

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CARACTERIZACION CLINICOEPIDEMIOLOGICA DEL PSEUDOMIXOMA PERITONEAL EN
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS DEL PERIODO 2007 - 2012

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado
en Oncología Quirúrgica para optar al grado y título de Especialista en Oncología
Quirúrgica

NATASHA LORIA TERWES

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Quiero dedicar esta tesis a todas aquellas personas que fueron parte de este camino en mi formación como especialista en Oncología Quirúrgica. Agradezco a Dios y mi familia en primer lugar por brindarme el apoyo en estos seis años que hoy concluyen; gracias por acompañarme. A mi madre, padre y hermano por sus consejos, su ejemplo de perseverancia y constancia, por sus valores, por la motivación constante, que me han enseñado a ser una persona de bien, que lucha por sus metas.


Gracias a todos los profesores y equipo hospitalario que creyeron en mis capacidades y dedicaron su tiempo a instruirme no solo como profesional sino como persona y ciudadana. A mis compañeros por estar a mi lado para disfrutar las buenas situaciones y me dieron ánimo para seguir adelante en los momentos adversos.

"El agradecimiento es la memoria del corazón." – Lao-tse

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Oncología Quirúrgica de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Oncología Quirúrgica.”

Dra. Cecilia Diaz Oreiro

Decana Sistema de Estudios de Posgrado



Dr. Alvaro Garreta Madrigal

Director de Tesis



Dr. José Manuel Alar Chang

Asesor



Dr. Gerardo Peraza Solís

Asesor



Dr. Valentín Rojas Montoya

Director Programa de Posgrado en Oncología Quirúrgica



Natasha Loría Terwes

Candidata

Tabla de contenidos

Dedicatoria y Agradecimientos	ii
Hoja de Aprobación	iii
Tabla de Contenidos	iv
I. Introducción	1
II. Objetivos	2
III. Marco Teórico	3
1. DEFINICION Y CLASIFICACIÓN DE PSEUDOMIXOMA PERITONEAL	3
2. PATOGENESIS	
2.1 Origen	4
2.2 Fisiopatología	5
3. DIAGNÓSTICO	
3.1 Presentación clínica	6
3.2 Imágenes	7
3.3 Laboratorio y estudios de inmunohistoquímica	8
3.4 Otras técnicas	8
4. TRATAMIENTO	
4.1 Generalidades	9
4.2 Cirugía	10
4.3 Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica	11
- <i>Propiedades de la quimioterapia intraperitoneal</i>	12
- <i>Adición de la hipertermia</i>	13
- <i>Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria</i>	14
- <i>Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria</i>	14
IV. Materiales y métodos	15
V. Resultados	16
VI. Discusión	21
VII. Conclusiones	24
VIII. Bibliografía	26
Lista de Cuadros	v
Lista de Abreviaturas	vi

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según cantón de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 2: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 3: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal por año . Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 4: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según antecedente de cirugía realizada. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 5: Distribución de la cirugias de pseudomixoma peritoneal según cirugía realizada. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 6: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según procedimiento quirúrgico realizado en laparotomía o laparoscopia. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 7: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según diagnóstico prequirúrgico. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 8: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según diagnóstico post quirúrgico. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 9: Distribución de tumor primario de los casos de pseudomixoma peritoneal. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 10: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según resección completa. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 11: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según recurrencia a dos años. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 12: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según indicación de quimioterapia adyuvante. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cuadro 13: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según muerte en el periodo de estudio. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

LISTA DE ABREVIATURAS

PMP: Pseudomixoma peritoneal

DPAM: Adenomucinosi Peritoneal Diseminada

PMCA: Carcinomatosis Peritoneal Mucinosi

PMCA -I: Carcinomatosis Peritoneal Mucinosi Intermedia

TAC: Tomografía Axial Computarizada

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

IPHC: Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (por sus siglas en inglés)

EPIC: quimioterapia postoperatoria (por sus siglas en inglés)

C: Celsius

mm: milímetros

5-FU: 5-Fluorouracilo

CK: citoqueratina

ARN: ácido ribonucleico

ACE: antígeno carcinoembrionario

CA 19-9: antígeno carbohidrato 19-9

CA 125: antígeno carbohidrato 125

I. Introducción

Pseudomixoma peritoneal (PMP) es un síndrome clínico raro, caracterizado por depósitos de tumor mucinoso en la superficie peritoneal que produce de forma progresiva gran cantidad de ascitis mucinosa hasta el punto de causar cuadros de obstrucción intestinal y la muerte. (1)

Fue descrita por primera vez en 1842 por Karl Rokitansky, pero el término se utilizó por Werth hasta 1884 para describir una reacción tipo jalea del peritoneo secundaria a una neoplasia mucinosa de ovario, literalmente descrito como un tumor falso mucinoso del peritoneo.(23) En 1901 Franckel describe PMP asociado a un tumor de apéndice cecal; (2) y hasta el momento se busca un consenso para definir las entidades patológicas incluidas en éste síndrome.

En una enfermedad de baja incidencia, reportándose a nivel mundial aproximadamente un caso por millón de habitantes al año o 2 por cada 100 000 laparotomías; sin embargo presenta alta tasa de recidiva aún con resecciones completas, llegando a causar la muerte debido a las complicaciones de su crecimiento masivo intraabdominal. (2,3) Es dos o tres veces mas frecuente en mujeres, y se presenta por lo general en la sexta década. (5,24)

Debido a este curso lento, progresivo y recurrente se han tratado de buscar nuevas terapéuticas mas allá del manejo tradicional (múltiples cirugías) y hoy en día técnicas como la citoreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica están siendo llevadas a cabo en múltiples centros médicos con el fin de mejorar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes. (4,5) El uso de terapias combinadas alcanza sobrevidas de 65% o mas a 5 años. (30)

A pesar de los máximos esfuerzos no hay un consenso internacional en cuanto a su uso, sin dejar de lado que son caras y requieren estancias hospitalarias prolongadas, (17) lo que las hace de difícil acceso en países subdesarrollados como Costa Rica.

En el presente trabajo se realizara una revisión de los casos manejados en el Hospital San Juan de Dios del año 2007 al 2012 con el fin de describir los las características clínico - epidemiológicas y terapéuticas de los pacientes tratados en este período, así como una revisión teórica del tema y poder comparar lo que hacemos en nuestra institución con lo que la literatura recomienda.

II. Objetivos

Objetivo General

Describir el comportamiento clínico-epidemiológico y el manejo terapéutico de los pacientes con Pseudomixoma Peritoneal en el Hospital San Juan de Dios durante el período 2007 al 2012.

Objetivos Específicos

- Determinar la incidencia de Pseudomixoma peritoneal en el período 2007- 2012 en el Hospital San Juan de Dios.
- Describir las características epidemiológicas (personales, geográficas y temporales) de los pacientes operados por PMP en el período de estudio.
- Analizar los aspectos patológicas reportados en las biopsias de los pacientes operados por PMP.
- Determinar la tasa de recurrencia a los dos años postoperatorio de los pacientes tratados por PMP en el período 2007- 2012.
- Identificar y analizar los factores de riesgo patológicos y clínicos en los pacientes que presentaron recurrencia.
- Determinar el tipo de terapia adyuvante mas comúnmente empleada en los pacientes operados por PMP y compararlas con las descritas en la literatura.
- Identificar las manifestaciones clínicas predominantes preoperatorios de los pacientes sujetos a estudio.

III. Marco Teórico

1. DEFINICION Y CLASIFICACION DE PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

El pseudomixoma peritoneal es considerado un síndrome raro caracterizado por la producción copiosa de material mucinoso, debido a la infiltración del peritoneo por un tumor mucinoso. (5) Este material se acumula como colecciones gelatinosas en el abdomen y pelvis e implantes de diferente diámetro en la superficie peritoneal. (6)

Inicialmente el término se utilizaba para describir un cuadro clínico debido a la ruptura de una adenoma apendicular, pero con el paso del tiempo diferentes autores lo han descrito como consecuencia de adenocarcinomas productores de mucina, entre ellos a misma apéndice, intestino delgado, colon, pulmón, mama, páncreas, estómago, vesícula y vía biliar, trompas de Falopio y ovarios. (6,7,9)

Debido a esto se han tratado de unificar criterios para dar una definición amplia y completa. De la mas aceptadas mundialmente es la publicada por Ronnett et al en 1995, en la que el PMP se describe como una entidad clínico patológica caracterizada por ascitis mucinosa e implantes no invasivos de mucina, y lo categorizan en 3 subtipos patológicos con características y pronóstico diferente: *Adenomucinosis Peritoneal Diseminada* (DPAM por sus siglas en inglés), *Carcinomatosis Peritoneal Mucinoso* (PMCA por sus siglas en inglés) y *Carcinomatosis Peritoneal Mucinoso Intermedia* (PMCA -I, siglas en inglés).(1,6,24) El orden de frecuencia es DPAM seguido por PMCA y de último lugar PMCA - I/D. (9)

La DPAM es una condición benigna caracterizada tumores de bajo grado, no invasores, productores de abundante mucina extracelular con epitelio adenomucinoso focal que raramente presentan atipia y mitosis. El epitelio suele ser no estratificado. La mayoría de estas lesiones se asocian a adenomas apendiculares. Tienen un curso indolente y es de buen pronóstico. La mayoría de las recurrencias son confinadas al peritoneo y de bajo grado también.

