

Consideraciones anestésicas para citorreducción y perfusión intraoperatoria intraperitoneal de quimioterapia hipertérmica

Dr. Alejandro Mayoral-Silva,* Dra. Hilda del Carmen Ascencio-Ibarra**

* Jefe de Anestesiología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

** Anestesióloga. Pediatra adscrita al Hospital Pediátrico Shriner's.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Alejandro Mayoral-Silva
Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.
Aldama s/n, paraje "El Tule", San Bartolo Coyotepec,
Oaxaca, México.
E-mail: drmayoralanestesia@hotmail.com

Recibido para publicación: 08-03-10.

Aceptado para publicación: 11-11-10.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en
<http://www.medigraphic.com/rma>

RESUMEN

La carcinomatosis peritoneal se caracteriza por la presencia de numerosos nódulos de diversos tamaños en la superficie del peritoneo. Es consecuencia de la progresión locoregional de tumores malignos gastrointestinales (colorrectal, apendicular y gástrico); o bien ginecológicos o algunos tumores primarios. Se ha demostrado que con la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia intraoperatoria la sobrevivencia de los pacientes que tienen carcinomatosis se prolonga, a diferencia de los que sólo reciben quimioterapia intravenosa. Sin embargo, este procedimiento no es inocuo y pueden presentarse varias complicaciones, tanto quirúrgicas, como por el uso de agentes quimioterapéuticos y alteraciones fisiológicas, por lo que es muy importante conocer en el acto anestésico todo el panorama perioperatorio. El Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca es sitio de referencia del sureste para este tratamiento quirúrgico, contando con el apoyo del Dr. Jesús Esquivel y el Dr. Paul Sugar Baker, líderes mundiales de dicho procedimiento.

Palabras clave: Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia, carcinomatosis peritoneal, complicaciones anestésicas y quirúrgicas.

SUMMARY

Peritoneal carcinomatosis was characterized by numerous nodules of various sizes on the surface of the peritoneum. Consequential locoregional progression of gastrointestinal cancers (colorectal, appendiceal and gastric) or gynecological or some primary tumors. It has been shown that intraperitoneal chemotherapy with intraoperative hyperthermia survival of patients with prolonged carcinomatosis, unlike intravenous chemotherapy only. However, this procedure is not innocuous and may present several complications, both surgical, and by the use of chemotherapeutic agents and physiological changes that are very important to know the whole picture anesthetic perioperatively. The Highly Specialized Regional Hospital of Oaxaca is southeast reference site for this surgical treatment, with the support of Dr. Jesus Esquivel and Dr. Paul Sugar Baker, world leaders that process.

Key words: Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, peritoneal carcinomatosis, anesthetic and surgical complications.

CARCINOMATOSIS PERITONEAL Y SU TRATAMIENTO

La carcinomatosis peritoneal se caracteriza por la presencia de numerosos nódulos de diversos tamaños en la superficie del peritoneo. Es consecuencia de la progresión locorregional de tumores malignos gastrointestinales (colorrectal, apendicular y gástrico), o bien, de tumores ginecológicos. La carcinomatosis peritoneal puede corresponder también a un tumor primario (siendo mesotelioma peritoneal maligno el más común) o a una recidiva después de una resección curativa previa. El desarrollo de la carcinomatosis peritoneal involucra un proceso en el que las células tumorales libres intraperitoneales invaden el espacio subperitoneal a través de orificios (o estomas) linfáticos⁽¹⁾. (Figura 1). Dichos orificios tienen una distribución especial y se localizan predominantemente en la superficie del diafragma, el mesenterio del intestino delgado, el epiplón mayor y los apéndices epiploicos del intestino grueso y el peritoneo pélvico⁽²⁾. Éstas son las zonas más afectadas por la carcinomatosis. Solamente en casos avanzados se encuentran afectados otros sitios pobres en orificios linfáticos, tales como las superficies del hígado, bazo y la serosa del intestino delgado⁽¹⁾.

La carcinomatosis peritoneal se asocia a un pronóstico muy pobre, con una sobrevida promedio menor a 6 meses cuando es de origen no ginecológico⁽³⁾, o bien, de 12 a 23 meses para el cáncer de ovario. El tratamiento clásico contra la carcinomatosis peritoneal es la quimioterapia sistémica paliativa. Anteriormente, la cirugía se realizaba para la prevención o tratamiento de complicaciones relacionadas con el tumor, tales como obstrucción intestinal o sangrado. La cirugía de citorreducción (CC) puede ser completa o no, y ésta se puede calificar de acuerdo a una escala CCR (Cirugía Citorreductora), en 4 categorías, que van desde la

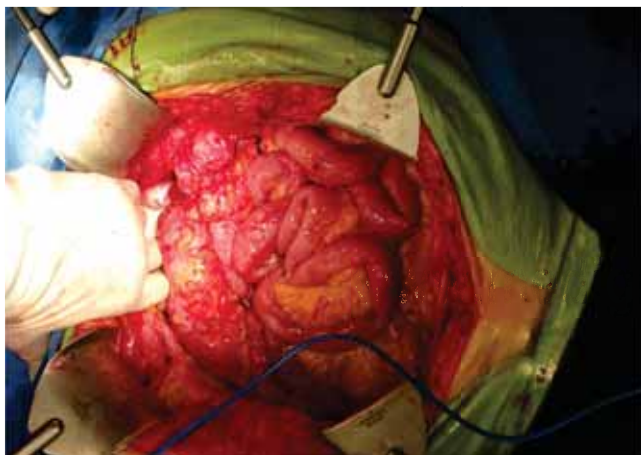


Figura 1. Cavity abdominal con carcinomatosis.

ausencia total de tumor residual visible (CCR-0) hasta tumor residual > 2.5 cm (CCR-3)⁽⁴⁾. Los principales factores pronósticos para la sobrevivencia a largo plazo en pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de origen gastrointestinal sometidos a cirugía de citorreducción son el grado de la citorreducción y la extensión preoperatoria de la diseminación abdominal de la enfermedad^(2,5,6). Por otro lado, incluso en la cirugía de citorreducción grado 0 siempre quedarán células malignas libres y micrometástasis. Si bien éstas constituyen potenciales sitios de recidiva, también son más susceptibles al efecto citotóxico de los agentes quimioterapéuticos.

