



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION No.3 DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”
CMN SIGLO XXI**

**Necrosis Tumoral en Tumores Hepáticos No Resecables tratados
con Quimioembolización: Experiencia inicial en la UMAE HE
“Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI en el periodo de 2002
al 2006**

**PROTOCOLO DE INVESTIGACION
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
RADIOLOGÍA E IMAGEN.
QUE PRESENTA EL
DR. DEMIAN SELA MUÑOZ**

ASESORES:

DR. VICENTE MARTINEZ GALINDO MBRX CMN SXXI.



**HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ**
Instituto Nacional de Salud
65 AÑOS DE EXCELENCIA EN PEDIATRÍA
Salud para las Nuevas Generaciones

MEXICO, D.F.

JULIO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS:

JEFE DE DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

LEONOR A. BARILE FABRIS _____

ASESOR DE TESIS

DR. VICENTE MARTINEZ GALINDO _____

JEFE DE SERVICIO

DR. FRANCISCO JOSE AVELAR GARNICA_____

INDICE

ANTECEDENTES	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	5
HIPOTESIS:	6
OBJETIVOS:	7
METODOLOGIA	8
VARIABLES:	9
PROCEDIMIENTOS:	10
ANALISIS ESTADISTICO	11
RESULTADOS	13
DISCUSION:	16
CRONOGRAMA DE ACTIFICADES	17
INSTRUMENTO	18
BIBLIOGRAFIA:	19

ANTECEDENTES

El hígado es un sitio frecuente para presentación de tumores metastáticos de diferentes órganos. Por medio de autopsias se ha determinado que el hígado se encuentra afectado en el 50-70% de los pacientes cuando existe metástasis de melanoma, linfoma, mama, pulmón y tracto digestivo. Además el hígado presenta una variedad de tumores malignos primarios. (1). Se reporta que los pacientes a quienes se les diagnostica enfermedad metastásica hepática y no reciben tratamiento la sobrevida es de solo 2 a 6 meses. (2) El carcinoma hepatocelular es el tumor maligno visceral con mayor incidencia anual en el mundo, con un aumento en la incidencia del mismo debido a la infección por Virus de hepatitis C. (3) En los Estados Unidos se diagnostican 18,000 casos de estos tumores al año, siendo la mayor parte de ellos no resecables al momento del diagnóstico. La resección tumoral acompañada de trasplante hepático ha mostrado niveles de sobrevida razonables, pero únicamente el 10% de estos tumores son resecables al momento del diagnóstico. (4) el procedimiento quirúrgico es preferible cuando el tumor se encuentra confinado a un segmento o lóbulo hepático, reportándose una mortalidad de hasta el 30% en algunos procedimientos. (5) Además el procedimiento quirúrgico en pacientes con función hepática limitada puede conllevar a la muerte del paciente por insuficiencia hepática. La resección quirúrgica está asociada a mayor incidencia de complicaciones y pronóstico menos favorable. (6)

La termo ablación por radiofrecuencia es otro procedimiento que ha mostrado efectividad, pero esta limitada a la cantidad y localización de éstas lesiones. (7)

La quimioembolización arterial de tumores malignos hepáticos se ha vuelto en una modalidad de tratamiento ampliamente aceptada y ha mostrado un aumento en la sobrevida de éstos pacientes, observándose una sobrevida del 55% al año de seguimiento. (8)

El término de quimioembolización implica la administración transarterial de agentes quimioterapéuticos logrando una concentración elevada de estos agentes dentro el tumor, aunado a cierto grado de isquemia secundaria a la aplicación de materiales embolizantes que obtiene un efecto sinérgico que conlleva a la necrosis tumoral. (9)

Se ha observado que existe una adecuada correlación para la valoración de necrosis tumoral entre los hallazgos tomográficos de control posterior al procedimiento y hallazgos patológicos. Se reporta en la literatura necrosis tumoral completa en aproximadamente el 50% de los pacientes. (6)

Actualmente también se emplea material radioactivo junto con material embolizante con buenos resultados. (10)(11) También se ha aplicado la quimioterapia intrarterial por medio de bombas de infusión para el tratamiento principalmente de tumores de tipo metastásico sobretodo de carcinoma colorrectal mostrando ciertos beneficios. (12)

A pesar de la utilidad de esta modalidad de tratamiento se han identificado una variedad de complicaciones relacionadas al manejo de agentes quimioembólicos y al manejo del catéter y guía, entre ellas se han descrito la falla hepática, infarto hepático, abscesos, formación de biliosas intrahepáticos, formación de aneurismas hepáticos, colecistitis, infarto esplénico, lesiones gastrointestinales, embolismo pulmonar e infarto pulmonar, ruptura tumoral con sangrado intraperitoneal masivo, sangrado varicela, y disección o ruptura iatrogénica del tronco celiaco. (13).