Histopatológicamente la PMCA esta compuesta de tumores peritoneales de alto grado con abundante celularidad mucinosa que forman glándulas o células en anillo de sello, que expresan arquitectura y citología de carcinoma debido a la gran cantidad de atipia y complejidad en la arquitectura. Puede tener invasión de órganos y a ganglios linfáticos. Esta asociado generalmente a un adenocarcinoma mucinoso primario de colon o apéndice; y es el tipo mas frecuente encontrado en pacientes con primarios diferente al apéndice cecal tipo páncreas. (35) Son de mal pronóstico. (7,9)

La variante intermedia y/o discordante (PMCA-I/D) son tumores que presentan lesiones abundantes tipo DPAM pero con áreas focales de PMCA. Su comportamiento es

variable. Algunos autores lo describen su pronóstico y comportamiento entre DPAM y PMCA, sin embargo hay publicaciones como la de Bradley en el año 2006 que después de revisar 101 biopsias concluyó que esta variante tiene un curso benigno al igual que la DPAM. (8)

En esta publicación de Bradley se propone otra clasificación: PMP de bajo grado, que incluye DPAM y PMCA-I y PMP de alto grado, refiriéndose al subtipo de carcinomatosis. (1,8)

Estas clasificaciones mas que para definir la patología representan un arma para determinar el pronóstico del paciente y por ende evaluar el tratamiento primario de las recurrencias. En el 2001 Ronnett y Sugarbaker publican una serie de 109 pacientes operados (citoreducción con peritonectomía) a los que se les aplico quimioterapia intraperitoneal hipertérmica +/- quimioterapia intravenosa. Los pacientes con DPAM tuvieron tasas de sobrevivida a 5 y 10 años de 75% y 68%, mientras que los de PMCA fueron de 14% y 3% respectivamente; resultados estadísticamente significativos; en el grupo de alto grado (PMCA , PMCA-I) fue de 25% y 6%. (9)

En resumen, determinar los dos (ó 3) subtipos de patológicos representa uno de los aspectos mas importantes en la evaluación inicial del paciente con PMP.

2. PATOGENESIS

El pseudomixoma peritoneal es un tumor epitelial mínimamente agresivo, con capacidad limitada para invadir el peritoneo. (12) Inicialmente esta condición se describía exclusivamente para pacientes con un adenoma de apéndice roto como tumoración primaria. Conforme pasaron los años, aunque sin consenso mundial, se han incluido los adenocarcinomas mucinosos de apéndice y de otros órganos intraabdominales como colon, ovario, páncreas, estómago, intestino delgado, etc. dentro de la patogénesis.

2.1 Origen

El primer debate radica en si el PMP se origina de un adenoma y / o adenocarcinoma u otra lesión como el mucocele. Algunos patólogos afirman que todo caso de PMP debe originarse de un adenocarcinoma mucinoso (bien diferenciado en DPAM) pues el tumor ha penetrado mas allá del apéndice, se ha esparcido y puede recurrir durante el tiempo. Si analizamos las múltiples publicaciones acerca del PMP podríamos deducir que ambas son aceptadas pues las dos condiciones patológicas están incluidas las series de estudios reportados. Queda claro que no hay un consenso y/o publicación formal acerca de éste punto.

Smeenk revisó aproximadamente 167 700 apendicectomías entre el período de 1995 a 2005 en Holanda. 0.9% de los especímenes tenían alguna lesión. El resultado fue que 20% de los portadores de una lesión mucinosa epitelial fue portador de PMP, 13% de los portadores de una lesión epitelial no mucinosa y 2% de los mucocelos. Del primer grupo casi 30% de los pacientes se presentaron como adenocarcinoma, mientras que sólo un 17% eran adenomas de apéndice. (23) 77% de los casos se presentó de forma sincrónica.

El segundo punto de debate es si el PMP es exclusivo de una patología apendicular o si otros órganos intraabdominales pueden causarle, siempre en forma de tumores mucinosos. En el género femenino se discute entre tumores mucinosos de apéndice o de ovario. Aproximadamente 50% de las mujeres con PMP tiene un ovario infiltrado por tumor mucinoso, sin embargo según Ronnett en su estudio demostró ninguna mujer con afección ovárica tenía un apéndice microscópicamente normal. Algunos autores defienden que estudios inmunohistoquímicos y de genética molecular han demostrado que el PMP es de origen apendicular invariablemente y los ovarios son sitios de implante secundario; algunos hechos apoyan esto: como afección de ambos ovarios generalmente en PMP, tamaño más pequeño de ovario comparado con un tumor primario; algunas características histológicas. (9,15)

El análisis de algunas citokeratinas puede contribuir en determinar el origen real. Tumores CK-20 y CDX-2 positivos con CK-7 variable son consistentes con origen intestinal/apendicular. Tumores CK-7 difusamente positivos y negativos o positivo débil para CK-20 y CDX-2 son consistentes con ovario. (15,24)

En hombres el único hecho claro hasta el momento es que el tracto gastrointestinal es el sitio de origen, quedando pendiente definir si se aceptan otros órganos como el páncreas, colon, intestino delgado, etcétera.

En la mayoría de los pacientes (70%) se encuentra el tumor original con la ascitis mucinosa, sin embargo el intervalo más frecuentemente reportado es de 2 años, aunque hay literatura de hasta 20 años. (24)

2.2 Fisiopatología

La enfermedad peritoneal se debe a la propagación de células cancerosas conocidas como *células tumorales libres*, que se desprenden de un tumor intraabdominal. Éstas células se unen al mesotelio y lo invaden a través del tejido submesotelial donde pueden crecer y proliferar. (17) Existen dos vías, la *transmesotelial* a través de la cual las estas células se unen a epitelio distante; y la *traslinfática* en la cual las células viajan por los orificios linfáticos del mesotelio y crecen en este espacio.

Clásicamente el PMP se ha descrito como consecuencia de un adenoma de apéndice roto. Se ha propuesto una secuencia de eventos que inicia con la obstrucción del lumen de la apéndice por un tumor epitelial de histología mucinosa, que lleva a una perforación de la misma (o e su defecto la perforación de otro órgano con un tumor mucinoso), derramando células tumorales o mucina en la cavidad peritoneal. Éstas células y/o mucina se acumulan en grandes cantidades en los sitios de absorción del líquido peritoneal, como la superficie bajo el hemidiafragma derecho, el omento mayor y áreas de gravedad como la pelvis, espacio retrohepático derecho, corredera izquierda y ligamento de Treitz. El movimiento continuo del intestino delgado previene la implantación de células tumorales en su superficie. (24) En ocasiones la perforación apendicular se sella y se hace invisible.

El patrón de implante dependerá del sitio de tumor principal, el flujo de líquido peritoneal cerca del mismo, gravedad y la extensión de las cirugías previas. (17)

La metástasis a ganglios linfáticos o hepáticas son precedidas por el evento peritoneal, de tal forma que la citoreducción previene que éstas ocurran; por lo anterior la citoreducción es un factor determinante del pronóstico.

En los casos de DPAM que no se logra la citoreducción máxima, los pacientes sucumben ante la enfermedad de forma mas temprana. No se ha logrado identificar rasgos histológicos a estos hechos, pero si muestran más lesiones en intestino delgado.

Otros factores que afectan el pronóstico son la naturaleza del primario y las características patológicas del tumor peritoneal, o solo de éste último en casos de no identificar el primario. Las lesiones encontradas en la recurrencia tienen las mismas características que las lesiones previas.

3. DIAGNÓSTICO

El PMP es mas común en mujeres. Se encuentra de forma accidental en 2 de cada 10000 laparotomías. (1,6) Debido a su curso indolente y patogénesis no suele dar síntomas en etapas iniciales.