En la década de 1950, surgió la aplicación de quimioterapia regional, bajo el razonamiento de que la carcinomatosis peritoneal es fruto de una implantación regional y no sistémica; se describió, en esa época, la primera aplicación intraperitoneal de quimioterapia. Finalmente, en 1958 se reportó la primera aplicación de un agente quimioterápico en el peritoneo durante un procedimiento quirúrgico⁽⁷⁾. La vía de administración intraperitoneal produce una concentración regional preferencial, la cual reduce los efectos sistémicos de los agentes utilizados. Se ha encontrado que a una profundidad mayor a 3-5 mm, la concentración del fármaco disminuye rápidamente⁽⁸⁾. Dicha concentración regional preferencial se ha descrito con muchos agentes: gemcitabina, doxorubicina, melfalán, mitomicina C, cisplatino, mitoxantrona, oxaliplatino, etopósido, irinotecán, paclitaxel, docetaxel, 5-fluoracilo, floxuridina y carboplatino⁽⁹⁾. Los agentes elegidos comúnmente son cisplatino para el mesotelioma peritoneal; la mitomicina C en el pseudomixoma peritoneal; mitomicina C y oxaliplatino para la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal; la mitomicina C para la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico, y el cisplatino para la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario⁽¹⁰⁾. Recientemente también se ha utilizado el irinotecán con buenos resultados.

Hace más de un siglo surgieron reportes anecdóticos en los cuales los pacientes con cáncer que se recuperaban de infecciones pirogénicas severas lograban remisiones permanentes o prolongadas⁽¹¹⁾. Posteriormente se descubrió que el calor tiene por sí mismo un efecto directo deletéreo sobre la reproducción de las células malignas. Existe evidencia de que, tanto las células en multiplicación como las que no lo están, son sensibles a la hipertermia; pero las primeras se destruyen más rápido⁽¹²⁾. La hipertermia tiene efectos citotóxicos directos como la desnaturalización de las proteínas, el aumento de la permeabilidad de las membranas celulares, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis⁽¹³⁾. Del mismo modo, mecanismos como el metabolismo oxidativo, la síntesis de macromoléculas y la reparación de ADN son afectados por ella⁽¹⁴⁾. Los cultivos celulares expuestos a hipertermia revelaron una relación exponencial entre el área bajo la curva de la relación temperatura-tiempo de exposición

a la hipertermia («dosis de calor») con la citotoxicidad de la misma⁽¹⁵⁾. El umbral de letalidad comienza a 41.5 °C; y el margen terapéutico es muy estrecho, ya que a más de 42 °C, los efectos secundarios sobrepasan los potenciales beneficios⁽¹¹⁾. También ha sido bien documentado el efecto sinérgico de la hipertermia y la quimioterapia⁽¹⁶⁾.

En 1980, Spratt et al. describieron la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal combinada con hipertermia sistémica⁽¹⁷⁾. La aplicación regional de solución hipertérmica de quimioterapia es la mejor tolerada, a pesar de la ganancia de calor a través de la gran superficie de la cavidad peritoneal (mayor a 2 m²)⁽¹⁸⁾. Por lo anterior, Paul H. Sugarbaker ideó una aplicación regional (intraperitoneal) de una solución quimioterapia caliente (hipertérmica) en el período perioperatorio de la cirugía de citorreducción, siendo el sistema Sugar Baker uno de los más utilizados a nivel mundial⁽¹⁹⁾ (Figura 2).

Morbimortalidad

La cirugía de citorreducción (CC) puede incluir: omentectomía parietal y visceral, omentectomía, resección(es) intestinal(es), gastrectomía, resección de la cápsula hepática y resección de órganos sólidos (esplenectomía, colecistectomía, pancreatometomía, histerectomía, ovariectomía y resección de la vejiga urinaria), así como la electrofulguración de nódulos tumorales localizados en la superficie peritoneal. (Figura 3). Son comunes las complicaciones asociadas con cualquier cirugía gastrointestinal, tales como dehiscencia o fuga a través de las anastomosis, formación de fístulas y/o abscesos, íleo y sepsis abdominal. La mortalidad de la CC + perfusión intraperitoneal intraoperatoria de quimioterapia hipertérmica

(PIQH) reportada para los tumores no ginecológicos es de 0-12%⁽²⁰⁾, y para los tumores de ovario es de 3-5%⁽²¹⁾. Las tasas reportadas de morbilidad van de 22 a 67.5% en el caso de los procedimientos por tumores no ginecológicos⁽²⁰⁾, y de 14% en el de los de ovario⁽²¹⁾. Las pérdidas sanguíneas reportadas en dichos procedimientos van de 0.2-30 litros⁽²⁰⁾.

En una revisión sistemática en la cual se incluyeron resultados de 24 instituciones internacionales de tercer nivel con equipos experimentados⁽¹⁰⁾, se encontraron los siguientes resultados: la duración de la PIQH fue de 30-120 min y la de la totalidad del procedimiento (CC + PIQH) fue de 4.9-10.5 horas. La temperatura en el líquido perfundido fue de 39-44 °C. La duración del tiempo de estancia fue de 1-5 días en la terapia intensiva (promedio de 3 días) y de 7-48 días para la estancia hospitalaria (promedio de 19 días). La tasa de mortalidad fue de 0.9-5.8% (promedio de 3.3%). La incidencia de toxicidad hematológica fue de 0-28% (promedio de 5.6%), la de insuficiencia renal aguda fue de 0-7% (promedio de 1.7%) y la de tromboembolia pulmonar fue de 0-9% (promedio de 1.9%). La tasa de morbilidad postoperatoria fue de 12-52%. La tasa de reoperación por complicaciones quirúrgicas fue de 0-23% (promedio de 11.2%). Las dosis empleadas fueron de 10-35 mg/m² para la mitomicina C, de 50-250 mg/m² para el cisplatino y de 12- 15 mg/m² para la doxorubicina. En otro estudio⁽²⁰⁾, el 44.6% de las muertes resultaron atribuibles a complicaciones infecciosas (incluyendo neumonía), y el resto a otras complicaciones pulmonares: el 10.7% a tromboembolia pulmonar y el 7.1% a síndrome de distrés respiratorio del adulto. La nefrotoxicidad se asocia principalmente con el uso de cisplatino, y la mielotoxicidad al de mitomicina C⁽²²⁾.

