



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Consideraciones perioperatorias en el paciente oncológico sometido a perfusión aislada de la extremidad

Luis Felipe Cuellar-Guzmán<sup>1,\*</sup>, Giancarlo Ferretiz-López<sup>2</sup> y Neftalí Cárdenas-Herrera<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Anestesiología y profesor titular del Curso de Alta Especialidad en Anestesia Oncológica; <sup>2</sup>Curso de Alta Especialidad en Anestesia Oncológica; <sup>3</sup>Departamento de Anestesiología y Terapia Intensiva. Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 8 de agosto de 2017; aceptado el 9 de noviembre de 2017  
 Disponible en Internet el 19 de diciembre de 2017

### PALABRAS CLAVE

Perfusión aislada de quimioterapia contra el cáncer; Perfusión regional de quimioterapia antineoplásica; Cuidados perioperatorios; Anestesia

### KEY WORDS

Isolation perfusion cancer chemotherapy; Regional perfusion antineoplastic chemotherapy; Perioperative care; Anesthesia

**Resumen** La perfusión aislada de la extremidad (PAE) y la perfusión hipertérmica aislada de la extremidad (PHAE) son procedimientos utilizados para el tratamiento de diversos tumores localizados en las extremidades (primordialmente melanoma y tumores de tejidos blandos); inducen una elevada tasa de respuesta tumoral y se asocian a una elevada tasa de salvamento de la extremidad, representando una alternativa a la amputación. Se trata de procedimientos complejos y con una elevada dificultad técnica que requieren del esfuerzo de todo un equipo multidisciplinario (cirujano, anestesiólogo, enfermera, perfusionista e intensivista). Los cambios hemodinámicos, la fuga de los fármacos a través de vasos colaterales, su toxicidad local y sistémica, así como las potenciales complicaciones, requieren de la monitorización continua e invasiva durante el procedimiento y de una estrecha vigilancia posquirúrgica. El propósito de este artículo de revisión fue analizar las pautas para el abordaje perioperatorio del paciente oncológico que se somete a este procedimiento. ([creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/](http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/))

**Abstract** Isolated limb perfusion (ILP) and hyperthermic ILP (HILP) are therapeutic options for patients with unresectable malignancies in the extremities (e.g. primarily melanoma and soft tissue tumors), they induce a high rate of tumor response; associates with high limb salvage rates and represents an effective alternative to amputation. These are challenging procedures with a high technical difficulty that require the efforts of a multidisciplinary team (surgeon, anesthesiologist, nurse, perfusionist and intensivists). Hemodynamic changes, drug leakage through collateral vessels, local and systemic toxicity, and potential complications require continuous and invasive monitoring during the procedure and rigorous post-surgical monitoring. The purpose of this review article was to update the strategies for the perioperative care of cancer patients undergoing this procedure.

\*E-mails para correspondencia: [cuellarluis@hotmail.com](mailto:cuellarluis@hotmail.com), [lcuellar@incan.edu.mx](mailto:lcuellar@incan.edu.mx) (L.F. Cuellar-Guzmán)

## INTRODUCCIÓN

La perfusión aislada fue descrita en 1957 por Ryan, et al.<sup>1</sup>, en modelos experimentales, con el propósito de mantener una concentración elevada de agentes quimioterápicos dentro de los límites de un tumor y disminuir el riesgo de su toxicidad sistémica mediante la cateterización arterial y venosa de una región y su conexión a un equipo de circulación extracorpórea<sup>2</sup>. Al año siguiente, los primeros resultados clínicos de la aplicación de la PAE fueron presentados en 1958 por Creech, et al.<sup>3</sup>, y posteriormente el mismo grupo<sup>4</sup> reportó los resultados del primer estudio en fase II. En 1969, Stehlin<sup>5</sup> propuso el uso de la hipertermia (PHAE) como estrategia adicional para potenciar el efecto citotóxico, mejorar la respuesta antitumoral y evitar la vasoconstricción de los lechos en la dermis y subdermis.

Desde entonces, se ha utilizado exitosamente en el tratamiento de las neoplasias de localización en las extremidades, como los sarcomas de tejidos blandos y el melanoma<sup>6-11</sup>, aunque también se ha descrito en tumores de otra localización como el hígado, el estómago y colon, la pelvis, la región maxilofacial, y la cabeza y cuello<sup>12-16</sup>. En la actualidad, no sólo se perfunden agentes quimioterápicos (v. gr., melfalán<sup>17</sup>), sino también inmunoterápicos (v. gr., factor de necrosis tumoral  $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ]<sup>18,19</sup>).

