



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 011-DETS-IETSI-2025 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA CITORREDUCCIÓN MÁS QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA (HIPEC) PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES ADULTOS CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL POR PSEUDOMIXOMA PERITONEAL

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y
EQUIPOS BIOMÉDICOS – SDEDMyEB

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Mayo, 2025



Firmado digitalmente por
LJ SING Consuelo María
Josefina FAU 20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 29.05.2025 12:31:21-0500



Firmado digitalmente por
HILDEBRANDT PINEDO Lida Esther
FAU 20131257750 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 29.05.2025 17:19:56 -05:00



Firmado digitalmente por
SAM ZAVALA Silvana Yanire FAU
20131257750 soft
Motivo: Doy visto bueno.
Fecha: 30.05.2025 13:02:18-0500



EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pineda – subgerente, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos – IETSI – EsSalud.
3. Consuelo María Josefina Li Sing – directora, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos – IETSI – EsSalud.
4. Juan Rodrigo Vargas Fernández – equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI – EsSalud.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dr. Antenor Guillermo Milla Meza, Médico asistente del Departamento de Cirugía General y Oncológica del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen - EsSalud

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y el consultor en aspectos clínicos manifiestan no tener conflictos de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Evaluación de la eficacia y seguridad de la citorreducción más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú. 2025.

I. ANTECEDENTES

El presente dictamen preliminar ha sido desarrollado siguiendo la metodología *ad hoc* de solicitudes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), aprobada a través de la Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024. Esta ETS tuvo como propósito evaluar la eficacia y seguridad de la citorreducción (CRS) más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) para el tratamiento de pacientes adultos con carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal (PMP). Así, a través de la Nota N.º 3034-GRPA-ESSALUD-2023 y la Nota N.º 4568-GRPA-ESSALUD-2023, remitida el 6 de septiembre y el 27 de diciembre del 2023 por el Gerente de la Red Prestacional Almenara, se solicitó a la Dirección del IETSI la incorporación del kit de líneas y reservorio descartable para circulación intraperitoneal con hipertermia para HIPEC para su uso en el Servicio de Cirugía Especializada I del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI).

Con el objetivo de realizar precisiones con respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Antenor Guillermo Milla Meza, médico asistente del Departamento de Cirugía General y Oncológica del HNGAI, y los representantes del equipo técnico del IETSI. Finalmente, después de un consenso general, se acordó como pregunta PICO, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Pacientes adultos con carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal
Intervención	Citorreducción (CRS) más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC)
Comparador	CRS sola, CRS más quimioterapia sistémica o quimioterapia sistémica*
Desenlace (Outcome)	<u>Eficacia</u> Sobrevida global, supervivencia libre de enfermedad <u>Seguridad</u> Eventos adversos

*De acuerdo con los agentes farmacológicos disponibles en el petitorio de EsSalud.

II. ASPECTOS GENERALES

Los tumores apendiculares son patologías poco frecuentes que, representan el 1% de los tumores del tracto gastrointestinal inferior, y entre el 0.7 y 1.7% de los apéndices extirpados quirúrgicamente (Connor, Hanna, and Frizelle 1998; Collins 1963; Bucher et al. 2004). Estos tumores se clasifican en tumores epiteliales y no epiteliales. Dentro de los tipos epiteliales, los tumores pueden clasificarse en intestinales y mucinosos, según el porcentaje de mucina extracelular (O'Connell, Hacker, and Barsky 2002). Los tumores mucinosos representan el 90% de los tumores epiteliales y el 30% de todos los tumores apendiculares (Ronnnett et al. 1995). Entre el 20% y 52% de los tumores mucinosos del apéndice progresan a una condición clínica conocida como PMP (Smeenck et al. 2008; Honoré et al. 2015; Tiselius et al. 2017). El PMP, a veces denominado “síndrome de vientre gelatinoso”, es considerado una enfermedad locoregional caracterizada por la acumulación intraperitoneal de mucina (es decir, ascitis mucinosa difusa y progresiva) debido a un tumor mucinoso perforado¹, y en menor frecuencia, a neoplasias mucinosas primarias de colon, intestino delgado, estomago u ovario (Carmignani et al. 2003; Esquivel and Sugarbaker 2000). Se estima que la incidencia anual del PMP es de 2-3 casos por millón de personas, y 3-4 casos por millón de personas cuando se utilizan datos de centros especializados (Smeenck et al. 2008; Ning et al. 2019; Belhamidi et al. 2019). Además, esta entidad es más frecuente en mujeres, y en personas de 70 o más años (Baratti et al. 2008; Smeenck et al. 2008).

El PMP tiene una manifestación clínica variable y poco específica. El síntoma principal es el aumento del perímetro abdominal por un incremento de la presión intraabdominal derivada de la diseminación de las células tumorales productoras de mucina. No obstante, muchos de los pacientes pueden ser asintomáticos (Sugarbaker 2006). La mucina y las células tumorales productoras de mucina se distribuyen a partir de un “fenómeno de redistribución”². Este mecanismo genera que estos elementos posean un tropismo especial por sitios anatómicos predeterminados dentro de la cavidad peritoneal como el epiplón mayor (“pastel epiploico”), la cara inferior del hemidiafragma derecho, el espacio hepatorenal (bolsa de Morrison), el surco paracólico izquierdo, el ligamento de Treitz y el fondo de saco rectovesical. En contraste, las células tumorales no se observan en el intestino delgado debido al movimiento peristáltico constante en este segmento (Sugarbaker 1994). El PMP ha tenido diversos sistemas de clasificación a lo largo del tiempo. Sin embargo, el uso simultáneo de estos sistemas generó desventajas por la alta heterogeneidad de los desenlaces entre los centros (Moran et al. 2008). Ante esta situación, la *Peritoneal Surface Oncology Group International* (PSOGI) publicó un consenso sobre el sistema de clasificación del PMP en base a la celularidad de la mucina y el grado de atipia celular. Este sistema clasifica al PMP en mucina acelular, neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado (LAMN, por sus siglas en inglés), neoplasia mucinosa apendicular de alto grado (HGMN, por sus siglas en inglés), y adenocarcinoma mucinoso, con o sin características de células en anillos de sello³.

¹ En la mayoría de los casos de PMP, se observa una expresión difusa de CK-20, CDX-2 y MUC-2 que respalda la hipótesis de que esta entidad se origina principalmente a partir de una neoplasia apendicular.

² Existe un incremento de N-cadherina y la reducción de la expresión de E-cadherina que reducen la adhesión celular y favorecen el comportamiento diseminado del PMP.

³ Esta clasificación también fue adoptada por la Organización Mundial de la Salud en 2019. Este sistema clasifica a la PMP en: i) G1: neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado (LAMN, por sus siglas en inglés),

Estos subtipos presentan diferencias en base a la supervivencia global y libre de enfermedad⁴ (Carr et al. 2016).

El diagnóstico del PMP suele realizarse tardíamente. Según el PSOGI, el mejor algoritmo diagnóstico comprende el uso de una tomografía computarizada, marcadores tumorales como el antígeno carcinoembrionario (CEA), CA 19-9 y CA 125, y colonoscopia durante el abordaje preoperatorio. La laparoscopia exploratoria puede ser considerada para el diagnóstico histológico y confirmar la posibilidad de resección tumoral. Además, la resonancia magnética podría considerarse como una herramienta complementaria para la estadificación tumoral (Govaerts et al. 2021). Durante la exploración abdominal quirúrgica, la carga tumoral debe ser evaluado con el puntaje del índice de Cáncer Peritoneal (PCI, por sus siglas en inglés). El PCI es un sistema estándar desarrollado por Sugarbaker que divide el abdomen en 13 regiones (nueve regiones abdominopélvicas y cuatro regiones adicionales del intestino delgado) para cuantificar la extensión de la enfermedad peritoneal. El tamaño de las lesiones se califica según las siguientes categorías: i) LS-0: sin tumor visible; ii) LS-1: tumor de diámetro < 0.5 cm; iii) LS-2: tumor de diámetro entre 0.5 y 5.0 cm; y iv) LS-3: tumor de diámetro > 5.0 cm o presencia de conglomerados tumorales. El puntaje total del PCI se obtiene al sumar las puntuaciones asignadas a cada una de las 13 regiones anatómicas evaluadas, con un rango que oscila de 0 a 39 puntos. En el contexto del PMP, el PCI ha sido identificado como un indicador útil para evaluar la factibilidad de la resección quirúrgica y seleccionar a los pacientes con mayores probabilidad de beneficiarse de una resección completa (Portilla et al. 2008; Chua et al. 2012; Sugarbaker 1998).

Tradicionalmente, el tratamiento del PMP se centraba en intervenciones quirúrgicas paliativas, cuyo objetivo era únicamente reducir el tamaño del tumor y aliviar los síntomas causado por el mismo. A partir de la década de 1990, se logró una mejora tras la introducción de un abordaje quirúrgico más agresivo denominado CRS combinada con la HIPEC (Sommariva et al. 2021). La combinación de ambos procedimientos posee objetivos distintos. La CRS busca eliminar cualquier manifestación tumoral macroscópica, mientras que la HIPEC se realiza para tratar tumores residuales microscópicos (Sadeghi et al. 2000; Sugarbaker 2006; Yan, Welch, et al. 2007; Spratt et al. 1980; Girshally et al. 2016). El éxito de la CRS se cuantifica a través del puntaje de citorreducción alcanzado (*completeness of cytoreduction score*, en inglés). Este puntaje se categoriza en: i) puntaje CC-0: cuando no se observan depósitos tumorales visibles luego de la citorreducción; ii) puntaje CC-1: cuando permanecen nódulos de menos de 2.5 mm en la cavidad peritoneal, los cuales aún se consideran susceptibles al efecto de la HIPEC; iii) puntaje CC-2: indica la presencia de nódulos tumorales superpuestos de 2.5 mm a 2.5 cm; y iv) puntaje CC-3: se establece en los casos en que existen depósitos tumorales residuales mayores a 2.5 cm o cuando existe confluencia tumoral irresecable en el abdomen y la pelvis (Sugarbaker 2000). Luego de la citorreducción tumoral y antes de llevar a cabo cualquier reconstrucción del tracto digestivo (es decir, antes de la formación de adherencias), se recomienda iniciar la administración de la HIPEC (Mogal et al. 2016).

ii) G2: neoplasia mucinosa apendicular de alto grado (HGMN, por sus siglas en inglés), y G3: adenocarcinoma mucinoso con células en anillos de sello.

⁴ La neoplasia mucinosa apendicular de bajo grado posee una mayor supervivencia global y libre de enfermedad comparado con las neoplasias de alto grado o con células en anillos de sello.

La HIPEC implica la administración intraperitoneal de agentes citotóxicos a temperaturas superiores a 41°C. La principal ventaja de la administración peritoneal es la baja toxicidad sistémica, que permite realizar una exposición prolongada y el uso de dosis más altas dirigidas a tumores dentro de la cavidad abdominal. La hipertermia genera una citotoxicidad selectiva sobre las células tumorales mediante mecanismos como el daño en los procesos de reparación del ADN, la inhibición del metabolismo aeróbico, y la desnaturalización de proteínas en la célula tumoral, que desencadenan la apoptosis celular. Además, promueve una mayor acumulación de agentes quimioterápicos, interfiere con las vías metabólicas del fármaco utilizado, y favorece una mayor penetración en el tejido tumoral y en los ganglios linfáticos afectados (Rettenmaier et al. 2015; Kulu et al. 2014; Van der Speeten, Stuart, and Sugarbaker 2012; Elias et al. 2007). La administración de la HIPEC puede realizarse mediante dos técnicas distintas: la técnica de abdomen abierto desarrollada por Sugarbaker (más utilizada debido a la simplicidad del método), y la técnica de abdomen cerrado. Ambas técnicas presentan desventajas, en el caso de la técnica de abdomen abierto puede generar una mayor pérdida de calor, mientras que la técnica cerrada, el fluido no se distribuye de manera homogénea sobre todas las estructuras, y puede generar fistulas y perforación intestinal. Sin embargo, no se ha demostrado que alguna de estas técnicas sea superior a la otra en términos de eficacia y seguridad (González-Moreno, González-Bayón, and Ortega-Pérez 2010).

La velocidad de flujo de la HIPEC debe tener una velocidad de 300 a 500 mL/min durante la fase inicial de llenado, y puede llegar hasta 700 mL/min durante las fases de circulación y perfusión de la HIPEC (Kusamura et al. 2008; Glehen et al. 2008; Batista, Badiglian Filho, and Leão 2016). Para estas fases, la evidencia sugiere utilizar soluciones isotónicas de diálisis peritoneal con dextrosa al 1.5% (Raspé et al. 2017). La infusión de los agentes citotóxicos puede tener una duración aproximada entre 30 y 90 minutos, y requiere un monitoreo continuo para asegurar que las estructuras intraperitoneales estén en contacto con los agentes quimioterápicos (González-Moreno, González-Bayón, and Ortega-Pérez 2010). Además, la temperatura óptima oscila entre 41.5 a 43.0°C (Sommariva et al. 2021). Sin embargo, estos parámetros dependen del protocolo utilizado. Dentro de los protocolos más utilizados, se encuentran los protocolos de mitomicina C, como el protocolo holandés de alta dosis de mitomicina C, conocido como “*Triple Dosing Regimen*”, el protocolo de Sugarbaker y el protocolo de baja dosis propuesto por la *American Society of Peritoneal Surface Malignancy* (Van der Speeten et al. 2011; Turaga et al. 2014), y los protocolos de oxaliplatino como el protocolo de alta dosis de oxaliplatino de Elias, el protocolo de dosis media de Glehen, y el protocolo de oxaliplatino de la Universidad de *Wake Forest*, y protocolos a dosis más bajas debido a la presencia de complicaciones hemorrágicas (Elias et al. 2002; Pomel et al. 2010; Chalret du Rieu et al. 2014; Charrier et al. 2016). En este sentido, existe una amplia variabilidad en el tipo de fármaco, dosis, solución vehicular, duración del procedimiento, y temperaturas objetivo.