Se han descrito varios factores de riesgo para complicaciones postquirúrgicas, tales como el número de anastomosis

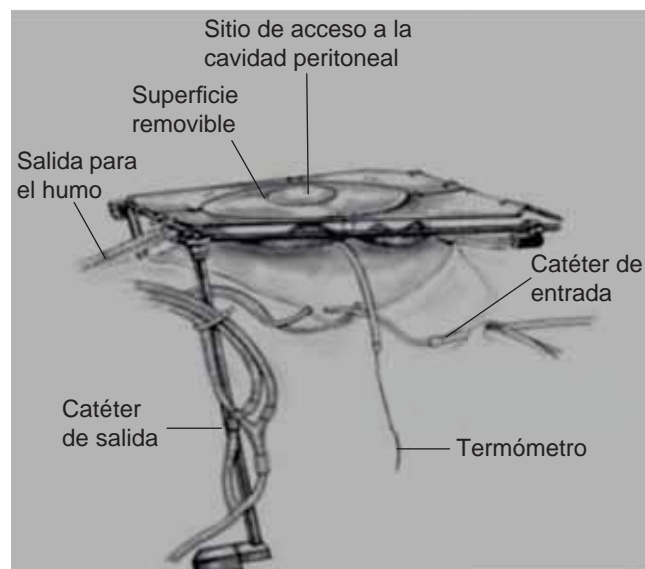


Figura 2. Sistema de infusión Sugar Baker.

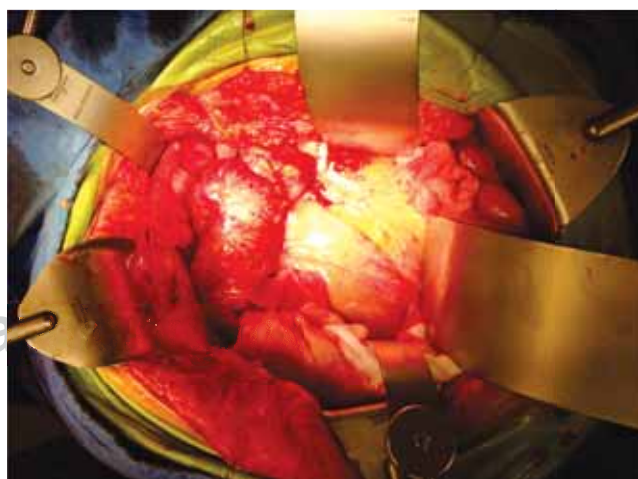


Figura 3. Cavidad abdominal expuesta previo a procedimientos quirúrgicos.

intestinales realizadas⁽⁶⁾, el antecedente de cirugía abdominal reciente⁽²³⁾ o, en el caso de pseudomixoma peritoneal, el grado histológico del tumor⁽²⁴⁾. En pacientes con mesotelioma peritoneal, se encontraron como factores de riesgo para complicaciones mayores postoperatorias: anastomosis colónica primaria y tiempo quirúrgico mayor a 7 horas⁽²⁵⁾. Se ha reportado un aumento en la hepatotoxicidad con la combinación de hipertermia, ciclofosfamida y halotano⁽²⁶⁾; lo anterior, se ha atribuido a la combinación de los efectos deletéreos de la reducción del flujo sanguíneo hepático por la hipertermia y la ventilación con presión positiva y la toxicidad farmacológica⁽¹¹⁾.

Las principales toxicidades descritas han sido hematólogicas y renales⁽²⁰⁾. La mielotoxicidad puede agravar la hemorragia postoperatoria (*exempli gratia e.g.*, es decir, por ejemplo, trombocitopenia asociada a oxaliplatino⁽²⁷⁾), o bien, causar o agravar la sepsis (neutropenia asociada a mitomicina C⁽²⁸⁾). La nefrotoxicidad por algunos agentes quimioterápicos (*e.g.* cisplatino) consiste en daño tubular, el cual se caracteriza por la excreción anormalmente alta de glucosa, electrolitos, bicarbonato y proteínas, seguido por poliuria y, en casos severos, falla renal persistente⁽²⁹⁾. El daño renal por cisplatino es acumulativo; sin embargo, las dosis únicas de cisplatino menores a 50 mg/m² generalmente producen un daño renal leve⁽²⁹⁾.

INDICACIONES Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Dado que una citorreducción completa es el principal factor pronóstico para la mejora de la sobrevida a largo plazo de los pacientes sometidos al procedimiento de CC + PIIQH, hace que una de las características para elegir a los candidatos para este procedimiento es que los estudios de imagen indiquen una probabilidad favorable de lograr una citorreducción completa⁽³⁰⁾. En general, la efectividad del procedimiento se limita a los casos en los que la extensión de la enfermedad maligna se limita al abdomen, por lo cual no se deben considerar como candidatos a pacientes con evidencia de metástasis distantes, a excepción de las metástasis hepáticas potencialmente resecables⁽³¹⁾. Los resultados también varían de acuerdo con el tumor primario generador de la carcinomatosis peritoneal, con los mejores resultados para el cáncer de colon, de apéndice, de ovario y los tumores peritoneales primarios⁽²⁰⁾. Los resultados no han sido tan alentadores en el cáncer de recto⁽³²⁾, cáncer hepatobiliar⁽³⁰⁾, de estómago (sobre todo al momento de encontrar células en anillo de sello)⁽²⁰⁾ o de páncreas⁽³⁰⁾. Este procedimiento ha sido abandonado para los casos de sarcomatosis peritoneal y tumores del estroma gastrointestinal⁽³⁰⁾.

En la evaluación preoperatoria es importante descartar cardiopatías (coronariopatías e insuficiencia cardíaca) y disfunción renal, sobre todo en pacientes que han recibido

previamente quimioterapia⁽³⁰⁾. También se ha sugerido realizar pruebas en la función respiratoria, ya que de ser necesario realizar omentectomías subdiafragmáticas habrá que resecar parte del diafragma⁽²²⁾. Del mismo modo, se sugiere la toma de una gasometría arterial para evaluar la capacidad de oxigenación pulmonar, pues es esperable un ligero deterioro de la misma durante y después del procedimiento⁽¹⁸⁾. Los hepatocitos son particularmente sensibles a los efectos citotóxicos de la hipertermia. Por lo anterior, se considera que el procedimiento puede ser muy riesgoso incluso en pacientes con cirrosis incipiente⁽³³⁾.

