el T2 y se produce una normalización en el control a las T72 hasta 25,2 s (DE 6,8) (p 0,409).

5.8.- Evolución temporal del estudio COL-EPI (evaluación de T0 a T72)

La hemostasia primaria evaluada por PFA-200 COL-EPI, mostró que los pacientes intervenidos mantuvieron una función plaquetaria normal en todos los tiempos estudiados pese a los descensos significativos del recuento plaquetario (ver tabla 5 y figura 6).

Prueba de coagulación	T0, 24-previo a la cirugía		T2 2 horas después de la cirugía		T72 72-horas después de la cirugía		
	media (DE)	media (DE)	Diferencia de media versus estudio basal (95% CI)	p valor	media (DE)	Diferencia de media versus estudio basal (95% CI)	p valor
Hg, g/L							
HIPEC	113 (17)	105 (13)	8 (3,7-11,9)	0,00 0	93 (11)	20 (14,6-25,2)	0,000
DSS	145 ^{&} (11)						
Recuento de plaquetas, 10⁹ /L							
HIPEC	248 (99)	214 (89)	34 (22-48)	0,00 0	181 (69)	67 (48-86)	0,000
DSS	235 (56)						
TP, s							
HIPEC	12,2 (1,0)	14,6 (1,8)	-2,4 (-3, -1,8)	0,00 0	13,1 (1,2)	0,9 (-1,3, -0,4)	0,000
DSS	11,5 ^{&} (0,6)						
TPTA, s							
HIPEC	24,8 (2,5)	24,9 (3,4)	-0,1 (-1,2, 1)	0,83	26,0 (3,6)	-1,2 (-2,2, -0,3)	0,014
DSS	25,7 (2,6)						
Fibrinógeno (Clauss), g/L							
HIPEC	3,7 (1,2)	2,4 (1)	1,3 (0,9, 1,7)	0,00 0	4,5 (1,4)	-0,8 (-1,3, -0,3)	0,002
DSS	2,9 ^{&} (0,5)						
Dímeros D, ng/mL							
HIPEC	2.800 (5.530)	4.800 (2.660)	-1.990 (-3.520, -460)	0,013	2060 (1140)	760 (-1060, 2570)	0,41
DSS	260 ^{&} (126)						
Factor von Willebrand UI/ dL							
HIPEC	170,5 (84,2)	241 (88)	-67,1 (-97,4, -36,7)	0,00 0	233,7 (87,8)	-59,7 (-85,7, -33,6)	0,000
DSS	69,2 ^{&} (31)						
Factor XIII, %							
HIPEC	126 (65,8)	76,6 (29,1)	45,2 (27,9, 62,6)	0,00 0	56,5 (18)	68,8 (51,6, 86,1)	0,000
DSS	131 (34)						

Tabla 4. Evolución temporal de la coagulación evaluada mediante las pruebas de coagulación estándar, factor von Willebrand y factor XIII, en los tres puntos temporales: 24 horas antes de la cirugía (T0) hasta 2 (T2), y 72 horas (T72) después de la intervención en pacientes sometidos a CRS más HIPEC (N = 44).

Pruebas ROTEM/ COL-EPI	T0, 24-previo a la cirugía		T2 2 horas después de la cirugía		T72 72-horas después de la cirugía		
	media (DE)	media (DE)	Diferencia de media versus estudio basal (95% CI)	p valor	media (DE)	Diferencia de media versus estudio basal (95% CI)	p valor
EXTEM-CT, s							
HIPEC	66 (16)	69 (22,80)	3 (-9,1, 3,2)	0,339	61,4 (20,9)	4,6 (-1,7, -10,8)	0,152
DSS	64,6 (10)						
EXTEM-CFT, s							
HIPEC	72,8 (21,3)	107,6 (39,7)	-34,8 (-44,8, -24,7)	0,000	86,5 (23,7)	-13,7 (-21,6, -3,5)	0,001
DSS	76,9 (13,9)						
EXTEM-MCF, mm							
HIPEC	65,4 (10,1)	57,3 (14)	8 (4,8, 11,2)	0,000	66 (4,9)	-0,5 (-3,2, 2,3)	0,719
DSS	64,8 (3,1)						
EXTEM-LI60, %							
HIPEC	99,8 (0,6)	99,8 (0,83)	0,0 (-0,3, 0,3)	1,00	99,7 (0,67)	0,1 (0,1, 0,3)	0,256
DSS	99,9 (2,2)						
EXTEM-ML, %							
HIPEC	5,0 (3,4)	4,6 (7,7)	-0,1 (-2,1, 2)	0,944	5,2 (4)	-0,7 (-2, 0,6)	0,284
DSS	5,1 (2,6)						
FIBTEM-CT, s							
HIPEC	58,9 (12)	66,5 (20,5)	-7,3 (-13,5, -1,2)	0,021	60 (17,6)	-0,5 (-6,1, 5)	0,839
DSS	63,7 (10,9)						
FIBTEM-MCF, mm							
HIPEC	27 (12,7)	16,3 (9,1)	10,6 (6,4, 14,8)	0,000	25,2 (6,8)	1,7 (-2,3, 5,8)	0,409
DSS	17,4 & (4,1)						
COL-EPI, s							
HIPEC	127 (59)	140,3 (80,7)	-13,2 (-37,9, 11,5)	0,288	138,5 (74,6)	-11,4 (-35,8, 13)	0,352
DSS	123 (23)						

Se muestran también las diferencias intergrupos en cada período, entre HIPEC y donantes de sangre sanos (DSS, N = 40) (&). Se utilizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Tabla 5. Evolución temporal de la coagulación evaluada por ROTEM delta y adhesión plaquetaria evaluada por ColePI (PFA-200), durante los

tres tiempos (24 horas antes de la cirugía (T0) a 2 (T2), y 72 horas (T72) después de la cirugía, en pacientes sometidos a CRS con HIPEC. Las diferencias estadísticamente significativas intergrupos también se muestran en cada período, entre HIPEC (N = 44) y donantes de sangre sanos (N = 40) (&). Se utilizó la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples.

Col EPI, prueba de colágeno / epinefrina en PFA-200 (segundos, s); CFT, tiempo de formación del coágulo; DSS, donantes de sangre sanos; MCF, máxima firmeza del coágulo; LI60, lisis a los 60 minutos; ML, máxima lisis.

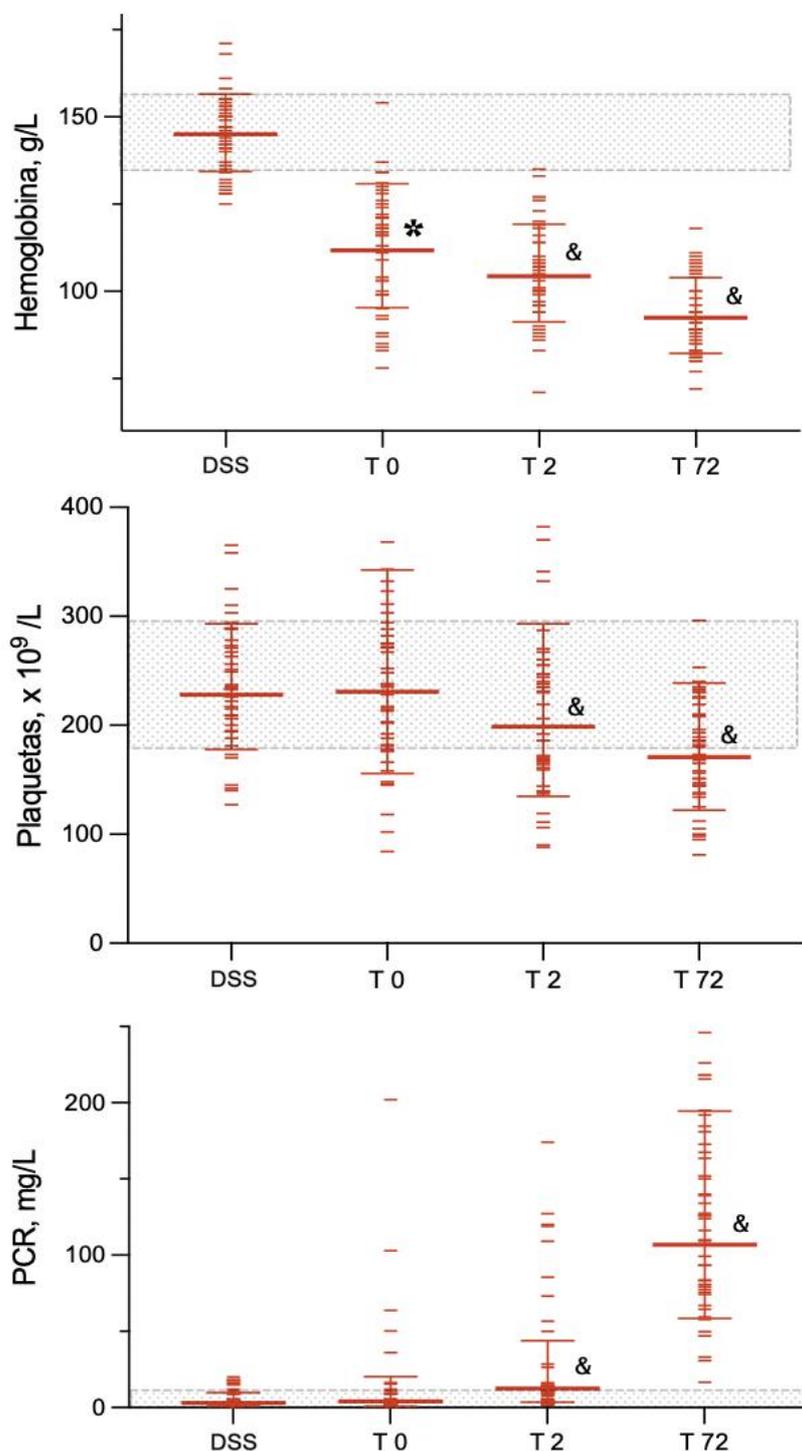


Figura 1. Evolución temporal de hemoglobina, plaquetas y PCR en el tiempo 0 (T 0), 2 (T 2) y 72 horas (T 72) después de la cirugía. Se representan los cambios a lo largo del tiempo en pacientes sometidos CRS más HIPEC. Se muestran diferencias significativas interindividuales ($p < 0,01$) entre pacientes vs DSS (*). También se muestran las diferencias significativas ($p < 0,01$) observadas en cada periodo en ambos grupos de pacientes, con respecto a su valor basal (&), (intrasujeto). Los gráficos representan la media \pm desviación estándar. El valor medio (línea

discontinua en gris) \pm desviación estándar de DSS se muestra como el área gris.