3.1 Presentación Clínica

La presentación clínica mas frecuente tanto en mujeres como en hombres es el aumento progresivo en la circunferencia abdominal (30 – 50% de los pacientes) y apendicitis aguda. En los hombres el segundo síntoma mas común es la hernia inguinal (incluso hasta un 25% de los pacientes), y en la mujer una masa anexial en el examen ginecológico (20-30%). (5,10,24) Los pacientes se quejan de saciedad temprana e imposibilidad para comer. (21,32)

Durante la laparotomía los pacientes con variante de *adenomucinosi peritoneal diseminada* suelen presentarse con abundante material suave tipo gelatina distribuido en la superficie peritoneal de forma generalizada, sin invadirlo; también es raro la invasión a órganos o metástasis ganglionares. La mortalidad y morbilidad esta se debe a la acumulación recurrente de mucina acompañada de fibrosis y obstrucción intestinal. (9)

Los pacientes con *carcinomatosis mucinosa* por su parte suelen tener invasión parenquimatosa a órganos y ganglio linfáticos, en vez de ser generalizada como su contraparte benigna. La morbi-mortalidad se debe a la misma carcinomatosis intraabdominal y no al cúmulo de moco.

No se han descrito signos específicos para cada uno de los tres subtipos histológicos, sin embargo se ha sugerido que documentar durante la cirugía implantes mayores a 5 centímetro en el yeyuno, ileon proximal o mesenterio adyacente, así como datos de obstrucción intestinal deben hacer sospechar al cirujano que se trata de carcinomatosis peritoneal mucinosa mas que de DPAM.

3.2 Imágenes

El ultrasonido se puede usar como método inicial. Es barato y de fácil acceso, y algunos casos puede dirigir la toma de biopsias. En el artículo publicado por Krause se reporta un valor predictivo positivo del ultrasonido en PMP del 22%, un valor predictivo negativo del 93% y una sensibilidad del 91.5%. La sensibilidad para determinar la carga tumoral (medición del tamaño en cada región abdominal del PCI) se vio afectada por la localización; ésta fue alta si los depósitos eran >5mm en los cuadrantes 1, 2, 6 y 7, pero baja en los cuadrantes 3, 4 y 8, 100% vrs 72-80%. (25)

La tomografía computarizada con medio oral, rectal e intravenoso es el gold estándar en imágenes para el diagnóstico de esta patología. Los hallazgos característicos orientan con facilidad a su diagnóstico. Se observa el material mucinoso como imágenes heterogéneas con densidad superior a la del agua, con la distribución típica de PMP, localizadas sobre el hígado, bazo y mesenterio; puede haber engrosamiento del diafragma. La masas quística suelen estar hacia la periferia del abdomen y pelvis, tiene desplazando hacia el centro el mesenterio e intestino delgado, hecho conocido como fenómeno de redistribución; (11) Presentan por los general calcificaciones tipo dona en su interior y como septos. (24)

Se ha tratado de caracterizar el DPAM y la carcinomatosis. En la primera se describe abundante material ascítico mucinoso, calcificaciones, recubrimiento de la superficie hepática, pero ausencia de *omental cake* e invasión a nódulos linfáticos. En la

PMCA suele haber derrame pleural asociado, depósitos en el epiplón de gran tamaño y nódulos linfáticos de gran tamaño, sugestivos de infiltración.

Como descrito previamente, otros hallazgos sugestivos de carcinomatosis peritoneal son la obstrucción intestinal o nódulos >5cm. Se han reportado un 88% de probabilidad de resección incompleta ante éstos y una citoreducción máxima en el 92% de los pacientes que no los presentan. (28)

El uso de la RMN sigue siendo controversia pues es cara al compararse con la tomografía, sin aportar información adicional. Su uso para diferenciar DPAM de PCMA esta aún en estudio.

Técnicas de radioinmunohistoquímica y cintigrafía se han descrito pero su uso general no ha sido reportado.

3.3 Laboratorio y estudios de inmunohistoquímica

Los marcadores tumorales séricos utilizados en la evaluación del PMP son el ACE, CA 19-9 y CA 125. El primero suele estar elevado en un 55 - 75% de los pacientes con esta patología y el segundo entre un 60 -70%. La función principal del CA 125 es excluir neoplasias primarias de ovario, pero de igual forma se reporta su elevación en un 60% de los pacientes con PMP. El nivel base es proporcional a la extensión de la enfermedad y su descenso a la citoreducción; se ha reportado además tener un valor predictivo para la sobrevida libre de enfermedad, por lo cual es recomendado también medirlos en el seguimiento. En un estudio realizado por Wang demostró que niveles *in crescendo* del ACE y CA 19-9 pronosticaban recurrencia temprana. (27)

Los marcadores inmunohistoquímicos se usan para definir el origen primario al medirse en muestras de tejido. Los tumores de origen colorrectal o apendicular son CK 20, ACE y CDX-2 positivos y CK 7 y CA 125 negativos.

La expresión de la proteína MUC-2 también suele estar aumentada en estos pacientes, y actualmente son campo de estudio en el campo de la terapia blanco. (24)

3.4 Otras técnicas

La laparoscopia como método diagnóstico es útil en pacientes que por otros métodos no invasivos se ha descrito ascitis mucinosa y no hay un primario identificado. Tiene la ventaja de confirmar el diagnóstico, el grado de diseminación (PCI) e incluso tomar muestras para determinar el tipo histológico y planear posteriormente el mejor tratamiento para el paciente. (26,32)

La cirugía debe realizarse con puertos que sean colocados a través de la línea media, para poder researlos y prevenir los implantes en la pared abdominal. (40)

4. TRATAMIENTO

4.1 Generalidades

El PMP es una enfermedad poco común, de múltiples orígenes, con una fisiopatología que aún presenta incógnitas. Debido a esto y más publicar un tratamiento estándar, con lineamientos y de consenso mundial ha sido imposible.

El último Congreso Mundial de Malignidades de la Superficie Peritoneal fue llevado a cabo en Octubre del 2012 en Berlín, Alemania. Se presentaron estudios de mas de 56 países, algunos dirigidos por líderes en el tema, dentro de los cuales se abarcaban resultados de diferentes tratamientos. (14)

El pilar del tratamiento de esta patología ha sido durante años la resección quirúrgica bajo el principio de citoreducción máxima, sin embargo por la recurrencia en la mayoría de los casos los pacientes ameritan intervenciones repetidas para la enfermedad sintomática.

En un intento por disminuir la recurrencia y por ende la morbilidad de la enfermedad y de las múltiples laparotomías y de mejorar la sobrevida se han buscado terapias alternas y/o adyuvantes. Entre ellas se encuentra la radioterapia externa, quimioterapia sistémica, quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, terapia fotodinámica intraperitoneal y los radioisótopos peritoneales, sin embargo no hay estudios randomizados que lo comprueben una disminución en la mortalidad.

Pequeñas publicaciones de terapia fotodinámica incluyen la del Dr. Petrov del Instituto Herzen de Investigación Oncológica en Moscow, donde 9 pacientes fueron sometidos a una laparoscopia diagnóstica fluorescente (se inyecta el sitio tumoral con una fotosensibilizador Alasens®), citoreducción y posteriormente reciben fototerapia con Photogem®, el cual por medio de reacciones fotodinámicas y fotoquímicas destruyen las células tumorales. 75% (6 pacientes) estaban libres de enfermedad a los 26 meses de seguimiento. La recurrencia ocurrió en pacientes con una citoreducción incompleta (ver más adelante, CC-2). (20)

El manejo actual mas aceptado es agresivo y consiste en una citoreducción quirúrgica de toda lesión macroscópica por medio de peritonectomía y resección multivisceral en caso de ser necesario, seguida de quimioterapia intra y perioperatoria para tratar la enfermedad microscópica residual, tratamiento postulado y ampliamente estudiado por Sugarbaker. (15,17) La mayor parte de la información esta basada en estudios retrospectivos, donde se documenta que la mayoría de los pacientes sobrevive 5 años, pero la tasa se ve francamente disminuida a los 10 años. (7,13) Estos procedimientos no están exentos de complicaciones. En un metanálisis realizado por Mc Bride con 15

estudios que utilizaron la cirugía y quimioterapia intraperitoneal se reporta una morbilidad promedio de 37%. (4)

El tipo histológico tiene un gran impacto en la respuesta a los diferentes tratamientos. Como ya hemos comentado, la carcinomatosis tiene peor pronóstico a pesar de múltiples esfuerzos y terapias. Chua y Sugarbaker publicaron en 2012 un estudio multicéntrico de 2298 pacientes cuyos resultados demostraron que solo el 59% de los portadores de PMCA están vivos a 5 años vrs el 81% de los DPAM y 78% de PMCA-I, utilizando el manejo actual previamente descrito. (12) En algunos centros se recomienda 6 meses de quimioterapia sistémica con capecitabina y oxiplatino para estos paciente con neoplasias de alto grado. (32,33)

