



ORIGINAL

Experiencia de uso de partículas DC Bead® cargadas con doxorrubicina en quimioembolización hepática

M. Muros-Ortega^a, M.S. Díaz-Carrasco^{a,*}, N. Vila-Clérigues^a, F. Mendoza-Otero^a,
A. de la Rubia^a y A. Capel Alemán^b

^a Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

Recibido el 26 de enero de 2010; aceptado el 20 de junio de 2010

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Carcinoma
hepatocelular;
Quimioembolización;
Doxorrubicina;
Microesferas;
Efectos adversos

Resumen

Introducción: El carcinoma hepatocelular es el más común y agresivo del grupo de tumores hepatobiliares. La quimioembolización hepática con partículas DC Bead® cargadas de doxorrubicina es un tipo de terapia local para pacientes con nódulos localizados, no susceptibles de cirugía. El objetivo de este estudio es describir las situaciones clínicas en las que se ha utilizado este procedimiento y su toxicidad temprana.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes tratados con partículas DC Bead® cargadas de doxorrubicina en quimioembolización hepática desde octubre de 2006 hasta julio de 2009. Los datos se obtuvieron del programa Farhos Oncología® y las historias clínicas.

Resultados: Durante el periodo de estudio fueron tratados 21 pacientes, 15 hombres y 6 mujeres con una mediana de edad de 66 años. El diagnóstico que motivó la utilización de la técnica fue hepatocarcinoma no resecable. Del total de pacientes, 6 se encontraban en lista de espera para trasplante hepático. Los pacientes fueron clasificados según el sistema Child-Pugh: 15 pacientes en el grupo A, 5 en el grupo B y uno en el C, y según el Sistema Okuda: 14 pertenecían al grupo I, 6 al grupo II y uno al grupo III. La toxicidad más frecuente fue la aparición de síndrome posquimioembolización en 16 pacientes, que se resolvió con medicación sintomática.

Discusión: La utilización de doxorrubicina cargada en microesferas DC Bead® en quimioembolización transarterial se ha ajustado a usos con evidencias científicas y ha sido bien tolerado en todos los pacientes. Las incidencias durante la administración fueron leves y se resolvieron con medicación sintomática.

© 2010 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msacramento.diaz@carm.es (M.S. Díaz-Carrasco).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Chemoembolisation;
Doxorubicin;
Microspheres;
Adverse effects

Experience using doxorubicin-loaded dc beads® during hepatic chemoembolisation**Abstract**

Introduction: Hepatocellular carcinoma is the most common and aggressive liver and biliary tumour. Hepatic chemoembolisation with doxorubicin-loaded DC Beads® is a local therapy for patients with localised nodes, which are not suitable for surgery. The objective of this study is to describe the clinical situations in which this procedure has been used and its early toxicity.

Methods: Retrospective descriptive study of patients treated with doxorubicin-loaded DC Beads® undergoing hepatic chemoembolisation from October 2006 until July 2009. Data were taken from the Farhos Oncología® programme and clinical histories.

Results: Twenty-two patients were treated during the study period, 15 men and 6 women, with an average age of 66 years. This technique was used for patients diagnosed with unresectable liver cancer. Out of the patient total, 6 were on the liver transplant waiting list. Patients were assessed using the Child-Pugh score: 15 patients in group A, 5 in group B and 1 in group C; and according to Okuda staging system: 14 were in group I, 6 in group II and 1 in group III. The most common toxicity was post-chemoembolisation in 16 patients, which were treated with symptomatic medication.

Discussion: Using doxorubicin-loaded microspherical DC Beads® during transarterial chemoembolisation has been adapted to uses with scientific evidence and tolerated by all patients. Incidences during administration were mild and were resolved with symptomatic medication.

© 2010 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el más común del grupo de tumores hepatobiliares. Se trata de un tipo de tumor muy agresivo, llegando a ser la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo y la tercera más común en hombres, con unas 500.000-1.000.000 defunciones/año¹.