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA

Existen dos técnicas para la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal intraoperatoria: la técnica abierta (también llamada de coliseo) y la técnica cerrada. (Figura 4). Aunque previamente se empleaban drenaje pasivos, actualmente para la perfusión de la solución con el agente quimioterapéutico se usan dos infusores tipo rodillo: uno para la línea de entrada y otro para la línea de salida. La línea de entrada pasa por un intercambiador de calor para elevar la temperatura de la solución a infundir por arriba de los 45 °C. La línea de salida va a un reservorio. Se coloca un termómetro en la cavidad abdominal y se puede modificar la temperatura del líquido infundido con el fin de mantener la temperatura de la cavidad a 41-43 °C.

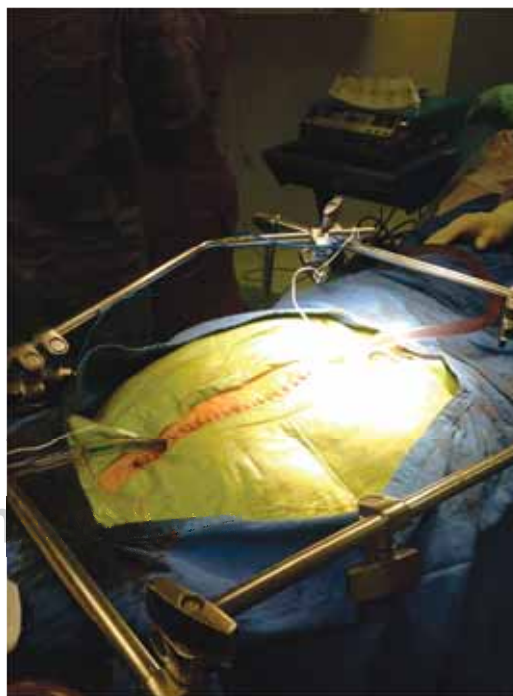


Figura 4. Técnica cerrada de perfusión intraperitoneal.

En la técnica abierta, se fija la pared abdominal suspendida a un separador automático, creando un espacio abierto en la cavidad abdominal. Anteriormente, en esta técnica, la movilización del líquido de quimioterapia intraperitoneal se realizaba de forma manual. Una variación de la técnica abierta utiliza un expansor de cavidad peritoneal (un cilindro de acrílico que contiene los catéteres de entrada y salida). Dichos aditamentos se han desarrollado para mejorar la distribución del líquido de quimioterapia intraperitoneal⁽³⁴⁾; sin embargo, no se ha demostrado que mejoren la efectividad del tratamiento. En la técnica cerrada, la pared abdominal es afrontada de modo que la perfusión se realiza en un sistema cerrado. Una modificación de esta técnica se realiza infundiendo el líquido de perfusión hacia la cavidad abdominal y permitiendo su distribución intraabdominal pasiva⁽³⁵⁾.

El procedimiento se realiza una vez que se ha concluido la CC óptima; aunque algunos cirujanos prefieren realizar las resecciones y/o anastomosis intestinales al concluir la administración de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal intraoperatoria.

El líquido perfundido varía mucho y se han descrito volúmenes de 2 L (técnica cerrada)⁽³⁶⁾ a 30 L (técnica abierta con expansor de cavidad peritoneal)⁽³⁵⁾ de diferentes tipos de soluciones: solución salina 0.9%^(18,37), solución peritoneal artificial⁽³⁵⁾ y líquido de diálisis peritoneal⁽³⁶⁾. La duración del tiempo de perfusión va de 30⁽³⁵⁾ a 120 minutos, mediante un sistema de perfusión⁽³⁸⁾ (Figura 5).



Figura 5. Máquina de perfusión para HIPEC.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE LA PIIQH

A finales de la década de 1960, se describió en Escocia la aplicación de la llamada hipertermia corporal total (HCT), ya sea sola (en sarcomas) o en combinación con quimioterapia (en tumores gastrointestinales)⁽³⁹⁾. En la HCT se elevaba la temperatura del paciente hasta 41-42.5 °C mediante medios físicos que generalmente consistían en radiadores, o bien, en colchones o sábanas llenos de agua caliente. En ambos casos, no se debía exceder una temperatura de 45 °C para evitar quemaduras cutáneas. La velocidad de la elevación de la temperatura se veía limitada por el pequeño gradiente generado y la escasa transferencia de calor a través de la piel y sólo alcanzaba alrededor de 3 °C/hora⁽¹¹⁾. De este modo, alcanzar la temperatura objetivo tomaba aproximadamente de 2 a 3 horas. La hipertermia se mantenía por más de una hora.

En el contexto de la HCT, se estudiaron los cambios fisiológicos asociados a la hipertermia exógena. En una serie de 13 pacientes sometidos a HCT bajo efectos de óxido nítrico-oxígeno y relajante muscular, se observó actividad convulsiva en el electroencefalograma durante la hipertermia o convulsiones en el período de recuperación en el 30.76% (n = 4)⁽⁴⁰⁾. En otra serie de 57 pacientes sometidos a HCT bajo efectos de infusiones continuas de tiopental (7 + 3 mg/kg/hora) y fentanyl, se observaron trazos electroencefalográficos parecidos a los encontrados durante la hipotermia: disminución generalizada de la amplitud y el voltaje⁽¹¹⁾. La hipertermia produce un incremento de hasta el 300% (promedio de 200%) en el volumen minuto a expensas tanto del volumen corriente como de la frecuencia respiratoria⁽¹¹⁾. Dicha respuesta hiperventilatoria va más allá de una reacción a la hipercarbia asociada con el aumento de la tasa metabólica propio de la hipertermia, y se cree que es despertada por receptores localizados en la médula espinal, piel, hipotálamo anterior y bulbos carotídeos⁽¹¹⁾. La alcalosis respiratoria generada se ha asociado con alteraciones electrolíticas, irritabilidad neuromuscular (manifestada como espasmos y/o tetania). Por debajo de los 39 °C, el aumento en el volumen minuto se encuentra en función del aumento del volumen corriente. A partir de dicha temperatura, el incremento en el volumen corriente alcanza una meseta y lo que aumenta es la frecuencia respiratoria⁽¹¹⁾. También se ha encontrado que la hipertermia aumenta la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la hipercarbia en voluntarios sanos con ventilación espontánea⁽⁴¹⁾. En pacientes con ventilación mecánica, se ha encontrado que el aumento del metabolismo propio de la hipertermia genera una mayor producción de dióxido de carbono, el cual se ve reflejado en el aumento de la presión parcial y los niveles espirados durante la fase de PIIQH si no se realizan cambios en los parámetros del ventilador. Dichos cambios son del orden de 10-15%^(36,37). Durante la PIIQH, el líquido infundido en la cavidad abdominal produce un aumento de la presión

en dicha cavidad con repercusión ventilatoria por desplazamiento cefálico del diafragma con un patrón restrictivo⁽¹⁸⁾. Se ha reportado que el incremento de las presiones de la vía aérea aumentan aproximadamente 20-40%^(33,37), así como una disminución transitoria del índice de oxigenación del orden de 15-20%⁽³⁵⁻³⁷⁾ y un aumento en el gradiente alvéolo-arterial de oxígeno de 140%⁽³⁷⁾, que persistió elevado en el orden del 100% en la Unidad de Terapia Intensiva⁽³⁷⁾; se ha sugerido la utilización de 10-13 cmH₂O de presión positiva al final de la espiración (PEEP por sus siglas en inglés), evitando que las presiones pico se eleven por encima de 30-35 cmH₂O para minimizar los efectos de la restricción temporal⁽³³⁾.