4.2 Cirugía

La cirugía es el tratamiento estándar del PMP. No es curativo, pero su resección limita el cúmulo de mucina y el efecto hipertensivo del mismo. Las recidivas ameritan nuevas intervenciones que cada vez son mas difíciles por las adherencias y fibrosis. (16)

Estudios de la Clínica de Mayo y el Memorial Sloan Kattering publican sobrevida entre los 6.5 y 5.5 años cuando sólo se usa esta modalidad terapéutica. (6) Se describe una sobrevida a los 5 años de 53% y de 32% a los 10 años en series de esta última institución, sin embargo a mayoría de los estudios reportan tan solo 20% a los 5 años(3,5,31)

Es importante recalcar que el éxito de la citoreducción depende de la capacidad y nivel de experticia del cirujano, y los niveles alcanzados por expertos internacionales no son fáciles de replicar en la rutina clínica. (18) Múltiples instituciones han estudiado las curvas de aprendizaje. Las publicaciones varían entre 70 y 220 procedimientos para disminuir la morbimortalidad y aumentar las tasas de éxito. (37,39)

La mayoría de los centros especializados realizan los siguientes pasos para alcanzar la citoreducción máxima: peritonectomía parietal subdiafragmática derecha e izquierda, omentectomía mayor y esplenectomía, omentectomía menor y remoción de la bursa, peritonectomía pélvica y salpingooforectomía en mujeres. El procedimiento clásico de Sugarbaker incluye además antrectomía, colecistectomía y sigmoidectomía. (15,16) los depósitos tumorales pequeños en el peritoneo visceral deben ser electrovaporizados. (36)

Múltiples publicaciones recomiendan evitar el tratamiento agresivo y solo realizar procedimientos paliativos en pacientes con enfermedades de alto grado tipo carcinomatosis mucinosa o con extensión a mas de 5 regiones abdominales, pues no hay mejoría en la sobrevida, con morbilidad alta que solo disminuye la calidad de vida. (24)

Andreason analizó 152 pacientes con PMP para comparar los efectos de una cirugía citoreductora según Sugarbaker vrs citoreducciones incompletas o *debulking*, de

igual forma asociadas a quimioterapia intraperitoneal. La sobrevida general a 5 años se vio francamente disminuida (con una $p < 0.001$) en los pacientes con resección R2 (macroscópica), alcanzando solo 28% vrs un 70% en quienes tuvieron el tratamiento recomendado (R1). (38)

4.3 Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (IPHC por sus siglas en inglés)

La diseminación peritoneal es una forma regional de propagación. La quimioterapia intraperitoneal es una modalidad de tratamiento regional. El componente peritoneal es la causa de mayor morbimortalidad de la enfermedad y la terapia sistémica no ha sido efectiva en controlar su progresión.

La quimioterapia intraperitoneal se ha utilizado desde 1955, sin embargo en 1980 Spratt propuso el sistema de perfusión para la instilación de quimioterapia hipertérmica y se introdujo como parte del tratamiento en PMP (3,17)

Se basa en la administración de quimioterapia caliente (41-42 °C) intraperitoneal después de la remoción de toda la enfermedad abdominal y pélvica, con el objetivo de curar al paciente. Son procedimientos que duran entre 6 – 12 horas. (40)

Sugarbaker ha sido de los autores que mas ha publicado a cerca del uso de IPHC como modalidad terapéutica para las malignidades de peritoneo. Evalúan 4 parámetros para seleccionar el paciente que puede beneficiarse de su uso en combinación con la cirugía:

- *Histología*: lesiones no invasivas como DPAM o mesotelioma se benefician mas que lesiones invasivas.
- *TAC preoperatorio*: descarta metástasis hepáticas o sistémicas. Hallazgos de mal pronóstico son depósitos > 5cm en intestino delgado y datos de obstrucción intestinal y enfermedad importante en el cuadrante superior derecho.
- *Índice de cáncer peritoneal*: es un indicador cuantitativo de pronóstico basado en el tamaño y localización de los depósitos tumorales. En el Congreso Mundial de Malignidades de la Superficie Peritoneal, múltiples expertos en el tema como el Dr. Sugarbaker, Estados Unidos y el Dr. Pompiliu Piso, alemán recomendaron utilizar IPHC solamente en pacientes con un índice menor a 20. (14) (FIGURA 1)
- *Índice de puntuación de citoreducción completa*: mide el número y tamaño de los depósitos persistentes después de una citoreducción máxima. CC-0 sin enfermedad residual; CC-1 con enfermedad residual ≤ 2.5 mm; CC-2 enfermedad residual >2.5mm pero ≤ 25 mm; CC-3 enfermedad residual >25mm. Se considera adecuada CC-0/1, subóptima CC-2/3 e inadecuada la laparotomía exploratoria, *debulking* o procedimientos paliativos. (15) Alcanzar un CC-0/1 parece ser la

variable pronóstica mas importante para la sobrevida a 10 años; 79% de los pacientes están vivos cuando se logra este índice y 0% de sobrevida en los pacientes con un CC-2/3. (29,32) (FIGURA 1)

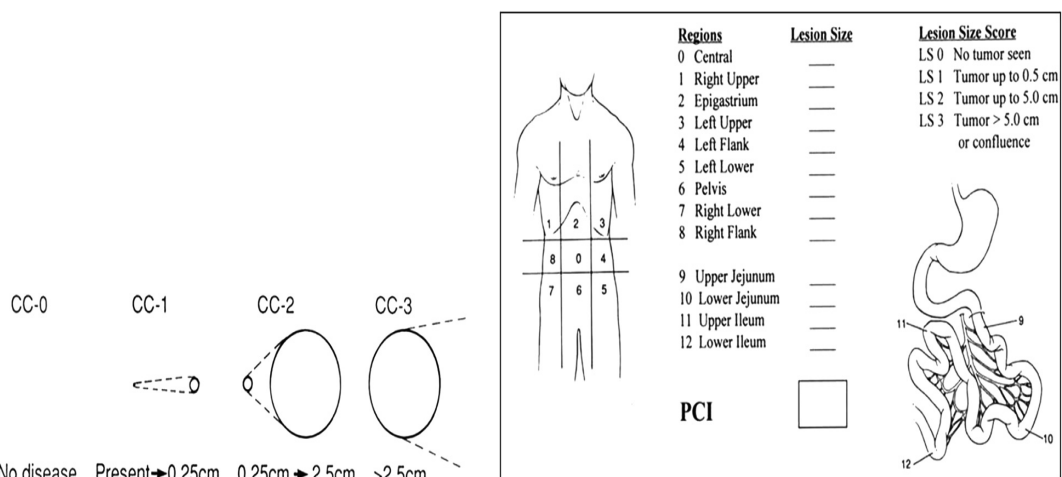


Figure 2. Completeness of Cyto-reduction Score (CC Score) for grading extent of disease after cytoreductive surgery [13].

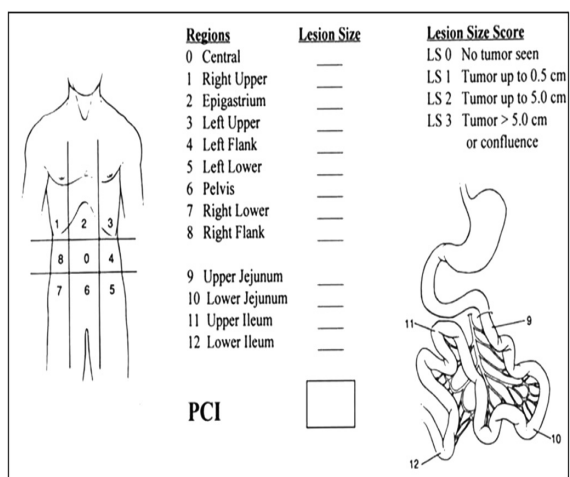


Figure 1. Peritoneal Cancer Index (PCI) for staging peritoneal surface malignancies.

TOMADAS DE Matthew S. Rubino , Raafat Z. Abdel-Misih et al. Peritoneal surface malignancies and regional treatment: A review of the literature. Surgical Oncology 21 (2012) 87- 94.