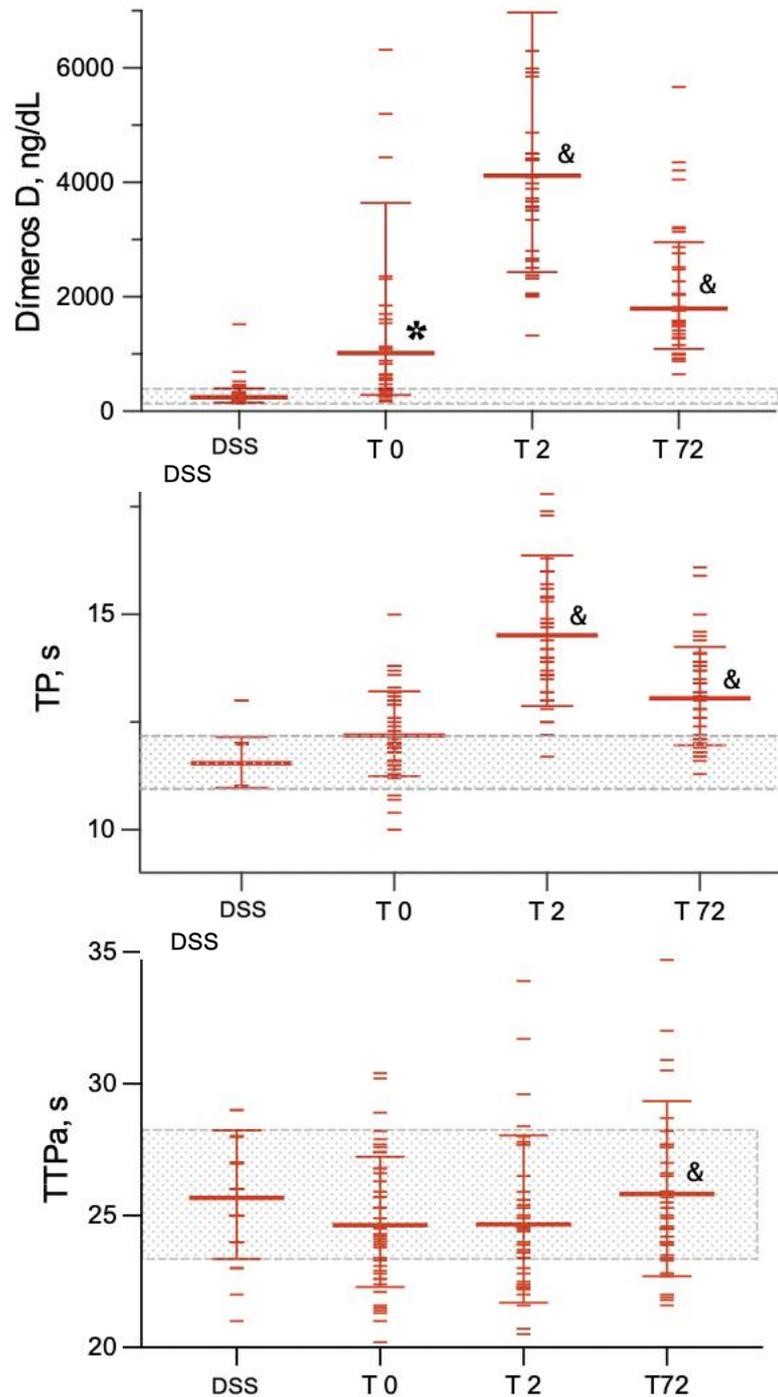


Figura 2.- Evolución ^{DSS} oral de dímeros D, TP y TTPa en el tiempo 0 (T 0), 2 (T 2) y 72 horas (T 72). Se representan los cambios a lo largo del tiempo en pacientes sometidos CRS más HIPEC. Se muestran diferencias significativas interindividuales ($p < 0,01$) entre pacientes vs DSS (*). También se muestran las diferencias significativas ($p < 0,01$) observadas en cada periodo en ambos grupos de pacientes, con respecto a su valor basal (&), (intrasujeto). Los gráficos representan la

media \pm desviación estándar. El valor medio (línea discontinua en gris) \pm desviación estándar de DSS se muestra como el área gris.

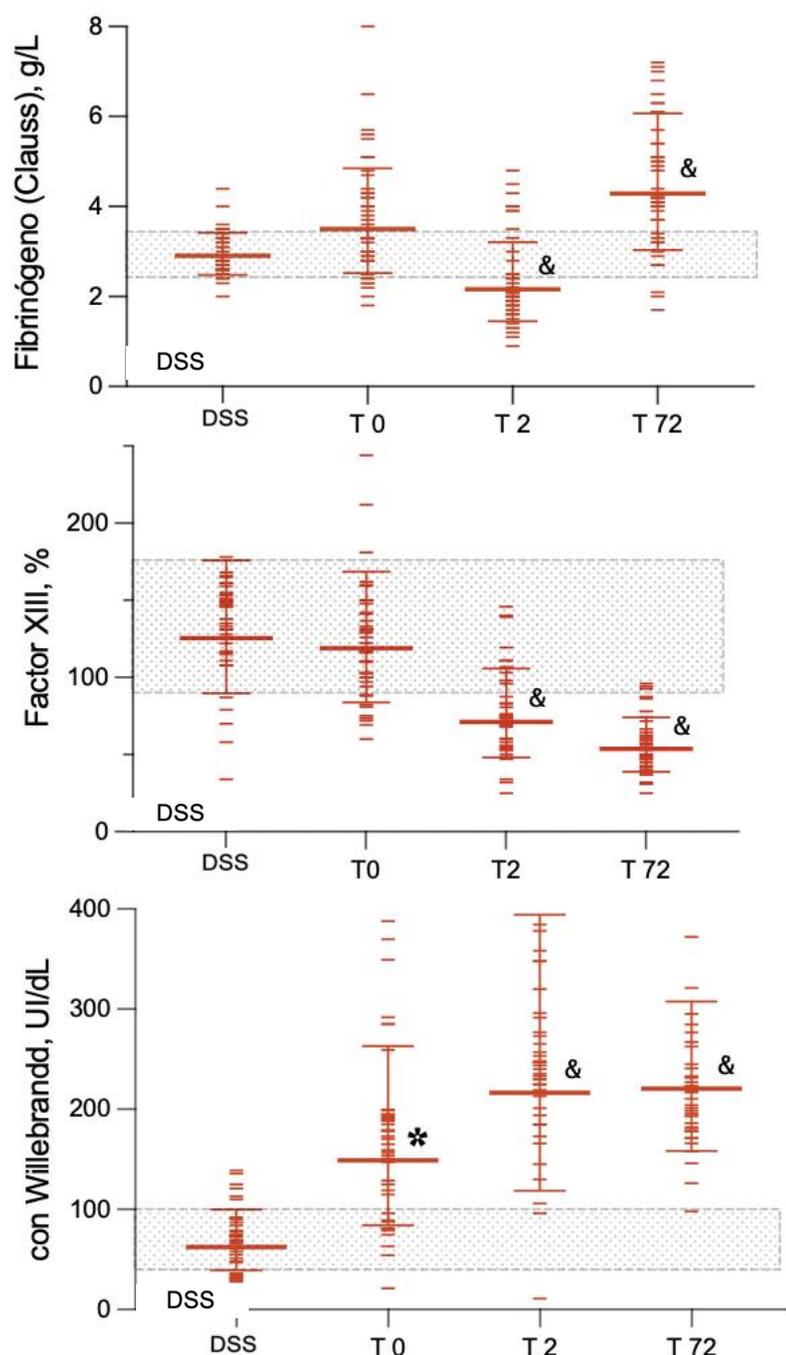


Figura 3.- Evolución temporal de fibrinógeno, factor XIII y factor de von Willebrand en el tiempo 0 (T 0), 2 (T 2) y 72 horas (T 72) después de la cirugía. Se representan los cambios a lo largo del tiempo en pacientes sometidos CRS más HIPEC. Se muestran diferencias significativas

interindividuales ($p < 0,01$) entre pacientes vs DSS (*). También se muestran las diferencias significativas ($p < 0,01$) observadas en cada periodo en ambos grupos de pacientes, con respecto a su valor basal (&), (intrasujeto). Los gráficos representan la media \pm desviación estándar. El valor medio (línea discontinua en gris) \pm desviación estándar de DSS se muestra como el área gris.

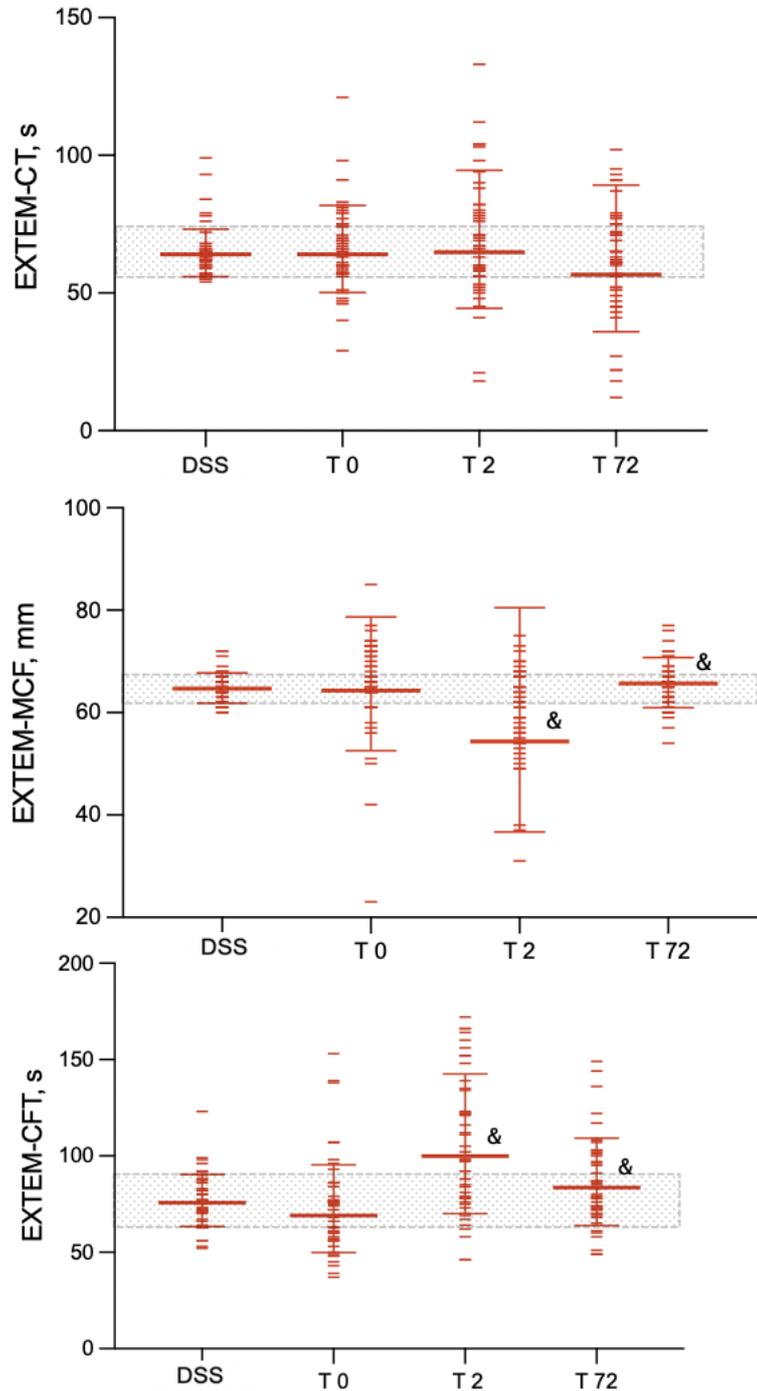


Figura 4. Evolución temporal de EXTEM-CT, EXTEM-MCF Y EXTEM-CFT en el tiempo 0 (T 0), 2 (T 2) y 72 horas (T 72) después de la cirugía. Se

representan los cambios a lo largo del tiempo en pacientes sometidos CRS más HIPEC. Se muestran diferencias significativas interindividuales ($p < 0,01$) entre pacientes vs DSS (*). También se muestran las diferencias significativas ($p < 0,01$) observadas en cada periodo en ambos grupos de pacientes, con respecto a su valor basal (&), (intrasujeto). Los gráficos representan la media \pm desviación estándar. El valor medio (línea discontinua en gris) \pm desviación estándar de DSS se muestra como el área gris.