La incidencia depende del sexo, la raza y la localización geográfica. El África subsahariana y el sudeste asiático constituyen áreas de alta incidencia. España pertenece a un área de incidencia y mortalidad intermedia para esta neoplasia, con una tasa bruta de 10-11/100.000 habitantes/año². La probabilidad de supervivencia a los 5 años del diagnóstico no supera el 10%².

La mortalidad por CHC es mayor en los hombres. En España, durante el año 2007, se registraron 1.921 defunciones en hombres y 659 en mujeres, debidas a cáncer de hígado primario³.

El factor de riesgo clínico más importante para el desarrollo de CHC es la cirrosis hepática, siendo las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis B (VHB) y/o C (VHC) y el alcoholismo crónico las etiologías desencadenantes más frecuentes⁴⁻⁷. La hepatitis B es la principal causa de CHC en Asia y África, mientras que Europa, Japón y Norteamérica lo es la hepatitis C. Existen otros factores de riesgo menos frecuentes asociados al desarrollo de CHC, como la hemocromatosis hereditaria o agentes carcinógenos como las aflatoxinas.

Tener una edad avanzada y pertenecer al sexo masculino son 2 factores predictores del desarrollo de CHC en pacientes cirróticos, aunque existe la posibilidad de desarrollar CHC en pacientes con hígado sano⁵.

La prevalencia de CHC aumenta paralelamente con el deterioro de la función hepática. De este modo, se detecta un CHC en el 5% de los pacientes con cirrosis hepática compensada; este porcentaje alcanza el 15% en los pacientes

que ingresan por hemorragia por varices esofágicas y/o descompensación de su hepatopatía⁵.

Existen múltiples escalas o clasificaciones que permiten evaluar la función hepática, valorar el pronóstico y/o predecir la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática crónica en general y con CHC en particular^{1,8}. Estas clasificaciones ayudan a decidir el tipo de tratamiento que se debe realizar en un paciente concreto.

El sistema Child-Pugh valora la función hepática en los pacientes con enfermedad hepática crónica, especialmente cirrosis, y los divide en 3 clases, según la probabilidad de supervivencia: Child-Pugh A comprende a pacientes con cirrosis leve compensada; Child-Pugh B a los que presentan cirrosis moderada, y Child-Pugh C cuando tienen cirrosis grave^{9,10}.

Cuando existe hepatocarcinoma, los sistemas de estadificación incorporan otros aspectos, para valorar el pronóstico o predecir la supervivencia. Dentro de estos se encuentra el Sistema Okuda que clasifica a los pacientes en 3 estadios con distinta probabilidad de supervivencia¹.

Otro aspecto importante que debe evaluarse es el estado funcional del paciente. Suele utilizarse la escala de calidad de vida ECOG¹¹.

Cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados no existe tratamiento satisfactorio, siendo un tumor resistente a los agentes quimioterápicos. Actualmente existe una opción de tratamiento oral, el sorafenib, que en monoterapia prolonga la mediana de supervivencia global y la mediana del tiempo hasta la progresión^{12,13}.

En el CHC localizado la base del tratamiento con intención curativa es la cirugía. Dentro de las terapias quirúrgicas aplicables se encuentran la hepatectomía parcial y el trasplante hepático. La hepatectomía parcial es el tratamiento de elección, en estadios iniciales que conservan buena función hepática (Child-Pugh A) y sin evidencia de hipertensión portal^{9,10}. Está indicado en caso

de CHC con un nódulo solitario de pequeño tamaño (≤ 5 cm) o ≤ 3 nódulos (≤ 3 cm) limitados a un segmento, sin afectación vascular. En estos pacientes se han obtenido resultados de supervivencia global a 5 años de un 50-70%.