En el procedimiento de Sugarbaker se usa una solución mitomicina C a 40-44°C, la cual se distribuye por la mano del cirujano a través de la cavidad por 90 minutos. (16)

Propiedades de la quimioterapia intraperitoneal

Las drogas que se utilizan son hidrofílicas y de gran tamaño molecular, de tal forma que pasan o se absorben lentamente a través de la barrera peritoneal/plasmática, lo que permite mas tiempo de estancia y concentraciones máximas en la cavidad abdominal durante los lavados, sin aumentar la toxicidad sistémica.

Se puede utilizar en dos tiempo: postoperatorio (citoreducción) inmediata o en el postoperatorio temprano (EPIC por sus siglas en inglés). Según la institución puede utilizarse una u otra o en combinación.

Las drogas que se utilizan en el primer escenario deben incrementarse con el calor, pues éste potencializa su efecto citotóxico, y aumenta la penetración del medicamento en las células tumorales. También deben ser drogas con efectos rápidos, pues se utilizan intraoperatoriamente y no deben depender del ciclo celular. (13)

Las drogas que se utilizan el período postoperatorio temprano requieren mas tiempo de contacto con la célula para causar sus efectos citotóxicos, por lo que si dependen de la división celular. En esta modalidad la quimioterapia se instila y permanece por 23 horas en la cavidad, posteriormente se drena por una hora y vuelve a empezar

otros ciclo. Se utiliza en los primeros 5 días, período de menos adherencias lo que permite una distribución uniforme. (13)

Por este método entonces la droga entra en contacto directo con el peritoneo, incrementando de forma importante la concentración de la misma en la cavidad. La penetrancia está limitada a 1 – 2mm de la superficie, por lo que se requiere que el paciente tenga enfermedad residual mínima (depósitos tumorales menores a 2 – 2.5mm). (6)

En ambos períodos la quimioterapia se administra por medio de unos catéteres colocados en la cavidad peritoneal. En la aplicación intraoperatoria se pueden utilizar varias técnicas. La primera es la *cerrada* en la cual la cavidad se cierra temporalmente y la droga se instila y extrae por los catéteres por medio de una bomba de perfusión; como ventaja se alcanza la temperatura mas rápido y se limita la exposición de la droga al personal de sala de operaciones, como desventaja es que existe el riesgo que la distribución del medicamento no se uniforme. La segunda técnica, *abierto o tipo coliseo*, el abdomen queda abierto mientras se instila el medicamento, esto dificulta mas mantener la temperatura y existe el riesgo teórico de exposición a los agentes tóxicos. En la última técnica se utiliza un expansor de cavidad peritoneal, el cual aumenta el volumen de distribución y por ende permite que sea mas uniforme. Ninguna ha probado se superior a las otras. (17)

El estudio mas grande retrospectivo publicado fue en 2012, comprendía 2298 pacientes. 89% recibieron quimioterapia intraperitoneal. La vida media reportada fue de 16.3 años, con una sobrevivencia de 63% y 59% a los 10 y 15 años respectivamente. (5)

El uso de esta modalidad de tratamiento no esta exenta de complicaciones. Diferentes series reportan entre 25- 45% de morbilidad. Entre las descritas están las fistulas intestinales, perforación del tracto urinario, absceso abdominal, infección del sitio quirúrgico, sangrado y de origen médico. La mortalidad es variable, hay reportes de 2 al 18%. (34,37)

Adición de la hipertermia

Tiene varias ventajas. Dentro de los efectos en las células está la inhibición de la síntesis de ARN y detener la mitosis. En las células malignas se ha descrito que la hipertermia aumenta las lisosomas y su actividad, así como el ácido láctico; además promueve la estasis vascular, todo causando destrucción selectiva de las mismas cuando se alcanzan temperaturas entre los 41 a 43°C.

Por otro lado hipertermia actúa en las drogas quimioterapéuticas, aumentando su absorción en las células malignas pues aumenta la permeabilidad de las membranas, y mejorando su acción en los mecanismos de inhibición de reparación de estas membranas.

Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria

Se utiliza mitomicina C, un antibiótico antitumoral. Se absorbe el 90% aproximadamente a los 90 minutos de instilación. Logra penetrar aproximadamente 6 capas de células. Su uso intraperitoneal reduce los riesgos de toxicidad en la médula ósea y el síndrome urémico hemolítico cuando se aplica intravenoso. Ambas vías se han asociado a insuficiencia renal.

La dosis de mitomicina C es de 15mg/m². El esquema se acompaña de cisplatino (25mL/m²/L) en un volumen de perfusión de 4-6 litros. Se Deja por 60 minutos a una temperatura como ya descrito de 42.5 °C. (15) Hay otros centros que utilizan esquemas de cisplatino con 5- FU. Actualmente no hay un esquema que muestre por estudios randomizados mejoría en la sobrevida o disminución en la recurrencia. (27)

Depende del centro, las anastomosis se realizan antes o después de aplicar la quimioterapia.

Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria

Se aplica del día 1 al 5to postoperatorio. La droga que se utiliza es el 5-Fluorouracilo (5-FU), antimetabolito que se incorpora en el ADN interrumpiendo su terminación. Durante su instilación intraperitoneal hay absorción sistémica y se metaboliza en el hígado. Con la combinación de ambas terapias se ha descrito sobrevida de hasta el 50% a los 20 años.

Actualmente la modalidad postoperatoria, cuando es utilizada, es complementaria al ciclo intraoperatorio. El uso de EPIC vrs quimioterapia transoperatoria ha sido comparada en pequeñas cohortes. Se muestran tasas de fístula intestinal mas altas y de sobrevida general mas bajas, además recurrencias intraperitoneales mayores, si se utiliza solo en modalidad EPIC (33)

El esquema clásico del Dr Sugarbaker consiste en citoreducción máxima, el ciclo transoperatorio con mitomicina C, quimioterapia con 5- FU postquirúrgica del día 1 al 6 y 3 ciclos de quimioterapia adyuvante intravenosa con ambas drogas. En el 2001 se publicaron resultados de 800 pacientes entre ellos 65 con PMP tipo DPAM; 29 con PMCA y 14 con PMCA-I. Se identificaron como factores pronósticos alcanzar una citoreducción máxima, histopatología favorable y la extensión de la cirugía previa. Pacientes con resección incompleta tienen una sobrevida francamente menor que los que alcanzan resección completa, de 20% a 5 años y 0 a 10 años vrs una de 70 - 86% y 60 - 68% respectivamente. (11,13,14)

IV. Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional de tipo transversal desarrollado en el período entre 2007 y el 2012 en el Hospital San Juan de Dios en pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de Pseudomixoma Peritoneal.

La muestra fue obtenida de la base de datos del Servicio de Patología del Hospital San Juan de Dios del año 2007 al 2012, bajo la búsqueda de “pseudomixoma”, “pseudomixoma peritoneal” y “mixoma”. Se revisó los reportes patológicos y fue necesario excluir 2 pacientes que no eran portadores francos de pseudomixoma, solo se encontraban en riesgo por el tumor reseado.

Los datos se obtuvieron de la misma base de datos de patología y complementados con la revisión del expediente. Cabe recalcar que 6 expedientes no fueron obtenidos y corresponden en los resultados en la mayoría de los reportes denominados “desconocidos”.

Se realizó una tabla en *Microsoft Excel®* para recopilar los datos necesarios según los objetivos establecidos previamente.

En la primera etapa del análisis se realizó la determinación de frecuencias y proporciones para las variables de tipo cualitativo y la determinación de medias y rango para las variables de tipo cuantitativo.

Se realizó la descripción de las características generales de los pacientes incluyendo la edad al momento del diagnóstico, la distribución según sexo, cantón de residencia y de los años de diagnóstico.

Posteriormente se determinó la distribución de pacientes según antecedentes de cirugía previa, tipo de cirugía realizada, diagnósticos pre como post quirúrgicos documentados, grado de resección, recurrencia a dos años de seguimiento y muerte durante el periodo del estudio.

Todos los análisis fueron realizados por medio del software estadístico Stata 10.1 (Stata Corp, 2009. Texas, USA) y las determinaciones ajustadas según los denominadores respectivos de número de pacientes estudiados o número de intervenciones realizadas.

V. Resultados

Un total de 16 pacientes fueron estudiados por Pseudomixoma peritoneal en el Hospital San Juan de Dios en el periodo comprendido entre los años 2007 a 2012, de los cuales 19 reportes de patologías fueron realizadas. La edad media al momento del diagnóstico fue de 56.7 (rango: 39.0-85.0) años.