Por otro lado, existen otras alternativas terapéuticas que pueden ser utilizadas en pacientes con PMP. Por ejemplo, la cirugía de reducción tumoral (o *debulking surgery* en inglés) es una opción terapéutica para pacientes que no son candidatos para la CRS completa y prolongada, o con una carga tumoral elevada o enfermedad irreseccable. Esta

cirugía paliativa debe adaptarse a la situación clínica del paciente, evitando procedimientos que involucren la parte superior del abdomen como el diafragma y estómago, y limitando la cirugía a la omentectomía y la resección paliativa del intestino delgado o grueso, cuando el paciente presenta signos de obstrucción intestinal (Sommariva et al. 2021). Por otro lado, la quimioterapia sistémica se administra principalmente en pacientes con una enfermedad recurrente o con alto riesgo de recurrencia, y en aquellos que no son candidatos a una cirugía agresiva o cuando la CRS no fue óptima (Kindler 2013).

El Departamento de Cirugía General y Oncológica del HNGAI brinda atención médica quirúrgica a pacientes con metástasis o carcinomatosis peritoneal. Actualmente, el servicio ofrece cirugía paliativa (p. ej., CRS) y/o quimioterapia sistémica en estos casos. Sin embargo, consideran necesario implementar nuevos procedimientos para mejorar la supervivencia de los pacientes; y los especialistas argumentan que, el CRS más HIPEC, al infundir quimioterapia a altas temperaturas en la región peritoneal, podría mejorar las tasas de control local y prevenir recurrencias futuras, lo cual se traduciría en una mejor supervivencia global. Por este motivo, el departamento solicita la creación del código e incorporación al catálogo de bienes de EsSalud del dispositivo médico “Kit de líneas y reservorio descartable para bomba de hipertermia intraperitoneal” con la finalidad de aplicar la CRS/HIPEC.

En Perú, se autorizó la inscripción en el registro sanitario del dispositivo médico “Kit de líneas y reservorio descartable para bomba de hipertermia intraperitoneal”. El detalle de su registro por parte de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) se encuentra en la Tabla 2.

Tabla 2. Información de los sistemas de recirculación para calentamiento de fluidos terapéuticos prs.

Nombre	Nº registro	Representante	Fabricante	Origen	Vigencia
Sistemas de recirculación para calentamiento de fluidos terapéuticos prs.	DB9025E	IRIZZO FAMILY E.I.R.L.	BIOSURGIC AL S.L.	ESPAÑA	27-09-2029

De esta forma, el presente dictamen tuvo como finalidad evaluar la mejor evidencia disponible acerca de la eficacia y seguridad de CRS más HIPEC para el tratamiento de pacientes adultos con carcinomatosis peritoneal por PMP.

III. METODOLOGÍA

Se concretó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de identificar la mejor literatura disponible concerniente a la eficacia y seguridad en la población de interés según la pregunta PICO del presente dictamen. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. De la misma forma, esta búsqueda fue complementada por una búsqueda manual en Google y en las páginas web

pertenecientes a grupos que realizan ETS y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *Guidelines International Network* (GIN), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y la *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Además, se buscó GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en cirugía oncológica u oncología: PSOGI, *American Society of Colon and Rectal Surgeons*, *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *European Society for Medical Oncology* (ESMO) y *American Society for Radiation Oncology* (ASTRO). Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios clínicos en desarrollo o aún no finalizados en las páginas web de ClinicalTrials.gov y la *International Clinical Trial Registry Platform* (ICTRP).

Los términos utilizados en las estrategias de búsqueda en las bases de datos, así como los resultados obtenidos en estas búsquedas se presentan a detalle en las Tablas 1 - 3 del Material Suplementario. La selección de estudios a incluir en la evaluación se realizó en dos fases. En la primera fase, los registros que resultaron de la búsqueda fueron seleccionados en base al título y resumen por dos evaluadores de manera independiente y ciega a través del aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org>). La segunda fase consistió en la evaluación de los documentos a partir de una revisión a texto completo por un evaluador. Las secuencias para la selección de los documentos finalmente incluidos se presentan en la Figura 1.

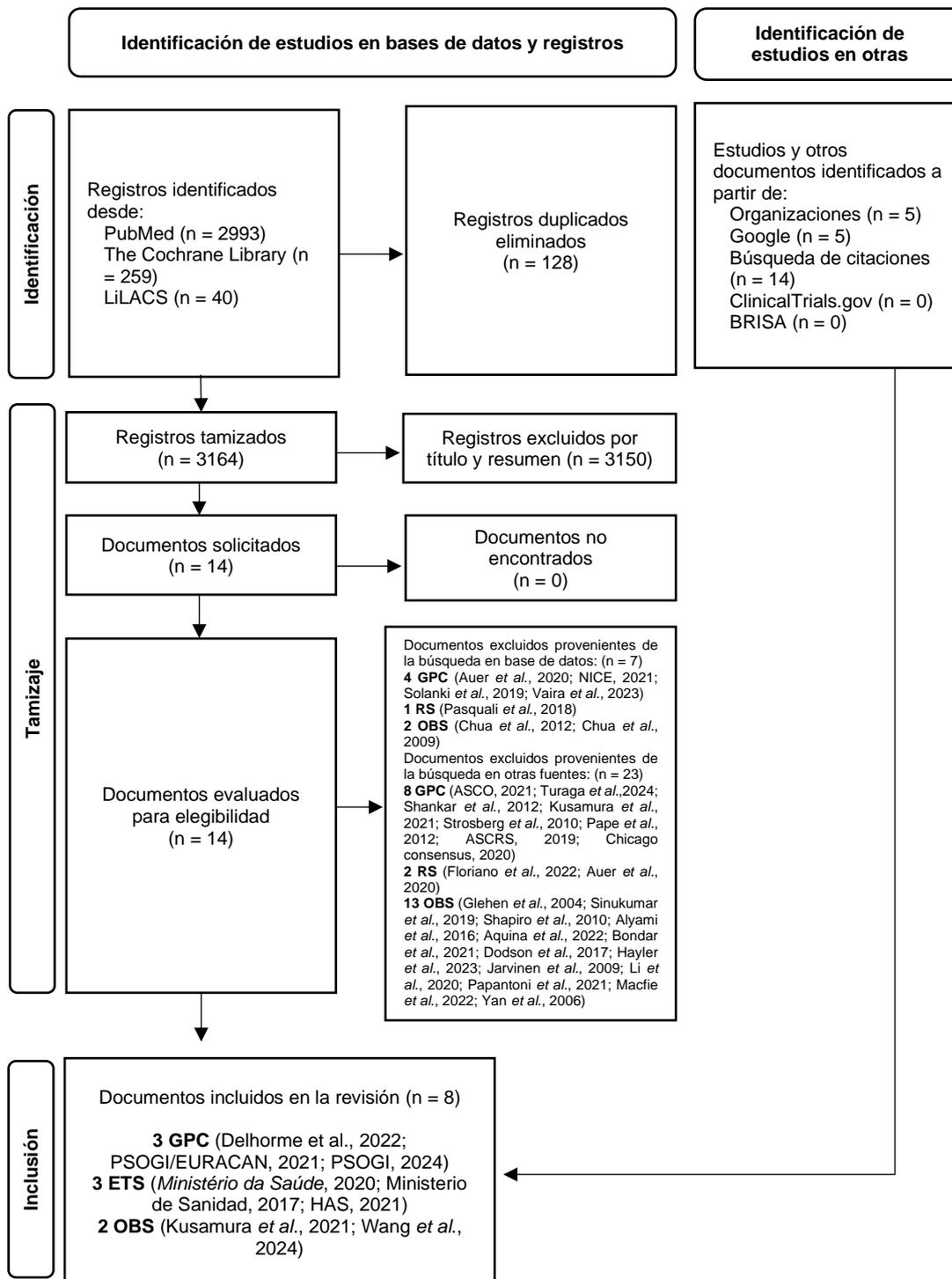
Se priorizó la inclusión de documentos publicados en inglés, español o portugués, considerando GPC que emitieran recomendaciones para la población de interés, ETS que respondieran a la pregunta PICO de interés, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y revisiones sistemáticas con metaanálisis (RS con MA) de ECA. No obstante, ante la ausencia de evidencia proveniente de ECA, se permitió la inclusión de estudios observacionales comparativos que permitieran evaluar la efectividad y seguridad de la tecnología sanitaria en evaluación.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se emplearon distintas herramientas, seleccionadas según el tipo de documento. Para las GPC, se utilizaron los dominios 3 y 6 del Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II); mientras que para los estudios no aleatorizados, la herramienta *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions* (ROBINS-I). La evaluación se realizó de manera narrativa en el contenido de la ETS. Además, se evaluaron otros conceptos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas y que

podiesen afectar la validez de los resultados reportados. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia, las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; OBS: estudios observacionales; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; HAS: *Hauté Autorité de Santé*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; ASCRS: *American Society of Colon and Rectal Surgeons*; ASCO: *American Society of Clinical Oncology*; PSOGI: *Peritoneal Surface Oncology Group International*; EURACAN: *European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica con fecha 10 de febrero de 2025, se incluyeron tres GPC (Delhorme et al. 2022; Govaerts et al. 2021; Kusamura et al. 2024), tres ETS (Saúde 2020; HAS 2021; Bouza C 2017), y dos estudios observacionales comparativos (Kusamura et al. 2021; Wang et al. 2024) que responden a la pregunta PICO de interés. Por otro lado, no se encontraron ECA ni RS que cumplieran con los criterios de selección.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

Concerniente a la población de interés para la PICO del presente dictamen, tres GPC emitieron recomendaciones para el uso de la CRS combinada con HIPEC en pacientes con la condición de interés. La GPC de las guías francesas⁵ (Delhorme et al. 2022) recomienda que, la CR combinada con HIPEC constituye el tratamiento estándar en pacientes con PMP (grado de recomendación B⁶). Además, menciona que esta estrategia terapéutica debe realizarse en un centro especializado (acuerdo de expertos⁷). El sustento para esta recomendación está basado en dos estudios. El primer estudio es una serie de casos multicéntrica publicada en 2012 que incluyó un total de 2218 pacientes con PMP. En este estudio, los autores reportaron que la mediana de supervivencia global tras la CRS combinada con HIPEC osciló entre 97 y 111 meses (Chua et al. 2012). El otro estudio fue una cohorte retrospectiva de los datos del registro de PSOGI que incluyó a 1924 pacientes operados por PMP entre febrero de 1993 y enero de 2018. Este estudio, que será desarrollado más adelante, reportó que los pacientes que recibieron CRS combinada con HIPEC presentaron una mayor supervivencia global comparado con los pacientes que fueron sometidos a CRS sola (57.8% vs. 46.2%; Hazard Ratio ajustado⁸ [HRa]: 0.65, intervalo de confianza [IC] 95%: 0.50 a 0.93; $p < 0.001$). Además, los autores de la guía mencionan que esta estrategia terapéutica se asoció con una mejor supervivencia en pacientes con lesiones de bajo y alto grado, en puntajes de citorreducción CC-0/1 y CC-2/3, y cuando se emplearon protocolos intraperitoneales que combinaban oxaliplatino con 5-fluorouracilo o cistoplatino y mitomicina C (Kusamura et al. 2021). Asimismo, se menciona que la CRS combinada con HIPEC no se vinculó con un mayor riesgo de complicaciones graves, reintervenciones ni mortalidad a los 30 o 90 días (Kusamura et al. 2021). En la descripción de esta recomendación, los autores mencionaron que se trata de un estudio retrospectivo donde los pacientes y los tipos de cirugías no fueron comparables. Sin embargo, los mismos autores mencionaron que este estudio mostró resultados que

⁵ Las instituciones francesas que realizaron esta guía fueron: *Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine* (RENAPE), *Réseau National de pathologie digestive* (RENAPATH), *Société Nationale Française de Gastro-Entérologie* (SNFGE), *Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie* (GERCOR), *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive* (FFCD), *Réseau hospitalier français dédié à la lutte contre le cancer* (UNICANCER), *Société Française de Chirurgie Digestive* (SFCD), *Société Française d'Endoscopie Digestive* (SFED), *Société Française de Radiothérapie Oncologique* (SFRO), *Association de Chirurgie Hépato-Biliaire et Transplantation* (ACHBT), *Société Française de Radiologie* (SFR), *Société d'Imagerie Abdomino-Pelvienne* (SIAD), y *Fondation de Recherche en Imagerie* (FRI).

⁶ Recomendación basada en presunciones científicas derivadas de ensayos aleatorizados de baja potencia, estudios controlados no aleatorizados adecuadamente realizados o estudios de cohortes.

⁷ Recomendación basada en el consenso o juicio experto ante la ausencia de datos suficientes en la literatura científica.

⁸ Se ajustó por edad, quimioterapia sistémica previa, compromiso ganglionar, puntaje quirúrgico previo, EPIC, y grado histológico.

vuelven a validar el beneficio de realizar HIPEC tras una citorreducción completa (CC-0/CC-1) e incompleta (CC-2/CC-3).