El trasplante hepático puede ser una terapia curativa en pacientes con cirrosis moderada-severa (Child-Pugh B-C), aunque también es una opción en pacientes con Child-Pugh A. Estaría indicado en pacientes con enfermedad irreseccable y que cumplen los criterios UNOS¹⁰: tumor ≤ 5 cm de diámetro, o 2-3 tumores con ≤ 3 cm de diámetro, sin evidencia de afectación macrovascular, ausencia de metástasis a distancia y sin contraindicaciones para cirugía^{5,10,14}.

Los pacientes candidatos a las terapias locales serán aquellos que no cumplan los requisitos para la resección quirúrgica ni el trasplante hepático (debido a la extensión del tumor, a la disminución de la función hepática o al estado funcional del paciente) y no presenten enfermedad diseminada o metastásica^{9,15}. También se ha descrito su uso como terapia puente hasta la realización del trasplante hepático^{10,14}.

En las terapias locales, el objetivo es inducir la necrosis tumoral. Suelen realizarse mediante técnicas laparoscópicas o de acceso percutáneo y existen 2 categorías: la ablación y la embolización.

La ablación se consigue con la exposición directa del tumor a sustancias químicas (etanol o ácido acético) o a cambios de temperatura (ablación por radiofrecuencia, microondas o crioablación). La ablación ha demostrado ser más efectiva en nódulos pequeños (≤ 3 cm) y junto con embolización en lesiones entre 3-5 cm^{5,10,14}.

En general, la embolización arterial hepática (TAE) es una técnica basada en la oclusión selectiva de la/s arteria/s hepática/s que nutren el tumor. Cuando se asocia a la perfusión de fármacos citostáticos se denomina quimioembolización (TACE). La radioembolización consiste en la embolización transarterial con microesferas cargadas de itrio-90. El objetivo es administrar dosis altas de radiación selectivamente sobre el tumor o los tumores hepáticos^{5,16}.

El resultado es isquemia y necrosis, con la consiguiente muerte celular y posible reducción del tamaño tumoral^{5,10}.

Las partículas de embolización son de gelatina esponjosa, alcohol polivinílico o poliacrilamida^{17,18}. En la TACE se utilizan agentes quimioterápicos, como doxorubicina, emulsionados con lipiodol para promover su retención intratumoral^{9,17,18}. Llovet et al¹⁹ fueron los primeros autores en demostrar un beneficio significativo en la supervivencia, utilizando una técnica de TACE, frente al mejor tratamiento de soporte.

Aunque la TACE es una técnica bien tolerada, existe la posibilidad de sufrir algunas complicaciones como trombosis portal aguda, colecistitis, mielosupresión o síndrome posquimioembolización^{5,9,14,17,20}. La mortalidad asociada a esta técnica es $< 5\%$; los casos más graves se han dado por presencia de fístulas arteriovenosas en el tumor¹⁰.

Una variante nueva de TACE consiste en la utilización de partículas DC Bead[®], que son microesferas de hidrogel biocompatibles, hidrófilas y no reabsorbibles, calibradas con precisión, y capaces de cargar doxorubicina y otros agentes citostáticos^{17,21} para liberarlos después, lentamente, una vez depositadas en el lecho capilar tumoral. Con esta nueva técnica se persigue minimizar la cantidad de fármaco libre y los posibles efectos sistémicos^{17,18}.

Las partículas DC Bead[®] se producen a partir de alcohol de polivinilo y están disponibles en diferentes intervalos de tamaño, para adaptarse al vaso sanguíneo que se quiere obliterar^{18,21}.

La técnica de quimioembolización transarterial hepática con microesferas DC Bead[®] cargadas de doxorubicina es novedosa y está aportando buenos resultados en los estudios publicados al respecto^{18,22,23}. Por todo ello, los objetivos de este trabajo son:

1. Describir las situaciones clínicas en las cuales se ha utilizado la quimioembolización hepática con microesferas DC Bead[®] cargadas de doxorubicina, en un hospital de referencia.
2. Describir la toxicidad temprana del procedimiento.