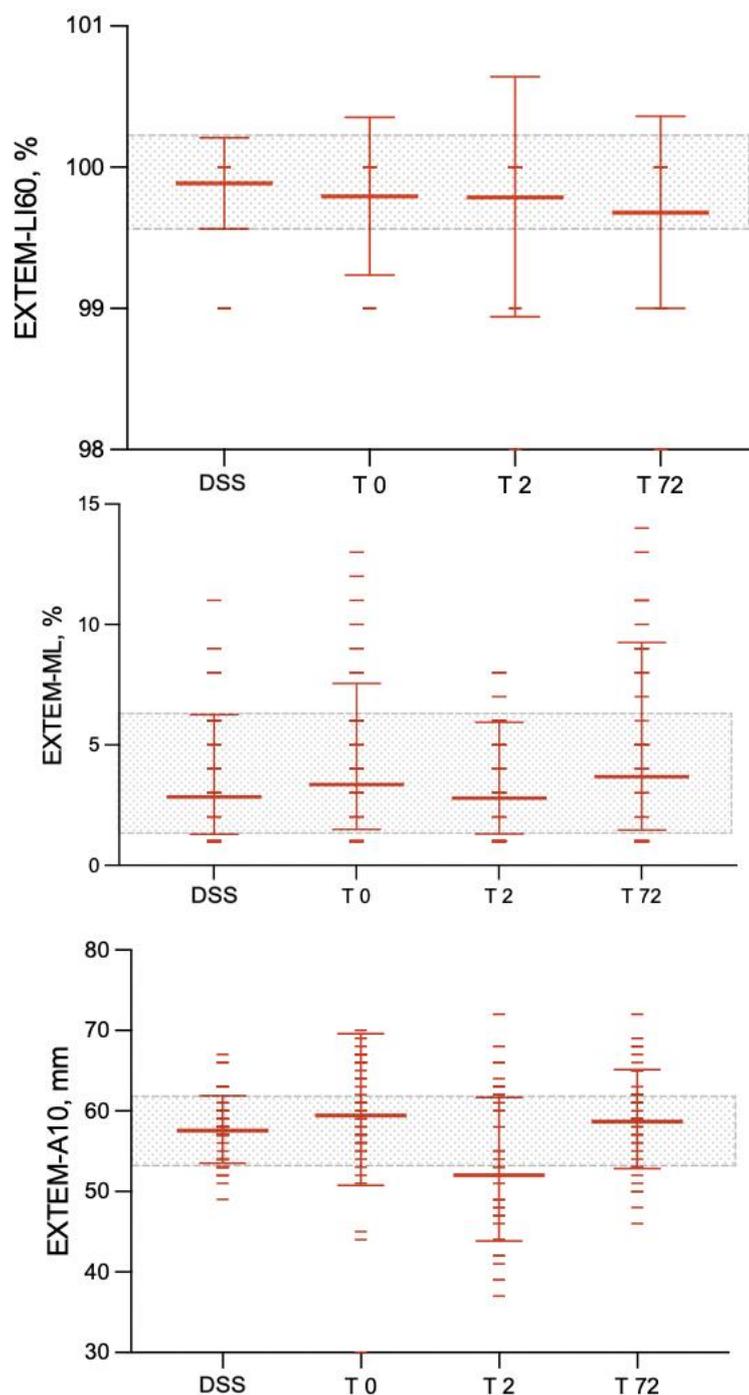


Figura 5. Evolución temporal de EXTEM-LI60, EXTEM-ML Y EXTEM-A10 en el tiempo 0 (T 0), 2 (T 2) y 72 horas (T 72) después de la cirugía. Se representan los cambios a lo largo del tiempo en pacientes sometidos CRS más HIPEC. Se muestran diferencias significativas interindividuales ($p < 0,01$) entre pacientes vs DSS (*). También se muestran las diferencias significativas ($p < 0,01$) observadas en cada periodo en ambos grupos de pacientes, con respecto a su valor basal (&), (intrasujeto). Los gráficos representan la media \pm desviación estándar. El valor medio (línea

discontinua en gris) \pm desviación estándar de DSS se muestra como el área gris.

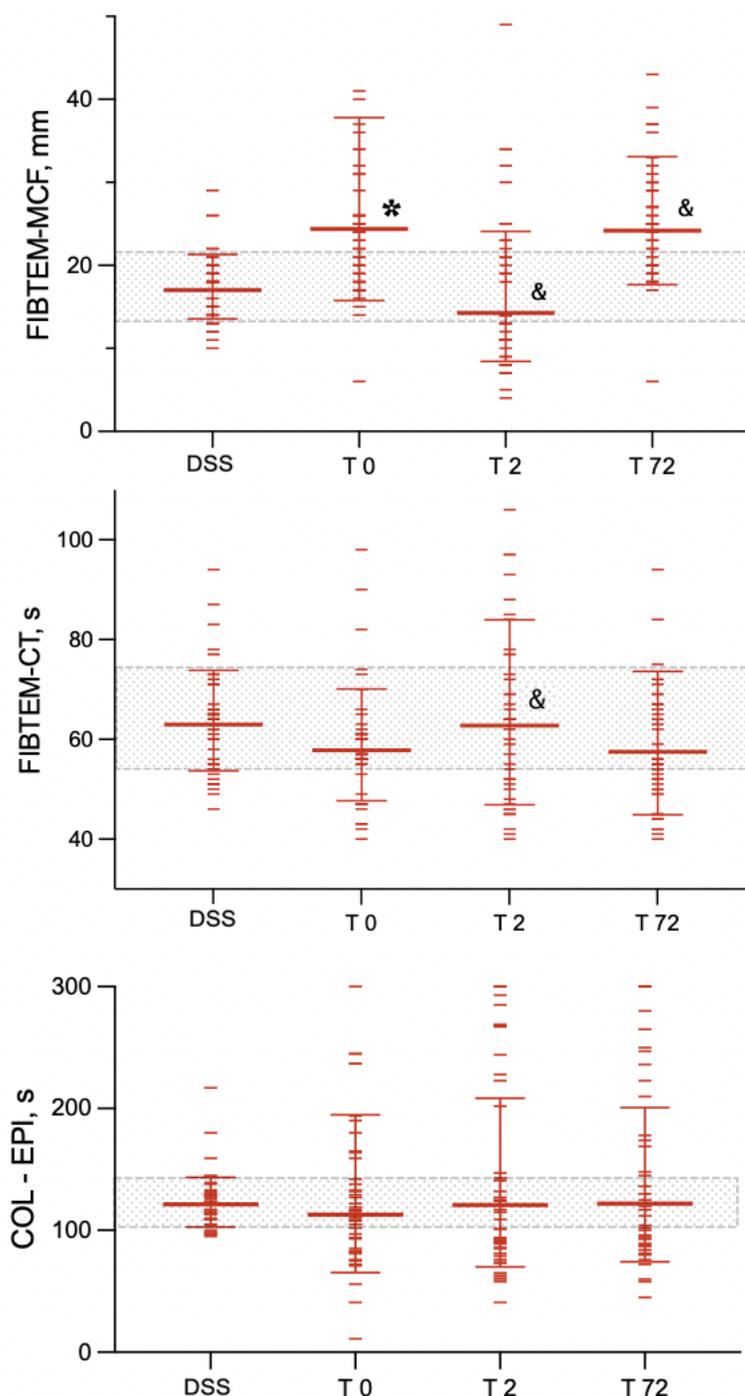


Figura 6. Evolución temporal de FIBTEM-MCF, FIBTEM-CT Y COL-EPI en el tiempo 0 (T 0), 2 (T 2) y 72 horas (T 72) después de la cirugía. Se representan los cambios a lo largo del tiempo en pacientes sometidos CRS más HIPEC. Se muestran diferencias significativas interindividuales ($p < 0,01$) entre pacientes vs DSS (*). También se muestran las diferencias significativas ($p < 0,01$) observadas en cada periodo en ambos grupos de

pacientes, con respecto a su valor basal (&), (intrasujeto). Los gráficos representan la media \pm desviación estándar. El valor medio (línea discontinua en gris) \pm desviación estándar de DSS se muestra como el área gris.

5.9.- Análisis bivariante

- Factores asociados a transfusión de hematíes en las primeras 72 horas

Se pudo evidenciar que la DM (p 0,01), SOFA (p 0,02), ICP (p 0,01), Hb (p 0,000) y los niveles de fibrinógeno (p 0,006) son factores que presentan diferencias entre los pacientes que requieren transfusión de hemoderivados en las primeras 72 horas postoperatorias.

- Factores asociados a mortalidad a 12 meses

Se determinó que los factores de riesgo asociados a mortalidad a 12 meses fueron APACHE II (0,05), el ICP (0,02) y recuento plaquetario (0,05).

5.10.- Análisis multivariante

- Transfusión de hematíes en las primeras 72 horas

Por análisis de regresión logística, un valor bajo de Hb (T0), ICP elevado así como un SOFA elevado, se asociaron de forma independiente con la necesidad de transfusión de CH en las primeras 72 horas con AOR AOR (95% CI), 1.11 (1.02 - 1.20), 1,35 (1,11 - 1,49) y 2.98 (1.3 – 6.6) respectivamente (tabla 7). En el estudio multivariante el AUC para la Hb fue de 0.64, ICP 0,61 y para SOFA 0. 67.

- Mortalidad a 12 meses

Los factores asociados de forma independiente con la mortalidad a 12 meses fueron ICP y el recuento bajo de plaquetas. Aquí, los resultados más altos de ICP y niveles más bajos de plaquetas medidos en T0 se

asociaron con una supervivencia de 1 año disminuida AOR (IC del 95 %), 1,33 (1,01-1,06) y 0,96 (0,92-0,99) respectivamente. En el estudio multivariante se determinó un AUC para ICP de 0,76 y de 0,68 para el recuento de plaquetas.

En la figura 7 y se representación del área bajo la curva ROC para los factores asociados con transfusión en las primeras 72 horas de la intervención quirúrgica y mortalidad a 12 meses respectivamente.