Los biliosas intrahepáticos pueden ser secundarios a necrosis ductal biliar periférica secundaria a daño micro vascular del plexo capilar periductal. Otros estudios además atribuyen parte de la etiología la formación de estenosis ductal secundaria al procedimiento. (14)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es el porcentaje de necrosis tumoral obtenido en tumores hepáticos no resecables tratados mediante quimioembolización transarterial en la UMAE HE “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI EN EL PERIODO DEL 2002 AL 2006?

HIPOTESIS:

El porcentaje de necrosis tumoral completo obtenido en tumores hepáticos no resecables tratados mediante quimioembolización es mayor al 50% en la UMAE HE “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI en el periodo del 2002 al 2006.

OBJETIVOS:

Determinar el porcentaje de necrosis tumoral obtenido en tumores hepáticos no resecables tratados mediante quimioembolización en el UMAE HE “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI en el periodo del 2002 al 2006.

METODOLOGIA

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizará un estudio de tipo longitudinal, retrospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico de tumores hepáticos no resecables sometidos a tratamiento con quimioembolización en el servicio de Hemodinamia de la UMAE HE “Dr. Bernardo Sepúlveda” CMN Siglo XXI en el periodo del 2002 al 2006.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1.-Pacientes con diagnóstico de tumores hepáticos no resecables sometidos a tratamiento con quimioembolización.
- 2.-Mayores de 18 años de edad.

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN:

- 1.-Mujeres embarazadas.
- 2.-Antecedente de alergia al medio de contraste yodado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1.-No firmar consentimiento informado de aceptar participar en el estudio.
- 2.-Pacientes que han recibido quimioterapia o radioterapia.

VARIABLES:

VARIABLE INDEPENDIENTE: Quimioembolización hepática transarterial.

VARIABLE DEPENDIENTE: Necrosis tumoral la cual será medida de acuerdo a reducción en tamaño tumoral y disminución en el valor de atenuación mayor a 10 unidades Hounsfield en relación a el área tumoral.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE DE ESTUDIO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION
SEXO	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS QUE DIFERENCIAL AL HOMBRE DE LA MUJER.	DIFERENCIAS FÍSICAS OBSERVADAS	HOMBRE MUJER
EDAD	NO. E AÑOS CUMPLIDOS DESDE EL NACIMIENTO HASTA LA FECHA DEL ESTUDIO	NUMERO DE AÑOS	NUMERO
NECROSIS TUMORAL	MUERTE DE TEJIDO NEOPLASICO	REDUCCIÓN EN DENSIDAD Y TAMAÑO DEL TUMOR POR MEDIO DE TOMOGRAFÍA COMPUTADA	PORCENTAJE
AGENTE EMBOLIZANTE	MATERIAL QUE CONDICIONA A ISQUEMIA TISULAR POR EMBOLIZACIÓN INTRARTERIAL	TIPO DE MATERIAL UTILIZADO PARA LA EMBOLIZACION	LIPIODOL
AGENTE QUIMIOTERAPEUTICO	MATERIAL QUE CONDICIONA A MUETE TISULAR POR MEDIO DE EFECTOS CITOTOXICOS	TIPO DE MATERIAL UTILIZADO PARA QUIMIOTERAPIA INTRARTERIAL	DAUNORRUBICINA DOXORRUBICINA

PROCEDIMIENTOS:

Se le explicara al paciente en qué consiste el procedimiento y las posibles complicaciones y beneficios del mismo, solicitando firma de autorización para administración de material de contraste yodado y para la realización del procedimiento. Se realiza asepsia y antisepsia de región femoral en forma bilateral. Se aplica anestesia local con Xilocaína simple por planos desde superficial hasta profundo. Se realiza punción femoral con técnica de Seldinger. Al lograr acceso arterial se introduce catéter endovascular con la intención de cateterizar en forma selectiva la arteria hepática y las ramas segmentarias que irrigan a la lesión o lesiones tumorales. Se toman proyecciones de control administrando medio de contraste hidrosoluble. Una vez identificadas las ramas que se embolizarán se procede a la mezcla del material embolizante (lipiodol) y quimioterapéutico (Daunorrubicina, Doxorrubicina) y se inicia la inyección de la mezcla evitando el reflujo. Una vez concluída la embolización se realizan proyecciones de control para evaluar la vascularidad de la lesión. Una vez concluido el procedimiento se realiza TC abdominal de control para descartar presencia de complicaciones inmediatas.

Se realizará comparación de imágenes de estudio de tomografía abdominal computada previa al procedimiento y de control 1 mes posterior al procedimiento para evaluar la reducción del tamaño tumoral y densidad tumoral para evaluar el porcentaje e necrosis tumoral.

ANALISIS ESTADISTICO

Se calculará medidas de tendencia central, sensibilidad, especificidad y exactitud.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Este estudio será conducido conforme a los principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki y que son consistentes con las buenas prácticas clínicas.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

RECURSOS HUMANOS:

Médicos radiólogos adscritos al servicio.
Médicos anestesiólogos adscritos al servicio.
Residentes de anestesiología
Residentes de Radiología e imagen
Tecnico radiólogo
Enfermera
Asistente médico
Personal de Servicios básicos.