En este sentido, la recomendación de esta GPC sobre el uso de CRS combinada con HIPEC debe ser tomada con cautela. El primer estudio fue una serie de casos multicéntrica, que por su naturaleza, no presenta un grupo comparativo (es decir, CRS sola o quimioterapia sistémica). Esta característica impide delimitar si la CRS combinada con HIPEC es superior o inferior en términos de eficacia y seguridad comparado con CRS sola o quimioterapia sistémica. Por otro lado, el segundo estudio es una cohorte retrospectiva que compara la supervivencia global y desenlaces de seguridad tras la CRS combinada con HIPEC frente a la CRS sola. Si bien los autores de la guía mencionan las limitaciones metodológicas de una cohorte retrospectiva, los mismos concluyen que este estudio volvería a validar el beneficio de la CRS combinada con HIPEC. Basándonos en este último estudio, la CRS combinada con HIPEC mostraría una mayor eficacia y similar seguridad comparado con la CRS sola, lo que podría validar la recomendación propuesta por esta GPC, así como su grado de recomendación.

La GPC de PSOGI y la *European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers* (EURACAN) (Govaerts et al. 2021) recomienda una evaluación del balance riesgo-beneficio de la CRS combinada con HIPEC en pacientes con PMP de causa apendicular, como alternativa a cirugías seriadas de reducción tumoral, siempre que el paciente presente un estado clínico adecuado para una cirugía mayor, la enfermedad sea resecable, y el procedimiento se realice en un centro especializado en neoplasias de la superficie peritoneal (nivel de evidencia: moderado⁹ y fuerza de recomendación: fuerte a favor¹⁰). El sustento de esta recomendación se basó en cinco estudios (Chua et al. 2012; Glehen, Mohamed, and Sugarbaker 2004; Gough et al. 1994; Järvinen et al. 2014; Ansari et al. 2016). Cabe precisar que cuatro estudios no tenían un grupo de comparación (Chua et al. 2012; Glehen, Mohamed, and Sugarbaker 2004; Gough et al. 1994; Ansari et al. 2016), mientras que el otro estudio comparó a la CRS combinada con HIPEC con la cirugía *debulking* seriada (Järvinen et al. 2014). En resumen, los autores de esta GPC comparan la supervivencia de la CRS combinada con HIPEC frente a la cirugía *debulking*. Los autores de la guía reportaron que las tasas de supervivencia a 5 y 10 años para cirugía seriadas de *debulking*, con o sin terapias adyuvantes, oscilaron entre 15 y 67% a los 5 años, y entre 0 y 32% a los 10 años, mientras que en pacientes tratados con la CRS combinada con HIPEC, las tasas de supervivencia global a los 5 y 10 años variaron entre 74 y 87.4%, y 63 y 70.8%, respectivamente. Si bien los autores de esta guía incluyen cifras de supervivencia global que podrían mostrar un beneficio en términos de eficacia frente a la cirugía *debulking* seriada, la recomendación propuesta junto con las cifras proviene de cuatro estudios no comparativos y un estudio que utiliza un comparador que no ha sido considerado dentro de la pregunta PICO. En este sentido, la confianza en esta recomendación es baja debido a que la evidencia de sustento no evaluó la eficacia y seguridad de la CRS combinada con HIPEC frente a la CRS sola y/o quimioterapia sistemática.

⁹ Basado en evidencia que proviene de estudios observacionales.

¹⁰ Cuando los beneficios superan claramente los riesgos.

La GPC de PSOGI, publicada en 2024, recomienda realizar HIPEC en pacientes con PMP de origen apendicular que se someten a la CRS, como alternativa a la estrategia sin HIPEC (certeza de la evidencia: baja¹¹, y fuerza de recomendación: fuerte a favor¹²). Esta recomendación está supeditada a que el paciente se encuentre clínicamente estable al final de la cirugía. Los desenlaces clave que se consideraron fueron la supervivencia global, la morbilidad postoperatoria severa y las tasas de mortalidad a los 30 y 90 días (Kusamura et al. 2024). La evidencia de sustento de esta recomendación fue la cohorte retrospectiva que utilizó los datos del registro de PSOGI, al igual que la GPC de las instituciones francesas. Los autores de esta guía reportaron que la HIPEC se asoció a una mejor supervivencia global (HRa: 0.65, IC 95%: 0.50 a 0.93; $p < 0.001$), sin diferencias en desenlaces como la morbilidad postoperatoria severa (Odds Ratio [OR]: 0.94; IC 95%: 0.65 a 1.37; $p = 0.760$), mortalidad a los 30 días (OR: 0.38; IC 95%: 0.11 a 1.28; $p = 0.120$), ni la mortalidad a los 90 días (OR: 0.47; IC 95%: 0.21 a 1.03; $p = 0.060$) (Kusamura et al. 2021).

Como segunda recomendación, los autores de esta GPC mencionaron que en pacientes con PMP de origen apendicular sometidos a CRS incompleta (CC-2/CC-3) puede considerarse la realización de HIPEC como alternativa a no realizarla, considerando los beneficios en términos de supervivencia global, morbilidad postoperatoria severa y mortalidad a los 30 y 90 días. Esta recomendación también está condicionada a la estabilidad clínica del paciente al término de la cirugía (certeza de la evidencia: baja¹³, y fuerza de recomendación: débil a favor¹⁴). Al igual que la primera recomendación, esta recomendación se respalda en la misma cohorte retrospectiva. Los autores de esta guía mencionaron que la HIPEC en casos de pacientes con citorreducción incompleta (CC-2/CC-3) se asoció con una mejor supervivencia global (HR: 0.66; IC 95%: 0.48 a 0.90; $p = 0.009$), así como tasas similares de morbilidad severa, mortalidad a los 30 y 90 días (Kusamura et al. 2021). De manera similar a la GPC de las instituciones francesas, la primera recomendación de esta guía se basó en el estudio de PSOGI, que según los autores, ha mostrado beneficios de la CRS combinada con HIPEC frente a la CRS sola. Bajo este contexto, es comprensible que la fuerza de recomendación se califique como fuerte a favor de HIPEC. No obstante, este estudio será evaluado más adelante. Por otro lado, aunque la evidencia que sustento la segunda recomendación mostró beneficios de la HIPEC frente a la CRS sola, los autores y expertos que participaron en esta guía le asignaron una calificación débil, lo que implica que no se tiene certeza que los beneficios superen a los riesgos, y su aplicación debe ser considerada cuidadosamente.

La ETS del Ministerio de Sanidad de España (Bouza C 2017), publicada en 2017, realizó una evaluación sobre la eficacia y seguridad de la CRS radical con HIPEC en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gastrointestinal, ginecológico y primitivo peritoneal. Para fines de la presente ETS, solo se consideraron los resultados concernientes al PMP. Respecto a esta patología, los autores de esta ETS concluyeron que la evidencia disponible sugiere que el tratamiento combinado de CRS e HIPEC es beneficioso en pacientes seleccionados con histología de bajo grado y susceptibles de

¹¹ Basado en evidencia que proviene de estudios observacionales.

¹² Cuando los beneficios superan claramente los riesgos.

¹³ Basado en evidencia que proviene de estudios observacionales.

¹⁴ Cuando los riesgos superan los beneficios.

citoreducción completa. Esta conclusión se sustentó en cuatro RS que incluyeron solo estudios observacionales no comparativos (Bryant et al. 2004; Yan, Black, et al. 2007; Barrios P 2009; McBride, McFadden, and Osler 2013). El número de estudios incluidos en las RS osciló entre 5 y 29 estudios, con un total de hasta 1,624 pacientes. De acuerdo con la síntesis de evidencia realizado por los autores de esta ETS, la CRS combinada con la HIPEC reportó que la supervivencia global a 1 año osciló entre 80 y 100%, a 3 años entre 60 y 90%, a 5 años entre 52 y 96%, y a 10 años entre 55 y 68%. La morbilidad postoperatoria varió entre 33 y 56%, y la mortalidad perioperatoria entre 0 y 18%. A pesar de que, los autores mencionan que la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento del PMP mediante CRS combinada con HIPEC está sustentada por estudios con una baja calidad metodológica¹⁵, esta intervención terapéutica ha mostrado ser beneficiosa en pacientes seleccionados con histología de bajo grado y susceptibles de citoreducción completa en quienes la CRS combinada con HIPEC se considera el tratamiento estándar. Además, mencionan que la HIPEC mejora el control de la enfermedad, pero la citoreducción es el factor asociado más importante a la supervivencia a largo plazo. En términos de seguridad, los autores incluyeron como sustento un estudio retrospectivo multicéntrico publicado en 2012 que analizó los datos de 2298 pacientes con PMP tratados con CRS combinada con HIPEC entre 1993 y 2011 (Chua et al. 2012). En este estudio se observó que, el 24% de los pacientes presentó complicaciones mayores, de las cuales el 12% requirió procedimientos mínimamente invasivos, el 10% reintervención quirúrgica, y el 2% (43 casos) falleció por estas complicaciones. El análisis multivariado identificó como factores asociados a un mayor riesgo de complicaciones mayores: una cirugía previa extensa con un *prior surgical score*¹⁶ de 3 (OR: 1.24, IC 95%: 1.1 a 1.5), haber tenido al menos dos cirugías previas (OR: 1.60, IC 95%: 1.1 a 2.4), y un PCI mayor a 20 (OR: 2.54, IC 95%: 1.9 a 3.4).

Adicionalmente, esta ETS incluye una evaluación de la calidad de vida de los pacientes con PMP que fueron sometidos a CRS combinada con HIPEC. Los autores incluyeron una RS que evaluó la calidad de vida luego de realizar una CRS combinada HIPEC en tumores de diversos orígenes primarios (Seretis and Youssef 2014). Uno de los estudios en esta RS fue un estudio transversal que incluyó a 63 pacientes con PMP (Kirby et al. 2013). En este estudio no se observaron diferencias en las puntuaciones de calidad de vida entre quienes recibieron uno o varios tratamientos, y el 80% de los pacientes afirmaron que aceptarían repetir el procedimiento si fuera necesario. A pesar de la heterogeneidad entre los estudios (tamaño muestral entre 10 y 216 pacientes, distintos tumores primarios y técnicas quirúrgicas) incluidos en esta RS, los autores identificaron una tendencia general hacia la recuperación e incluso mejora de la calidad de vida tras la realización de la CRS combinada con HIPEC. Aunque los autores de esta ETS concluyeron que la CRS combinada con HIPEC sería un tratamiento beneficioso en pacientes con PMP, la evidencia de sustento proviene de RS de estudios observacionales sin un grupo de comparación. Por lo tanto, esta conclusión se debe tomar con cautela para la toma de decisiones, ya que no se puede delimitar la

¹⁵ Los autores reportan que los estudios presentan limitaciones metodológicas y variabilidad respecto a la representatividad de la muestra, criterios de inclusión, estadio de la enfermedad, periodo de seguimiento, y uso de medidas objetivas de resultados.

¹⁶ El *prior surgical score* es una herramienta utilizada para cuantificar la extensión de cirugías abdominales previas al tratamiento de CRS combinada con HIPEC. Este puntaje se clasifica en: i) PSS 0: sin cirugía abdominal previa; ii) PSS 1: cirugía limitada a una región del abdomen; iii) PSS 2: cirugía en 2 a 5 regiones del abdomen; y iv) PSS 3: cirugía extensa en más de 5 regiones del abdomen.

superioridad de la CRS combinada con HIPEC frente a la CRS sola y/o quimioterapia sistémica.

Por su parte, la ETS del Ministerio de Salud de Brasil (*Ministério de Saúde*, en portugués) (Saúde 2020) tuvo como objetivo evaluar la incorporación de la CRS combinada con HIPEC en el Sistema Único de Salud (SUS)¹⁷ para pacientes con PMP. Esta ETS incluyó como comparador a la quimioterapia sistémica, para evaluar la eficacia y seguridad de la CRS combinada con HIPEC. El análisis incluyó la revisión de evidencia clínica y económica, así como un proceso de consulta pública para integrar perspectivas adicionales¹⁸. La conclusión principal del documento fue recomendar, por unanimidad, la incorporación de la CRS combinada con HIPEC en el SUS. Los autores de esta ETS mencionaron que, aunque la evidencia científica es limitada y proviene principalmente de estudios observacionales descriptivos con muestras reducidas, los resultados disponibles sugieren una mayor eficacia del tratamiento con CRS combinada con HIPEC en pacientes con PMP comparado con la quimioterapia sistémica. Asimismo, destacaron que esta estrategia terapéutica se plantea con intención curativa, especialmente en casos de PMP, dada la forma característica de diseminación de la enfermedad y su comportamiento no invasivo.

El sustento de la recomendación se basó en la revisión de 15 estudios observacionales que incluyeron datos provenientes de uno (13 estudios) o varios centros (2 estudios multicéntricos) (Kyang et al. 2019; Delhorme et al. 2018; Bhatt et al. 2017; Passot et al. 2016; Alzahrani et al. 2016; Desantis et al. 2015; Moran et al. 2015; Chua et al. 2013; Iversen et al. 2013; Glehen et al. 2010; Vaira et al. 2009; Cioppa et al. 2008; Gusani et al. 2008; Smeenk et al. 2007). Cabe precisar que, uno de los estudios no tenía una referencia citada en el texto de esta ETS (Deraco, 2006). El tamaño de muestra osciló entre 926 y 63627 pacientes, con un periodo de recolección de datos entre 3 y 26 años. En la mayoría de los casos, se utilizó mitomicina, sola o combinada con platinos con una temperatura similar (40–43 °C) y una duración de la quimioterapia que osciló entre 60 y 100 minutos. Las tasas de supervivencia global a 5 años en pacientes con PMP tratados con CRS combinada con HIPEC variaron entre 42% y 94%, con mejores resultados en estudios más recientes y con mayor número de pacientes. En contraste, los tratamientos tradicionales ofrecían supervivencias mucho menores, sin intención curativa. Aunque los autores de esta ETS mencionaron que no existen ECA específicos para PMP, un ECA que incluyó pacientes con carcinomatosis peritoneal de diversas etiologías mostró que CRS combinada con HIPEC duplicó la mediana de la supervivencia frente a la quimioterapia sistémica (22.4 meses vs. 12.6 meses; $p = 0.032$) y redujo sustancialmente el riesgo de muerte (HR: 0.55, IC 95%: 0.35 a 0.95) (Verwaal et al. 2003). De acuerdo con los autores, la escasez de ECA en PMP se debe a su baja frecuencia, a dificultades éticas en la aleatorización y al consenso clínico que reconoce a CRS combinada con HIPEC como el tratamiento de elección por su impacto en el pronóstico. En términos económicos, los análisis destacaron una razón de costo-efectividad cercana a 2 PBI per cápita por año de vida ajustado por calidad (QALY, por sus siglas en inglés), siendo el costo de la cirugía la variable más influyente en el modelo

¹⁷ Sistema único de salud público de Brasil, que ofrece cobertura médica gratuita y universal a la población.