	<i>Transfusión</i> <i>N= 15</i>	<i>No transfusión</i> <i>N= 29</i>	<i>p valor</i>
Edad, años	60 (13)	59 (12)	0,71
Género mujer, n/%	14 (40)	21 (60)	0,13
Diabetes, n/%	4 (100)	0 (0)	0,01
Hipertensión, n/%	6 (46,2)	7 (53,8)	0,23
SOFA, n	3,73 (2,4)	2,5 (1,15)	0,02
APCHE, n	11,13 (4,3)	9,14 (2,62)	0,06
ICP, n	28,9 (7,8)	20.43 (11,1)	0,01
Creatinina, mg/dL	0,92 (0,23)	0,87 (0,15)	0,65
Leucocitos, 10 ⁹ /L	5914 (3900)	5437 (2002)	0,59
PCR, mg.L ⁻¹	45,2 (53,4)	19,7 (31,6)	0,18
Hb, g/L	101,7 (16,9)	119,2 (13,9)	0,000
Plaquetas, 10 ⁹ /L	275,4 (98,7)	234 (97,7)	0,19
TP, s	12,3 (0,9)	12,2 (1,1)	0,61
PTTa, s	25,1 (2,4)	24,5 (2,6)	0,54
Dímeros D, ng.mL ⁻¹	3785 (7994)	2208 (3390)	0,39
Fibrinógeno, g.L ⁻¹	4,4 (1,6)	3,3 (0,90)	0,006
Factor vW, IU.dL ⁻¹	177 (74)	167 (90)	0,73
Factor XIII, %	121,7 (47,2)	119,2 (64,2)	0,89
EXTEM - CT, s	67,5 (20)	65,1 (13,7)	0,64
EXTEM-MCF, mm	69,2 (9,6)	63,4 (10)	0,07
EXTEM-LI60, %	99.7 (0.3)	99,9 (0,6)	0,54
EXTEM-ML, %	3,8 (2.32)	4,93 (3,8)	0,33
FIBTEM-MCF, mm	30,3 (17,6)	25,1 (10,6)	0,23
Col EPI, s	136,5 (64,5)	122 (56,3)	0,45

Tabla 6. Análisis bivariante de los factores de riesgo evaluados al inicio del estudio, asociados con riesgo de transfusión de CH en las primeras 72 horas en pacientes intervenidos de CRS con HIPEC. Hb: hemoglobina. Consulte los títulos en las tablas 2 y 3. Los datos se expresan como media (desviación estándar) o número (%).

Col EPI, prueba de colágeno / epinefrina; CT, tiempo de coagulación; EXTEM, ensayo de tromboelastometría activada extrínsecamente; FIBTEM, ensayo tromboelastométrico activado extrínsecamente basado en fibrina; ICP, índice de carcinomatosis peritoneal; LI60, índice de lisis a los 60 minutos; MCF, máxima firmeza del coágulo; ML, lisis máxima; PCR, proteína C reactiva; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado; VW, factor von Willebrand.

Variables	Mortalidad a 12 meses		
	Vivo N= 36	Éxitus N= 8	p valor
Edad, años	59,94 (13,08)	57,88 (7,41)	0,67
Género mujer, n/%	30	5	0,19
Diabetes, n/%	1	3	0,56
Hipertensión, n/%	10	3	0,43
SOFA, n	3,08 (1,74)	2,13 (1,64)	0,16
APACHE, n	7,75 (2,71)	10,28 (3,38)	0,05
ICP, n	21,54 (10,66)	31,25 (7,42)	0,02
Creatinina, mg/dL	0,93 (0,21)	1,02 (0,32)	0,54
Leucocitos, 10 ⁹ /L	5482,22 (2451,31)	6131,25 (4057,53)	0,55
PCR, mg.L ⁻¹	22,86 (61,06)	11,12 (21,55)	0,59
Hb, g/L	113,94 (15,76)	109,00 (23,45)	0,46
Plaquetas, 10 ⁹ /L	262,17 (99,92)	188,38 (70,95)	0,05
TP, s	12,2 (0,976)	11,93 (1,07)	0,36
PTTa, s	25,00 (2,52)	23,67 (2,17)	0,17
Dímeros D, ng.mL ⁻¹	2321,45(5164,32)	5055,71 (7039,74)	0,24
Fibrinógeno, g.L ⁻¹	3,80 (1,29)	3,18 (1,17)	0,22
Factor vW, IU.dL ⁻¹	161,69 (69,74)	206,60 (128,21)	0,17
Factor XIII, %	118,79 (60,34)	125,52 (54,08)	0,77
EXTEM - CT, s	66,19 (16,91)	64,75 (11,27)	0,82
EXTEM-MCF, mm	66,14 (9,84)	62,00 (11,30)	0,30
EXTEM-LI60, %	99,75 (0,60)	100,00 (0,00)	0,25
EXTEM-ML, %	1,89 (3,26)	2,13 (3,56)	0,85
FIBTEM-MCF, mm	26,97 (14,56)	26,63 (7,15)	0,94
Col EPI, s	124,53 (55,14)	138,75 (76,84)	0,54

Tabla 6. Análisis univariante de los factores de riesgo evaluados al inicio del estudio, asociados con la mortalidad a 12 meses en pacientes

intervenidos de CRS con HIPEC. Consulte los títulos en las tablas 2 y 3. Los datos se expresan como media (desviación estándar) o número (%). *Col EPI*, prueba de colágeno / epinefrina; CT, tiempo de coagulación; EXTEM, ensayo de tromboelastometría activada extrínsecamente; FIBTEM, ensayo tromboelastométrico activado extrínsecamente basado en fibrina; Hb, hemoglobina. ICP, índice de carcinomatosis peritoneal; LI60, índice de lisis a los 60 minutos; MCF, máxima firmeza del coágulo; ML, lisis máxima; PCR, proteína C reactiva; TP, tiempo de protrombina; TTPA, tiempo de tromboplastina parcial activado; VW, factor von Willebrand.

Variable	AOR (IC95%)	Wald	p	AUC (EE) ROC	Punto de corte óptimo AUC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Transfusión 72 horas postquirúrgicas									
Hemoglobina	1,11 (1,02 - 1,20)	9,7	0,002	0,64 (0,07)	< 92	1	0,79	0,4	1
ICP	1,35 (1,11 - 1,49)	3,2	0,04	0,61 (0,06)	>24,2	0,67	0,78	0,57	0,87
SOFA	2,98 (1,3 - 6,6)	7,1	0,007	0,67 (0,06)	>2,5	0,4	0,74	0,67	0,48
Variable	AOR (IC95%)	Wald	p	AUC (EE) ROC	Punto de corte óptimo AUC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Mortalidad a 12 meses									
ICP	1,33 (1,04 - 1,70)	5,3	0,02	0,76 (0,06)	>26,5	0,47	0,76	0,6	0,66
Plaquetas	0,96 (0,92-0,99)	4,3	0,03	0,66 (0,07)	< 102	0,43	0,86	0,38	0,89

Tabla 7. Análisis de regresión logística y multivariante para las variables asociadas a la mortalidad a 12 meses y necesidad de transfusión de concentrados de hematíes en las primeras 72 horas postquirúrgicas. Se muestran el índice de Wald, la significación estadística, la razón impar ajustada y los intervalos de confianza del 95% [AOR (IC95%)].

También se muestran los análisis de la curva ROC con AUC (DE) con valores de corte óptimos (índice de Youden) para las variables asociadas con los factores mencionados.

AUC, área bajo la curva; IC: intervalo de confianza; ICP; índice de carcinomatosis peritoneal, ORA: odds ratio ajustado; EE, error estándar; ROC, curva operativa receptora; SOFA índice de evaluación de fallo orgánico secuencial

(Sequential Organ Failure Assessment Score

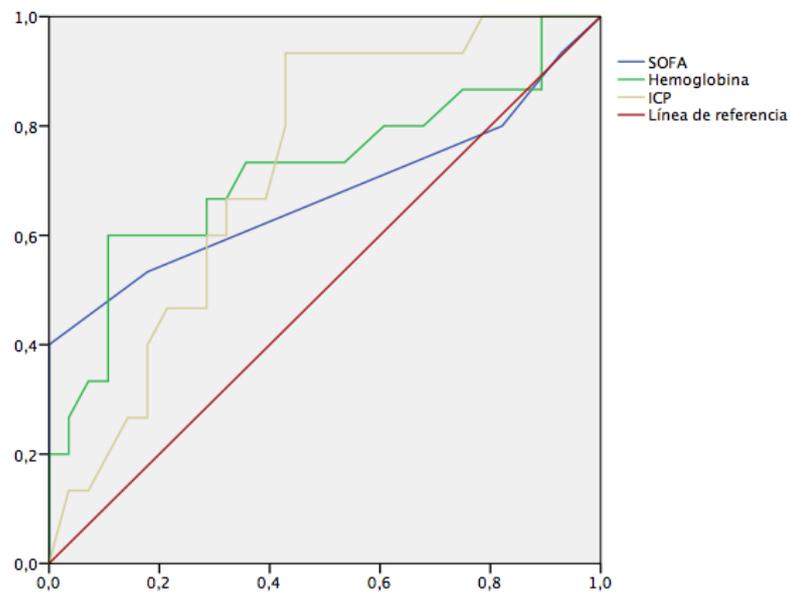


Figura 7.- Representación del área bajo la curva ROC para los factores asociados con transfusión en las primeras 72 horas de la intervención quirúrgica.

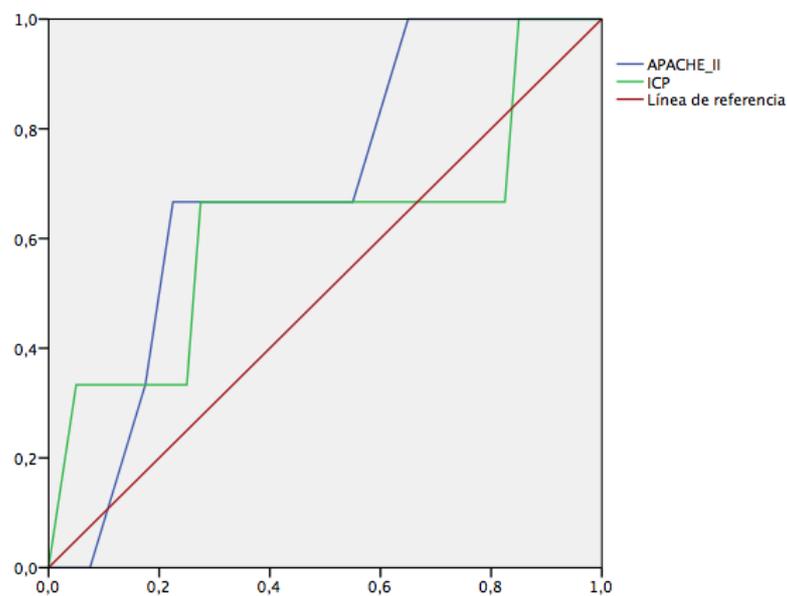


Figura 8.- Representación del área bajo la curva ROC para los factores asociados con riesgo de mortalidad a los 12 meses.



DISCUSIÓN



6.- DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que los pacientes intervenidos de CRS-HIPEC, comparados con los DSS, básicamente presentaron niveles más bajos de hemoglobina, un estado proinflamatorio expresado por niveles elevados de PCR y fibrinógeno, una cascada de coagulación activada evidenciada por altos niveles de dímeros-D, y un estado protrombótico con incremento de la amplitud del coágulo (EXTEM-MCF).

Durante el período postoperatorio precoz (24 horas) destacaron anemia progresiva significativa y estado de hipocoagulabilidad, evidenciada en el estudio de coagulación convencional y en ROTEM. Se documentó descenso pronunciado en el recuento plaquetario, prolongación del TP, caída de fibrinógeno y de FXIII, y ascenso marcado de los niveles de dímeros D y del FVW. En el estudio ROTEM destacó una prolongación del EXTEM-CFT y una disminución marcada a nivel de la firmeza del coágulo evidenciada en el EXTEM-MCF. Así mismo se apreció prolongación del FIBTEM-CT y un descenso pronunciado del FIBTEM-MCF. No se evidenciaron alteraciones relevantes en el COL-EPI. Durante el período postoperatorio tardío (72 horas), persistieron la tendencia a la anemia y plaquetopenia, con normalización de los parámetros de coagulación y ROTEM. No obstante, FVW se mantuvo elevado y el FXIII persistió con importante tendencia al descenso.