Material y método

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes tratados mediante quimioembolización transarterial hepática con microesferas DC Bead[®] cargadas de doxorubicina.

Se incluyeron todos los pacientes sometidos al procedimiento desde el inicio de la técnica en el hospital, en octubre de 2006, hasta julio de 2009. La selección de los pacientes que recibieron la quimioembolización se había realizado según criterio de los médicos especialistas en cirugía, medicina interna del aparato digestivo y radiología vascular intervencionista y previa firma del consentimiento informado del paciente.

Los datos se obtuvieron del programa Farhos Oncología[®] y de la historia clínica.

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, antecedentes personales, enfermedad hepática de base (cirrosis vírica o etanólica, hepatitis, etc.), parámetros de laboratorio, número y tamaño de lesiones, ECOG, dosis de doxorubicina administrada, medicación utilizada durante la quimioembolización y aparición de fenómenos adversos.

Se determinó para cada paciente la función hepática, de acuerdo con la clasificación Child-Pugh (tabla 1), así como el estadio y pronóstico según el Sistema Okuda (tabla 2).

Para cada procedimiento el servicio de farmacia preparó 4 ml de partículas de 300-500 μm cargadas con 150 mg de doxorubicina (dosis máxima recomendada)^{18,21,24} y mezcladas con iodixanol para facilitar la visualización. En cada procedimiento fue empleada la cantidad necesaria para obliterar el lecho arterial de los tumores tratados, hasta provocar el cese de circulación en sus arterias aferentes.

Resultados

Durante el periodo de estudio se programaron 22 pacientes para realizar el procedimiento. La técnica se desestimó en un paciente por hallazgo de fístula de alto grado a porta en el momento previo a la quimioembolización. Los 21 pacientes que recibieron tratamiento fueron 15 hombres y 6 mujeres, con una mediana de edad de 66 años (rango 38-82).

El diagnóstico que motivó el procedimiento fue carcinoma hepatocelular en todos los casos. Ninguno de los pacientes presentaba metástasis a distancia ni afectación ganglionar.

Tabla 1 Sistema de clasificación Child-Pugh, puntuación y supervivencia estimada

| Puntuación | 1 | 2 | 3 |
|---------------------|---------|-------------------------|-------------------------|
| Ascitis | Ausente | Leve | Moderada |
| Encefalopatía | No | Grado 1-2 | Grado 3-4 |
| Albumina (g/l) | > 3,5 | 2,8-3,5 | < 2,8 |
| Bilirrubina (mg/dl) | < 2 | 2-3 | > 3 |
| AP (%) | > 50 | 30-50 | < 30 |
| o INR | < 1,7 | 1,8-2,3 | > 2,3 |
| Estadios | Puntos | Supervivencia de un año | Supervivencia de 2 años |
| Child-Pugh A | 5-6 | 100% | 85% |
| Child-Pugh B | 7-9 | 80% | 60% |
| Child-Pugh C | 10-15 | 45% | 35% |

AP (actividad de protrombina); INR (ratio internacional normalizada).

En 6 pacientes (28,6%), que precisaban un trasplante hepático, se utilizó como terapia puente en espera de donante. La indicación de la técnica en los 15 pacientes restantes fue paliativa, debido a que no eran candidatos a cirugía. Tres de estos 15 pacientes volvieron a ser estadificados después de la quimioembolización y se les practicó resección quirúrgica.

Se registraron antecedentes de cirrosis en 15 pacientes (10 hombres y 5 mujeres); de ellos, en 5 varones la cirrosis estuvo motivada por el consumo crónico de alcohol. En 3 pacientes no se disponía de datos previos.

Se registraron antecedentes de hepatitis en 11 pacientes, 5 por VHC (2 hombres y 3 mujeres), 5 hombres infectados por VHB y uno de etiología no indicada.