¹⁸ Durante el proceso de consulta pública se recibió información técnica científica, así como contribuciones sobre la experiencia u opiniones de pacientes, familiares, amigos o cuidadores de pacientes, profesionales de salud o personas interesadas en el tema.

económico. Además, mencionaron que una reducción del costo en 3,5 veces permitiría alcanzar una relación costo-efectiva de 1 PBI per cápita y disminuiría proporcionalmente el impacto presupuestario. Cabe precisar, que según los autores de esta ETS, los valores propuestos por el demandante podrían estar sobreestimados.

La decisión inicial del Ministerio de Salud de Brasil y su ratificación tras la consulta pública son consistentes con los principios de costo-efectividad y equidad en sistemas de salud con recursos limitados. La consulta pública permitió recoger evidencia y opiniones, que respaldaron la decisión de incorporar la CRS combinada con HIPEC en el SUS. La mayoría de evidencia y opiniones resaltaron que la CRS combinada con HIPEC representa la mejor opción terapéutica, y algunas señalaron la necesidad de estandarizar el procedimiento. La decisión final del Ministerio de Salud de Brasil está alineada con las conclusiones de su análisis de la evidencia disponible. Considerando que EsSalud, uno de los subsistemas públicos de salud en el Perú, enfrenta desafíos similares a los de otros sistemas de salud de América del Sur, el contexto en el que el Ministerio de Salud de Brasil tomó su decisión presenta elementos comparables a la realidad de EsSalud. Ambos comparten limitaciones en recursos, la necesidad de eficiencia en la asignación presupuestaria y la obligación de incorporar tecnologías sanitarias con base en criterios de eficacia, seguridad y costo-efectividad. Por lo tanto, la incorporación de la CRS combinada con HIPEC en el SUS puede constituir un antecedente relevante y aplicable que respalde decisiones similares en el contexto peruano, siempre que se garantice su implementación en centros especializados y con equipos profesionales capacitados.

La ETS de *Haute Autorité de Santé* (HAS) (HAS 2021), publicada en 2021, tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la HIPEC, combinada o no a una CRS con el fin de definir cuáles son las indicaciones validadas o no validadas, así como establecer las condiciones para su implementación, hospitalización y seguimiento. Para fines de la toma de decisiones, solo se tomará en cuenta la información correspondiente a la evaluación de la eficacia y seguridad de la CRS combinada con HIPEC en el contexto del PMP. El análisis incluyó una revisión crítica de la literatura científica y una consulta a un grupo de expertos multidisciplinario y de pacientes. La conclusión principal del documento fue que la HIPEC está validada para tres indicaciones: i) tratamiento curativo de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario estadio III (estudio OVHIPEC); ii) pseudomixoma peritoneal; y iii) mesotelioma peritoneal. La evidencia que sustenta esta conclusión se basó en un estudio retrospectivo multicéntrico que incluyó a un total de 2298 pacientes con PMP. Este estudio mostró que el tratamiento con CRS combinada con HIPEC alcanzó una mediana de supervivencia global de 196 meses y libre de progresión de 98 meses, con una mortalidad perioperatoria del 2% y complicaciones grado 3-4 en el 22% (Chua et al. 2012). A pesar de su bajo nivel de evidencia debido a su diseño retrospectivo, los autores de esta ETS mencionaron que los datos sugieren una mayor supervivencia con HIPEC frente a quienes no la recibieron. Por otro lado, no se reportaron datos sobre calidad de vida, y no se identificaron ECA para PMP. Además, el grupo de trabajo de HAS concluyó que la HIPEC combinada con CRS, representa el tratamiento de referencia para PMP, debido a su balance beneficio/riesgo favorable, la ausencia de alternativas efectivas y los resultados positivos observados en estudios retrospectivos, recomendando su uso en centros expertos bajo criterios clínicos y protocolos específicos y multidisciplinarios.

Respecto a los protocolos utilizados, esta ETS menciona que el tratamiento curativo para PMP se basa en protocolos de HIPEC basados en mitomicina sola o oxaliplatino solo.

Considerando la evidencia utilizada en esta ETS, la conclusión debe ser tomada con cautela. El único estudio que incluyeron como evidencia se trata de una cohorte retrospectiva multicéntrica que no realiza una comparación directa entre aquellos pacientes que fueron sometidos a CRS combinada con HIPEC frente a un tratamiento estándar. En su lugar, los autores incluyen a la variable dicotómica HIPEC (sí/no) en un análisis de supervivencia¹⁹ para determinar los factores pronósticos asociados a la supervivencia libre de progresión. En este sentido, la evidencia utilizada no permite determinar con certeza si la CRS combinada con HIPEC es más eficaz y segura que un tratamiento estándar (es decir, CRS sola y/o quimioterapia sistémica) debido a la ausencia de datos comparativos.

Debido a la falta de ECA que evalúen la eficacia y seguridad de la CRS combinada con HIPEC frente a CRS y/o quimioterapia sistémica, se optó por incluir estudios observacionales comparativos útiles para la toma de decisiones.

El estudio realizado por Kusamura *et al.* tuvo como objetivo evaluar los desenlaces después de la CRS combinada con HIPEC en comparación con la CRS sola en el contexto del PMP (Kusamura *et al.* 2021). Se trató de un estudio de cohorte retrospectivo, basado en el uso de datos del registro multicéntrico PSOGI. Se incluyeron 1924 pacientes (927 mujeres y 997 hombres), con una mediana de edad de 56 años (rango: 46-65 años) que se sometieron a una CRS con o sin HIPEC entre el 1 de febrero de 1993 y 31 de diciembre de 2017. Los criterios de inclusión requerían que los pacientes tengan un diagnóstico de PMP confirmado histológicamente de una neoplasia mucinosa apendicular y la realización de un procedimiento de CRS solo o en combinación con HIPEC. Además, los pacientes debían tener información completa sobre los parámetros preoperatorios y postoperatorios, así como las características tumorales establecidas como principales factores pronósticos. Los desenlaces principales evaluados incluyeron supervivencia global (calculada desde la cirugía del tumor primario hasta la muerte por cualquier causa o el último seguimiento en pacientes vivos), morbilidad severa (grados 3 a 5, determinada según la versión 3.0 de la Terminología Común de Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer), reintervención quirúrgica y mortalidad a los 30 y 90 días. La mediana de la duración del seguimiento fue de 52 meses (23-83 meses). Para compensar el sesgo de asignación no aleatoria al tratamiento, los autores estimaron puntajes de propensión (PSM, por sus siglas en inglés) a través de modelos logísticos multivariados con una variable de respuesta binaria (CRS-HIPEC o solo CRS) y factores pronósticos²⁰.

El abordaje quirúrgico consistió en procedimientos de peritonectomía. Luego, se administró la HIPEC mediante la técnica abierta tipo coliseo o técnica cerrada,

¹⁹ Los factores pronósticos se determinaron mediante modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox univariados y multivariados.

²⁰ Los factores pronósticos incluyeron edad, quimioterapia sistémica previa, afectación ganglionar, índice de cáncer peritoneal, grado de citorreducción, puntuación quirúrgica previa, quimioterapia intraperitoneal temprana postoperatoria (EPIC), y hallazgo histológico.

dependiendo de la preferencia de cada centro. La temperatura de perfusión osciló entre 41 y 43°C. Los protocolos de HIPEC más utilizados fueron mitomicina (35 mg/m² o una dosis fija de 40 mg), oxaliplatino (360–460 mg/m²) combinado con fluorouracilo y leucovorina (400 mg/m²), oxaliplatino solo (200 mg/m²), y cisplatino (25 mg/m² por litro de perfusión) asociado con mitomicina (3,3 mg/m² por litro de perfusión). Algunos centros también administraron EPIC (quimioterapia intraperitoneal temprana) con fluorouracilo intraperitoneal (650 mg/m²) durante los días 1 a 5 a temperatura ambiente. Los pacientes fueron seguidos mediante examen clínico, tomografía computarizada de tórax y abdomen, y medición de marcadores tumorales séricos cada 4 a 6 meses durante los primeros 2 años y cada 6 a 12 meses posteriormente.

En cuanto a los desenlaces de eficacia, se observó una supervivencia global a 5 años del 46.2% (IC 95%: 40.3% a 52.8%) para el grupo CRS sola, y del 57.8% (IC 95%: 50.8% a 65.7%) para el grupo CRS-HIPEC ($p < 0.001$). Luego de aplicar un modelo de Cox multivariable, se encontró que los pacientes que fueron sometidos a la CRS combinada a HIPEC tuvieron un 35% menor riesgo de mortalidad comparado con los pacientes que fueron sometidos a CRS sola (HRa: 0.65, IC 95%: 0.50 a 0.83; $p = 0.001$). Además, los factores pronósticos asociados a una peor supervivencia oscilaron entre un HR de 1.14 (IC 95%: 0.82 a 1.58) para EPIC y un HR de 4.12 (IC 95%: 2.75 a 6.18) para el PCI. Además, los autores realizaron un análisis por subgrupos donde se observa que el grupo CRS-HIPEC mostró una mejor supervivencia a 5 años cuando se consideró una citorreducción completa (CC-0/CC-1) (HRa: 0.58, IC 95%: 0.35 a 0.95; $p = 0.030$), e incompleta (CC-2/CC-3) (HRa: 0.66, IC 95%: 0.48 a 0.90; $p = 0.009$), PMP de bajo grado (HRa: 0.60, IC 95%: 0.37 a 0.96; $p = 0.040$) y de alto grado (HRa: 0.68, IC 95%: 0.48 a 0.94; $p = 0.020$). Respecto a los esquemas de tratamiento, se observó que la CRS-HIPEC fue superior a CRS en términos de supervivencia global al considerar los siguientes esquemas: i) Oxaliplatino + fluorouracilo-leucovorina: supervivencia a 5 años 86.1% vs. 62.6% ($p = 0.030$); HR = 0.42 (IC 95%: 0.19 a 0.93; $p = 0.030$), y ii) Cisplatino + mitomicina: 64.9% vs. 52.2% ($p < 0.001$); HR = 0.57 (IC 95%: 0.42 a 0.78; $p = 0.001$). En términos de seguridad, los pacientes en el grupo CRS-HIPEC tuvieron una menor mortalidad a los 30 (1.6% en CRS-HIPEC vs. 4.3% en CRS sola; $p = 0.001^{21}$) y 90 días comparado con los pacientes en el grupo CRS sola (3.1% en CRS-HIPEC vs. 8.8% en CRS sola; $p < 0.001^{22}$), mientras que la morbilidad severa (32.7% en CRS-HIPEC vs. 29% en CRS sola; $p = 0.168^{23}$) fue comparable entre ambos grupos. Solo se observaron diferencias en la morbilidad severa cuando el grupo de CRS-HIPEC utilizó el esquema de mitomicina (OR = 1.99; IC 95%: 1.25-3.19; $p = 0.004$).

En cuanto a las complicaciones quirúrgicas y toxicidades sistémicas, se determinó que los pacientes que se sometieron a CRS-HIPEC tuvieron una mayor proporción de colección séptica (8.1% en CRS-HIPEC vs. 4.5% en CRS sola; $p = 0.018^{24}$), fístula

²¹ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 24 16 1524 360*

²² El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 48 33 1500 343*

²³ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 506 1042 109 267*

²⁴ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 125 17 1423 359*

pancreática (2.1% en CRS-HIPEC vs. 0.3% en CRS sola; $p = 0.013^{25}$), falla cardíaca aislada (3.8% en CRS-HIPEC vs. 1.3% en CRS sola; $p = 0.015^{26}$), efusión pleural (9.4% en CRS-HIPEC vs. 3.2% en CRS sola; $p < 0.001^{27}$), neumotórax (3.0% en CRS-HIPEC vs. 0% en CRS sola; $p = 0.001^{28}$), y falla renal (2.3% en CRS-HIPEC vs. 0.5% en CRS sola; $p = 0.033^{29}$). Otras complicaciones como una fistula gástrica/intestinal (7.8% en CRS-HIPEC vs. 9.8% en CRS sola; $p = 0.200^{30}$), sangrado (5.9% en CRS-HIPEC vs. 3.7% en CRS sola; $p = 0.100^{31}$), complicación genitourinaria (0.6% en CRS-HIPEC vs. 0.8% en CRS sola; $p = 0.727^{32}$), evento tromboembólico (0.4% en CRS-HIPEC vs. 0.3% en CRS sola; $p = 1.000^{33}$), neumonía (4.2% en CRS-HIPEC vs. 3.2% en CRS sola; $p = 0.463^{34}$), toxicidad medular ósea (1.0% en CRS-HIPEC vs. 0% en CRS sola; $p = 0.054^{35}$), y coagulación intravascular diseminada (0.8% en CRS-HIPEC vs. 0.5% en CRS sola; $p = 1.000^{36}$) mostraron resultados comparables entre ambos grupos de tratamiento.