En ningún momento evolutivo se documentó alteración de la adhesión plaquetaria (COL-EPI normal), o hiperfibrinólisis (LI60 y ML, normales).

La amplia variedad de alteraciones en la fisiología de la cascada de la coagulación relacionada con la CRS-HIPEC puede ser causada por una combinación de factores que incluyen: hemodilución, alta carga tumoral, lisis por consumo, pérdidas significativas de proteínas que, junto con la difusión de albúmina en espacios extravasculares, pérdida

de sangre, activación temprana de proteína C y FX, efecto de la quimioterapia intraperitoneal y la hipertermia que potencialmente explican el impacto temprano en la coagulación. Los cambios considerables en el volumen de líquidos posoperatorios, la toxicidad hepática debida a agentes antineoplásicos y el traumatismo hepático directo pueden explicar los efectos posteriores^{11,54,55,91}. Los cambios de volumen pueden provocar hipoxia celular al aumentar la distancia de difusión tisular del oxígeno, lo que podría promover un estado de desbalance de la coagulación⁹².

- Cambios considerables en hemoglobina y recuento plaquetario.

Cambios dinámicos tanto en la Hb como en el recuento de plaquetas han sido descritos previamente por Van Poucke et al. o Falcón et al., que explican simultáneamente la respuesta de trombocitopenia aguda-inmediata inducida por la CRS y los efectos hipertérmicos de los quimioterápicos intraperitoneales en la médula ósea, así como la trombocitosis posterior, debido al mecanismo de defensa natural para prevenir hemorragias mayores^{13,15}.

Nuestras mediciones revelaron que tras la CRS-HIPEC el recuento de plaquetas disminuyó en el postoperatorio inmediato y que a partir de T72 se normalizaron. En este contexto se ha descrito trombocitopenia relacionada con agentes quimioterapéuticos, causada por una supresión leve de la médula ósea por toxicidad para los progenitores megacariocíticos que ocurre en el 45-77% de los casos^{93,94}. El cisplatino puede causar toxicidad a nivel de las tres líneas sanguíneas⁹⁵. Una alta incidencia de supresión de la médula ósea se ha descrito también con la mitomicina expresada principalmente como trombocitopenia y leucopenia⁹⁶.

Con respecto a la concentración de Hb nuestros resultados son comparables con los rescritos por Falcón et al., en el que partiendo de

un estado de anemia leve, tras la intervención quirúrgica los pacientes presentan una caída en las cifras de Hb que se acentúa en el postoperatorio hasta el T72¹⁵. Sin embargo Van Poucke et al, en su estudio describen la ausencia de cambios significativos en los niveles de Hb en el postquirúrgico inmediato¹³. En ese estudio el ICP es de 15 puntos (DE 6,7), mientras que en nuestra muestra la media de ICP fue de 23,4 puntos (DE 10,8). Esta diferencia implica que la intervención quirúrgica en nuestro centro fue más cruenta e invasiva, generando mayor sangrado, requiriendo abordajes quirúrgicos más amplios, así como tiempos quirúrgicos más prolongados y requerimientos más amplios de fluidoterapia.

- *Evolución de los DD*

Los valores absolutos de DD siempre fueron más altos en pacientes con CRS-HIPEC lo que sugiere una mayor activación de la coagulación en pacientes oncológicos durante todo el estudio. Se han informado niveles altos de DD que indican activación global de la coagulación y fibrinólisis, en pacientes con neoplasias malignas en ausencia de trombosis⁹⁷. El dímero D es un producto final estable bien conocido de la degradación de la fibrina y un aumento en sus niveles se ha utilizado ampliamente para la detección de enfermedad tromboembólica, su presencia habla de activación de la cascada de coagulación y no se debe interpretar como presencia de hiperfibrinólisis. La acción secuencial combinada de trombina, factor XIII y la plasmina después de la restauración del tejido da como resultado la degeneración del trombo. Este proceso libera el producto de degradación de fibrina y el DD, que representa el producto final del sistema hemostático⁹⁸. La semivida plasmática del DD es de 16 h, por lo que su medición aislada no representa la actividad fibrinolítica sistémica actual del paciente. Es difícil determinar si este aumento temprano del DD está relacionado

con el trauma quirúrgico y la HIPEC y si el aumento posterior del DD puede estar más relacionado con la respuesta inflamatoria posoperatoria general⁹⁹.

- *Evolución de estudios básicos de coagulación*

Tras la intervención quirúrgica evidenciamos un estado de hipocoagulabilidad con alteración del TP e INR tanto en T2 como en T72, así como un TPTa que se prolonga en el postoperatorio tardío más tardío en T72. Varios estudios concuerdan con nuestros resultados identificando alteraciones en las pruebas estándar de laboratorio como Hurdle et al. que determinó que la alteración de la coagulación puede aparecer durante el postoperatorio en aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con CRS-HIPEC y observaron diferencias significativas con empeoramiento de la media de los valores preoperatorios y postoperatorios de plaquetas y de INR en los días postoperatorios 0 a 6 y los días 0 a 3, respectivamente. Así mismo evidenciaron una prolongación del PTT².

Por otra parte *Schmidt et al* describen alteraciones a nivel de las pruebas habituales de laboratorio en el postoperatorio de CRS-HIPEC, revelando una alteración de la coagulación con un empeoramiento de los valores de INR, AT III y fibrinógeno, así como un aPTT prolongado y una disminución del recuento plaquetario^{48,63}. Además se plantea que la coagulación podría alterarse debido a valores más bajos de factores de coagulación que no se miden con pruebas estándar, como el factor XIII⁵⁵.

- *Evolución de los parámetros de ROTEM*

EXTEM MCF disminuye durante la cirugía, pero incrementa significativamente al T72 traduciendo una situación de hipocoagulabilidad.

Tanto el estudio de Van Pucke et al. como Falcón et al. concuerdan con nuestro estudio en que el EXTEM MCF presenta una reducción significativa en el postoperatorio inmediato^{13,15}. En el T72 el EXTEM MCF fue significativamente mayores, siendo comparables con los niveles prequirúrgicos. En la misma línea Tuovila et al, en su estudio evalúan la coagulación en CRS-HIPEC utilizando tromboelastografía (TEG), evidenciando así mismo una reducción de la amplitud máxima (MA), parámetro comparable con la MCF de ROTEM⁴¹. Estos hallazgos son considerados consecuencias inespecíficas de la agresión quirúrgica, con deterioro de la MCF como consecuencia del descenso en la concentración plasmática del fibrinógeno o el deterioro de su función, asociando trombocitopenia o déficit de FXIII que son los elementos fundamentales para la estabilización del coágulo.

Como en nuestro estudio, Van Poucke et al. no reportaron diferencias en el EXTEM CT, lo que traduciría la ausencia de alteración de factores de coagulación en la fase inicial de la coagulación¹³. Sin embargo Falcón et al. reportan diferencias estadísticamente significativas con prolongación importante de este parámetro¹⁵, al igual que Tuovila et al. en su estudio de TEG, evidencian un tiempo de reacción (R) que se prolonga en el postoperatorio inmediato⁴¹.

Al evaluar el EXTEM CFT evidenciamos que el estudio de Van Poucke et al. presenta, al igual que nuestro estudio, una prolongación estadísticamente significativa en el postquirúrgico inmediato¹³. Así mismo Tuovila et al. con su parámetro K (tiempo cinético, equivalente de CFT en TEG)) presenta una prolongación significativa al finalizar la

intervención⁴¹. Esto traduciría un déficit tanto de fibrinógeno como de plaquetas, sin poder descartar alteraciones de factores de coagulación.

En nuestro estudio, al igual que Falcón et al. no se pudo evidenciar fenómenos de fibrinólisis¹⁵. Sin embargo Van Poucke et al. evidencia un ascenso de ML a 7% en el postquirúrgico inmediato, hasta un 8% en el día 3, con normalización en el día 7¹³. Así mismo Tuovila et al. evidencian datos significativos de lisis del coágulo en su parámetro LY60 (lisis al minuto 60)⁴¹.

- *Evolución de los niveles de FI.*

El FI disminuye significativamente en el postoperatorio inmediato y presenta una recuperación a partir del T72, siendo posiblemente uno de los hallazgos más relevantes del estudio.

Este comportamiento ha sido descrito en varios estudios relacionados con CRS-HIPEC como Van Poucke et al., Falcón et al. y Hurdle et al. entre otros^{2,9,13,15}. Cuando se comparan los datos obtenidos en situación basal con los obtenidos tras acabar la CRS se evidencia que tanto los niveles de FI como los valores de FIBTEM MCF descienden de manera estadísticamente significativa. Este hallazgo parece una consecuencia inespecífica de la agresión quirúrgica y concuerda con estudios previos, en los cuales el fibrinógeno fue el primer factor de la coagulación que alcanzaba niveles críticos durante un sangrado progresivo, como ocurre durante el trauma quirúrgico, siendo el deterioro de MCF FIBTEM una consecuencia de la disminución de la tasa de FI plasmático o de un deterioro de su funcionalidad^{100,101}.

Se han descrito por lo menos tres mecanismos responsables de la reducción en la concentración plasmática de FN durante la cirugía mayor: hemodilución, consumo y degradación. Las transfusiones sanguíneas y el reemplazo de volumen con cristaloides y coloides

contribuyen a la hemodilución. En segundo lugar, la excesiva activación de la coagulación por ejemplo el contacto de la sangre con la superficie del circuito de la HIPEC y la injuria quirúrgica, ocasionando en ocasiones coagulación intravascular diseminada, con consumo de plaquetas, FII y otros factores de la coagulación. Otros mecanismos que conducen a la pérdida de FII durante la cirugía son la fibrinólisis o degradación del fibrinógeno, provocada por la proteólisis mediada por plasmina tras la activación del plasminógeno a través del activador tisular del plasminógeno (t-PA)¹⁰². El aumento de FII en el período postoperatorio está relacionado con el papel destacado del FII y los productos de degradación en la regulación de la respuesta inflamatoria en varios tejidos diana¹⁰³.

Se han realizado estudios para determinar el impacto de la administración de concentrados de FII humano durante la CRS-HIPEC para optimización de parámetros de ROTEM y reducir el riesgo de sangrado quirúrgico, evidenciando resultados favorables¹⁰⁴.

- *Hipertermia como factor independiente que influye en la función hemostática*

Se han publicado varios estudios que analizan la relación de la hipertermia y las alteraciones de función hemostática. Vance et al. concluyeron que la hipertermia inducida por una máquina de circulación extracorpórea resulta en coagulopatía caracterizada por trombocitopenia, incremento de productos de degradación de la fibrina, prolongación de los tiempos de coagulación y evidencia de sangrado espontáneo¹⁰⁵. Por otro lado Worel et al. demostraron una correlación temporal entre alteraciones hemostáticas y la elevación en las enzimas hepáticas, llevando a asumir que el empeoramiento de la función hepática puede jugar un papel fundamental en la coagulopatía durante circulación extracorpórea que induce hipertermia corporal total¹⁰⁶. Finalmente Boldt et al. reportaron que una situación de

hipertermia llevan a descenso de TPTA, descenso en la concentración de fibrinógeno, descenso de la actividad del inhibidor del activador de plasminógeno, ascenso del recuento plaquetario, sin presentar cambios en la concentración de dímeros D⁴⁷. Se han descrito también alteraciones que indican estados de hipercoagulabilidad en pacientes críticamente enfermos en situación de hipertermia como en el caso de Meyer et al¹⁰⁷.