El procedimiento logra el salvamento de la extremidad en el 74-87% de los pacientes y hasta en un 71% de aquéllos que de otra forma habrían sido tratados con amputación, resección y radioterapia<sup>2</sup>. La remisión completa del tumor se ha reportado entre el 17 y 75%, y la remisión parcial, entre el 25 y 64% según el tumor y la modalidad de perfusión aislada aplicada<sup>20-25</sup>.

La PAE y la PHAE son técnicas quirúrgicas complejas que requieren de una colaboración estrecha entre el cirujano oncológico, el anestesiólogo, el perfusionista y la enfermera<sup>26</sup>. En esta revisión se resume la evidencia actual sobre el manejo perioperatorio de los pacientes que se someten a este procedimiento.

## PROCEDIMIENTO

El procedimiento quirúrgico se efectúa bajo anestesia general y con monitorización invasiva mediante catéter venoso central y línea arterial. El aislamiento de la circulación sanguínea de la extremidad con respecto a la circulación sistémica se efectúa posterior a la disección del trayecto (4-5 cm) de sus vasos principales (arteria y vena), pinzamiento, cateterización, ligadura de sus colaterales y, finalmente, la aplicación de un torniquete neumático (presión a 250 mmHg) para ocluir los vasos capilares musculares y cutáneos<sup>1,2,9,27,28</sup>.

La cateterización de la arteria y vena permite la conexión de un circuito de circulación y oxigenación extracorpórea (bomba de perfusión, oxigenador e intercambiador de calor) (Fig. 1). El primado se efectúa con 700-1,000 ml de una solución balanceada de electrolitos, un concentrado eritrocitario y heparina. Se asigna la temperatura en que se perfundirá la extremidad (PAE o PHAE) con normotermia (37-38 °C), hipertermia leve (39-40 °C), hipertermia verdadera limítrofe (40-41 °C) o hipertermia verdadera (41-43 °C)<sup>2</sup>. Se recomienda mantener la extremidad por debajo de los 41.5 °C, pues

una temperatura superior a esta cifra se asocia a una mayor toxicidad regional<sup>29,30</sup>. De igual manera regula el flujo, recomendándose tasas de 400-500 ml/min y de 150-300 ml/min para la extremidad inferior y superior, respectivamente, ya que un flujo superior aumenta la posibilidad de fuga de la circulación local y el desarrollo de efectos sistémicos<sup>31,32</sup>.

A continuación, se administran los fármacos (Tabla 1) y la perfusión se mantiene durante 60-90 min. Las dosis de los fármacos se calculan con relación al volumen de la extremidad, y para determinarlo puede utilizarse el método de desplazamiento, en el que la extremidad se sumerge en un cilindro calibrado lleno de agua y se determina el volumen de líquido que fue desplazado, o bien realizando el cálculo con base en una modificación de la fórmula del volumen de un cilindro mediante la medición de la longitud de la extremidad y de su circunferencia en múltiples puntos.

El desarrollo de técnicas de quimiofiltración ha permitido que el paso de sangre venosa a través de un filtro remueva el exceso de fármacos y evite efectos tóxicos locales y la posibilidad de efectos sistémicos en regiones anatómicas que son difíciles de aislar en su totalidad<sup>9,33</sup>.

Aun así, la detección de fugas hacia la circulación sistémica es primordial, y para ello se utiliza albúmina marcada con yodo 131 o eritrocitos marcados con tecnecio 99 y una gamma sonda o gamma cámara en la región precordial. Con este método se pueden detectar pérdidas inferiores a 1%<sup>34,35</sup>; en el caso de fugas > 5%, se recomienda suspender el procedimiento debido al riesgo de toxicidad sistémica<sup>17</sup>.

Una vez administrados los fármacos, la perfusión se concluye realizando un lavado con solución salina y dextrán (Haemacel®) o solución salina y concentrado eritrocitario; se interrumpe el circuito, se desconecta la bomba de perfusión, se desinfla el torniquete y se remueven las cánulas. Posteriormente se reparan los vasos sanguíneos para restablecer el flujo sanguíneo hacia la extremidad<sup>32</sup>.