El estudio presenta diversas limitaciones que deben considerarse al interpretarse los resultados. Una de las principales es la naturaleza retrospectiva del estudio. Los autores incluyeron datos correspondientes a un periodo de aproximadamente 24 años (1993-2017), lo cual podría haber introducido heterogeneidad en las técnicas quirúrgicas empleadas, así como posibles errores en el registro de información clínica, al tratarse de datos históricos. Otra limitación relevante del estudio incluye el uso de una clasificación patológica obsoleta para el PMP, cuya categorización ha experimentado modificaciones significativas a lo largo del tiempo. La clasificación más reciente fue propuesta por la PSOGI en 2016, y distingue cuatro categorías: mucina acelular, PMP de bajo grado, PMP de alto grado y PMP de alto grado con células en anillo de sello. Esta propuesta difiere de la clasificación utilizada en el presente estudio, que divide la enfermedad únicamente en dos categorías: bajo grado y alto grado. Esta limitación podría haber comprometido la precisión del análisis pronóstico, al no reflejar adecuadamente la heterogeneidad biológica y clínica del PMP, particularmente la peor evolución asociada a la presencia de células en anillo de sello, que constituye un subgrupo con comportamiento más agresivo y peor supervivencia. No obstante, los

²⁵ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 32 1 1516 375, exact*

²⁶ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 58 5 1490 371, exact*

²⁷ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 146 12 1402 364, exact*

²⁸ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 38 0 1510 376, exact*

²⁹ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 35 2 1513 374, exact*

³⁰ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 121 37 1427 339*

³¹ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 91 14 1457 362*

³² El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 10 3 1538 373, exact*

³³ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 6 1 1542 375, exact*

³⁴ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 65 12 1483 364, exact*

³⁵ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 16 0 1532 376, exact*

³⁶ El valor de p fue calculado por el equipo técnico del IETSI a través del siguiente comando: *csi 12 2 1536 374, exact*

autores de este estudio realizaron un análisis estratificado entre los pacientes con PMP de alto grado, bajo grado y toda la cohorte, y mostraron que los intervalos de confianza estaban superpuestos entre ellos.

Además, existe la posibilidad de un sesgo de selección del estudio. No obstante, los autores realizaron un análisis de sensibilidad entre aquellos que fueron incluidos (n = 1924) frente a los pacientes que fueron excluidos (n = 1571) del estudio. En este análisis presentado en la Tabla 11 del Material Suplementario, se observa que los resultados de supervivencia global se mantuvieron a favor del uso de la CRS-HIPEC. Además, desenlaces como mortalidad a los 90 días, y morbilidad severa no mostraron diferencias entre ambos grupos (excluidos vs. incluidos). En cuanto a los factores pronósticos, no se observaron diferencias en la edad, quimioterapia sistémica previa, afectación ganglionar, puntuación quirúrgica previa, quimioterapia intraperitoneal temprana postoperatoria (EPIC), ni en el hallazgo histológico. Este análisis permite determinar que el sesgo de selección podría no haber sido lo suficientemente sustancial para generar alguna modificación en los resultados reportados. Adicionalmente, el uso del emparejamiento por puntaje de propensión, que trata de simular los beneficios de la aleatorización en un ECA, solo permite equilibrar las covariables observadas. Por lo tanto, factores de confusión no medidos o desconocidos pueden seguir introduciendo sesgos, incluso tras aplicar dicho emparejamiento.

Por último, si bien el estudio mostró que la morbilidad severa fue comparable entre los grupos, algunas complicaciones quirúrgicas y eventos tóxicos podrían presentarse con mayor frecuencia en el grupo CRS-HIPEC en comparación con el grupo tratado solo con CRS. Aunque estos resultados muestran un perfil de seguridad desfavorable en el grupo CRS-HIPEC, estas no han sido estratificadas por el tipo de fármaco quimioterápico utilizado, lo que implica una limitación importante del estudio. Además, los mismos autores mencionaron que el uso de mitomicina fue el único agente que se asoció con una mayor morbilidad, sin embargo, los resultados individuales no han sido analizados, lo que impide establecer si el uso de mitomicina o algún otro protocolo de tratamiento estaría influyendo en la aparición de las complicaciones.

El estudio realizado por Wang *et al.* (Wang et al. 2024) tuvo como objetivo verificar el papel de la HIPEC y proporcionar una base teórica para su aplicación clínica. El estudio fue una cohorte retrospectiva basado en el uso de los registros médicos de pacientes con PMP atendidos en el Hospital del Centro Aeroespacial de Pekín, China entre enero de 2010 y junio de 2020. Se incluyeron 526 pacientes (226 hombres y 300 mujeres), con una mediana de edad de 59 años (rango: 27-85 años). Los criterios de inclusión requerían que los pacientes tengan el diagnóstico de PMP apendicular confirmado por histología y subtipificación histopatológica validada por dos patólogos experimentados y la realización del tratamiento con CRS con o sin HIPEC. Entre los criterios de exclusión destacaron una citorreducción completa (CC-0/CC-1), PMP derivado de otros órganos o enfermedades como colon, ovario y páncreas, pérdida durante el seguimiento, y registros médicos incompletos. Los desenlaces principales evaluados fueron la supervivencia global, tiempo libre de progresión (definido como el tiempo desde la cirugía hasta la recurrencia tumoral), y complicaciones clasificadas según el sistema de

Clavien-Dindo³⁷. El tiempo de seguimiento de los participantes fue desde la fecha de la cirugía hasta junio de 2020.

Respecto al abordaje quirúrgico, los autores manifiestan que se realizó una incisión abdominal mediana desde el apéndice xifoides hasta la sínfisis del pubis. Tras esta incisión, exploraron completamente la cavidad abdominopélvica y evaluaron el PCI. Luego, realizaron procedimientos de peritonectomía y resección de órganos para eliminar la mayor cantidad posible de tumor visible. En pacientes con compromiso severo alrededor del estómago o en la superficie del intestino delgado que no podían ser resecaados, priorizaron abordar las lesiones que impactaban más en la calidad de vida. Después de la CRS, se evaluó el puntaje de citorreducción alcanzado. La HIPEC se administró tras la CRS y antes de la reconstrucción del tracto digestivo, durante 60 minutos, utilizando la técnica de abdomen cerrado. El protocolo utilizado consistió en mitomicina (20 mg/m²) o cisplatino (75 mg/m²), y un dispositivo extracorpóreo que mantuvo la temperatura intraabdominal entre 41 y 42°C. Adicionalmente, los autores manifiestan que los pacientes de edad avanzada con signos vitales intraoperatorios inestables o con contractura mesentérica que impidiera tolerar una anestesia prolongada no fueron candidatos para HIPEC.

En cuanto a los desenlaces de eficacia, se reportó que los pacientes tratados con CRS combinada con HIPEC tuvieron mayores tasas de supervivencia a los 5 (58% en CRS-HIPEC vs. 48% en CRS sola; $p = 0.032$) y 10 años (37% en CRS-HIPEC vs. 16% en CRS sola; $p = 0.032$) comparado con aquellos que solo fueron tratados con CRS. Además, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue menor en el grupo que fue tratado con CRS sola comparado con el grupo de CRS-HIPEC (20 meses y 20% a los 3 años en CRS sola vs. 33 meses y 60% a los 3 años en CRS-HIPEC). El análisis multivariable de riesgos proporcionales de Cox para identificar factores pronósticos independientes para la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión mostró que no recibir HIPEC ($p = 0.007$) y tener un grado histológico alto ($p < 0.001$) fueron factores de riesgo independientes para una menor supervivencia global. Respecto a los desenlaces de seguridad, no se reportaron desenlaces para ambos grupos de tratamiento, sino para toda la muestra incluida. Al respecto, se mostró que el 14% presentó fistula intestinal, 3% presentó hemorragia abdominal, 2% presentó fístula urinaria, y 1% presentó dehiscencia de herida. La incidencia de complicaciones de grado III-IV fue del 20%, mientras que la incidencia de complicaciones de grado V fue del 1%. Además, ocurrieron 6 muertes perioperatorias relacionadas con complicaciones postoperatorias. Cabe resaltar que, los autores mencionaron que no se presentaron complicaciones relacionadas con la HIPEC.

³⁷ Clasificadas según el sistema de Clavien-Dindo, que categoriza la gravedad en leves (grado I-II) y graves (grado III-IV). Esta clasificación se compone de: i) grado I: complicaciones menores que no requieren tratamiento invasivo. Pueden incluir eventos secundarios como fiebre leve o náuseas, que se resuelven con tratamiento médico simple; ii) grado II: complicaciones que requieren tratamiento médico, pero no invasivo. Esto puede incluir la necesidad de antibióticos, fluidos intravenosos, o analgésicos más potentes, pero sin necesidad de cirugía; iii) grado III: complicaciones que requieren una intervención quirúrgica o un procedimiento invasivo adicional; iv) grado IV: complicaciones que ponen en peligro la vida del paciente y requieren un tratamiento intensivo; y v) grado V: muerte del paciente debido a la complicación postoperatoria.

Este estudio presenta limitaciones que deben tomarse en cuenta al momento de interpretar los hallazgos. Una de las principales limitaciones es la naturaleza retrospectiva del estudio que generaría una heterogeneidad en las intervenciones terapéuticas realizadas a lo largo del tiempo y, además, los datos podrían estar sujetos a posibles errores de registro en las historias clínicas utilizadas. Además, los datos provienen de un solo centro, lo que limitaría la representatividad de los resultados a otros contextos dentro de China y en otras regiones del mundo. Otra limitación importante es la falta de reporte de las características de los participantes en cada uno de los grupos de tratamiento. Esta ausencia no permite establecer si los pacientes en el grupo CRS-HIPEC tuvieron una mejor condición clínica o mejores factores pronósticos comparado con el grupo que solo se sometió a CRS, y que estas características hayan influido en los desenlaces de supervivencia global y libre de progresión. Por otro lado, aunque los autores mencionan que este estudio incluyó un periodo de seguimiento de 10 años, no se reporta el tiempo promedio o la mediana de seguimiento de los participantes. Además, los autores mencionan que se utilizaron protocolos de HIPEC basados en mitomicina y cisplatino. No obstante, no realizan un estudio estratificado por el tipo de fármaco utilizado, siendo un importante factor para delimitar la supervivencia y complicaciones asociadas. Por último, los desenlaces de seguridad no han sido reportados para ambos grupos de tratamiento, solo describen que el grupo que recibió HIPEC no tuvo complicaciones. Cabe precisar que, estos hallazgos han sido reportados de manera narrativa. Este aspecto impide establecer el perfil de seguridad de ambos tratamientos.

Para el análisis de esta ETS es necesario considerar los principales factores pronósticos para la supervivencia global y libre de enfermedad. En el estudio de Kusamura *et al.*, se observó que los factores pronósticos asociados a una menor supervivencia global fue una edad de 65 años o más, el uso de quimioterapia sistémica previa, un PCI de 29 o más y un alto grado histológico del tumor (Kusamura *et al.* 2021). Respecto a la edad, se debe considerar que una edad avanzada está relacionada con mayor complicaciones postoperatorias, lo que podría conllevar a una peor supervivencia debido a una menor capacidad para tolerar procedimientos quirúrgicos extensos (Blaj *et al.* 2023). Particularmente, la guía de la PSOGI y EURACAN, que fue incluida en esta ETS, considera que una edad avanzada (mayor a 75 años) es una contraindicación relativa, aunque la evidencia que sustenta esta recomendación es moderada (Govaerts *et al.* 2021). Otro aspecto es la quimioterapia sistémica previa que genera una peor supervivencia global y libre de enfermedad, ya que los pacientes que requieren esta intervención terapéutica antes de la cirugía tienden a tener una carga tumoral más agresiva y avanzada (Baratti *et al.* 2009). En el caso del grado histológico, los pacientes con tumores con alto grado tienen un peor pronóstico debido a la rápida progresión de la enfermedad³⁸ (Narasimhan *et al.* 2020). Por ejemplo, una serie retrospectiva de 155 casos determinó que el carcinoma mucinoso peritoneal de alto grado o con células en anillo de sello tenían más riesgo de morir comparado con los tumores de bajo grado (Yan *et al.* 2020). En este sentido, estos factores pronósticos deben ser evaluados antes de realizar la CRS combinada con HIPEC para evitar posibles complicaciones intra y postoperatorias, así como una menor supervivencia de los pacientes intervenidos. Por otro lado, aunque expertos de la guía de PSOGI y EURACAN concluyen que la CRS

³⁸ Delimitado por el índice Ki-67 y mutaciones en TP53 (a nivel molecular).

combinada con HIPEC se debe realizar siempre que sea posible, los mismos expertos mencionan que se deben tener en cuenta las contraindicaciones absolutas de este procedimiento: i) compromiso extenso de la serosa del intestino delgado y ii) afectación mesentérica con retractación. Ambos con un nivel de evidencia alto³⁹ (Govaerts et al. 2021).