Los valores de laboratorio y otros datos clínicos relevantes, obtenidos antes del procedimiento de quimioembolización, se utilizaron para determinar las escalas del estado general y estadificación de los pacientes que se reflejan en la [tabla 3](#). Los valores de albumina oscilaron desde 1,9 hasta 4 mg/dl, los de bilirrubina desde 0,3-7,6 mg/dl y la actividad de protrombina desde 45-100%. Cuatro pacientes presentaban ascitis (2 leve y 2 moderada) y tan sólo uno presentó encefalopatía leve.

Los pacientes presentaron de 1 a 9 nódulos totales, cuyo tamaño varió desde 1 hasta 15 cm. En la [tabla 3](#) se describen los nódulos embolizados (1-2 por paciente) y su tamaño.

Cuatro pacientes (19%) precisaron 2 sesiones para embolizar totalmente la lesión, por su mayor tamaño o difícil

acceso. Por lo tanto, el número total de quimioembolizaciones hepáticas realizadas durante el estudio fue de 25. La dosis de doxorubicina administrada en cada procedimiento figura en la [tabla 3](#).

En la [tabla 3](#) se han reflejado también los pacientes que recibieron un trasplante hepático o resección quirúrgica posterior a la quimioembolización, durante el periodo de estudio.

La quimioembolización se realizó con anestesia local en todos los casos, controlando periódicamente las constantes vitales.

Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con 1 g de ceftriaxona.

A continuación se exponen las incidencias durante las 25 quimioembolizaciones, que requirieron la administración de medicación adyuvante:

- En 9 procedimientos se produjeron espasmos arteriales, en vasos de pequeño calibre, mientras se introducía el catéter, lo cual imposibilitaba la continuación de la técnica. Se utilizaron 200 µg de nitroglicerina intravenosa como vasodilatador periférico.
- En 7 ocasiones el paciente presentó agitación durante la intervención, requiriendo la administración de 1 mg de midazolam intravenoso.
- Se manifestó dolor en 6 pacientes. La analgesia utilizada consistió en 3,3 mg de morfina subcutánea en 3 casos, 2 g de metamizol intravenoso en 2 casos y 30 mg de ketorolaco intravenoso en el restante.

Tabla 2 Sistema de clasificación Okuda y supervivencia estimada

| Puntuación | 0 | 1 |
|---------------------|------------------|-----------------------|
| Tamaño del tumor | < 50% del hígado | > 50% del hígado |
| Ascitis | No | Sí |
| Albumina (g/dl) | ≥ 3 | < 3 |
| Bilirrubina (mg/dl) | < 3 | ≥ 3 |
| Estadios | Puntos | Supervivencia (meses) |
| Okuda estadio I | 0 | 8,3 |
| Okuda estadio II | 1-2 | 2 |
| Okuda estadio III | 3-4 | 0,7 |

Tabla 3 Escalas de estado general, estadificación, número y tamaño de los nódulos de los pacientes del estudio, dosis de doxorubicina administrada y tratamiento quirúrgico realizado con posterioridad a la quimioembolización