Se ha sugerido la realización de una fasciotomía cerrada profiláctica del compartimento anterior de la pierna o de los compartimentos dorsal y ventral del antebrazo para prevenir el desarrollo de síndrome compartimental; sin embargo, dado que la incidencia de esta complicación es inferior a 5%<sup>36-39</sup>, el procedimiento puede realizarse si la evolución clínica postoperatoria lo amerita o si se reporta un incremento en la presión intracompartimental medida directamente a través de un monitor<sup>40</sup>.

## VOLEMIA

Los cambios en la volemia deben monitorizarse de forma invasiva y con un enfoque proactivo y con respuesta inmediata por parte del anestesiólogo. Las pérdidas pueden estimarse a través del volumen que se requiere para mantener la presión arterial media. En la literatura médica se reporta un rango muy amplio tanto de pérdidas sanguíneas (hasta 3 l) como de líquidos intravenosos utilizados en la reposición (hasta 13 l)<sup>26</sup>, motivo por el cual es recomendable la colocación de uno o dos catéteres venosos periféricos de gran calibre (14 o 16 G), así como tener disponibles entre tres y cinco concentrados eritrocitarios para cada paciente.

La elección entre el uso de solución coloide y cristaloides durante el manejo de líquidos intraoperatorios de la PAE y la PHAE es, como en otros campos de la anestesia, parte del

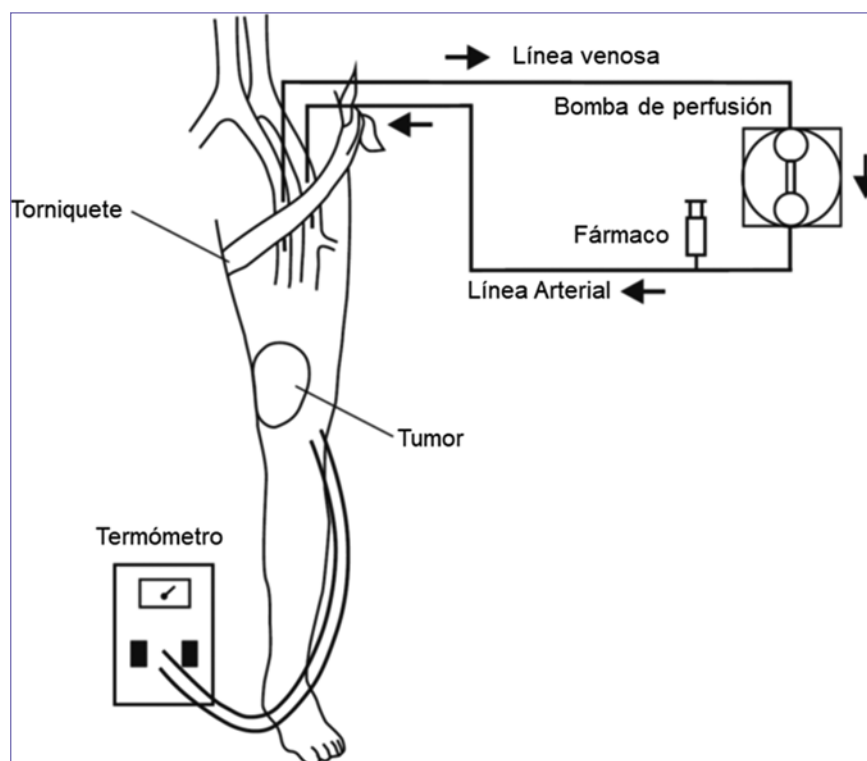


Figura 1. Circuito de perfusión aislada (adaptado de Verhoef, et al.<sup>53</sup>).

Tabla 1. Dosis de fármacos utilizadas en la PAE y la PHAE

Fármaco	Dosis
Melfalán	Extremidad inferior: 10 mg/l Extremidad superior: 13 mg/l
Doxorubicina	10-18 mg/l
Soxorubicina	8.5 mg/l
Cisplatino	20 mg/l
Actinomicina D	50-100 µg/l (usualmente 75 µg/l)
TNF-α	Extremidad superior: 1-3 mg Extremidad inferior: 1-4 mg
Interferón γ	0.2 mg

debate científico<sup>41,42</sup>. Puede considerarse el uso de coloides como el hidroxietil almidón isooncótico al 6% u otras soluciones, que se relacionan a un menor tiempo y a un menor volumen administrado, para lograr la estabilización hemodinámica. A diferencia de los datos previos, estudios más recientes han demostrado que no se asocian a incremento en la mortalidad ni en el deterioro de la función renal<sup>43,44</sup>.