Respecto a la HIPEC, se debe considerar el protocolo que se va a instaurar para el tratamiento de PMP. Al respecto, un ECA reciente tuvo como objetivo reportar la supervivencia a largo plazo de pacientes con neoplasias mucinosas apendiculares sometidos a CRS e HIPEC, aleatorizados a recibir oxaliplatino o mitomicina C (Levine et al. 2025). Se aleatorizaron 121 pacientes (61 en el grupo de mitomicina C y 60 en el grupo de oxaliplatino). Los criterios de inclusión requerían que los pacientes tengan una neoplasia apendicular confirmada por biopsia con metástasis peritoneales, recuperación de quimioterapia sistémica neoadyuvante, tumor primario resecable o ya resecado, enfermedad peritoneal susceptible de citorreducción, ausencia de enfermedad extraabdominal, estado funcional ≤ 2 según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG, por sus siglas en inglés), sin CRS previa y con función hepática, hematológica y renal adecuadas. Entre los criterios de exclusión destacan la presencia de carcinoma neuroendocrino, neuropatía periférica, radioterapia o terapia experimental previas, infección por VIH, hepatitis o tuberculosis. El procedimiento CRS/HIPEC se realizó mediante la técnica de abdomen cerrado. Los pacientes asignados al grupo de oxaliplatino recibieron una dosis de 200 mg/m², administrada una vez que la temperatura de salida de perfusión superó los 39 °C. En el grupo tratado con mitomicina C, se infundieron inicialmente 30 mg, seguidos de una dosis adicional de 10 mg a los 60 minutos. Durante la perfusión, se toleró una temperatura máxima de entrada de 42.5 °C, manteniéndose una temperatura de salida objetivo de 40 °C. El tiempo total de perfusión fue de 120 minutos para ambos agentes. Finalizada la perfusión, la cavidad peritoneal se irrigó con 3 litros de solución y se permitió su drenaje pasivo. Posteriormente, los catéteres fueron retirados bajo visión directa y el abdomen se cerró de forma definitiva tras completar las anastomosis o la realización de estomas.

Respecto a los resultados de eficacia, la supervivencia global a 10 años fue comparable entre los grupos tratados con mitomicina C y oxaliplatino, sin diferencias estadísticamente significativas (56.2% en el grupo de mitomicina C vs. 47.5% en el grupo de oxaliplatino; $p=0.830$), y con tasas similares de supervivencia libre de progresión (45.2% en el grupo de mitomicina C vs. 50.4% en el grupo de oxaliplatino; $p=0.950$). Al estratificar por grado histológico, los pacientes con enfermedad de bajo grado presentaron una supervivencia significativamente superior a los de alto grado ($p<0.001$), independientemente del quimioterápico utilizado. En este subgrupo, las tasas de supervivencia a 5 años (75.1% en el grupo de mitomicina C vs. 82% en el grupo de oxaliplatino) y 10 años (68.3% en el grupo de mitomicina C vs. 62.1% en el grupo de oxaliplatino) fueron altas en ambos brazos, sin diferencias estadísticas significativas entre mitomicina C y oxaliplatino ($p=0.780$). Asimismo, al analizar por estado de

³⁹ La evidencia proviene de un estudio retrospectivo de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal no apendicular que fueron sometidos a laparotomía con la intención de recibir CRS combinada con HIPEC. Los factores preoperatorios que se asociaron significativamente con la imposibilidad de realizar una resección completa fueron: presencia o persistencia de ascitis, progresión de la carcinomatosis, imágenes anormales en la tomografía computarizada y síndrome suboclusivo.

resección⁴⁰ (R0, R1 y R2), no se observaron diferencias significativas entre ambos agentes. Sin embargo, en pacientes con enfermedad de alto grado, la mitomicina C mostró mejores resultados que el oxaliplatino, con una supervivencia a 5 años de 43.8 % frente a 10.4 % y una mediana de supervivencia de 3.6 frente a 1.9 años ($p = 0.120$), aunque sin alcanzar significancia estadística. Basado en estos hallazgos, ambos protocolos tendrían una eficacia a largo plazo similar en el tratamiento de neoplasias apendiculares con diseminación peritoneal. Sin embargo, como parte de las publicaciones de este ECA, se publicó un estudio que tenía como objetivo comparar la toxicidad hematológica y calidad de vida entre ambos quimioterápicos. En conclusión, se mostró que la mitomicina está asociada con una menor calidad de vida a corto plazo y mayor toxicidad hematológica. Asimismo, se observó que el uso de mitomicina C es preferible en pacientes con trombocitopenia, mientras que oxaliplatino en pacientes con leucopenia (Levine et al. 2018).

Respecto al perfil de seguridad de HIPEC, es necesario mencionar que el estudio de Kusamura *et al.* encontró que el grupo de CRS-HIPEC tuvo una mayor morbilidad severa comparado con el grupo que fue tratado con CRS sola, cuando se consideró el protocolo con mitomicina C. Además, los pacientes en el grupo CRS tuvieron una mayor proporción de colección séptica, fístula pancreática, falla cardíaca aislada, efusión pleural, neumotórax, y falla renal (Kusamura et al. 2021). Al respecto, el balance riesgo-beneficio de esta intervención terapéutica ha sido valorado en distintas ETS incluidas en este documento. Estas reportan que el beneficio de mejorar la supervivencia global y libre de progresión y su intención curativa frente a alternativas existentes podría justificar la utilización de CRS combinada con HIPEC, siempre que se realice en centros especializados y con una adecuada selección de pacientes. En particular, la ETS del Ministerio de Sanidad de España (Bouza C 2017), el Ministerio de Salud de Brasil (Saúde 2020) y HAS (HAS 2021) concluyen que esta intervención sería el tratamiento estándar en pacientes con PMP de origen apendicular y enfermedad resecable, sobre todo en aquellos con histología de bajo grado y con posibilidad de citorreducción completa. Por lo tanto, aunque los datos disponibles sugieren que la CRS combinada con HIPEC mejora la supervivencia frente a la CRS sola o a la quimioterapia sistémica, su implementación debe contemplar cuidadosamente el perfil de seguridad, las características del paciente y la experiencia del centro tratante.

Finalmente, se tomaron en cuenta los siguientes argumentos para la toma de decisión: i) Actualmente en EsSalud, los pacientes con metástasis peritoneal por PMP tienen acceso a opciones terapéuticas como: la CRS, la quimioterapia sistémica y la combinación de ambas; ii) Las guías de práctica clínica (GPC) recomiendan el uso de CRS combinada con HIPEC como el tratamiento estándar para el PMP, especialmente en pacientes con enfermedad resecable y clínicamente estables. No obstante, es importante señalar que la evidencia que respalda estas recomendaciones ha sido clasificada como de bajo a moderado nivel de evidencia, ya que proviene principalmente de estudios observacionales retrospectivos, algunos de ellos sin grupo comparador directo; iii) En aquellas GPC que incluyeron estudios comparativos como la guía de las instituciones francesas y PSOGI (2024), la recomendación se sustentó en una mayor

⁴⁰ Las resecciones R0 y R1 se agruparon como citorreducción completa. Las resecciones R2 (con enfermedad macroscópica residual) se subdividieron como: R2a ≤ 5 mm, R2b ≤ 2 cm, y R2c > 2 cm.

supervivencia global observada en los pacientes tratados con CRS combinada con HIPEC en comparación con aquellos sometidos solo a CRS; iv) Las ETS de Francia, España y Brasil respaldan la incorporación de la CRS combinada con HIPEC en sistemas públicos de salud, considerando no solo su impacto clínico, sino también criterios de equidad, viabilidad operativa y costo-efectividad. En particular, la ETS del Ministerio de Salud de Brasil consideró esta intervención como costo-efectiva para su incorporación en el SUS, incluso bajo escenarios presupuestarios restrictivos comparables al contexto de EsSalud; v) En cuanto a la evidencia disponible, aunque los estudios observacionales comparativos presentan limitaciones metodológicas, existe consistencia en los hallazgos que respaldan que la CRS combinada con HIPEC se asocia a una mayor supervivencia global comparado con la CRS sola; vi) En cuanto al perfil de seguridad de la HIPEC, la evidencia disponible proviene del estudio de Kusamura *et al.*, que señala que la CRS combinada con HIPEC, particularmente con esquemas basados en mitomicina C, puede asociarse a una mayor morbilidad severa. Además, los pacientes que se sometieron a CRS combinada con HIPEC tuvieron una mayor proporción de complicaciones quirúrgicas, como colección séptica, fístula pancreática, efusión pleural, neumotórax y falla renal. Sin embargo, estas complicaciones no se tradujeron en un aumento significativo de la mortalidad comparada con la CRS sola; y vii) La aplicación adecuada de esta intervención terapéutica debe realizarse en centros especializados con experiencia en neoplasias de la superficie peritoneal y contar con equipos multidisciplinarios entrenados, tal como lo recomiendan diversas GPC. En el caso de EsSalud, se ha previsto que esta tecnología sanitaria se implemente en un centro de referencia nacional (HNGAI), lo que garantizaría las condiciones necesarias para una adecuada selección de pacientes, la estandarización de protocolos de HIPEC y el monitoreo oportuno de resultados clínicos y de seguridad.

VI. CONCLUSIÓN

Por todo lo expuesto, el IETSI aprueba la incorporación al petitorio de dispositivos de EsSalud del Kit de líneas y reservorio descartable para circulación intraperitoneal con hipertermia para HIPEC para la intervención compuesta por CRS combinada con HIPEC para el tratamiento de pacientes adultos con carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Alzahrani, N., J. S. Ferguson, S. J. Valle, W. Liauw, T. Chua, and D. L. Morris. 2016. "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: long-term results at St George Hospital, Australia." *ANZ J Surg* 86 (11):937-941. doi: 10.1111/ans.13152.
- Ansari, N., K. Chandrakumaran, S. Dayal, F. Mohamed, T. D. Cecil, and B. J. Moran. 2016. "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1000 patients with perforated appendiceal epithelial tumours." *Eur J Surg Oncol* 42 (7):1035-41. doi: 10.1016/j.ejso.2016.03.017.
- Baratti, D., S. Kusamura, D. Nonaka, A. D. Cabras, B. Laterza, and M. Deraco. 2009. "Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy." *Ann Surg* 249 (2):243-9. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181818eec64.
- Baratti, D., S. Kusamura, D. Nonaka, M. Langer, S. Andreola, M. Favaro, C. Gavazzi, B. Laterza, and M. Deraco. 2008. "Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)." *Ann Surg Oncol* 15 (2):526-34. doi: 10.1245/s10434-007-9691-2.
- Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martin M. . 2009. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña. Indicaciones y resultados clínicos con la técnica de Sugarbaker. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
- Batista, T. P., L. Badiglian Filho, and C. S. Leão. 2016. "Exploring flow rate selection in HIPEC procedures." *Rev Col Bras Cir* 43 (6):476-479. doi: 10.1590/0100-69912016006014.
- Belhamidi, M. S., Y. Zorkani, H. Krimou, A. Kaoukabi, M. Menfaa, F. Sakit, and K. Choho. 2019. "[Pseudomyxoma peritonei (PMP) secondary to mucinous carcinoma of the ovary: a case study]." *Pan Afr Med J* 33:283. doi: 10.11604/pamj.2019.33.283.17203.
- Bhatt, A., D. Sheshadri, G. Chandan, V. Ramaswamy, J. Pandey, N. Bhorkar, D. Agrawal, and S. Mehta. 2017. "Outcomes of cytoreductive surgery and HIPEC for pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin from two Indian centers: A preliminary five-year experience." *J buon* 22 (1):251-257.
- Blaj, S., D. Dora, Z. Lohinai, Z. Herold, A. M. Szasz, J. Herzberg, R. Kodacsi, S. Baransi, H. J. Schlitt, M. Hornung, J. M. Werner, P. Slowik, M. Acs, and P. Piso. 2023. "Prognostic Factors in Pseudomyxoma Peritonei with Emphasis on the Predictive Role of Peritoneal Cancer Index and Tumor Markers." *Cancers (Basel)* 15 (4). doi: 10.3390/cancers15041326.
- Bouza C, Chalco J P. 2017. Eficacia y seguridad de la Cirugía Citorreductora Radical con Quimioterapia Hipertérmica Intraperitoneal (CRS+HIPEC) en la Carcinomatosis Peritoneal. Madrid: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto
- de Salud Carlos III, Ministerio de Economía, Industria y Competitividad.
- Bryant, J., A. J. Clegg, M. K. Sidhu, H. Brodin, P. Royle, and P. Davidson. 2004. "Clinical effectiveness and costs of the Sugarbaker procedure for the treatment of pseudomyxoma peritonei." *Health Technol Assess* 8 (7):iii, 1-54. doi: 10.3310/hta8070.
- Bucher, P., Z. Mathe, A. Demirag, and P. Morel. 2004. "Appendix tumors in the era of laparoscopic appendectomy." *Surg Endosc* 18 (7):1063-6. doi: 10.1007/s00464-003-9255-x.
- Carmignani, C. P., T. A. Sugarbaker, C. M. Bromley, and P. H. Sugarbaker. 2003. "Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread." *Cancer Metastasis Rev* 22 (4):465-72. doi: 10.1023/a:1023791229361.
- Carr, N. J., T. D. Cecil, F. Mohamed, L. H. Sobin, P. H. Sugarbaker, S. González-Moreno, P. Taflampas, S. Chapman, and B. J. Moran. 2016. "A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process." *Am J Surg Pathol* 40 (1):14-26. doi: 10.1097/pas.0000000000000535.
- Chalret du Rieu, Q., M. White-Koning, L. Picaud, I. Lochon, S. Marsili, L. Gladieff, E. Chatelut, and G. Ferron. 2014. "Population pharmacokinetics of peritoneal, plasma ultrafiltrated and protein-bound oxaliplatin concentrations in patients with disseminated peritoneal