| Paciente | Sexo | Child-Pugh | Okuda | ECOG | Número de nódulos | Tamaño de nódulos (cm) | Dosis de doxorru-bicina (mg) | Tratamiento quirúrgico |
|----------|------|------------|---------|------|-------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
| 1 | H | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 7 | 75 | |
| 2 | M | A (6) | I (0) | 0 | 1 | 3 | 40 | Resección |
| 3 | H | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 6 | 75 | TOH |
| 4 | M | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 3 | 75 | TOH |
| 5 | H | B (7) | II (1) | 0 | 1 | 15 | 150 y 150 | |
| 6 | H | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 8 | 50 | |
| 7 | H | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 7 | 150 | |
| 8 | H | A (6) | I (0) | 0 | 1 | 8 | 150 | Resección |
| 9 | H | A (5) | I (0) | 0 | 2 | 1,2 y 1,5 | 75 | Resección |
| 10 | H | C (12) | III (3) | 0 | 1 | 6 | 150 | |
| 11 | H | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 3 | 75 | TOH |
| 12 | H | B (9) | II (2) | 0 | 1 | 3 | 150 | TOH |
| 13 | H | A (5) | I (0) | 0 | 2 | 1 y 15 | 150 y 150 | |
| 14 | M | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 3 | 60 | |
| 15 | M | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 7 | 110 y 110 | |
| 16 | H | A (5) | II (1) | 0 | 1 | No se dispone | 150 | |
| 17 | H | B (8) | II (2) | 0 | 1 | 6 | 100 | |
| 18 | M | B (7) | II (1) | 1 | 1 | 6 | 150 y 75 | |
| 19 | H | A (5) | I (0) | 0 | 2 | 2 y 7 | 150 | TOH |
| 20 | H | B (8) | II (1) | 0 | 1 | 4 | 150 | TOH |
| 21 | M | A (5) | I (0) | 0 | 1 | 6 | 130 | |

TOH: trasplante ortotópico hepático.

- En 2 casos se administró nifedipino sublingual por aumento de la presión arterial.
- Sólo un paciente presentó náuseas que cedieron con la administración de 4 mg de ondansetrón intravenoso.

En total, 14 de los 21 pacientes del estudio (66,7%) precisaron la administración de alguna medicación complementaria durante el procedimiento.

Durante las 24-48 horas posteriores, 16 pacientes (76,2%) presentaron algún síntoma compatible con el llamado síndrome posquimioembolización:

- Dolor abdominal en la zona del procedimiento en 13 casos (62%), que cedió con metamizol.
- Fiebre mayor de 38,5 °C en 10 casos (48%), que mejoró con la administración de paracetamol.
- Náuseas y vómitos en 2 casos (10%), que se aliviaron con metoclopramida.

Hubo un caso en el que se desarrolló un exantema cutáneo, observándose abdomen eritematoso, que precisó la administración de corticoides y antihistamínicos sistémicos.

Discusión

El hepatocarcinoma es uno de los cánceres hepatobiliares más comunes y agresivos en la actualidad y la mortalidad asociada está aumentando en los países desarrollados^{1,4}. El predominio de varones (71%) con edad avanzada (mediana de 66 años) que han recibido TACE en este estudio, coincide con los datos publicados de incidencia y prevalencia de hepatocarcinoma²⁻⁴ y con las características de los pacientes incluidos en otros estudios con técnicas similares^{22,23}.

En cuanto a los factores de riesgo de la población del estudio, un 79% eran pacientes con cirrosis establecida, en varios casos por consumo crónico de alcohol. En estudios previos se ha estimado que entre un 60-80% de los pacientes con CHC tienen cirrosis de base y este porcentaje llega al 80-90% cuando los datos histológicos provienen de necropsias⁴. Un 58% tenían infección por VHC o VHB. Fattovich et al⁴ describen esta asociación en un 25-75% para VHC y en un 10-55% para VHB.

En el ámbito del estudio la indicación de la técnica de quimioembolización con doxorubicina cargada en microesferas DC Bead® ha sido siempre el CHC localizado, no candidato a hepatectomía parcial²⁴. Esta es una indicación de TACE ampliamente establecida en las guías clínicas¹⁰. En 6 pacientes se ha utilizado como terapia «puente» a la espera de donante para trasplante hepático. Este uso se basa en datos publicados por diversos autores^{10,14,16,25,26}. Cabe destacar que Milloning et al²⁵ demostraron una mayor supervivencia tras el trasplante hepático en aquellos pacientes que alcanzaron una respuesta tumoral completa o parcial al tratamiento previo con quimioembolización.