Por arriba de los 41 °C, los niveles circulantes de norepinefrina y epinefrina se incrementan en un 350 y 55%, respectivamente⁽⁴²⁾. La hipertermia produce una vasodilatación periférica importante, la cual lleva a una disminución en la presión arterial media en alrededor de 15%^(42,43) y las resistencias vasculares sistémicas. También la presión venosa central y la presión pulmonar en cuña se reducen aproximadamente 50%⁽⁴²⁾. Lo anterior genera un estado hiperdinámico caracterizado por la elevación de la frecuencia cardíaca en alrededor de 50%^(42,43) (hasta 160 latidos por minuto⁽¹¹⁾), el gasto cardíaco de 70 hasta 200%⁽⁴²⁻⁴⁴⁾ y el consumo de oxígeno aproximadamente 35%⁽⁴⁴⁾. En un estudio en 20 pacientes sometidos a HCT monitorizados con ecocardiografía transesofágica, se encontró un aumento en la contractilidad miocárdica, cambio de área fraccional y la fracción de eyección a medida que se acrecentaba la temperatura⁽⁴³⁾. La respuesta cardiovascular excede a las demandas metabólicas hasta 3 veces⁽⁴⁴⁾; lo cual se ilustra por el hecho de que a medida que aumenta la temperatura, la diferencia del contenido de oxígeno arterial y venoso aumenta⁽⁴⁴⁾. El aumento de la temperatura produce un gran aumento en las pérdidas insensibles a través de la respuesta hiperventilatoria en pacientes con ventilación espontánea, pero aun más importantes son las pérdidas a través del sudor. El sudor alcanza una velocidad pico de 10-12 mL/min (600-720 mL/hora) a una temperatura de 41 °C. Asimismo, la hipertermia parece tener un efecto directo depresor del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular que no llega por sí mismo a disminuir la producción de orina por debajo del volumen mínimo obligatorio⁽⁴⁴⁾ ni a producir una elevación en los azoados en el contexto de la HCT⁽⁴⁵⁾.

Los cambios cardiovasculares durante la PIIQH se ven influidos por la disminución del retorno venoso, causado por la presión que ejerce el líquido de perfusión en la cavidad abdominal, aumentando la presión intraabdominal⁽³⁵⁾. Lo anterior se refleja en una elevación transitoria del 25-30% en la presión venosa central, la presión arterial pulmonar media y presión pulmonar en cuña en el sistema cerrado^(36,37) y del 15% en el sistema abierto con expansor peritoneal⁽³⁵⁾. Dichas presiones de llenado no corresponden a los volúmenes telediastólicos y su incremento refleja la disminución de la

compliance atrial que produce la elevación del diafragma⁽³⁶⁾. Cuando la elevación de la temperatura no rebasa los 38 °C, se ha descrito la disminución de la presión arterial media en 5-15%^(33,36,46), de las resistencias vasculares sistémicas de 20-30%^(33,36) asociados con el aumento del gasto cardíaco en 5-10%^(33,36), de la frecuencia cardíaca en 15%^(33,36,46) y del consumo de oxígeno en 18%⁽³⁶⁾. Los cambios hemodinámicos se acentúan al rebasar los 39 °C, así se han registrado el descenso de la presión arterial media en 20%⁽³⁵⁾, de las resistencias vasculares sistémicas de 40%⁽³⁵⁾ asociados con el incremento del gasto cardíaco en 25%⁽³⁵⁾, de la frecuencia cardíaca en 20%⁽³⁵⁾ y del consumo de oxígeno en 56%⁽³⁵⁾, lo cual corresponde a un 30% más que en la HCT. La presión arterial media y el consumo de oxígeno volvieron a sus niveles basales a los 60 minutos de haber concluido la PIIQH; sin embargo, persistieron elevados tanto la frecuencia cardíaca como el gasto cardíaco⁽³⁵⁾.

CONSIDERACIONES ANESTÉSICAS

Se ha descrito que incluso condiciones cardíacas asintomáticas y consideradas benignas (como insuficiencia valvular leve) pueden limitar la tolerancia del paciente a los cambios cardiovasculares de la hipertermia⁽¹¹⁾. Por lo anterior, además de los estudios preoperatorios de rutina, es necesario un ecocardiograma y un estudio cardíaco con estrés (prueba de ejercicio óptima [máxima], ecocardiograma, gammagrama o resonancia magnética). Se ha demostrado *in vitro* un aumento en la sensibilidad de los tejidos a la hipertermia en condiciones de hipoxia⁽⁴⁷⁾. Sin embargo, no está claro si el efecto tumoricida de la hipertermia se ve afectado por las alteraciones de la presión arterial de oxígeno⁽¹¹⁾. Sin embargo, los grupos con experiencia en este tipo de procedimientos sugieren mantener la presión arterial de oxígeno (corregida para la temperatura) de 70-90 mmHg, manipulando la fracción inspirada de oxígeno⁽⁴⁴⁾. También se ha encontrado un mejor efecto citotóxico tumoral en condiciones de acidosis. Por lo anterior, se sugiere evitar la alcalosis respiratoria propia de la hipertermia y mantener la presión arterial de dióxido de carbono (corregida para la temperatura) entre 40-45 mmHg⁽⁴⁴⁾.