- cancer after intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion of oxaliplatin following cytoreductive surgery: correlation between oxaliplatin exposure and thrombocytopenia." *Cancer Chemother Pharmacol* 74 (3):571-82. doi: 10.1007/s00280-014-2525-6.
- Charrier, T., G. Passot, J. Peron, C. Maurice, S. Gocevska, F. Quénet, C. Eveno, M. Pocard, D. Goere, D. Elias, P. Ortega-Deballon, D. Vaudoyer, E. Cotte, and O. Glehen. 2016. "Cytoreductive Surgery Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin Increases the Risk of Postoperative Hemorrhagic Complications: Analysis of Predictive Factors." *Ann Surg Oncol* 23 (7):2315-22. doi: 10.1245/s10434-016-5143-1.
- Chua, T. C., B. J. Moran, P. H. Sugarbaker, E. A. Levine, O. Glehen, F. N. Gilly, D. Baratti, M. Deraco, D. Elias, A. Sardi, W. Liauw, T. D. Yan, P. Barrios, A. Gómez Portilla, I. H. de Hingh, W. P. Ceelen, J. O. Pelz, P. Piso, S. González-Moreno, K. Van Der Speeten, and D. L. Morris. 2012. "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* 30 (20):2449-56. doi: 10.1200/jco.2011.39.7166.
- Chua, T. C., L. E. Quinn, J. Zhao, and D. L. Morris. 2013. "Iterative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent peritoneal metastases." *J Surg Oncol* 108 (2):81-8. doi: 10.1002/jso.23356.
- Cioppa, T., M. Vaira, C. Bing, S. D'Amico, A. Bruscano, and M. De Simone. 2008. "Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from pseudomyxoma peritonei." *World J Gastroenterol* 14 (44):6817-23. doi: 10.3748/wjg.14.6817.
- Collins, D. C. 1963. "71,000 HUMAN APPENDIX SPECIMENS. A FINAL REPORT, SUMMARIZING FORTY YEARS' STUDY." *Am J Proctol* 14:265-81.
- Connor, S. J., G. B. Hanna, and F. A. Frizelle. 1998. "Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies." *Dis Colon Rectum* 41 (1):75-80. doi: 10.1007/bf02236899.
- Delhorme, J. B., F. Severac, G. Averous, O. Glehen, G. Passot, N. Bakrin, F. Marchal, M. Pocard, R. Lo Dico, C. Eveno, S. Carrere, O. Sgarbura, F. Quenet, G. Ferron, D. Goéré, and C. Brigand. 2018. "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei of appendicular and extra-appendicular origin." *Br J Surg* 105 (6):668-676. doi: 10.1002/bjs.10716.
- Delhorme, J. B., L. Villeneuve, O. Bouché, G. Averous, A. Dohan, J. M. Gornet, B. You, F. Bibeau, P. Dartigues, C. Eveno, J. Fontaine, V. Kepenekian, M. Pocard, P. Rousset, F. Quenet, P. Mariani, O. Glehen, and D. Goéré. 2022. "Appendiceal tumors and pseudomyxoma peritonei: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatments and follow-up (RENAPE, RENAPATH, SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, ACHBT, SFR)." *Dig Liver Dis* 54 (1):30-39. doi: 10.1016/j.dld.2021.10.005.
- Desantis, M., J. L. Bernard, V. Casanova, M. Cegarra-Escolano, E. Benizri, A. M. Rahili, D. Benchimol, and J. M. Bereder. 2015. "Morbidity, mortality, and oncological outcomes of 401 consecutive cytoreductive procedures with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC)." *Langenbecks Arch Surg* 400 (1):37-48. doi: 10.1007/s00423-014-1253-z.
- Elias, D., E. Benizri, D. Di Pietrantonio, P. Menegon, D. Malka, and B. Raynard. 2007. "Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis." *Ann Surg Oncol* 14 (2):509-14. doi: 10.1245/s10434-006-9167-9.
- Elias, D., A. El Otmany, M. Bonnay, A. Paci, M. Ducreux, S. Antoun, P. Lasser, S. Laurent, and P. Bourget. 2002. "Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis." *Oncology* 63 (4):346-52. doi: 10.1159/000066229.
- Esquivel, J., and P. H. Sugarbaker. 2000. "Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome." *Br J Surg* 87 (10):1414-8. doi: 10.1046/j.1365-2168.2000.01553.x.
- Girshally, R., C. Demtröder, N. Albayrak, J. Zieren, C. Tempfer, and M. A. Reymond. 2016. "Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) as a neoadjuvant therapy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy." *World J Surg Oncol* 14 (1):253. doi: 10.1186/s12957-016-1008-0.

- Glehen, O., E. Cotte, S. Kusamura, M. Deraco, D. Baratti, G. Passot, A. C. Beaujard, and G. F. Noel. 2008. "Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion." *J Surg Oncol* 98 (4):242-6. doi: 10.1002/jso.21061.
- Glehen, O., F. N. Gilly, F. Boutitie, J. M. Bereder, F. Quenet, L. Sideris, B. Mansvelt, G. Lorimier, S. Msika, and D. Elias. 2010. "Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients." *Cancer* 116 (24):5608-18. doi: 10.1002/cncr.25356.
- Glehen, O., F. Mohamed, and P. H. Sugarbaker. 2004. "Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy." *Ann Surg* 240 (2):278-85. doi: 10.1097/01.sla.0000133183.15705.71.
- González-Moreno, S., L. A. González-Bayón, and G. Ortega-Pérez. 2010. "Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique." *World J Gastrointest Oncol* 2 (2):68-75. doi: 10.4251/wjgo.v2.i2.68.
- Gough, D. B., J. H. Donohue, A. J. Schutt, N. Gonchoroff, J. R. Goellner, T. O. Wilson, J. M. Naessens, P. C. O'Brien, and J. A. van Heerden. 1994. "Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach." *Ann Surg* 219 (2):112-9. doi: 10.1097/00000658-199402000-00002.
- Govaerts, K., R. J. Lurvink, Ihjt De Hingh, K. Van der Speeten, L. Villeneuve, S. Kusamura, V. Kepenekian, M. Deraco, O. Glehen, and B. J. Moran. 2021. "Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment." *Eur J Surg Oncol* 47 (1):11-35. doi: 10.1016/j.ejso.2020.02.012.
- Gusani, N. J., S. W. Cho, C. Colovos, S. Seo, J. Franko, S. D. Richard, R. P. Edwards, C. K. Brown, M. P. Holtzman, H. J. Zeh, and D. L. Bartlett. 2008. "Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center." *Ann Surg Oncol* 15 (3):754-63. doi: 10.1245/s10434-007-9701-4.
- HAS. 2021. Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction préalable. Francia.
- Honoré, C., F. Caruso, P. Dartigues, L. Benhaim, M. Chirica, D. Goéré, and D. Elias. 2015. "Strategies for Preventing Pseudomyxoma Peritonei After Resection of a Mucinous Neoplasm of the Appendix." *Anticancer Res* 35 (9):4943-7.
- Iversen, L. H., P. C. Rasmussen, R. Hagemann-Madsen, and S. Laurberg. 2013. "Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: the Danish experience." *Colorectal Dis* 15 (7):e365-72. doi: 10.1111/codi.12185.
- Järvinen, P., A. Ristimäki, J. Kantonen, M. Aronen, R. Huuhtanen, H. Järvinen, and A. Lepistö. 2014. "Comparison of serial debulking and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin." *Int J Colorectal Dis* 29 (8):999-1007. doi: 10.1007/s00384-014-1933-8.
- Kindler, H. L. 2013. "Peritoneal mesothelioma: the site of origin matters." *Am Soc Clin Oncol Educ Book*:182-8. doi: 10.14694/EdBook_AM.2013.33.182.
- Kirby, R., W. Liauw, J. Zhao, and D. Morris. 2013. "Quality of life study following cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei including redo procedures." *Int J Surg Oncol* 2013:461041. doi: 10.1155/2013/461041.
- Kulu, Yakup, Beat Müller-Stich, Markus W. Büchler, and Alexis Ulrich. 2014. "Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: current treatment modalities." *Langenbeck's Archives of Surgery* 399 (1):41-53. doi: 10.1007/s00423-013-1144-8.
- Kusamura, S., F. Barretta, Y. Yonemura, P. H. Sugarbaker, B. J. Moran, E. A. Levine, D. Goere, D. Baratti, E. Nizri, D. L. Morris, O. Glehen, A. Sardi, P. Barrios, F. Quénet, L. Villeneuve, A. Gómez-Portilla, I. de Hingh, W. Ceelen, J. O. W. Pelz, P. Piso, S. González-Moreno, K. Van Der Speeten, and M. Deraco. 2021. "The Role of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Pseudomyxoma Peritonei After Cytoreductive Surgery." *JAMA Surg* 156 (3):e206363. doi: 10.1001/jamasurg.2020.6363.
- Kusamura, S., J. B. Delhorme, A. Taibi, L. Villeneuve, M. Deraco, R. L. Dico, O. Glehen, and B. Moran. 2024. "The 2022 PSOGI International Consensus on HIPEC Regimens for Peritoneal Malignancies: Pseudomyxoma Peritonei." *Ann Surg Oncol* 31 (9):6262-6273. doi: 10.1245/s10434-024-15646-6.
- Kusamura, S., E. Dominique, D. Baratti, R. Younan, and M. Deraco. 2008. "Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy." *J Surg Oncol* 98 (4):247-52. doi: 10.1002/jso.21051.

- Kyang, L. S., N. A. Alzahrani, S. J. Valle, M. K. Rahman, A. Arrowaili, W. Liauw, and D. L. Morris. 2019. "Long-term survival outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Single-institutional experience with 1225 cases." *J Surg Oncol* 120 (4):794-802. doi: 10.1002/jso.25642.
- Levine, E. A., K. I. Votanopoulos, P. Shen, G. Russell, J. Fenstermaker, P. Mansfield, D. Bartlett, and J. H. Stewart. 2018. "A Multicenter Randomized Trial to Evaluate Hematologic Toxicities after Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Oxaliplatin or Mitomycin in Patients with Appendiceal Tumors." *J Am Coll Surg* 226 (4):434-443. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.027.
- Levine, Edward A., Heidy Cos, Konstantinos I. Votanopoulos, Perry Shen, Greg Russell, Paul Mansfield, Keith Fournier, David Bartlett, and John H. Stewart. 2025. "Ten-Year Outcome of a Randomized Trial: Cytoreduction and HIPEC with Mitomycin C Versus Oxaliplatin for Appendiceal Neoplasm with Peritoneal Dissemination." *Annals of Surgical Oncology* 32 (2):679-686. doi: 10.1245/s10434-024-16441-z.
- McBride, K., D. McFadden, and T. Osler. 2013. "Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis." *J Surg Res* 183 (1):246-52. doi: 10.1016/j.jss.2012.12.040.
- Mogal, H., K. Chouliaras, E. A. Levine, P. Shen, and K. I. Votanopoulos. 2016. "Repeat cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: review of indications and outcomes." *J Gastrointest Oncol* 7 (1):129-42. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.131.
- Moran, B., D. Baratti, T. D. Yan, S. Kusamura, and M. Deraco. 2008. "Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei)." *J Surg Oncol* 98 (4):277-82. doi: 10.1002/jso.21054.
- Moran, B., T. Cecil, K. Chandrakumaran, S. Arnold, F. Mohamed, and A. Venkatasubramaniam. 2015. "The results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in 1200 patients with peritoneal malignancy." *Colorectal Dis* 17 (9):772-8. doi: 10.1111/codi.12975.
- Narasimhan, V., K. Wilson, M. Britto, S. Warriar, A. C. Lynch, M. Michael, J. Tie, T. Akhurst, C. Mitchell, R. Ramsay, and A. Heriot. 2020. "Outcomes Following Cytoreduction and HIPEC for Pseudomyxoma Peritonei: 10-Year Experience." *J Gastrointest Surg* 24 (4):899-906. doi: 10.1007/s11605-019-04239-4.
- Ning, Shili, Yanliang Yang, Chen Wang, and Fuwen Luo. 2019. "Pseudomyxoma peritonei induced by low-grade appendiceal mucinous neoplasm accompanied by rectal cancer: a case report and literature review." *BMC Surgery* 19 (1):42. doi: 10.1186/s12893-019-0508-6.
- O'Connell, J. T., C. M. Hacker, and S. H. Barsky. 2002. "MUC2 is a molecular marker for pseudomyxoma peritonei." *Mod Pathol* 15 (9):958-72. doi: 10.1097/01.Mp.0000026617.52466.9f.
- Passot, G., D. Vaudoyer, L. Villeneuve, V. Kepenekian, A. C. Beaujard, N. Bakrin, E. Cotte, F. N. Gilly, and O. Glehen. 2016. "What made hyperthermic intraperitoneal chemotherapy an effective curative treatment for peritoneal surface malignancy: A 25-year experience with 1,125 procedures." *J Surg Oncol* 113 (7):796-803. doi: 10.1002/jso.24248.
- Pomel, C., G. Ferron, G. Lorimier, A. Rey, C. Lhomme, J. M. Classe, J. M. Bereder, F. Quenet, P. Meeus, F. Marchal, P. Morice, and D. Elias. 2010. "Hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy using oxaliplatin as consolidation therapy for advanced epithelial ovarian carcinoma. Results of a phase II prospective multicentre trial. CHIPOVAC study." *Eur J Surg Oncol* 36 (6):589-93. doi: 10.1016/j.ejso.2010.04.005.
- Portilla, A. G., K. Shigeki, B. Dario, and D. Marcello. 2008. "The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy." *J Surg Oncol* 98 (4):228-31. doi: 10.1002/jso.21068.
- Raspé, C., L. Flöther, R. Schneider, M. Bucher, and P. Piso. 2017. "Best practice for perioperative management of patients with cytoreductive surgery and HIPEC." *Eur J Surg Oncol* 43 (6):1013-1027. doi: 10.1016/j.ejso.2016.09.008.
- Rettenmaier, M. A., A. A. Mendivil, C. M. Gray, A. P. Chapman, M. K. Stone, E. J. Tinnerman, and B. H. Goldstein. 2015. "Intra-abdominal temperature distribution during consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin in the treatment of advanced