La distribución según el cantón de residencia evidenció ser Pérez Zeledón en el 25%(4/16), seguido del cantón central en el 18.8%(3/16) y Alajuelita así como Escazú en el 12.5%(2/16) de los casos. Cuadro 1

Cuadro 1: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según cantón de residencia. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cantón de residencia	N	%
Pérez Zeledón	4	25.0
Central	3	18.8
Escazú	2	12.5
Alajuelita	2	12.5
Atenas	1	6.3
Desamparados	1	6.3
Dota	1	6.3
Heredia	1	6.3
San Rafael, Heredia	1	6.3

Denominador: Número de casos estudiados

La distribución según sexo evidenció ser en el 77.8% (14/16) del sexo femenino y un 11.1%(2/16) del sexo masculino. Cuadro 2

Cuadro 2: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según sexo. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Sexo	N	%
Femenino	14	77.8
Masculino	2	11.1

Denominador: Número de casos estudiados

Con respecto a la distribución de casos según año se evidenció que el 2007 fue que tuvo mayor número de reportes con un 37.5%(6/16), seguido de un 18.8%(3/16) tanto para el 2010 como para el 2011 y en menor porcentaje el 2008 como el 2012 con un 12.5%(2/16). En el 2009 no hubo casos. De los 16 pacientes dos habían sido diagnosticados con PMP fuera del período de estudio, una en 1998 y la segunda en el 2004; el resto de los 14 pacientes representaron casos nuevos entre el 2007 y 2012. Cuadro 3

Cuadro 3: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal por año. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Año	N	%
2007	6	37.5
2008	2	12.5
2009	0	0.0
2010	3	18.8
2011	3	18.8
2012	2	12.5

Denominador: Número de casos estudiados

El antecedente de cirugía previa y por ende diagnóstico previo al inicio del estudio se documentó en el 25% (4/16) de los casos. En un 37.5%(6/16) no tenían el antecedente y en igual número no se logró recopilar la información. Cuadro 4

Cuadro 4: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según antecedente de cirugía realizada. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cirugía previa	N	%
No	6	37.5
Sí	4	25
Desconocido	6	37.5

Denominador: Número de casos estudiados

Con respecto a las cirugías realizadas se evidenció que la laparatomía exploratoria se realizó en el 78.9%(15/19) de los procedimientos, paracentesis en el 10.5%(2/19) y laparoscopia y hernioplastía un caso cada una. Cuadro 5

Cuadro 5: Distribución de las cirugías de pseudomixoma peritoneal según cirugía realizada. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cirugía realizada	N	%
Laparatomía exploratoria	15	78.9
Paracentesis	2	10.5
Laparoscopia	1	5.2
Hernioplastía	1	5.2

Denominador: Número de procedimientos quirúrgicos realizados

De los procedimientos asociados a la laparatomía realizados se evidenció que en el 40%(6/15) se realizó biopsia de peritoneo, en el 33.3%(5/15) resección de anexos y en un 26.6%(4/15) se practicó la omentectomía. El único procedimiento de laparoscopia se realizó citorreducción. Cuadro 6.

Cuadro 6: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según procedimiento quirúrgico realizado en laparotomía o laparoscopia. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Cirugía realizada	N	%
Laparotomía exploratoria	15	78.9
<i>Biopsia de peritoneo</i>	6	40
<i>Resección de anexos</i>	5	33.3
<i>Omentectomía</i>	4	26.6
<i>Apendicectomía</i>	4	26.6
<i>Citoreducción</i>	3	20
<i>Histerectomía</i>	3	20
<i>Colectomía derecha</i>	1	5.2
Laparoscopia	1	5.2
<i>Citoreducción</i>	1	100.0

Denominador: Número de procedimientos quirúrgicos realizados

La distribución de diagnóstico prequirúrgico se evidenció que el pseudomixoma peritoneal (asociado o no a otra patología) fue el más frecuente, y estuvo presente en el 31.5%(6/19), seguido de la presencia de masa pélvica en el 15.7%(3/19) y en menor porcentaje el diagnóstico de apendicitis aguda y de hernia umbilical en el 10.5%(2/19) cada una. Cuadro 7

Cuadro 7: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según diagnóstico prequirúrgico. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Diagnóstico prequirúrgico	N	%
Pseudomixoma peritoneal	4	21.0
Masa pélvica	3	15.7
Apendicitis aguda	2	10.5
Hernia umbilical	2	10.5
Antes de cáncer de ovario mucinoso	1	5.2
Carcinoma de ovario avanzado	1	5.2
Masa abdominal pélvica	1	5.2
Masa anexial gigante	1	5.2
Masa pélvica con nódulo umbilical	1	5.2
Metástasis de cáncer de ovario operado	1	5.2
Pseudomixoma peritoneal+Apendice+Antes cistadenoma mucinoso de ovario izquierdo	1	5.2
Pseudomixoma peritoneal+Obstrucción intestinal	1	5.2
Tumor apendicular	1	5.2
Tumor de ovario	1	5.2

Denominador: Número de procedimientos quirúrgicos realizados

La distribución del diagnóstico postquirúrgico se evidenció que el pseudomixoma peritoneal fue el más frecuente también en el 31.5%(6/19) y el resto de los diagnósticos con distribución heterogénea según las biopsias estudiadas. Cuadro 8

Cuadro 8: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según diagnóstico post quirúrgico. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Diagnóstico postquirúrgico	N	%
Pseudomixoma Peritoneal	3	15.7
Adenoca Mucinoso	1	5.2
Apendicitis Aguda	1	5.2
Cáncer de Ovario Metastásico	1	5.2
Carcinoma mucinoso de ovario Mmetastásico	1	5.2
Carcinomatosis Peritoneal/Tumor Mixomatoso/ Neoplasia Gástrica/Hernia Umbilical	1	5.2
Cistoadenocarcinoma Mucinoso Ovario	1	5.2
Cistoadenoma Gigante	1	5.2
Colelitiasis	1	5.2
Endometriosis	1	5.2
Hernia Incisional	1	5.2
Hernia Umbilical	1	5.2
Implantes Peritoneales	1	5.2
Lesion Mucinoso Apéndice	1	5.2
Masa Ovario Izquierdo	1	5.2
Metástasis de cáncer de ovario operado	1	5.2
Pseudomixoma Peritoneal + Apéndice+ Antes De Cistoadenoma Mucinoso de Ovario Izquierdo	1	5.2
Pseudomixoma Peritoneal Recidivante	1	5.2
Pseudomixoma Peritoneal + Obstrucción Intestinal	1	5.2
Quiste Complejo Ovario Derecho	1	5.2
Quiste Ovario	1	5.2
Quiste Simple Ovario Izquierdo	1	5.2
Tumor Mucinoso Apéndice Cecal	1	5.2
Tumor Mucinoso Probable Origen Ovario	1	5.2
Denominador: Número de procedimientos quirúrgicos realizados		

La distribución del sitio del tumor primario en los casos de PMP evidenció que la mayoría provenían del apéndice cecal para un 31.25% (5/16) y en un segundo lugar de ovario para un 25% (4/16). En igual porcentaje no fue posible determinar éste.

Cuadro 9: Distribución de tumor primario de los casos de pseudomixoma peritoneal. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Sitio primario	N	%
Apéndice cecal	5	31.25%
Ovario	4	25%
Sincrónico apéndice/ovario	2	12.5%
Gástrico	1	6.25%
Desconocido	4	25%
Denominador: Número de casos estudiados		

Las complicaciones se presentaron en el 18.8%(3/16) de los pacientes la cuales fueron la presencia de celulitis preoperatoria en un caso, celulitis en otro caso y trombosis venosa profunda con tromboembolismo pulmonar en otro caso.