La temperatura nasal y timpánica refleja de manera adecuada la temperatura intracraneal⁽⁴⁴⁾; cuya monitorización es importante por los efectos electroencefalográficos de la hipertermia. Para suprimir los efectos convulsivos de la hipertermia, es recomendable la administración continua de algún agente hipnótico depresor de la actividad encefálica, ya sea intravenoso (*e.g.* tiopental o propofol) o inhalado (de preferencia evitar halotano y enflurano), sin que se haya demostrado algún beneficio de utilizar uno sobre otro. Se recomienda además el empleo de fármacos vasopresores en caso de no poder mantener una presión arterial media mayor a 60 mmHg (o mayor en pacientes previamente hipertensos)

a pesar de una presión venosa central de 10-12 mmHg⁽⁴⁵⁾. Resulta difícil mantener un gasto urinario adecuado durante el procedimiento de CC + PIIQH debido a las pérdidas fisiológicas antes mencionadas, el efecto renal de la hipertermia aunado a las pérdidas sanguíneas, el drenaje de ascitis, las pérdidas por evaporación a través de la herida quirúrgica y las pérdidas al tercer espacio⁽⁴⁶⁾. En una serie de 78 pacientes sometidos a CC + PIIQH con la aplicación de mitomicina C, doxorubicina y/o cisplatino por 60 minutos, no se encontró deterioro de los niveles séricos de creatinina manteniendo un balance de líquidos (diferencia entre líquidos intravenosos y pérdidas sensibles como orina, ascitis y sangrado) positivo de 12 mL/kg/hora; mediante la infusión de líquidos intravenosos de los cuales, aproximadamente, la mitad fueron cristaloides⁽³⁷⁾. En dicha serie, las pérdidas promedio por sangrado resultaron de 0.6 L (0.2-0.9), por gasto urinario de 1 L (0.4-3.5L) y por ascitis de 1 L (0.4-3.4L). Esto coincide con la experiencia en otra serie en la cual se recomienda la infusión de 6 mL/kg/hora de cristaloides para la PIIQH con etopósido-cisplatino⁽³⁵⁾. Sin embargo, se ha sugerido aumentar la infusión de líquidos intravenosos hasta 20-25 mL/kg/hora durante la fase de PIIQH⁽⁴⁸⁾. No es necesario el uso rutinario de dopamina o furosemide para mejorar el gasto urinario o prevenir la insuficiencia renal en este grupo de pacientes, sino que se tiene que mantener la normovolemia⁽⁴⁹⁾. El agente más nefrotóxico de los comúnmente empleados durante la PIIQH es el cisplatino. Para prevenir el daño renal por este agente fuera del quirófano se recomienda la precarga con 2 litros de cloruro de sodio a 0.9%. Lo anterior reduce la magnitud de la reducción del deterioro del aclaramiento de creatinina⁽⁵⁰⁾, lo cual se atribuye a la dilución del fármaco y con ello, la disminución de la exposición de las neuronas al fármaco⁽⁵¹⁾. La administración de 40 mg de furosemide no ha demostrado mejorar los resultados, y la administración de 50 g de manitol los empeora⁽⁵⁰⁾. No se ha descrito absorción masiva de agua y/o electrolitos a partir del líquido intraperitoneal en la PIIQH⁽¹⁸⁾.

Aunque la monitorización continua de la presión venosa central como guía para mantener una adecuada precarga en pacientes sin cardiopatías a través de la reanimación con líquidos intravenosos es confiable durante la mayoría del procedimiento (buscando mantenerla de 10-12 mmHg), hay que recordar que durante la fase de PIIQH, sus valores aumentan 25% de manera artificial y tal vez se deba buscar como objetivo mantenerla en un rango de 12-15 mmHg durante ese período, por lo que está por demás decir que los pacientes deben estar monitorizados de forma invasiva (Figura 6). También es recomendable transfundir concentrados eritrocitarios para mantener una hemoglobina de al menos 9 mg/dL⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, el tipo y la cantidad de colindes adecuados para esta cirugía no están bien establecidos y existen en general tres escuelas en cuanto al uso de albúmina y plasma: 1) Un

régimen liberal, en el cual se infunden rutinariamente coloides 6-10 mL/kg/hora⁽³⁵⁾, 2) Otro moderado, en el cual la infusión de coloides se guía por el objetivo de mantener una presión coloidosmótica, y 3) Un régimen restrictivo, en el cual la albúmina se repone sólo en casos en los que sus niveles séricos bajen más allá de 1.5 g/dL o en los que se hayan drenado más de 5 L de líquido de ascitis; mientras que el plasma se infunde sólo en caso de coagulopatía evidente o documentado por estudios de laboratorio o tromboelastógrafo⁽⁴⁹⁾.

Dado que la respuesta cardiovascular a la hipertermia excede a las metabólicas y que la taquicardia extrema puede comprometer el gasto cardíaco, se ha sugerido el uso de agentes bloqueadores beta para mantener la frecuencia cardíaca por debajo de 140 latidos por minuto⁽³⁵⁾. Aunque el objetivo durante la PIIQH es el aumento regional de la temperatura, si el paciente tiene una temperatura de 35 °C al comenzar la PIIQH, éste alcanzará una temperatura de 39 °C a los 30 minutos de haber iniciado dicho procedimiento con la temperatura intraperitoneal a 42 °C⁽³⁵⁾. Para evitar los efectos sistémicos (en especial neurológicos) de la hipertermia, se ha sugerido aplicar hielo en zonas cercanas a los grandes vasos^(18,36,46) como en ambos lados del cuello (carótidas), axilas (subclavias) e ingles (femorales), así como la infusión de líquido intravenoso a 14 °C⁽³⁶⁾. Con lo anterior, se logró contener el aumento de la temperatura durante la PIIQH y mantenerla por debajo de los 38 °C a los 90 minutos del inicio de dicho procedimiento⁽³⁶⁾.



Figura 6. Monitorización invasiva.