- stage ovarian carcinoma." *Int J Hyperthermia* 31 (4):396-402. doi: 10.3109/02656736.2015.1007399.
- Ronnett, B. M., C. M. Zahn, R. J. Kurman, M. E. Kass, P. H. Sugarbaker, and B. M. Shmookler. 1995. "Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei"." *Am J Surg Pathol* 19 (12):1390-408. doi: 10.1097/00000478-199512000-00006.
- Sadeghi, B., C. Arvieux, O. Glehen, A. C. Beaujard, M. Rivoire, J. Baulieux, E. Fontaumard, A. Brachet, J. L. Caillot, J. L. Faure, J. Porcheron, J. L. Peix, Y. François, J. Vignal, and F. N. Gilly. 2000. "Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study." *Cancer* 88 (2):358-63. doi: 10.1002/(sici)1097-0142(20000115)88:2<358::aid-cnrcr16>3.0.co;2-o.
- Saúde, Ministério da. 2020. Cirurgia de citorredução com hipertermoquimioterapia em pacientes com Pseudomixoma Peritoneal. Brasil.
- Seretis, C., and H. Youssef. 2014. "Quality of life after cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: a systematic review." *Eur J Surg Oncol* 40 (12):1605-13. doi: 10.1016/j.ejso.2014.08.477.
- Smeenk, R. M., M. L. van Velthuisen, V. J. Verwaal, and F. A. Zoetmulder. 2008. "Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study." *Eur J Surg Oncol* 34 (2):196-201. doi: 10.1016/j.ejso.2007.04.002.
- Smeenk, R. M., V. J. Verwaal, N. Antonini, and F. A. Zoetmulder. 2007. "Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy." *Ann Surg* 245 (1):104-9. doi: 10.1097/01.sla.0000231705.40081.1a.
- Sommariva, A., M. Tonello, G. Rigotto, N. Lazzari, P. Pilati, and M. L. Calabrò. 2021. "Novel Perspectives in Pseudomyxoma Peritonei Treatment." *Cancers (Basel)* 13 (23). doi: 10.3390/cancers13235965.
- Spratt, J. S., R. A. Adcock, M. Muskovin, W. Sherrill, and J. McKeown. 1980. "Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy." *Cancer Res* 40 (2):256-60.
- Sugarbaker, P. H. 1994. "Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon." *Ann Surg* 219 (2):109-11. doi: 10.1097/00000658-199402000-00001.
- Sugarbaker, P. H. 1998. "Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis." *Semin Surg Oncol* 14 (3):254-61. doi: 10.1002/(sici)1098-2388(199804/05)14:3<254::aid-ssu10>3.0.co;2-u.
- Sugarbaker, P. H. 2006. "New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome?" *Lancet Oncol* 7 (1):69-76. doi: 10.1016/s1470-2045(05)70539-8.
- Sugarbaker, Paul H. 2000. "Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancies." In *Regional Chemotherapy: Clinical Research and Practice*, edited by Maurie Markman, 225-248. Totowa, NJ: Humana Press.
- Tiselius, C., C. Kindler, J. Shetye, H. Letocha, and K. Smedh. 2017. "Computed Tomography Follow-Up Assessment of Patients with Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms: Evaluation of Risk for Pseudomyxoma Peritonei." *Ann Surg Oncol* 24 (7):1778-1782. doi: 10.1245/s10434-016-5623-3.
- Turaga, K., E. Levine, R. Barone, R. Sticca, N. Petrelli, L. Lambert, G. Nash, M. Morse, R. Adbel-Misih, H. R. Alexander, F. Attiyeh, D. Bartlett, A. Bastidas, T. Blazer, Q. Chu, K. Chung, L. Dominguez-Parra, N. J. Espat, J. Foster, K. Fournier, R. Garcia, M. Goodman, N. Hanna, L. Harrison, R. Hoefler, M. Holtzman, J. Kane, D. Labow, B. Li, A. Lowy, P. Mansfield, E. Ong, C. Pameijer, J. Pingpank, M. Quinones, R. Royal, G. Salti, A. Sardi, P. Shen, J. Skitzki, J. Spellman, J. Stewart, and J. Esquivel. 2014. "Consensus guidelines from The American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States." *Ann Surg Oncol* 21 (5):1501-5. doi: 10.1245/s10434-013-3061-z.
- Vaira, M., T. Cioppa, D. E. Marco G, C. Bing, S. D'Amico, M. D'Alessandro, G. Fiorentini, and D. E. Simone M. 2009. "Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC

- (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience." *In Vivo* 23 (4):639-44.
- Van der Speeten, K., O. A. Stuart, D. Chang, H. Mahteme, and P. H. Sugarbaker. 2011. "Changes induced by surgical and clinical factors in the pharmacology of intraperitoneal mitomycin C in 145 patients with peritoneal carcinomatosis." *Cancer Chemother Pharmacol* 68 (1):147-56. doi: 10.1007/s00280-010-1460-4.
- Van der Speeten, K., O. A. Stuart, and P. H. Sugarbaker. 2012. "Pharmacology of perioperative intraperitoneal and intravenous chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancy." *Surg Oncol Clin N Am* 21 (4):577-97. doi: 10.1016/j.soc.2012.07.013.
- Verwaal, V. J., S. van Ruth, E. de Bree, G. W. van Sloothen, H. van Tinteren, H. Boot, and F. A. Zoetmulder. 2003. "Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer." *J Clin Oncol* 21 (20):3737-43. doi: 10.1200/jco.2003.04.187.
- Wang, Bing, Ruiqing Ma, Guanjun Shi, Xiwen Fan, Benqiang Rao, and Hongbin Xu. 2024. "Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with incomplete cytoreduction for appendiceal pseudomyxoma peritonei: a 10-year treatment experience in China." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 19 (1):8. doi: 10.1186/s13023-023-02995-w.
- Yan, F., Y. Lin, Q. Zhou, H. Chang, and Y. Li. 2020. "Pathological prognostic factors of pseudomyxoma peritonei: comprehensive clinicopathological analysis of 155 cases." *Hum Pathol* 97:9-18. doi: 10.1016/j.humpath.2019.12.008.
- Yan, T. D., D. Black, R. Savady, and P. H. Sugarbaker. 2007. "A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei." *Ann Surg Oncol* 14 (2):484-92. doi: 10.1245/s10434-006-9182-x.
- Yan, T. D., L. Welch, D. Black, and P. H. Sugarbaker. 2007. "A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma." *Ann Oncol* 18 (5):827-34. doi: 10.1093/annonc/mdl428.

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ANEXO N°1. Condiciones de uso

Los pacientes tributarios al uso del Kit de líneas y reservorio descartable para circulación intraperitoneal con hipertermia para HIPEC para la intervención compuesta por CRS combinada con HIPEC, deben ser acreditados por el médico tratante*, al momento de la solicitud de autorización del uso del dispositivo médico, al jefe de su servicio o departamento.

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes con carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal
Grupo etario	Pacientes adultos y adultos mayores
Condición clínica del paciente elegible para el uso del Kit de líneas y reservorio descartable para circulación intraperitoneal con hipertermia para HIPEC	Pacientes con carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal diagnosticada histológicamente.
Presentar la siguiente información debidamente documentada en el expediente de solicitud de uso de la tecnología	Evaluación Clínica: <ul style="list-style-type: none"> – Historia clínica detallada de pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal. – Resultados de la evaluación clínica donde se consigne la indicación para el uso de la tecnología**.
Presentar la siguiente información de seguimiento clínico al mes y luego cada 6 meses post intervención (consignar en la historia clínica)	<ul style="list-style-type: none"> – Estado de funcionamiento del dispositivo, incluyendo parámetros técnicos y la integridad de sus componentes. – Complicaciones relacionadas con el dispositivo. – Incidencia y tratamiento de complicaciones quirúrgicas y postoperatorias (p. ej. colección séptica, fístula pancreática, falla cardíaca aislada, efusión pleural, neumotórax, y falla renal). – Monitoreo de la calidad de vida del paciente.

* El médico solicitante de la tecnología debe ser un médico especialista en cirugía oncológica o el jefe del servicio de coloproctología.

** Antes de la implementación de HIPEC, se deben valorar los siguientes aspectos: el estado clínico del paciente, y factores pronósticos como la edad del paciente, grado histológico del tumor, uso de quimioterapia sistémica previa, y la valoración del PCI.

ANEXO N°2. Estrategias de búsqueda

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 10 de febrero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 (Peritoneal Neoplasms[Mesh] OR Peritoneal Neoplas*[tiab] OR "Peritoneal Malignancy"[tiab~2] OR Peritoneal Carcinom*[tiab] OR Peritoneal Adenocarcinoma[tiab] OR Peritoneal Cancer[tiab] OR Pseudomyxoma Peritonei[Mesh] OR Pseudomyxoma Periton*[tiab] OR Gelatinous Ascites[tiab] OR Appendiceal Neoplasms[Mesh] OR Appendiceal Neoplas*[tiab] OR Appendiceal Carcinom*[tiab] OR Appendiceal Cancer[tiab] OR Appendiceal Adenocarcinom*[tiab] OR Appendix Cancer[tiab]) AND (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy[Mesh] OR Hyperthermic Intraperitoneal[tiab] OR Hyperthermic Chemotherap*[tiab] OR Hot Chemotherap*[tiab] OR HIPEC[tiab]) AND (Cytoreduction Surgical Procedures[Mesh] OR Cytoreductive Surg*[tiab] OR Cytoreduction Surg*[tiab] OR Cytoreductive Operat*[tiab] OR Cytoreduction Operat*[tiab] OR CRS[tiab] OR Debulking Surg*[tiab])	2993

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 10 de febrero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 MH Peritoneal Neoplasms	34
	#2 (Peritoneal NEAR/2 Neoplas*):ti,ab,kw	614
	#3 (Peritoneal NEAR/2 Malignancy):ti,ab,kw	28
	#4 (Peritoneal NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	567
	#5 (Peritoneal NEAR/1 Adenocarcinoma):ti,ab,kw	38
	#6 (Peritoneal NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	886
	#7 MH Pseudomyxoma Peritonei	0
	#8 (Pseudomyxoma NEAR/1 Periton*):ti,ab,kw	45
	#9 (Gelatinous NEAR/1 Ascites):ti,ab,kw	0
	#10 MH Appendiceal Neoplasms	1
	#11 (Appendiceal NEAR/1 Neoplas*):ti,ab,kw	33
	#12 (Appendiceal NEAR/1 Carcinom*):ti,ab,kw	1
	#13 (Appendiceal NEAR/1 Cancer):ti,ab,kw	22
	#14 (Appendiceal NEAR/1 Adenocarcinom*):ti,ab,kw	8
	#15 (Appendix NEAR/3 Cancer):ti,ab,kw	42
	#16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1842
	#17 MH Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy	4
	#18 (Hyperthermic NEAR/1 Intraperitoneal):ti,ab,kw	591
	#19 (Hyperthermic NEAR/1 Chemotherap*):ti,ab,kw	41
	#20 (Hot NEAR/1 Chemotherap*):ti,ab,kw	1
	#21 HIPEC:ti,ab,kw	581
	#22 #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	710
	#23 MH Cytoreduction Surgical Procedures	8
	#24 (Cytoreductive NEAR/1 Surg*)	1262
	#25 (Cytoreduction NEAR/1 Surg*):ti,ab,kw	413
	#26 (Cytoreductive NEAR/1 Operat*):ti,ab,kw	4
	#27 (Cytoreduction NEAR/1 Operat*):ti,ab,kw	2
	#28 CRS:ti,ab,kw	2368
	#29 (Debulking NEAR/1 Surg*):ti,ab,kw	633
	#30 #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29	3791
	#31 #16 AND #22 AND #30	259

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Lilacs

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 10 de febrero de 2025	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(peritoneal neoplasms) OR (peritoneal neoplas*) OR (neoplasia peritoneal) OR (peritoneal malignancy) OR (malignidade peritoneal) OR (peritoneal maligno) OR (peritoneal carcinom*) OR (carcinoma peritoneal) OR (peritoneal adenocarcinoma) OR (adenocarcinoma peritoneal) OR (peritoneal cancer) OR mh:(pseudomyxoma peritonei)	40

	<p>OR (pseudomyxoma periton*) OR (pseudomixoma periton*) OR (gelatinous ascites) OR (ascitis gelatinos*) OR (ascite gelatinos*) OR mh:(appendiceal neoplasms) OR (appendiceal neoplas*) OR (neoplasia apendicular) OR (neoplasias do apéndice) OR (appendiceal carcinom*) OR (carcinoma do apendice) OR (carcinoma apendicular) OR (appendiceal cancer) OR (cancer de apéndice) OR (cancer do apendice) OR (appendiceal adenocarcinom*) OR (adenocarcinoma apendicular) OR (adenocarcinoma do apendice) OR (appendix cancer)) AND (mh:(hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) OR (hyperthermic intraperitoneal) OR (hyperthermic chemotherap*) OR (quimioterapia hipertermica) OR (hot chemotherap*) OR (quimioterapia caliente) OR (quimioterapia quente) OR (hipec)) AND (mh:(cytoreduction surgical procedures) OR (cytoreductive surg*) OR (cirurgia citorreductiva) OR (cirurgia citorredutora) OR (cytoreduction surg*) OR (cirurgia de citoreducao) OR (cirurgia de citorreduccion) OR (cytoreductive operat*) OR (operación de citorreduccion) OR (cytoreduction operat*) OR (operación de citorreduccion) OR (operação de citorredução) OR (crs) OR (debulking surg*)) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus"</p>	
--	--	--