Según distintas recomendaciones^{10,18} los pacientes con hepatocarcinoma candidatos a técnicas de embolización serían aquellos que, además de tener enfermedad irreversible o inoperable, no presenten afectación extrahepática, tengan buena función hepática (Child-Pugh: A o B), buen pronóstico (Okuda: 1-2) y estado general (ECOG: 0-1). Las recomendaciones del NCCN¹⁰ añaden que los pacientes con

nódulos hepáticos > 5 cm deberían ser candidatos a esta terapia. En este estudio la mayoría de los pacientes cumplen estos criterios y presentan nódulos únicos mayores de 5 cm. Los pacientes incluidos son similares a los del estudio de Llovet et al¹⁹, con la excepción de que en nuestro estudio se incluyó un paciente que presentaba valores de bilirrubina > 5 mg/ml, criterio de exclusión en el estudio de estos autores y contraindicación relativa para la quimioembolización según NCCN. Estas diferencias pueden deberse a la indicación de mantenimiento pretrasplante, por la que se han incluido pacientes con otras características, por ejemplo, un paciente con Child-Pugh C y pacientes con varios nódulos de menor tamaño.

El uso de la técnica de TACE con partículas DC Bead® se fundamenta en los resultados obtenidos por diversos autores y revisados por Kettenbach et al¹⁸ y Marelli et al¹⁷. Estudios más recientes^{21,22,27} han comparado esta técnica con el TACE convencional ofreciendo resultados favorables a la quimioembolización con partículas cargadas, tanto en tasa de respuestas^{21,27}, como en supervivencia²². Malagari et al²⁸, en un estudio prospectivo, aleatorizado, publicado recientemente, compararon la técnica de quimioembolización con DC Bead® frente a la embolización sin quimioterapia, observando un aumento de respuestas completas, menos recurrencias y mayor mediana de tiempo libre de progresión en el primer grupo.

El uso de medicación durante el procedimiento ha sido otro de los datos registrados en el trabajo. El uso sistemático de profilaxis antibiótica y anestesia local coincide con los datos de otros estudios^{25,28}. La bibliografía consultada no suele describir las incidencias ni la medicación utilizada durante el procedimiento, pero el estudio de Malagari et al²⁸ de 2010 sí que comenta el uso de profilaxis antibiótica y con corticoides, protectores gástricos y antieméticos, así como la utilización de analgésicos para controlar el dolor y la fiebre debida al síndrome posquimioembolización. En nuestro caso parece un dato relevante que un 67% de los pacientes necesitan el aporte de medicación externa a la técnica: nitroglicerina como vasodilatador arterial, midazolam como sedante, analgésicos y antieméticos. Sería interesante conocer la incidencia en más estudios y comparar la medicación utilizada.

En cuanto a la seguridad del procedimiento con DC Bead®, se ha descrito que es más seguro que el TACE convencional, probablemente por la toxicidad sobre el parénquima hepático asociada a la administración de lipiodol y, principalmente, por el hecho de que la doxorubicina se libera mucho más lentamente de las microesferas, alcanzando niveles sistémicos menores^{18,21,27}.

En el presente estudio, el perfil de toxicidad de la técnica durante la fase temprana fue bueno. Se registraron reacciones adversas leves en un 76% de los pacientes, como dolor abdominal, fiebre y náuseas. Todos los efectos se encuentran dentro de lo que corresponde al síndrome posquimioembolización, el cual está ampliamente documentado^{5,9,14,17,19,21,28} y cedieron con la administración de medicación sintomática. La incidencia de este síndrome varía desde el 25% descrito por Lammer et al²⁷, pasando por el 40-85% descrito por Wigmore et al²⁰ hasta el 80-100% de los estudios de Malagari et al^{28,29}. Se considera el resultado de la necrosis hepática, provocada por la oclusión arterial y la acción citotóxica de la doxorubicina.