## ANESTESIA

La PAE y la PHAE implican una cirugía mayor, por lo que se realizan bajo anestesia general e intubación orotraqueal. Debido a la necesidad de heparinización sistémica, no se recomiendan la anestesia regional y epidural<sup>32</sup>. Se realiza la premedicación con midazolam (1-2 mg) para, posteriormente, realizar la inducción con propofol (1-2 mg/kg), fentanilo (0.5-1 µg/kg) y rocuronio (0.6 mg/kg) para el bloqueo neuromuscular<sup>26</sup>. Otros

autores reportan el uso de tiopental y óxido nítrico<sup>45</sup>. Después de la intubación, la anestesia se mantiene con isoflurano, desflurano o sevoflurano con (fracción inspirada de oxígeno) FIO<sub>2</sub> entre 0.5 y 1.0. Se administran dosis subsecuentes de fentanilo y/o de bloqueante neuromuscular. Al terminar el procedimiento se suspende la administración de gas y, después de la reversión del bloqueo neuromuscular, se procede a la extubación del paciente.

## CAMBIOS HEMODINÁMICOS

La monitorización hemodinámica incluye la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica y diastólica, la presión arterial media, la presión venosa central, el gasto urinario, la temperatura, la pérdida sanguínea estimada, y el volumen de productos sanguíneos transfundidos y de líquidos administrados. Durante la PAE y la PHAE se observan importantes cambios hemodinámicos. Diversos autores han reportado una disminución de la presión arterial media, así como de índice de choque (frecuencia cardíaca/presión arterial sistólica), en diversos momentos del procedimiento<sup>26</sup>.

Estos cambios pueden deberse al aislamiento de la extremidad en el circuito de perfusión, a las fugas de volumen de circuito de perfusión a la circulación sistémica y viceversa, a las pérdidas sanguíneas, a la reserva cardíaca del paciente y su estado cardiovascular previo, a los fenómenos de isquemia-reperusión e incluso al efecto farmacológico de algunos agentes como el TNF-α.

Los efectos secundarios del TNF-α son generalmente dosis-dependientes y comparables a las alteraciones sistémicas y hemodinámicas del choque séptico (v.gr., taquicardia, hipotensión, disminución de la resistencia vascular periférica,

incremento del índice cardíaco, coagulopatía, trombocitopenia, daño hepatocelular e incluso falla orgánica múltiple<sup>32,46</sup>. Además de la monitorización, se recomienda la reposición de líquidos, la transfusión de hemocomponentes y, en caso necesario, la administración de aminas vasoactivas.

## COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Las complicaciones de la PAE y la PHAE se agrupan en locales y sistémicas. Las primeras fueron clasificadas por Wieberdink, et al. en 1982 en una escala de cinco grados, la cual se utiliza de forma estandarizada desde entonces (Tabla 2)<sup>47</sup>. En la mayoría de los estudios se reporta un predominio de la toxicidad grado I (sin reacción) y grado II (eritema y edema leve), con una incidencia que oscila entre el 32 y el 100%, mientras que la toxicidad grado III ocurre en menor frecuencia (1 al 19%)<sup>36,37,48-53</sup>.

La toxicidad de alto grado que requiere manejo con fasciotomía para el síndrome compartimental (grado IV) o amputación para la pérdida tisular y necrosis (grado V) se ha reportado en el 1-2% de los pacientes<sup>37,54,55</sup>.

Después de la cirugía se recomienda la elevación de la extremidad intervenida, lo cual puede contribuir a reducir el edema y permite una mejor valoración de los compartimentos de la extremidad. Algunos autores reportan como práctica la monitorización diaria de los niveles de creatinina cinasa sérica para determinar tempranamente la presencia de toxicidad muscular. La elevación significativa (> 1,000 mg/l) de esta enzima puede indicar la administración profiláctica de esteroides sistémicos<sup>40</sup>.