Dentro de las cirugías evaluados se evidenció que la resección completa se logró en un 52.6% (10/19) de las cirugías; 15.7% (3/19) no se logró y un 31% se desconoce. De nuevo por la falta de información de los expedientes. Cuadro 10

Cuadro 10: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según resección completa. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Resección completa	N	%
Sí	10	52.6
No	3	15.7
Desconocido	6	31.5

Denominador: Número de procedimientos quirúrgicos realizados

La recurrencia en un período de dos años de seguimiento de los 9 pacientes que tuvieron una resección completa se documentó en el 55.5%(5/9) de los casos, 3/9 casos persistían libre de enfermedad para un 33.3% y en un pacientes es desconocido pues perdió control en Hospital San Juan de Dios posterior a su cirugía. Cuadro 11

Cuadro 11: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según recurrencia a dos años. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Recurrencia a dos años	N	%
Si	5	55.5
No	3	33.3
Desconocido	1	11.1

Denominador: Número de casos estudiados

Al evaluar la quimioterapia como terapia adyuvante se evidenció que la misma fue indicada en el 12.5%(2/16) de los pacientes estudiados; 50% no recibió y en la tercera (37.5%) parte no se logró determinar si la misma se fue indicada. Cuadro 12

Cuadro 12: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según indicación de quimioterapia adyuvante. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Quimioterapia adyuvante	N	%
Si	2	12.5
No	8	50
Desconocido	6	37.5

Denominador: Número de casos estudiados

Con respecto a la mortalidad, se evidenció que durante el periodo de estudio alcanzó un 37.5%(6/16) de los casos estudiados. Cuadro 13

Cuadro 13: Distribución de casos de pseudomixoma peritoneal según muerte en el periodo de estudio. Hospital San Juan de Dios, 2007-2012

Muerte en el periodo de estudio	N	%
Sí	6	37.5
No	10	62.5

Denominador: Número de casos estudiados

VI. Discusión

El pseudomixoma peritoneal es una patología poco frecuente, con una incidencia mundial baja, de 1 / 1000000 de habitantes. Este hecho hace que sea difícil la recopilación de datos para un estudio, mas en un país como el nuestro que según el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos cuenta con una población aproximada de 4 652 459 personas.(44)

Para el 2013 el Hospital San Juan de Dios era el centro de referencia de una población estimada de 905 000 habitantes mayores de 13 años. (43) En el período de estudio 2007 - 2012 se documentaron 16 casos de PMP, de los cuales 14 correspondían al área de atracción es este nosocomio. El 2007 fue el año en el cual se documentó la mayoría, alcanzando 6 casos en total. Llama la atención que estos datos muestran una incidencia mayor a la documentada mundialmente.

La década usual de presentación es la sexta. Nuestro grupo de pacientes tuvo una media de 56.7 años, tal como se reporta en la literatura. El 77.8% de los pacientes del grupo de estudio fueron mujeres. Actualmente se describe una proporción de 3:1 entre el género mujeres:hombres.

La clasificación histológica entre los 3 subtipos descritos por Ronnett es de suma importancia, pues brinda el posible pronóstico del paciente, y guía hacia la conducta terapéutica mas adecuada. Ninguno de nuestros pacientes esta subclasificado en los reportes patológicos

Se reportaron un total de 19 procedimientos quirúrgicos en los 16 pacientes. (cuadro 5) De estas 15 fueron laparotomías exploratorias, todas asociadas a algún procedimiento extra, 2 paracentesis, 1 hernioplastía umbilical y un abordaje laparoscópico. En todos los especímenes de biopsia recolectados se reporto como parte del diagnóstico pseudomixoma peritoneal. En el cuadro 6 se muestran los procedimientos asociados. El punto mas importante a recalcar es que en este centro hospitalario ningún paciente fue sometido al procedimiento clásico descrito por Sugarbaker, la peritonectomía

de 6 pasos, además ninguno recibió quimioterapia intraperitoneal. Todos los pacientes caen dentro de lo descrito como *debulking* por múltiples autores. A pesar que el cuadro 10 se describe que 10 (52%) de los pacientes tuvieron una resección completa, de nuevo denotamos que éstos no caen dentro de lo que se define como citoreducción máxima en la literatura. Ninguna nota operatoria utilizó en índice de cáncer peritoneal ni el índice de puntuación de citoreducción completa, ambos importantes también para el pronóstico del paciente.

Cuatro pacientes habían sido sometidos a una cirugía previamente, dos fueron en años fuera del período de estudio y dos entre período pero en otro centro hospitalario; por lo tanto correspondían a una recurrencia de la enfermedad desde que ingresaron al grupo de estudio. (Cuadro 4)

El PMP es una patología que frecuentemente recurre, más aún si los pacientes no son sometidos al tratamiento estándar de citoreducción y quimioterapia intraperitoneal. 9 pacientes se reportaron con resección completa, pero 5 presentaron uno o mas cuadros de recidiva, para un 55.5%, correspondientes a mas de la mitad de los pacientes; 3 se mantenían libre de enfermedad y en un caso se desconoce porque discontinuó su control médico. (Cuadro 11) Es difícil debido a la falta de información patológica determinar los factores de riesgo, como por ejemplo el subtipo histológico. Lo que si queda claro es que el procedimiento quirúrgico no fue el estándar y el *debulking* se asocia a altas tasas de recurrencia.

El cuadro 7 y 8 muestran los diagnósticos pre y postoperatorios. 6 de los 19 procedimientos quirúrgicos en cada caso incluyeron el término pseudomixoma peritoneal. Solo el 31% de los pacientes conocían ser portadores de esta patología en el momento de su cirugía. En el resto de pacientes fue un hallazgo transoperatorio; 7 fueron sometidos a cirugía por masa abdominal, y 1 por apendicitis aguda. En las mujeres la masa anexial es el segundo síntoma en frecuencia de presentación, en nuestro estudio resultó ser el mas frecuente.

A pesar de que existe un debate en el sitio del tumor primario que da origen al PMP, el apéndice ocupa el primer lugar. En el cuadro 9 se muestran los datos correspondientes a nuestro grupo de estudio. La mayoría (31%) correspondieron al apéndice cecal. En segundo lugar se encuentra el ovario para un 25%. 1 caso era portador de cáncer gástrico. En varios artículos de Sugarbaker y Smeenk el apéndice representa el aproximadamente el 75% de los casos. En ninguno de los reportes patológicos fueron descritos los marcadores inmunohistoquímicos CK- 20, CK- 7, CDX-2, los cuales actualmente están siendo utilizados para definir con evidencia de peso de donde se originó el problema.

A pesar que ningún paciente fue sometido a quimioterapia intraperitoneal, dos (12.5%) recibieron tratamiento sistémico adyuvante a base de taxanos. (Cuadro 11) El tumor primario de la primera paciente fue un cistoadenocarcinoma mucinoso sincrónico de apéndice y ovario, la segunda había sido operada de un cistadenoma borderline de ovario 5 años antes. Como fue descrito previamente Sugarbaker y Chua en sus series de pacientes utilizaron esquemas de quimioterapia intravenosa, pero los pacientes habían sido clasificados como carcinomatosis peritoneal. En general es una terapia poco utilizada.

Las complicaciones se presentaron en el 18.8%(3/16) de los pacientes la cuales fueron la presencia de celulitis preoperatoria en un caso, celulitis en otro caso y trombosis venosa profunda con tromboembolismo pulmonar en otro caso; no hubo ningún caso de fístula intestinal, dehiscencia de anastomosis o sangrado, que son las 3 complicaciones mas frecuentes reportadas; pero de debemos recordar que ningún paciente tuvo el tratamiento estándar.

Como punto final la mortalidad fue evaluada. 6 de la totalidad de los pacientes murió durante el período de estudio, correspondiente al 62%. Esta enfermedad es de alta mortalidad cuando no se trata adecuadamente.

VII. Conclusiones

El pseudomixoma peritoneal es una enfermedad rara, cuya fisiopatología no está totalmente definida, con una evolución larga e indolente. Estos aspectos han hecho difícil plantear estrategias de manejo terapéutico que sean mundialmente aceptadas; las recomendaciones actuales se basan técnicas de alta complejidad y costo. La literatura apoya el hecho que los pacientes deben ser tratados en un centro de referencia especializado.

El número de casos reportados por año entre el período 2007 al 2012 en el Hospital San Juan de Dios supera la incidencia reportada mundialmente. Basado en este hecho este nosocomio podría convertirse en un centro de referencia en nuestro país. La distribución por género y grupo etáreo mantiene las mismas características epidemiológicas que las descritas en las series publicadas.

A pesar de tener una incidencia alta de casos, el tratamiento que se le brinda al paciente esta lejos de ser el descrito como estándar en la literatura. Ninguno de los pacientes recibió una peritonectomía formal ni quimioterapia intraperitoneal, los pilares para disminuir la morbimortalidad al que está asociada esta patología. Todo esto se traduce en que los pacientes tuvieron un alto porcentaje de recurrencia durante el presente estudio.

Los reportes operatorios no cumplen con las recomendaciones descritas en la publicaciones de los centros de experiencia, como determinar el Índice de Cáncer Peritoneal y el Índice de Citoreducción alcanzada, hechos que son simples, estandarizados y no representan ningún costo para el paciente o el mismo cirujano a cargo.

Los diagnósticos patológicos tampoco siguen las clasificaciones propuestas por los grandes expertos, ya hace años publicadas. No se utilizó en ningún caso estudios de inmunohistoquímica que complementarían y/o definirían el tumor primarios real, especialmente en los casos reportados como sincrónicos de apéndice y ovario.

62% de los pacientes seguían vivos al término del estudio, pero no se puede calcular la sobrevivida a 5 años del total de pacientes en este momento. Es necesario realizar estudios futuros que abarquen tal período.