Existen cambios metabólicos importantes asociados a la CC + PIIQH. En varios estudios, se ha encontrado una tendencia hacia la acidosis metabólica a causa de la CC + PIIQH⁽³⁵⁾; con una disminución del pH desde 7.4 antes de la PIIQH hasta 7.32 (+0.065) a los 30 minutos del procedimiento^(36,37) y de 7.29 a los 60 minutos^(37,46), así como un aumento del déficit de base reportado de -0.5 (+2.67) mEq/L⁽³⁵⁾ a -1.3 (+3.1) mEq/L⁽³⁶⁾ antes de iniciar dicho procedimiento hasta -3 (+1.47) mEq/L a los 30 minutos⁽³⁵⁾ y -4.9 (+2.6) mEq/L a los 90 minutos⁽³⁶⁾, y de lactato de 0.95 (+0.14) mmol/L previo a la PIIQH hasta 2.55 mmol/L (+0.22). Se ha descrito una disminución de los niveles séricos de albúmina desde 4.8 g/dL en promedio antes de la CC + PIIQH a 2.2 g/dL durante el procedimiento y 2.5 g/dL dos días después del procedimiento⁽³⁷⁾. Del mismo modo, se ha asociado un deterioro del sistema de coagulación reflejado en la disminución de los valores promedio de antitrombina III en 45% y la prolongación del *International Normalized Ratio* (INR: rango de tiempo de coagulación) 25-30%^(37,46) y del tiempo de tromboplastina parcial (TTP: otro parámetro de coagulación) de 19-57%^(37,46) postoperatorios a partir de valores basales normales. Estos cambios en la coagulación se han asociado con los cambios de volumen intravascular y la pérdida de proteínas⁽³⁷⁾. En dos estudios en donde se reportó una reducción en la trombocitemia, los niveles permanecieron mayores a 200 células/mL^(37,46). Aunque los valores de lactato no suelen elevarse a niveles patológicos, se encontró una correlación entre sus niveles arteriales y los niveles espláncnicos.

Debido a los cambios ventilatorios, cardiovasculares y metabólicos propios de la CC + PIIQH es recomendable otorgar a todos los pacientes ventilación mecánica invasiva. Es importante ajustar los parámetros ventilatorios durante la fase de PIIQH, pues es esperable que aumenten las presiones pico y el dióxido de carbono espirado en esta fase. La ascitis a tensión y el aumento de la presión intraabdominal generada por ella ponen a los pacientes que la padecen en mayor riesgo tanto de reflujo de contenido gástrico como de hipoxemia en cortos períodos de apnea; por lo anterior, se recomienda realizar secuencia rápida de intubación (aplicando ventilación apnéica con presión cricoidea) en este grupo de pacientes. El empleo de técnicas combinadas (anestesia general + neuraxial) se asoció con una tasa de extubación al concluir el procedimiento quirúrgico alrededor de 40% mayor y un menor requerimiento de opioides (tanto intra como postoperatorios)⁽³⁷⁾. Los beneficios de la reducción de la cantidad total de opioides empleados en este grupo de pacientes son la menor incidencia de íleo intestinal postoperatorio⁽⁵²⁾ y un control del dolor más sencillo; pues este grupo de pacientes sufre frecuentemente de dolor crónico y de polifarmacia⁽³⁷⁾.

Aunque la monitorización continua tanto de la PVC como de la presión arterial directa se justifica de manera rutinaria en este tipo de procedimientos, dada la naturaleza agresiva del

abordaje quirúrgico y los cambios propios del estado hiperdinámico que se desencadenan durante la fase de hipertermia, se debe reservar la monitorización hemodinámica intensiva (mediante catéter de flotación pulmonar o ecocardiografía transesofágica) para casos que por sus características individuales lo ameriten⁽⁴⁹⁾. Existen otros métodos menos invasivos para la monitorización hemodinámica, cuyo uso no se ha validado todavía⁽⁴⁹⁾.

Se ha sugerido el uso rutinario de cimetidina en dosis altas (40 mg/kg hasta 3.2 g) durante la PIIQH⁽⁸⁾, pues se ha encontrado que bloquea los cambios que se piensa son mediados por histamina: el incremento en la permeabilidad microvascular y la pérdida capilar de proteínas⁽⁵³⁾, además de atenuar los niveles de catecolaminas⁽⁵⁴⁾ asociadas con la PIIQH. Sin embargo, la infusión de cimetidina se ha asociado con hipotensión directamente proporcional a la velocidad de infusión⁽³³⁾.

CONSIDERACIONES PARA LA EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A AGENTES QUIMIOTERAPÉUTICOS

Las rutas de exposición a los agentes quimioterapéuticos son: contacto directo, inhalación, inyección o ingestión. La inhalación de aerosoles sucede frecuentemente durante la preparación de la dosis a administrar, y en este caso, existe el riesgo teórico de la vaporización de los agentes citotóxicos a causa del aumento de la temperatura. No se encontraron vapores de mitomicina C, doxorubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo a temperaturas de 23-37 °C⁽⁵⁵⁾. Mientras que en otro estudio no se detectó contaminación ambiental (ni siquiera en la orina del personal de quirófano involucrado en el procedimiento) durante la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal intraoperatoria por técnica abierta con mitomicina C a 43 °C⁽⁵⁶⁾. El contacto directo de la piel y/o mucosas con agentes citotóxicos produce irritación o dermatitis. Por lo anterior, se recomienda el empleo de guantes de látex dobles en caso de contacto directo con dichos fármacos. Los guantes deben ser renovados cada 30 minutos de contacto constante con dichas sustancias⁽⁵⁶⁾. En caso de contacto directo con un agente citotóxico, se debe remover inmediatamente la ropa contaminada y la región afectada debe ser lavada con abundante agua y jabón sin aditivos (pues éstos podrían reaccionar con los agentes citotóxicos)⁽⁵⁷⁾. En caso de que la región afectada sea el ojo, no se debe suspender la irrigación del mismo por lo menos en 5 minutos⁽⁵⁷⁾. Para la limpieza de las zonas que hayan estado en contacto con dichos fármacos también resulta seguro y efectivo el alcohol isopropílico al 70%⁽⁵⁷⁾.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca se realizan estos procedimientos de forma efectiva con el sistema Sugar Baker con las dos técnicas descritas y con buen pronóstico y resultados para los pacientes