El diagnóstico de síndrome compartimental es primordialmente clínico y requiere el manejo inmediato con fasciotomía; sin embargo, el seguimiento postoperatorio puede apoyarse de la medición de la presión intracompartimental<sup>40,56</sup>. Se recomienda realizar la monitorización por al menos 24 h o hasta que se observe una disminución consistente de la presión y un incremento del diferencial de presión<sup>57</sup>.

El dolor y la incomodidad local se presentan en un 25-40% de los pacientes, pero, al igual que otras complicaciones locales, suele resolverse en unas 2-3 semanas<sup>32,58</sup>.

La neurotoxicidad puede manifestarse por dolor lancinante y parestesias, cuyo inicio es 2-3 semanas después del procedimiento, y se reporta también en un 25-40% de los pacientes; suele resolverse en algunos meses. La neuropatía de larga evolución es mucho más rara (1-4%)<sup>32,58</sup>.

Las complicaciones vasculares se presentan en menor frecuencia. La incidencia de trombosis en el sitio de la arteriotomía se ha reportado en un 2.5%, mientras que la trombosis venosa profunda ronda cerca del 10% a pesar de la heparinización durante el procedimiento. En esta última intervienen el efecto trombogénico del tumor, los fármacos citotóxicos, el trauma quirúrgico, el edema y la disminución de la movilidad<sup>32,58</sup>.

Las complicaciones sistémicas se relacionan principalmente con los efectos de los fármacos que llegan a fugarse desde el circuito de perfusión durante el procedimiento. Aun en condiciones de aislamiento perfecto de la extremidad y del lavado adecuado de los fármacos antes de finalizar el procedimiento, ciertas cantidades de éstos pueden permanecer en los tejidos de la extremidad perfundida o bien en el compartimento intravascular, y de ahí redistribuirse al

**Tabla 2.** Clasificación de Wieberdink de la toxicidad regional posterior a la PAE<sup>47</sup>

Grado	Descripción
Grado I	Sin evidencia subjetiva u objetiva de reacción
Grado II	Edema y/o eritema leves
Grado III	Edema y/o eritema considerables con leve formación de ampulas, alteración leve de la movilidad
Grado IV	Epidermólisis extensa y/o daño evidente a tejidos profundos que causa incapacidad funcional definida, síndrome compartimental manifiesto o inminente
Grado V	Reacción que puede ameritar amputación

reestablecerse la circulación sistémica. En consecuencia, la vigilancia transoperatoria y postoperatoria son en extremo relevantes.

El melfalán y otros fármacos citostáticos pueden producir reacciones alérgicas, paro cardiorrespiratorio, neutropenia y otras alteraciones del sistema hematopoyético<sup>26</sup>. Las náuseas y los vómitos se presentan en las primeras 24 h después del procedimiento y son fáciles de manejar. Un estudio de grado III en la escala de la Organización Mundial de la Salud<sup>59,60</sup>.

El TNF- $\alpha$  puede conducir a un síndrome de respuesta inflamatoria (símil choque séptico) que se acompaña de fiebre, incremento del gasto cardíaco, caída de la resistencia vascular sistémica y la necesidad de resucitación con líquidos e inotrópicos, y cuya intensidad es dependiente de la dosis y de la intensidad de la fuga a la circulación sistémica, con una duración que llega a ser de hasta 24 h después de la perfusión<sup>2,23,39,61</sup>. En un estudio donde se midió la concentración sistémica de este agente se encontró que los niveles más altos se relacionaron con el desarrollo de falla orgánica múltiple<sup>62</sup>.

## CONCLUSIONES

La PAE y la PHAE son procedimientos seguros que inducen una elevada tasa de respuesta tumoral y logran una elevada tasa de salvamento de la extremidad, por lo que estas técnicas representan alternativas a la amputación cuando es necesario el control local de la enfermedad. Aunque su primera descripción ocurrió a mediados del siglo pasado, estas técnicas se han mejorado con la adición de nuevos fármacos durante la perfusión como el TNF- $\alpha$ , el interferón y e incluso la terapia génica. Sin embargo, la elevada dificultad técnica, los cambios hemodinámicos y las posibles complicaciones requieren de la intervención multidisciplinaria del cirujano, el anestesiólogo, el técnico perfusionista, la enfermera y el intensivista.

## DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno en este manuscrito.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ryan RF, Kremenz ET, Creech O, Winblad JN, Chamblee W, Chee H. Selected perfusion of isolated viscera with chemotherapeutic agents using an extracorporeal circuit. *Surg Forum*. 1957;8:158-61.
2. Eggermont AMM, de Wilt JHW, ten Hagen TLM. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol*. 2003;4(7):429-37.
3. Creech O, Kremenz ET, Ryan RF, Winblad JN. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann Surg*. 1958;148(4):616-32.
4. Kremenz ET, Creech O, Ryan RF, Reemtsma K. An appraisal of cancer chemotherapy by regional perfusion. *Ann Surg*. 1962;156:417-28.
5. Stehlin JS. Hyperthermic perfusion with chemotherapy for cancers of the extremities. *Surg Gynecol Obstet*. 1969;129(2):305-8.
6. Tonak J, Hohenberger W, Göhl J. [Hyperthermic isolation perfusion of the extremities in malignant melanomas and soft tissue sarcomas]. *Chirurg*. 1984;55(8):499-504.
7. Stehlin JS, Giovannella BC, Gutiérrez AE, de Ipolyi PD, Greeff PJ. 15 years' experience with hyperthermic perfusion for treatment of soft tissue sarcoma and malignant melanoma of the extremities. *Front Radiat Ther Oncol*. 1984;18:177-82.
8. Kremenz ET, Sutherland CM, Muchmore JH. Isolated hyperthermia chemotherapy perfusion for limb melanoma. *Surg Clin North Am*. 1996;76(6):1313-30.
9. Kremenz ET, Carter RD, Sutherland CM, Muchmore JH, Ryan RF, Creech Jr. O. Regional chemotherapy for melanoma. A 35-year experience. *Ann Surg*. 1994;220(4):520-5.
10. Luce JK. Chemotherapy of malignant melanoma. *Cancer*. 1972;30(6):1604-15.
11. Schraffordt Koops H, Oldhoff J, van der Ploeg E, Vermey A, Eibergen R. Isolated regional perfusion in the treatment of malignant melanomas of the extremities. *Arch Chir Neerl*. 1975;27(4):237-43.
12. Ausman RK, Aust JB. Isolated perfusion of the liver with HN2. *Surg Forum*. 1960;10:77-9.
13. Aigner K, Walther H, Tonn J, et al. First experimental and clinical results of isolated liver perfusion with cytotoxics in metastases from colorectal primary. *Recent Results Cancer Res*. 1983;86:99-102.
14. Etala E, Sofia V, Romero LM. Chemotherapy by perfusion for cancer of the stomach and colon. *Prensa Med Argent*. 1963;50:1177-9.
15. Panzoni E. The chemotherapy of maxillo-facial tumours by means of regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Panminerva Med*. 1964;6:49-57.
16. Aust JB, Ausman RK. Isolated perfusion for head and neck tumors. *Am J Surg*. 1962;104:697-8.
17. Lejeune FJ, Deloef T, Ewalenko P, et al. Objective regression of unexcised melanoma in-transit metastases after hyperthermic isolation perfusion of the limbs with melphalan. *Recent Results Cancer Res*. 1983;86:268-76.
18. Lienard D, Ewalenko P, Delmotte JJ, Renard N, Lejeune FJ. High-dose recombinant tumor necrosis factor alpha in combination with interferon gamma and melphalan in isolation perfusion of the limbs for melanoma and sarcoma. *J Clin Oncol*. 1992;10(1):52-60.
19. Hill S, Thomas JM. Low-dose tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and melphalan in hyperthermic isolated limb perfusion. Results from a pilot study performed in the United Kingdom. *Melanoma Res*. 1994;4 Suppl 1:31-4.
20. Thompson JF, Hunt JA, Shannon KF, Kam PC. Frequency and duration of remission after isolated limb perfusion for melanoma. *Arch Surg*. 1997;132(8):903-7.
21. Thompson JF, Kam PCA, Waugh RC, Harman CR. Isolated limb infusion with cytotoxic agents: A simple alternative to isolated limb perfusion. *Semin Surg Oncol*. 1998;14(3):238-47.
22. Rossi CR, Foletto M, Di Filippo F, et al. Soft tissue limb sarcomas: Italian clinical trials with hyperthermic antiblastic perfusion. *Cancer*. 1999;86(9):1742-9.
23. Lejeune FJ, Pujol N, Liénard D, et al. Limb salvage by neoadjuvant isolated perfusion with TNFalpha and melphalan for non-resectable soft tissue sarcoma of the extremities. *Eur J Surg Oncol*. 2000;26(7):669-78.
24. Lans TE, De Wilt JHW, Van Geel AN, Eggermont AMM. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable Stewart-Treves lymphangiosarcoma. *Ann Surg Oncol*. 2002;9(10):1004-9.
25. Van Etten B, van Geel AN, de Wilt JHW, Eggermont AMM. Fifty tumor necrosis factor-based isolated limb perfusions for limb salvage in patients older than 75 years with limb-threatening soft tissue sarcomas and other extremity tumors. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):32-7.