Mas allá de todo esto en 6 pacientes no se logró recuperar el expediente clínico, tan solo la información en la base de datos de patología, la cual es incompleta. Este hecho que nos recuerda que los sistemas de estadística y archivo de los Hospitales de nuestro país presentan muchas deficiencias, traduciéndose en la imposibilidad de contar con la información completa que uno como investigador desearía, y por ende hace difícil la descripción completa de la población de estudio.

Se deberían llevar a cabo mas estudios en nuestra Instituciones de Salud, con el fin de evaluar lo que estamos haciendo para tratar las diferentes patologías que presentan nuestras poblaciones. Es necesario actualizar bases de datos, terapéuticas empleadas, protocolos de seguimientos para lograr alcanzar estándares mundiales y ofrecerle a nuestros pacientes lo mejor.

VIII. Bibliografía

1. R.M. Smeenk, V.J. Verwaal, F.A.N. Zoetmulder . **Pseudomyxoma peritonei**. Cancer Treatment Reviews (2007) 33, 138– 145.
2. Ana Maria de Oliveira et al. **Pseudomyxoma peritonei: a clinical case of this poorly understood condition** . International Journal of General Medicine 2014;7 137–141.
3. O. Sørensen, K. Flatmark et al. **Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei**. EJSO 38 (2012) 969-976 .
4. Katherine McBride, MD, David McFadden, MD,^a and Turner Osler, MD. **Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis**. Journal of Surgical Research. 183 (2013) 246e252 .
5. Jason E. Faris, MD; David P. Ryan, MD. **Controversy and Consensus on the Management of Patients With Pseudomyxoma Peritonei**. Current Treatment Options in Oncology (2013) 14:365–373.
6. Richard Swanson, MD; Jeffrey A Meyerhardt, MD, MPH. **Cancer of the appendix and pseudomyxoma peritonei**. <http://www.uptodate.com/contents/cancer-of-the-appendix-and-pseudomyxoma-peritonei>.
7. Hinson FL, Ambrose NS. **Pseudomyxoma peritonei**. Br J Surg. 1998;85(10):1332.
8. Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, et al. **Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review**. Am J Surg Pathol 2006;30:551–9.
9. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. **Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis**. Cancer. 2001;92(1):85–91.
10. Sugarbaker PH, Ronnett BM, A et al. **Pseudomyxoma peritonei syndrome**. Adv Surg. 1996;30:233.
11. Sugarbaker PH. **Managing the peritoneal surface component of gastrointestinal cancer. Part 2. Perioperative intraperitoneal chemotherapy**. Oncology (Williston Park). 2004;18(2):207.
12. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. **Early and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy**. J Clin Oncol. 2012;30(20):2449.

13. Tristan D Yan, Oswald A Stuart, Dal Yoo and Paul H Sugarbaker. **Perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy.** Journal of Translational Medicine 2006, 4:17
14. Yan Li. **Highlights from the 8th World Congress on Peritoneal Surface Malignancies .** Cancer Biol Med 2012;/9V.
15. Dario Baratti, MD, Shigeki Kusamura, MD, PhD et al. **Pseudomyxoma Peritonei: Clinical Pathological and Biological Prognostic Factors in Patients Treated with Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC).** Annals of Surgical Oncology 15(2):526–534.
16. J. Bryant, A. J. Clegg et al. **Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei.** *British Journal of Surgery* 2005; 92: 153–158.
17. Matthew S. Rubino , Raafat Z. Abdel-Misih et al. **Peritoneal surface malignancies and regional treatment: A review of the literature.** Surgical Oncology 21 (2012) 87- 94.
18. S. Gonzalez-Moreno. **Pseudomyxoma Peritonei .** MD Anderson Cancer Center Madrid, Surgical Oncology, Madrid, Spain.
20. L.O. Petrov , V.I. Chissov , E.V. Filonenko et al. **Pseudomyxoma Peritonei – the Role of Cytoreductive Surgery in the Combination With Fluorescental Laparoscopy and Intraperitoneal Photodynamic Therapy .** Moscow Herzen Oncology Research Institute, Department of Abdominal Oncology, Moscow, Russian Federation; Moscow Herzen Oncology Research Institute, Department of Rehabilitology, Moscow, Russian Federation.
21. Witham, G; Willard, C et al. **A study to explore the patient's experience of peritoneal surface malignancies: Pseudomyxoma peritonei.** European Journal of Oncology Nursing (2008) 12, 112–119.
22. Irem Onur, MD, Momin Siddiqui, MD, FIAC et al. **Pseudomyxoma Peritonei: Cytomorphologic Findings and Clinicopathologic Correlations .** The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland.
23. R.M. Smeenk; M.L.F. van Velthuysen et al. **Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: A population based study.** EJSO 34 (2008) 196e201.
24. Robert M. Smeenk et al. **Pseudomyxoma Peritonei.** Current Problems in Surgery. 2008;45:527-575.
25. J. Krause, A. Bergman, W. Graf, A. Nilsson^a, H. Mahteme. **Ultrasonography findings and tumour quantification in patients with pseudomyxoma peritonei.** European Journal of Radiology 81 (2012) 648–651.
26. Masamitsu Hirano; Yutaka Yonemura. **Clinical Study : Laparoscopic Diagnosis and Laparoscopic Hyperthermic Intraoperative Intraperitoneal Chemotherapy for**

Pseudomyxoma Peritonei Detected by CT Examination. Gastroenterology Research and Practice Volume 2012.

27. Wang, Huan; Wang, Xuejun et al. **Clinicopathological features and prognosis of pseudomyxoma peritonei.** EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 7: 185-190, 2014.

28. Cem Terzi; Naciye Cigdem; Aras Emre. **Peritoneal carcinomatosis of gastrointestinal tumors: Where are we now?.** *World J Gastroenterol* 2014 October 21; 20(39): 14371-14380.

29. Coccolini , F et al. **Peritoneal carcinomatosis.** *World J Gastroenterol* 2013 November 7; 19(41): 6979-6994 .

30. Anke M. J. Kuijpers; Boj Mirck. **Cytoreduction and HIPEC in The Netherlands: Nationwide Long-term Outcome Following the Dutch Protocol.** *Ann Surg Oncol* (2013) 20:4224–4230.

31. Miner, Thomas J; Shia, Jinru et al. **Long-term Survival Following Treatment of Pseudomyxoma Peritonei: An Analysis of Surgical Therapy.** *Annals of Surgery* • Volume 241, Number 2, February 2005 .

32. Sugarbaker, Paul. **Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy: A New Standard of Care for Appendiceal Mucinous Tumors with Peritoneal Dissemination.** *Clinics in Colon and Rectal Surgery.* Vol18, number 3; 2005 .

33. Chua, Terence C et al. **Pseudomyxoma Peritonei: A Need to Establish Evidence-Based Standard of Care—Is This the Right Trial?.** *Ann Surg Oncol* (2009) 16:2675–2677.

34. Cioppa, Tommaso; Vaira, Marco et al. **Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei.** *World J Gastroenterol* 2008 November 28; 14(44): 6817-6823.

35. Chunyanca Li; Rani Kanthan; SC Kanthan. **Pseudomyxoma peritonei – a revisit: report of 2 cases and literature review.** *World Journal of Surgical Oncology* 2006, 4:60

36. Zhi-Bo Qu , Lian-Xin Liu. **Management of pseudomyxoma peritonei.** *World J Gastroenterol* 2006 October 14; 12(38): 6124-6127

37. Andreasson , H et al. **Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: Aspects of the learning curve.** *EJSO* 40 (2014) 930e936 .

38. Andreasson, H. **Outcome differences between debulking surgery and cytoreductive surgery in patients with pseudomyxoma peritonei.** *EJSO* 38 (2012) 962e968

39. Shigeki Kusamura; Dario Baratti et al. **The Importance of the Learning Curve and Surveillance of Surgical Performance in Peritoneal Surface Malignance Programs.** *Surg Oncol Clin N Am* 21 (2012) 559–576
40. Bevan KE et al . **Pseudomyxoma peritonei.** *World J Gastrointest Oncol* 2010 January 15; 2(1): 44-50
41. Pandey, A; Ashish K. **Pseudomyxoma peritonei: disseminated peritoneal adenomucinosis variant .** *BMJ Case Reports* 2011
42. Rojas, Zeirith. **Planificación, centralización, descentralización y niveles de atención en salud.** *Gaceta Médica de Costa Rica, Suplemento No. 2, 2006*
43. www.ccss.sa.cr.
44. Proyección Demográfica 2013. INEC. www.inec.go.cr