- *Evolución de FXIII*

Ashok et al. presentan resultados comparables a los identificados en nuestra serie. Los niveles medios de FXIII disminuyeron drásticamente en ambos grupos entre el inicio y 2 horas después del inicio de la cirugía. Posteriormente se estabilizaron, excepto por una pequeña disminución adicional hasta el final de la cirugía, y se mantuvieron estables en la fase posoperatoria¹⁰⁴.

Varios estudios han definido el comportamiento del FXIII en intervenciones quirúrgicas agresivas y han permitido determinar una relación directa entre el FXIII y el FI, siendo en consecuencia, también factible una determinación indirecta de FXIII cerca del paciente mediante el estudio cuando caen el FI sérico o de FIBTEM MCF. Se postula que el efecto de FXIII es notablemente menor que el efecto que se logra con FXIII en combinación con fibrinógeno o plaquetas a la hora de mejorar los parámetros de ROTEM^{58,108}. En nuestro estudio se produce un descenso marcado en los niveles de FI y FXIII, así como un descenso significativo del EXTEM MCF, concordando con lo descrito en dichos estudios.

- *Evolución del FVW*

En nuestro estudio se refleja la hiperactividad del FVW tras la injuria quirúrgica y su papel en la lesión endotelial producida por la CRS-HIPEC. No se han publicado estudios similares que permitan comparar nuestros resultados, sin embargo, concuerdan con estudios publicados en otros campos como neurocirugía o el politraumatizado.

La evidencia creciente sugiere que el FVW, que se sintetiza y se libera de las células endoteliales, juega un papel paradójico tanto en facilitar la hemostasia local en el sitio de la lesión como también en la propagación sistémica de la endotelopatía y la coagulopatía inducida por la injuria quirúrgica. Como reactante de fase aguda, el FVW es una parte clave del sistema de defensa hemostático para prevenir la pérdida de sangre por lesión vascular¹⁰⁹. El nivel de FVW en plasma puede aumentar más del 100 % durante una injuria aguda y se usa ampliamente como marcador de daño endotelial. Un alto nivel de FvW circulante está estrechamente asociado con la gravedad de la lesión y el mal pronóstico^{110,111}. Sin embargo, cada vez hay más pruebas de que el VWF no es simplemente un marcador, sino que también puede promover coagulopatía al activar las plaquetas para que expresen actividad procoagulante y produzcan vesículas extracelulares procoagulantes para propagar la coagulopatía de consumo.

El VWF también puede mediar en la adhesión de plaquetas, leucocitos y vesículas extracelulares a las células endoteliales para facilitar la endotelopatía inflamatoria en el sitio de la lesión y en otros lugares^{110,112}. Estas actividades no hemostáticas pueden estar asociadas con multímeros de VWF hiperadhesivos que se encuentran reacción de fase de una injuria quirúrgica.

- *Factores asociados con transfusión en las primeras 72 horas de cirugía.*

En nuestro estudio el principal factor de riesgo de transfusión de hemoderivados en un paciente sometido a CRS más HIPEC es el estado de anemia prequirúrgica. Muchos estudios en este campo así lo demuestran y permiten determinar a los pacientes sobre los cuales se debe optimizar los niveles de hemoglobina antes, durante y después de la intervención quirúrgica ^{64,113,114}.

Por otro lado, en nuestro estudio hemos identificado que el ICP es otro de los factores de riesgo de transfusión. Varios autores como Arakelian et al, Jafari et al, Chi et al entre otros, han definido al ICP como el principal factor de riesgo asociado a complicaciones postquirúrgicas como el sangrado, lo cual está en relación con la extensión tumoral que influye en mayor agresividad y mutilación de la técnica quirúrgica, prolongación de los tiempos de la intervención y riesgo de sangrado más elevados por lesiones vasculares^{44,51,94}.

Así mismo, hemos evidenciado que los pacientes que llegan en peor situación clínica a la CRS más HIPEC, con mayor carga patológica de base y disfunción de otros órganos, medido mediante escalas como el SOFA, tiene mayor riesgo de transfusión de hemoderivados en el postoperatorio inmediato. Este hallazgo concuerda con varios estudios en los que se postula que a mayor riesgo prequirúrgico, las complicaciones son más frecuentes y de mayor gravedad, lo que condiciona peores resultados clínicos con un aumento exponencial de la morbilidad y mortalidad^{12,94,115}.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene varias limitaciones que se deben considerar:

- En primer lugar, el tamaño de nuestra cohorte es pequeño para tener el poder suficiente para discriminar subgrupos

clínicos en función de los umbrales de coagulación y hemostasia, así como su influencia en el resultado clínico.

- Se ha llevado a cabo en un solo centro por lo que hay que tenerlo en cuenta a la hora de extrapolar los resultados. Sin embargo, aunque es evidente que un estudio multicéntrico sería más representativo, creemos que el tamaño de la muestra es suficientemente amplia y los resultados obtenidos en nuestro estudio podrían ser generalizables.
- Aunque nuestros datos son consistentes con que la CRS-HIPEC tiene un fuerte efecto sobre la coagulación y las plaquetas, es probable que existan muchos otros factores no incluidos que afectan la hemostasia y la coagulación in vitro e in vivo que posiblemente no hemos sido capaces de identificar.
- Aunque la trombolastografía es capaz de describir el desarrollo fisiológico de coágulos, estas técnicas son pruebas in vitro en condiciones estáticas, y los resultados deben interpretarse en sus contextos clínicos teniendo en cuenta las limitaciones de estas técnicas. Es importante la automatización tecnológica que reduce el factor de manipulación de las muestras y permite obtener resultados fidedignos.
- Debido a la falta de recursos económicos en nuestro estudio no hemos podido realizar el estudio ROTEM platelet, que permitiría determinar la funcionalidad plaquetaria mediante el estudio de los distintos receptores plaquetarios como ARATEM (receptor de ácido araquidónico), ADPTEM (receptor de adenocindifosfato) o TRAPTEM (receptor del péptido activador de trombina).

CONCLUSIONES

7.- Conclusiones

Los hallazgos de este estudio demuestran el impacto de la CRS-HIPEC sobre la cascada de coagulación de los pacientes, a consecuencia del gran estrés quirúrgico, la quimioterapia intraperitoneal, la hipertermia, la hemorragia y los cambios considerables de líquidos en la fisiología hemostática general a los que se someten durante la intervención. Tras el análisis y la discusión de nuestros resultados hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- En el estudio basal (T0) se identificó un estado proinflamatorio con aumento considerable de los niveles de PCR, fibrinógeno, DD dímeros D y FXIII. Además, los pacientes parten de un estado anémico previo a la intervención quirúrgica.
- El recuento de plaquetas, la concentración plasmática de fibrinógeno y la actividad de FXIII, los principales contribuyentes a la fuerza del coágulo se reducen en los pacientes con CRS en el postoperatorio inmediato (T2).
- Se produce una caída importante de la firmeza del coágulo tanto en el EXTEM-MCF como en el FIBTEM-MCF en el T2 y se produce una normalización en el control a las T72. Esto está en relación con niveles bajos de fibrinógeno, la caída en recuento de plaquetas y del FXIII. El EXTEM-CFT presenta una prolongación importante en el T2 y se normaliza en el T72.
- No hemos comprobado alteraciones a nivel de la función plaquetaria valorados mediante el estudio Col-EPI del PFA 200.
- Los factores asociados con el riesgo de requerir transfusión de hemoderivados fueron la DM II, el ICP, el TP, TPTa. Los parámetros de ROTEM no demostraron relación con el riesgo de requerir transfusión en el postoperatorio inmediato.

- Se requerirá un seguimiento más prolongado en una cohorte de pacientes más grande para aclarar las variaciones interindividuales de hemorragia o trombosis postoperatoria (TVP/EP) en pacientes tratados con CRS y HIPEC.

BIBLIOGRAFÍA

8.- Bibliografía

1. Lemoine L, Sugarbaker P, Van Der Speeten K. Pathophysiology of colorectal peritoneal carcinomatosis: Role of the peritoneum. *World J Gastroenterol*. 2016;22(34):7692-7707.
2. Hurdle H, Bishop G, Walker A, et al. Coagulation after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a retrospective cohort analysis. *Can J Anesth*. 2017;64(11):1144-1152.
3. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1578-1589.
4. Raspé C, Flöther L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(6):1013-1027.
5. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Present, future directions and proposals. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(10):652-662.
6. Jones HW. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer: Commentary. *Obstet Gynecol Surv*. 2006;61(4):240-242.
7. Hernández García M, Ensayo clínico comparativo de técnica abierta vs cerrada de quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica en carcinomatosis de origen colorrectal. Tesis doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Departamenteo de Cirugía, España. 2018.
8. Van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(3):230-240.
9. Sargant N, Roy A, Simpson S, et al. A protocol for management of

- blood loss in surgical treatment of peritoneal malignancy by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Transfus Med.* 2016;26(2):118-122.
10. Hübner M, Kusamura S, Villeneuve L, et al. 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;46(12):2292-2310.
 11. Bell JC, Rylah BG, Chambers RW, Peet H, Mohamed F, Moran BJ. Perioperative management of patients undergoing cytoreductive surgery combined with heated intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: A multi-institutional experience. *Ann Surg Oncol.* 2012;19(13):4244-4251.
 12. Raspé C, Flöther L, Schneider R, Bucher M, Piso P. Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(6):1013-1027.
 13. Van Poucke S, Huskens D, Van der Speeten K, et al. Thrombin generation and platelet activation in cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy - A prospective cohort study. *PLoS One.* 2018;13(6):1-20.
 14. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):635-644.
 15. Falcón Araña L, Fuentes-García D, Roca Calvo MJ, et al. Alteraciones de la hemostasia durante la cirugía con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en pacientes con carcinomatosis peritoneal. *Cir Esp.* 2015;93(8):496-501.
 16. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer:

- Biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost.* 2013;11(2):223-233.
17. Johnstone C, Rich SE. Bleeding in cancer patients and its treatment: A review. *Ann Palliat Med.* 2018;7(2):265-273.
 18. Er O, Zacharski L. Management of cancer-associated venous thrombosis. *Vasc Health Risk Manag.* 2006;2(4):351-356. doi:10.2147/vhrm.2006.2.4.351
 19. Zacharski LR. Malignancy as a solid-phase coagulopathy: Implications for the etiology, pathogenesis, and treatment of cancer. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(3):239-246.
 20. Lad D, Jain A, Varma S. Complications and management of coagulation disorders in leukemia patients. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther.* 2017;Volume 7:61-72.
 21. Hisada Y, Mackman N. Tissue factor and cancer: Regulation, tumor growth, and metastasis. *Semin Thromb Hemost.* 2019;45(4):385-395.
 22. Bharadwaj AG, Holloway RW, Miller VA, Waisman DM. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: Implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel).* 2021;13(8).
 23. Kraaijpoel N, Di Nisio M, Mulder FI, et al. Clinical Impact of Bleeding in Cancer-Associated Venous Thromboembolism: Results from the Hokusai VTE Cancer Study. *Thromb Haemost.* 2018;118(8):1439-1449.
 24. Angelini DE, Radivoyevitch T, McCrae KR, Khorana AA. Bleeding incidence and risk factors among cancer patients treated with anticoagulation. *Am J Hematol.* 2019;94(7):780-785.
 25. Li A, Garcia DA, Lyman GH, Carrier M. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2019;173(February):158-163.