26. Ruschulte H, Shi S, Tseng WW, et al. Anesthesia management of patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with melphalan for melanoma treatment: an analysis of 17 cases. *BMC Anesthesiol*. 2013;13(1):15.
27. Tavares de la Paz A, Martínez Said H, Vaca Pérez E, Guerrero Ramos MA, Esparza Pérez H. Perfusion aislada de la extremidad en sarcomas irresecables de partes blandas: experiencia en el Bajío. *Gac Mex Oncol*. 2013;12(2):73-80.
28. Seinen JM, Hoekstra HJ. Isolated limb perfusion of soft tissue sarcomas: A comprehensive review of literature. *Cancer Treat Rev*. 2013;39(6):569-77.
29. Bryant P, Balderson G, Mead P, Egerton W. Hyperthermic isolated limb perfusion for malignant melanoma: response and survival. *World Surg*. 1995;19(3):363-8.
30. Kroon B, Klasse J, Ven Geel B. Application of hyperthermia in regional isolated perfusion for melanoma of the limbs. *Reg cancer Treat*. 1992;4(4):223-6.
31. Sorkin P, Abu-Abid S, Lev D, et al. Systemic leakage and side effects of tumor necrosis factor alpha administered via isolated limb perfusion can be manipulated by flow rate adjustment. *Arch Surg*. 1995;130(10):1079-84.
32. Klausner JM, Lev-Chelouche D, Meller I, Inbar M, Gutman M. Isolated Limb Perfusion in the Treatment of Advanced Soft-tissue Sarcomas. En: Malawer MM, Sugarbaker PH, editors. *Musculoskeletal Cancer Surgery: Treatment of Sarcomas and Allied Diseases*. 1.ª ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 2001. p. 75-84.
33. Dedrick R, Oldfield E, Collins J. Arterial drug infusion with extracorporeal removal. I. Theoretic basis with particular reference to the brain. *Cancer Treat Rep*. 1984;68(2):373-80.
34. Barker WC, Andrich MP, Alexander HR, Fraker DL. Continuous intraoperative external monitoring of perfusate leak using iodine-131 human serum albumin during isolated perfusion of the liver and limbs. *Eur Nucl Med*. 1995;22(11):1242-8.
35. Thom AK, Alexander HR, Andrich MP, Barker WC, Rosenberg SA, Fraker DL. Cytokine levels and systemic toxicity in patients undergoing isolated limb perfusion with high-dose tumor necrosis factor, interferon gamma, and melphalan. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):264-73.
36. Pace M, Gattai R, Matteini M, Macera Mascitelli E, Bechi P. Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermic treatments for cutaneous melanoma. The experience of the Tuscan Reference Centre. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27(1):67.
37. Vrouenraets BC, Eggermont AM, Hart AA, et al. Regional toxicity after isolated limb perfusion with melphalan and tumour necrosis factor-alpha versus toxicity after melphalan alone. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27(4):390-5.
38. Moller MG, Lewis JM, Dessureault S, Zager JS. Toxicities associated with hyperthermic isolated limb perfusion and isolated limb infusion in the treatment of melanoma and sarcoma. *Int J Hyperth*. 2008;24(3):275-89.
39. Noorda EM, Vrouenraets BC, Nieweg OE, van Geel BN, Eggermont AMM, Kroon BBR. Isolated limb perfusion for unresectable melanoma of the extremities. *Arch Surg*. 2004;139(11):1237-42.
40. Speicher PJ, Meriwether CH, Tyler DS. Regional Therapies for In-transit Disease. *Surg Oncol Clin N Am*. 2015;24(2):309-22.
41. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A Rational Approach to Perioperative Fluid Management. *Anesthesiology*. 2008;109(4):723-40.
42. Rodrigo Casanova MP, García Peña JM, Lomillos Rafols V, De Luis Cabezón N, Aguilera Celorrio L. [Perioperative fluid therapy]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010;57(9):575-85.
43. Jacob M, Rehm M, Orth V, et al. [Exact measurement of the volume effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (Voluven) during acute preoperative normovolemic hemodilution]. *Anaesthesist*. 2003;52(10):896-904.
44. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care*. 2012;16(3):R94.
45. Tominaga R, Kohno H, Mayumi H, et al. Current Techniques of Hyperthermic Isolated Limb Perfusion for Malignant Melanoma. *Surg Today*. 2000;30(4):339-42.
46. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Fiers W, Cotran RS, Gimbrone MA. Recombinant tumor necrosis factor induces procoagulant activity in cultured human vascular endothelium: characterization and comparison with the actions of interleukin 1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(12):4533-7.