REFERENCIAS

1. Al-Shammaa H, Li Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World Journal of Gastroenterology* 2008;14:1159-66.
2. Yonemura Y, Bandou E. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;32:602-6.
3. Sadeghi B, Arvieux C. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
4. Jacquet P, Sugarbaker P. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treatment Research* 1996;82:359-74.
5. Verwaal V, van Ruth S. Long term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12:65-71.
6. Verwaal V, van Tinteren H. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *British Journal of Surgery* 2004;91:739-46.
7. Economou SG, Mrazek R. The intraperitoneal use of nitrogen mustard at the time of operation for cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1958;68:1097-102.
8. Deraco M, Dario B. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion: a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Annals of Surgical Oncology* 2004;11:393-8.
9. Sugarbaker P, Mora J. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist* 2005;10:112-22.
10. Chua T, Yan T. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure? A systematic review of morbidity and mortality. *Annals of Surgery* 2009;249:900-7.
11. Lees D, Kim Y. Anesthetic management of whole body hyperthermia for the treatment of cancer. *Anesthesiology* 1980;52:418-28.
12. Dickson J. Hyperthermia in the treatment of cancer. *Cancer Chemotherapy Research* 1974;58:294-6.
13. Sugarbaker P. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *International Journal of Hyperthermia* 2007;23:431-42.
14. Stewart J, Shen P. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Annals of Surgical Oncology* 2005;12:765-77.
15. Bynum G, Pandolf K. Induced hyperthermia in sedated humans and the concept of critical thermal maximum. *American Journal of Physiology* 1978;235:R228-36.
16. Mohamed F, Marchettini P. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Annals of Surgical Oncology* 2003;10:463-8.
17. Spratt J, Adcock R. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Research* 1980;40:256-60.
18. Sudarshan G, Crawford D. Anaesthesia for intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Anaesthesia* 1992;47:483-5.
19. Sugarbaker P. Mechanisms of relapse of colorectal cancer. Implications for intraperitoneal chemotherapy. *Diseases of Colon & Rectum* 1991;2:36-41.
20. Kavanagh M, Ouellet J-F. Guide de pratique clinique sur le traitement de la carcinomatose péritonéale par cytoréduction chirurgicale et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale périopératoire. *Bull Cancer* 2006;93:867-74.
21. Glocksztin G, Schlitt H. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World Journal of Surgical Oncology* 2009;7:5-12.
22. López-Berlanga J, DE-Miguel. Experiencia en la anestesia y cuidados postoperatorios de 11 casos de omentectomía y quimioterapia intraperitoneal caliente. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 2004;51:423-8.
23. Smeenk R, Verwaal V. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;32:186-90.
24. Loungnarath R, Causeret S. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Diseases of Colon & Rectum* 2005;48:1372-9.
25. Yan T, Edwards G. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Annals of Surgical Oncology* 2007;14:515-25.
26. Van Dyke R, Powis G. Lethal effects of co-administration of halothane and cyclophosphamide. *Anesthesiology* 1983;59:A248.
27. Elias D, Honore C. Peritoneal pseudomyxoma. Results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *British Journal of Surgery* 2008;95:1164-71.
28. Verwaal V, van Tinteren H. Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology* 2004;85:61-7.
29. De Jonje MJ, Verweij J. Renal toxicities of chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2006;33:68-73.
30. González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Indications and patient selection for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:287-92.
31. Elias D, Benizri E. Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;32:632-6.
32. Gomes da Silva R, Cabanaas J. Limited survival in the treatment of carcinomatosis of colorectal cancer. *Diseases of Colon & Rectum* 2005;48:2258-63.
33. Kowalski A, Dougherty T. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Advances in Anesthesia* 2005;23:95-106.
34. Fujimura T, Yonemura Y. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation. *Cancer* 1990;65:65-71.
35. Shime N, Lee M. Cardiovascular changes during continuous hyperthermic peritoneal perfusion. *Anesthesia & Analgesia* 1994;78:938-42.
36. Kanakoudis F, Petrou A. Anaesthesia for intraperitoneal perfusion of hyperthermic chemotherapy. Haemodynamic changes, oxygen consumption and delivery. *Anaesthesia* 1996;51:1033-6.
37. Schmidt C, Creutzenberg M. Perioperative anaesthetic management of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anaesthesia* 2008;63:389-195.
38. Rankovic V, Masirevic V. Hemodynamic and cardiovascular problems during modified hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy. *Hepato-Gastroenterology* 2007;54:364-6.
39. Henderson M, Pettigrew R. Induction of controlled hyperthermia in treatment of cancer. *Lancet* 1971;1:1275-7.
40. Barlogie B, Corry P. Total body hyperthermia with and without chemotherapy for advanced human neoplasms. *Cancer Research* 1979;39:1481-9.
41. Natalino M, Zwillich C. Effects of hyperthermia on hypoxic ventilatory response. *Journal of Laboratory & Clinical Medicine* 1977;89:564-72.
42. Kim Y, Lake C. Hemodynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in humans. *American Journal of Physiology* 1979;237:H570-74.
43. Fippel A, von Sandersleben A. Monitoring of whole body hyperthermia with transesophageal ecocardiography. *International Journal of Hyperthermia* 2007;23:457-66.

44. Cronau L, Bourke D. General anesthesia for whole-body hyperthermia. *Cancer Research* 1984;44:4873S-7S.
45. Deja M, Hildebrandt B. Goal directed therapy of cardiac preload in induced whole body hyperthermia. *Chest* 2005;128:580-6.
46. Miao N, Pingpank J. Cytoreductive surgery and continuous hyperthermic peritoneal perfusion in patients with mesothelioma and peritoneal carcinomatosis. Hemodynamic, metabolic and anesthetic considerations. *Annals of Surgical Oncology* 2009;16:334-44.
47. Harisiadis L, Hall E. Hyperthermia: Biological studies at cellular level. *Radiology* 1975;117:447-52.
48. Esquivel J, Angulo F. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum" technique. *Annals of Surgical Oncology* 2000;7:296-300.
49. Schmidt C, Moritz S. Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:297-301.
50. Santos JT, Lucci JA, III. Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2003;52:13-8.
51. De Jonge MJ, Verweij J. Renal Toxicities of Chemotherapy. *Seminars in Oncology* 2006;33:68-73.
52. Zielmann S, Grote R. The effects of long term sedation of intestinal function [Article in German]. *Anaesthesist* 1995;44:S549-58.
53. Fujimoto S, Kokubun M. Prevention of scald injury on the peritoneo-serosal surface in advanced gastric cancer patients treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion. *International Journal of Hyperthermia* 1991;7:543-50.
54. Fujimoto S, Takahashi M. Metabolic changes in cimetidine treatment for scald injury on peritoneo-serosal surface in far advanced gastric cancer patients treated with intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Surgery Today* 1993;1993:396-401.
55. Connor T, Shults M. Determination of the vaporization of solutions of mutagenic antineoplastic agents. *Mutation Research* 2000;410:85-92.
56. Stuart O, Stephens A. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Annals of Surgical Oncology* 2002;9:186-91.
57. González-Bayón L, González-Moreno S. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative chemotherapy perfusion. *European Journal of Surgical Oncology* 2006;32:619-24.