26. Sleightholm R, Foster JM, Smith L, et al. The American Society of Peritoneal Surface Malignancies Multi-Institution evaluation of 1,051 advanced ovarian cancer patients undergoing cytoreductive surgery and HIPEC: An introduction of the peritoneal surface disease severity score. *J Surg Oncol*. 2016;114(7):779-784.
27. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sánchez, et al. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(2):224-233.
28. Cata JP, Gottumukkala V. Blood Loss and Massive Transfusion in Patients Undergoing Major Oncological Surgery: What Do We Know? *ISRN Anesthesiol*. 2012;2012:1-11.
29. Marietta M, Facchini L, Pedrazzi P, Busani S, Torelli G. Pathophysiology of Bleeding in Surgery. *Transplant Proc*. 2006;38(3):812-814.
30. Hakeam HA, Arab A, Azzam A, Alyahya Z, Eldali AM, Amin T. Incidence of leukopenia and thrombocytopenia with cisplatin plus mitomycin-c versus melphalan in patients undergoing cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018;81(4):697-704.
31. Lison S, Weiss G, Spannagl M, Heindl B. Postoperative changes in procoagulant factors after major surgery. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2011;22(3):190-196.
32. Martini WZ. Coagulopathy by hypothermia and acidosis: Mechanisms of thrombin generation and fibrinogen availability. *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2009;67(1):202-208.
33. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Arjona-Sánchez Á, et al. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical surgical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer:

- A prospective pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;68(1):267-274.
34. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(11):753-759.
 35. Sugarbaker PH, Van der Speeten K. Surgical technology and pharmacology of hyperthermic perioperative chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):29-44.
 36. Tsuyoshi H, Inoue D, Kurokawa T, Yoshida Y. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for gynecological cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2020;46(9):1661-1671.
 37. Roth L, Eshmuminov D, Laminger F, et al. Systemic inflammatory response after hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): The perfusion protocol matters! *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(9):1734-1739.
 38. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Perit Carcinomatosis A Multidiscip Approach*. 2007;221(1):247-264.
 39. Sugarbaker PH. *Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy*; 2017. <https://www.amazon.com/Cytoreductive-Perioperative-Chemotherapy-Peritoneal-Malignancy/dp/0984617159>.
 40. Cooksley TJ, Haji-Michael P. Post-operative critical care management of patients undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *World J Surg Oncol*. 2011;9:1-5.
 41. Tuovila M, Erkinaro T, Takala H, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy enhances blood coagulation perioperatively evaluated by thromboelastography: a pilot study. *Int J Hyperth*. 2020;37(1):293-300.
 42. Passot G, Bakrin N, Isaac S, et al. Postoperative outcomes of

- laparoscopic vs open cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(8):957-962.
43. Kerscher C, Ried M, Hofmann HS, Graf BM, Zausig YA. Anaesthetic management of cytoreductive surgery followed by hyperthermic intrathoracic chemotherapy perfusion. *J Cardiothorac Surg*. 2014;9(1):1-8.
44. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program. *JAMA Surg*. 2014;149(2):170-175.
45. Mavroudis C, Alevizos L, Stamou KM, et al. Hemodynamic monitoring during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the FloTrac/Vigileo system. *Int Surg*. 2015;100(6):1033-1039.
46. Raspe C, Piso P, Wiesenack C, Bucher M. Anesthetic management in patients undergoing hyperthermic chemotherapy. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(3):348-355.
47. Boldt LH, Fraszl W, Röcker L, et al. Changes in the haemostatic system after thermoneutral and hyperthermic water immersion. *Eur J Appl Physiol*. 2008;102(5):547-554.
48. Schmidt C, Moritz S, Rath S, et al. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol*. 2009;100(4):297-301.
49. Benoist S, Panis Y, Pannegon V, Alves A, Valleur P. Predictive factors for perioperative blood transfusions in rectal resection for cancer: A multivariate analysis of a group of 212 patients. *Surgery*. 2001;129(4):433-439.
50. Lozano FS, Arcelus JI, Ramos JL, et al. Riesgo de la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía general. *Cir Esp*. 2009;85(SUPPL. 1):45-50.

51. Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001;82(3):532-537.
52. Gil Gómez E. Impacto de la Citorreducción con Procedimientos de Peritonectomía y Administración de HIPEC en los Resultados del Tratamiento del Cáncer de Ovario Primario Estadios IIIC/IV. Tesis Doctoral. Universidad de Murcia. 2005;281(4):1-30. <http://nadir.uc3m.es/alejandro/phd/thesisFinal.pdf%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Universidad+de+murcia#0>.
53. Saxena A, Yan TD, Chua TC, et al. Risk factors for massive blood transfusion in cytoreductive surgery: A multivariate analysis of 243 procedures. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(8):2195-2203.
54. Kajdi ME, Beck-Schimmer B, Held U, Kofmehl R, Lehmann K, Ganter MT. Anaesthesia in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Retrospective analysis of a single centre three-year experience. *World J Surg Oncol.* 2014;12(1):1-9.
55. Schmidt C, Creutzenberg M, Piso P, Hobbhahn J, Bucher M. Perioperative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia.* 2008;63(4):389-395.
56. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2014;89(2):228-232.
57. Walsh M, Kwaan H, McCauley R, et al. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. *Transfusion.* 2020;60(S6):S86-S100.
58. Raspé C, Besch M, Charitos EI, et al. Rotational Thromboelastometry for Assessing Bleeding Complications and Factor XIII Deficiency in Cardiac Surgery Patients. *Clin Appl*

- Thromb.* 2018;24(9_suppl):136S-144S.
59. Nissen PH, Skipper MT, Hvas AM. Whole blood platelet aggregation determined by the ROTEM platelet equipment; reference intervals and stability. *Platelets.* 2019;0(0):1-6.
 60. Faraoni D, DiNardo JA. Viscoelastic hemostatic assays: Update on technology and clinical applications. *Am J Hematol.* 2021;96(10):1331-1337.
 61. Walsh M, Fritz S, Hake D, et al. Targeted Thromboelastographic (TEG) Blood Component and Pharmacologic Hemostatic Therapy in Traumatic and Acquired Coagulopathy. *Curr Drug Targets.* 2016;17(8):954-970.
 62. Bolliger D, Tanaka KA. Point-of-Care Coagulation Testing in Cardiac Surgery. *Semin Thromb Hemost.* 2017;43(4):386-396.
 63. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol.* 2019;152(4):407-422.
 64. Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. *Korean J Anesthesiol.* 2019;72(4):297-322.
 65. Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG). *Methods Mol Biol.* 2017;1646:533-543.
 66. Sistema Rotem Manual de instrucciones Modelos ROTEG® 05 / ROTEM® Gamma Rotem®. Manual 1.01.03.04 ES 2006-03-07 © Pentapharm GmbH. Stahlgruberring 12. D-81829 Munich / München. Alemania.
 67. Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: A systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess (Rockv).* 2015;19(58):1-228.
 68. Lier H, Vorweg M, Hanke A, Görlinger K. Thromboelastometry

- guided therapy of severe bleeding: Essener runde algorithm. *Hamostaseologie*. 2013;33(1):51-61.
69. Teruya J. Management of bleeding patients. *Manag Bleeding Patients*. 2016:1-364.
70. Kozek-Langenecker SA, Ahmed AB, Afshari A, et al. *Management of Severe Perioperative Bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology*. Vol 34.; 2017.
71. Petricevic M, Konosic S, Biocina B, et al. Bleeding risk assessment in patients undergoing elective cardiac surgery using ROTEM® platelet and Multiplate® impedance aggregometry. *Anaesthesia*. 2016;71(6):636-647.
72. Polzin A, Helten C, Dannenberg L, et al. Platelet Reactivity in Patients on Aspirin and Clopidogrel Therapy Measured by a New Bedside Whole-Blood Assay. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73(1):40-47.
73. Guerrero-Domínguez R, Padilla-Morales V, Montero-López N, Marengo de la Fuente ML. Manejo perioperatorio de la enfermedad de Von Willebrand tipo 2B en una paciente sometida a cirugía abdominal urgente. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2014;61(4):226-227.
74. Patmore S, Dhama SPS, O'Sullivan JM. *Von Willebrand Factor and Cancer; Metastasis and Coagulopathies*. Vol 18.; 2020.
75. Khorana AA, Francis C, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. KHORANA_et_al-2007-Journal_of_Thrombosis_and_Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2007;5:632-634.
76. Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, Dignat-George F, Dubois C, Panicot-Dubois L. Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Front Immunol*. 2019;10(July):1805.
77. Ishihara J, Ishihara A, Starke RD, et al. The heparin binding domain of von Willebrand factor binds to growth factors and promotes

- angiogenesis in wound healing. *Blood*. 2019;133(24):2559-2569.
78. Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis. *Blood*. 2011;117(3):1071-1080.
79. Da Silva ML, Cutler DF. Von Willebrand factor multimerization and the polarity of secretory pathways in endothelial cells. *Blood*. 2016;128(2):277-285.
80. Ichinose A. Hemorrhagic acquired factor XIII (13) deficiency and acquired hemorrhaphilia 13 revisited. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(4):382-388.
81. Tone KJ, James TE, Fergusson DA, et al. Acquired Factor XIII Inhibitor in Hospitalized and Perioperative Patients: A Systematic Review of Case Reports and Case Series. *Transfus Med Rev*. 2016;30(3):123-131.
82. Schmitt FCF, der Forst M von, Miesbach W, Casu S, Weigand MA, Alesci S. Mild Acquired Factor XIII Deficiency and Clinical Relevance at the ICU—A Retrospective Analysis. *Clin Appl Thromb*. 2021;27.
83. Seo T. Clinical application of the VEMP. *Equilib Res*. 2010;69(3):176-181.
84. Agarwal S. Platelet function testing in cardiac surgery. *Transfus Med*. 2016;26(5):319-329.
85. Anaya R, Rodriguez M, Gil JM, et al. Correlation between plateletworks® and pfa-100® for measuring platelet function before urgent surgery in patients with chronic antiplatelet therapy. *J Clin Med*. 2021;10(2):1-8.
86. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Dileo P, Laterza B, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):463-472.
87. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality

- analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):790-796.
88. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):242-246.
89. González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):619-624.
90. Esquis P, Consolo D, Magnin G, et al. High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg*. 2006;244(1):106-112.
91. Desantis M, Bernard JL, Casanova V, et al. Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Langenbeck's Arch Surg*. 2015;400(1):37-48.
92. Ninivaggi M, De Laat M, Lancé MMD, et al. Hypoxia induces a prothrombotic state independently of the physical activity. *PLoS One*. 2015;10(10).
93. Jardim DL, Rodrigues CA, Novis YAS, Rocha VG, Hoff PM. Oxaliplatin-related thrombocytopenia. *Ann Oncol*. 2012;23(8):1937-1942.
94. Arakelian E, Gunningberg L, Larsson J, Norlén K, Mahteme H. Factors influencing early postoperative recovery after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(10):897-903.
95. McKeage MJ. Comparative Adverse Effect Profiles of Platinum Drugs. *Drug Saf*. 1995;13(4):228-244.
96. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Anthony Stuart O, Chang D,

- Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: Pharmacokinetic studies. *Oncology*. 1998;55(2):130-138.
97. Ay C, Vormittag R, Dunkler D, et al. D-dimer and prothrombin fragment 1 + 2 predict venous thromboembolism in patients with cancer: Results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4124-4129.
98. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(19):2411-2420.
99. Dranichnikov P, Mahteme H, Cashin PH, Graf W. Coagulopathy and Venous Thromboembolic Events Following Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7772-7782.
100. Leal-Noval SR, Fernández Pacheco J, Casado Méndez M, Cuenca-Apolo D, Muñoz-Gómez M. Current perspective on fibrinogen concentrate in critical bleeding. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;0(0):761-778.
101. Fenger-Eriksen C, Lindberg-Larsen M, Christensen AQ, Ingerslev J, Sørensen B. Fibrinogen concentrate substitution therapy in patients with massive haemorrhage and low plasma fibrinogen concentrations. *Br J Anaesth*. 2008;101(6):769-773.
102. Gielen CLI, Grimbergen J, Klautz RJM, Koopman J, Quax PHA. Fibrinogen reduction and coagulation in cardiac surgery: An investigational study. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015;26(6):613-620.
103. Davalos D, Akassoglou K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease. *Semin Immunopathol*. 2012;34(1):43-62.
104. Roy A, Stanford S, Nunn S, et al. Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery – A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei. *J Thromb Haemost*. 2020;18(2):352-363.