47. Wieberdink J, Benckhuysen C, Braat RP, van Slooten EA, Olthuis GA. Dosimetry in isolation perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18(10):905-10.
48. Bonvalot S, Laplanche A, Lejeune F, et al. Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF-alpha be better? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2005;16(7):1061-8.
49. Hayes AJ, Neuhaus SJ, Clark MA, Thomas JM. Isolated limb perfusion with melphalan and tumor necrosis factor alpha for advanced melanoma and soft-tissue sarcoma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(1):230-8.
50. Cherix S, Speiser M, Matter M, et al. Isolated limb perfusion with tumor necrosis factor and melphalan for non-resectable soft tissue sarcomas: Long-term results on efficacy and limb salvage in a selected group of patients. *J Surg Oncol.* 2008;98(3):148-55.
51. Lasithiotakis K, Economou G, Gogas H, et al. Hyperthermic isolated limb perfusion for recurrent melanomas and soft tissue sarcomas: Feasibility and reproducibility in a multi-institutional Hellenic collaborative study. *Oncol Rep.* 2010;23(4):1077-83.
52. Wray CJ, Benjamin RS, Hunt KK, Cormier JN, Ross MI, Feig BW. Isolated limb perfusion for unresectable extremity sarcoma. *Cancer.* 2011;117(14):3235-41.
53. Deroose JP, Eggermont AMM, van Geel AN, et al. Long-term results of tumor necrosis factor alpha- and melphalan-based isolated limb perfusion in locally advanced extremity soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol.* 2011;29(30):4036-44.
54. Beasley GM, Caudle A, Petersen RP, et al. A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US. *J Am Coll Surg.* 2009;208(5):706-15-7.
55. Kettelhack C, Hohenberger P, Schulze G, Kilpert B, Schlag PM. Induction of systemic serum procalcitonin and cardiocirculatory reactions after isolated limb perfusion with recombinant human tumor necrosis factor-alpha and melphalan. *Crit Care Med.* 2000;28(4):1040-6.
56. Halanski MA, Morris MR, Lee Harper B, Doro C. Intracompartmental Pressure Monitoring Using a Handheld Pressure Monitoring System. *JBJS Essent Surg Tech.* 2015;5(1).
57. Duckworth AD, McQueen MM. Continuous Intracompartmental Pressure Monitoring for Acute Compartment Syndrome. *JBJS Essent Surg Tech.* 2013;3(3).
58. Klaase J, Kroon B, van Slooten G. Relation between calculated melphalan peak concentrations and toxicity in regional isolated perfusion for melanoma. *Reg cancer Treat.* 1992;4:309-12.
59. World Health Organization. WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World Health Organization; 1979. p. 45.
60. Kroon HM, Moncrieff M, Kam PCA, Thompson JF. Factors Predictive of Acute Regional Toxicity After Isolated Limb Infusion with Melphalan and Actinomycin D in Melanoma Patients. *Ann Surg Oncol.* 2009;16(5):1184-92.
61. Hoekstra HJ, van Ginkel RJ. Hyperthermic isolated limb perfusion in the management of extremity sarcoma. *Curr Opin Oncol.* 2003;15(4):300-3.
62. Zwaveling JH, Maring JK, Clarke FL, et al. High plasma tumor necrosis factor (TNF)-alpha concentrations and a sepsis-like syndrome in patients undergoing hyperthermic isolated limb perfusion with recombinant TNF-alpha, interferon-gamma, and melphalan. *Crit Care Med.* 1996;24(5):765-70.