Entre las reacciones adversas de menor incidencia destaca la aparición de un exantema cutáneo, que derivó en un abdomen eritematoso y mejoró con la administración de corticoides y antihistamínicos de forma sistémica. En 2 estudios publicados por Malagari et al^{28,29} se describen casos similares. Probablemente se trate de una reacción cutánea tardía, anafilactoide, muy descrita con los contrastes yodados, especialmente con yodixanol, y también con doxorubicina.

Una de las limitaciones del presente estudio es que la fuente de información no es la entrevista directa con el paciente sino el registro en la historia clínica, lo cual puede resultar en infraestimación y menor detección de síntomas.

En conclusión, la utilización del esquema de doxorubicina cargada en microesferas DC Bead[®] se ha ajustado a indicaciones basadas en evidencias científicas y ha seguido mayoritariamente las recomendaciones recogidas en las guías clínicas. Además, ha sido bien tolerado en todos los pacientes y las incidencias durante la administración fueron leves y se resolvieron con medicación sintomática.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early intermediate hepatocellular carcinoma undergoing nonsurgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 2005;54:411–8.
- López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B. La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. [citado: 26-11-09]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/cancer-msc.pdf>.
- Mortalidad por cáncer y otras causas en España año 2007. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer [consultado 26/11/09]. Disponible en: <http://www.isciii.es/htdocs/pdf/mort2007.pdf>.
- Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127 Suppl 1:35–50.
- Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208–36.
- Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155:323–31.
- Witjes CD, Verhoef C, Verheul HM, Eskens FA. Systemic treatment in hepatocellular carcinoma; 'A small step for man.'. *Neth J Med*. 2009;67:86–90.
- Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50:881–5.
- Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2002;13:S211–221.
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Hepatobiliary cancers, v.1.2010 [consultado 12/5/09]. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gls.
- ECOG Performance Status. Eastern Cooperative Oncology Group [consultado 18/1/10]. Disponible en: http://ecog.dfci.harvard.edu/general/perf_stat.html.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
- Keating GM, Santoro A. Sorafenib a review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2009;69:223–40.
- Law W, Lai EC. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2008;7:237–57.
- Abdalla EK, Denys A, Hasegawa K, Leung TW, Makuuchi M, Murthy R, et al. Treatment of large and advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:979–85.
- Mahnken AH, Bruners P, Günther RW. Techniques of Interventional Tumor Therapy. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105:646–53.
- Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2007;30:6–25.
- Kettenbach J, Stadler A, Katzler IV, Scherthaner R, Blum M, Lammer J, et al. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver cancer review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:468–76.
- Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1734–9.
- Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN, Currie EJ, Parks RW, Madhavan KK, et al. Postchemoembolisation syndrome: tumour necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer*. 2003;89:1423–7.
- Guidelines for the use of DC Bead[®] loaded with doxorubicin for the treatment of hepatocellular carcinoma [consultado 26/11/09]. Disponible en: <http://www.biocompatibles.com>.
- Lencioni R, Malagari K, Vogl T, Pilleul A, Denys A, Walkinson A, et al. A randomized phase II trial of a drug eluting Bead in the treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol*. 2009;27 Suppl 15:S4523.
- Dhanasekaran R, Kooby DA, Staley CA, Kauh JS, Kim HS. Drug eluting beads versus conventional TACE for unresectable hepatocellular carcinoma: Survival benefits and safety. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol*. 2009;27 Suppl 15:S4524.
- Instrucciones de uso de DC Bead[®] [consultado 26/11/09]. Disponible en: <http://www.biocompatibles.com/pages/dc-bead-instructions-for-use/>.
- Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, Jaschke W, Stadlmann S, Ladurner R, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2007;13:272–9.
- Dharancy S, Boitard J, Decaens T, Sergent G, Boleslawski E, Duvoux C, et al. Comparison two techniques of transarterial chemoembolization before liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a case control-study. *Liver Transp*. 2007;13:665–71.
- Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:41–52.

28. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010;33:541–51.
29. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Kelekis A, Hall B, Dourakis S, et al. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2008;31:269–80.