105. Vance Strother S, Bull JMC, Branham SA. Activation of coagulation during therapeutic whole body hyperthermia. *Thromb Res.* 1986;43(3):353-360.
106. Worel N, Knöbl P, Karanikas G, et al. Hepatic dysfunction contributes to coagulation disturbances in patients undergoing whole body hyperthermia by use of extracorporeal circulation. *Int J Artif Organs.* 2014;37(9):1-12.
107. Meyer MAS, Ostrowski SR, Overgaard A, et al. Hypercoagulability in response to elevated body temperature and central hypovolemia. *J Surg Res.* 2013;185(2).
108. Shams Hakimi C, Carling MS, Hansson EC, et al. The Effect of Ex Vivo Factor XIII Supplementation on Clot Formation in Blood Samples From Cardiac and Scoliosis Surgery Patients. *Clin Appl Thromb.* 2018;24(4):677-683.
109. Kumar MA, Cao W, Pham HP, et al. Relative Deficiency of Plasma A Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Repeats 13 Activity and Elevation of Human Neutrophil Peptides in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma.* 2019;36(2):222-229.
110. Bernardo A, Ball C, Nolasco L, Choi H, Moake JL, Dong JF. Platelets adhered to endothelial cell-bound ultra-large von Willebrand factor strings support leukocyte tethering and rolling under high shear stress. *J Thromb Haemost.* 2005;3(3):562-570.
111. De Oliveira CO, Reimer AG, Da Rocha AB, et al. Plasma von Willebrand factor levels correlate with clinical outcome of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma.* 2007;24(8):1331-1338.
112. Andre P, Denis C V., Ware J, et al. Platelets adhere to and translocate on von Willebrand factor presented by endothelium in stimulated veins. *Blood.* 2000;96(10):3322-3328.
113. Arias F, Otero JM, Londoño E, et al. Morbilidad y mortalidad en una serie de pacientes con neoplasias del peritoneo, tratados con

- citorreducción peritoneal más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en el Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - estudio ATI. *Rev Gastroenterol Mex.* 2012;77(2):66-75.
114. Chapalain X, Ozier Y, Le Niger C, McQuilten Z, Huet O, Aubron C. Is there an optimal trade-off between anaemia and red blood cell transfusion in surgical critically ill patients after oncologic surgery? *Vox Sang.* 2021;116(7):808-820.
115. Kapoor S, Bassily-Marcus A, Yunen RA, et al. Critical care management and intensive care unit outcomes following cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Crit Care Med.* 2017;6(2):116.



ANEXOS



ANEXO I

Certificado de aprobación del comité de ética.

JUNTA DE ANDALUCÍA

CONSEJERÍA DE SALUD Y FAMILIAS

DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D^a: Carlos García Pérez como secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta del promotor/investigador (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: COAGULOPATIA PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTERMICA , (HIPEC-COAG)
 Protocolo, Versión: VERSION 20.1
 HIP, Versión:
 CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en Sevilla a 08/11/2020



D/D^a: Carlos García Pérez, como Secretario/a del CEI de los hospitales universitarios Virgen Macarena-Virgen del Rocio

Código Seguro De Verificación:	c50c3670a9563560896e8f03616135988eafa0ec	Fecha	08/11/2020	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iface/code/c50c3670a9563560896e8f03616135988eafa0ec	Página	1/2	

CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 27/10/2020 y recogida en acta 19/2020 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: COAGULOPATIA PERIOPERATORIA EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTERMICA. ,(HIPEC-COAG)
 Protocolo, Versión: VERSION 20.1
 HIP, Versión:
 CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Victor Sánchez Margalet

Vicepresidente/a

D/D^a. Dolores Jiménez Hernández

Secretario/a

D/D^a. Carlos García Pérez

Vocales

- D/D^a. Javier Vitorica Fernandez
- D/D^a. Enrique de Álava Casado
- D/D^a. EVA MARIA DELGADO CUESTA
- D/D^a. ANGELA CEJUDO LOPEZ
- D/D^a. Amancio Carnero Moya
- D/D^a. Regina Sandra Benavente Cantalejo
- D/D^a. M José Carbonero Celis
- D/D^a. Jose Salas Turrents
- D/D^a. LUIS GABRIEL LUQUE ROMERO
- D/D^a. ANTONIO PÉREZ PÉREZ
- D/D^a. María Pilar Guadix Martín
- D/D^a. ESPERANZA GALLEGO CALVENTE
- D/D^a. Cristina Pichardo Guerrero
- D/D^a. Enrique Calderón Sandubete
- D/D^a. Ana Melcón de Dios-

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en Sevilla a 08/11/2020

Código Seguro De Verificación:	c50c3670a9563560896e8f03616135988eafa0ec	Fecha	08/11/2020	
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.			
Firmado Por	Carlos García Pérez			
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeetica/xhtml/ayuda/verifica?FirmaDocumento.iface/code/c50c3670a9563560896e8f03616135988eafa0ec	Página	2/2	

ANEXO II

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INCLUSIÓN DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO



HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DEL ROCIO

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Apellidos _____ Nombre _____

Nº Historia Clínica: _____ Fecha: _____

TITULO DEL PROYECTO:

Coagulopatía perioperatoria en pacientes sometidos a Cirugía Citorreductora combinada con Quimioterapia hipertérmica Intraperitoneal.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DR.ANTONIO M. PUPPO ORENO

Consentimiento informado para participar en este proyecto que implica datos clínicos y obtención de muestras de sangre.

1.- DOCUMENTO DE INFORMACION PARA LA OBTENCION DE MUESTRAS DE SANGRE PERIFERICA PARA ESTUDIO VISCOELASTICO DE COAGULACION (ROTEM) Y PARTICIPACION EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

Este documento sirve para que usted o quien lo represente se su consentimiento para la obtención de muestras de sangre con el fin de estudiar el estado de coagulación de su sangre.

Puede usted retirar su consentimiento cuando lo desee. De su rechazo no se deriva ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención requerida.

Lea con detenimiento este documento antes de firmarlo.

1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:

EN QUE CONSISTE Y PARA QUE SIRVE:

El día de su intervención quirúrgica, una vez en quirófano y cuando se inicia el procedimiento de anestesia, se obtendrán muestras de sangre a través de un cateter venoso periférico para analizar. En dichas muestras procesadas por el laboratorio general del Hospital se determinará el estado de coagulación e inflamación.

El propósito de este estudio es ayudarnos a tomar decisiones sobre como evitar la perdida de sangre y/o la formación de coágulos.

1.2 ENSU CASO, COMO SE REALIZA:

La cirugía citorreductora (CRS) y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) son opciones terapéuticas para el tratamiento de las neoplasias intraabdominales. Después de la resección de todas las áreas tumorales visibles por CRS, las áreas tumorales microscópicas se tratan con HIPEC. Este

procedimiento aumenta la calidad de vida y la supervivencia. El CRS con HIPEC es un procedimiento quirúrgico complejo en el que los pacientes principalmente más jóvenes y a menudo sanos experimentan varios cambios fisiopatológicos durante la operación. Las principales preocupaciones en el Cuidados Postoperatorio son el control del dolor, la aparición de complicaciones derivadas de las suturas, la infección postoperatoria, el daño renal y las pérdidas de sangre. La agresividad del procedimiento quirúrgico unido a los efectos de la propia enfermedad de base, producen cambios inflamatorios de importante envergadura, lo que lleva asociado cambios sobre el proceso de coagulación.

El estado de coagulación puede ser analizado de forma muy limitada mediante test clásico de Tiempo parcial de Tromboplastina activada (TPTa) tiempo de Activación de la trombina (TP) y el INR.

La Tromboelastografía Rotacional, es una técnica viscoelástica que proporciona aspectos globales de la coagulación. Hasta este momento son pocas las publicaciones que han explorado con esta herramienta el estado de coagulación, lo que provee a este estudio de especial interés para consolidar aspectos sobre la evidencia y la toma de decisiones.

1.3. RIESGOS O POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS.:

La participación en el estudio no conlleva ningún tipo de riesgo ni efecto secundario al tratarse de un estudio observacional y en el que no se considera ninguna acción clínico-farmacológica.

1.4. PARTICIPACION VOLUNTARIA.:

El presente estudio ha obtenido el visto bueno de la Comisión de Ética y ensayos clínicos a través de la plataforma PEIBA.

Aunque los resultados del estudio serán publicados en medios científicos y comunicados en foros de la especialidad, se mantendrá en todo momento la confidencialidad de la información relacionada con los participantes. Los registros de datos personales y los resultados no serán divulgados, permanecerán en bases de datos disociadas, bajo la tutela del investigador principal y solo estarán disponibles a disposición de la administración como se recoge en la regulación de los estudios de investigación.

2. DECLARACIONES Y FIRMAS:

2.1. DECLARACIÓN DEL PACIENTE:

YO:_(apellidos y nombre_____

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento (Documento de información al paciente en el estudio).
- He podido hacer preguntas sobre el estudio de Coagulopatía en el paciente sometido a Cirugía Citorreductora combinada con HIPEC y la obtención de muestras de sangre.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- El profesional responsable de la información es miembro investigador del estudio:
Dr. _____ fecha _____
- Comprendo que mi participación es voluntaria y soy libre de participar o no en el estudio sin que ello suponga modificación alguna sobre mi tratamiento y cuidados.
- Se me ha informado que los datos obtenidos en el estudio será confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Organica 3/2018 de 5 Diciembre, de protección de datos personales y garantía de derechos digitales.
- Se me ha informado que toda información obtenida solo se utilizará para fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de mis datos clínicos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para mi salud o la de mis familiares biológicos.
 - Las ventajas e inconvenientes del procedimientos arriba indicado

SI

NO

seleccione

2.2 COMPRENDO QUE PUEDO RETIRAME DEL ESTUDIO:

- Cuando desee
- Sin tener que explicarme
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

**Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto titulado :
Coagulopatía perioperatoria en pacientes sometidos a Cirugía Citorreductora
combinada con Quimioterapia hipertérmica Intraperitoneal.**

Firma del paciente (o representante legal en su caso)

Nombre y apellidos: _____ DNI: _____

Fecha: _____

Firma del profesional

Nombre y apellidos: _____ DNI: _____

Fecha: __