RECURSOS MATERIALES

- Equipo de sustracción digital con arco en C marca General Electric Advantax 2000
- Equipo de tomografía Phillips MX8000
- Equipo de Seldinger
- Catéteres de diagnóstico endovasculares con curvatura y calibre variable.
- Introduccion arterial.

- Guías teflonadas e hidrofílicas con longitud variable.
- Jeringas desechables de 1 mm, 3 ml, 5ml, 10 ml y 20 ml.
- Equipos de venoclisis
- material embolizante (Gelfoam)
- Agente quimioterapéutico (Daunorrubicina, Doxorrubicina).
- Medio de contraste liposoluble (lipiodol).
- Medio de contraste yodado hidrosoluble (100 ml).

RESULTADOS

Se realizaron 21 quimioembolizaciones de primera vez entre el 2002 y el 2006, con el diagnóstico de hepatocarcinoma primario asociado a hepatitis C o B en 12 pacientes y de metástasis hepáticas irresecables en 9 pacientes. El rango e tamaño de los tumores al momento de la quimioembolización fue de 6 – 15 cm y promedio de tamaño de 9.7 cm.

Relación de tumores hepáticos y sus dimensiones previas al procedimiento.

CASO	TAMAÑO DEL TUMOR
Caso 1	13 cm
Caso 2	12 cm
Caso 3	12 cm
Caso 4	11 cm
Caso 5	11 cm
Caso 6	10 cm
Caso 7	9 cm
Caso 8	8 cm
Caso 9	8 cm
Caso 10	7 cm
Caso 11	7 cm
Caso 12	6 cm
Caso 13	15 cm
Caso 14	13 cm
Caso 15	12 cm
Caso 16	10 cm
Caso 17	10cm
Caso 18	9 cm
Caso 19	8 cm
Caso 20	7 cm
Caso 21	6 cm

Durante la realización del procedimiento no se observaron complicaciones y posterior a la realización del mismo se registraron 2 hematomas inguinales que no requirieron tratamiento específico. Los síntomas presentados posterior al procedimiento fueron dolor leve a moderado en hipocondrio derecho en 10 pacientes el cual cedió con analgésicos así como fiebre en 17 pacientes únicamente durante el primer día postembolización.

Al realizar la tomografía de control el tamaño promedio de los tumores fue de 4.6 cm, con un rango de 2 – 7 cm.

Tamaño inicial y al control postembolización.

CASO	TAMAÑO INICAL	TAMAÑO FINAL
Caso 1	13 cm	5 cm
Caso 2	12 cm	6 cm
Caso 3	12 cm	7 cm
Caso 4	11 cm	6 cm
Caso 5	11 cm	5 cm
Caso 6	10 cm	6 cm
Caso 7	9 cm	5 cm
Caso 8	8 cm	4 cm
Caso 9	8 cm	4 cm
Caso 10	7 cm	3 cm
Caso 11	7 cm	3 cm
Caso 12	6 cm	3 cm
Caso 13	15 cm	7 cm
Caso 14	13 cm	7 cm
Caso 15	12 cm	4 cm
Caso 16	10 cm	4 cm
Caso 17	10 cm	4 cm
Caso 18	9 cm	4 cm
Caso 19	8 cm	5 cm
Caso 20	7 cm	3 cm
Caso 21	6 cm	2 cm

Posterior al procedimiento se observó un porcentaje de necrosis en promedio del 91% con un rango de 60 – 100% esto en relación a disminución en el valor de atenuación del tumor mayor a 12 unidades Hounsfield y el porcentaje del área tumoral modificada. Se documenta necrosis total tumoral en 13 de los 21 pacientes lo que equivale al 61,9 % del universo estudiado.

Relación de porcentaje de necrosis posterior a quimioembolización.

CASO	% DE NECROSIS
Caso1	100%
Caso 2	90%
Caso 3	100%
Caso 4	100%
Caso 5	100%
Caso 6	70%
Caso 7	90%
Caso 8	100%
Caso 9	100%
Caso 10	100%
Caso 11	100%
Caso 12	70%
Caso 13	100%
Caso 14	100%
Caso 15	60%
Caso 16	100%
Caso 17	90%
Caso 18	70%
Caso 19	100%
Caso 20	80%
Caso 21	100%

DISCUSION:

Según los resultados del presente estudio se observó necrosis total tumoral en el 61% de los pacientes sometidos al procedimiento de quimioembolización hepática, cifra que se encuentra por arriba del descrito en la literatura el cual es del 50%. Reconocemos que el universo estudiado en el presente protocolo de estudio es limitado, sin embargo consideramos que es significativo y las condiciones en las cuales se realizaron los procedimientos son similares a los de la literatura.

No se observó diferencia en el porcentaje de necrosis tumoral dependiente del estirpe histológico tumoral sea hepatocarcinoma primario o metástasis hepáticas, resultado que concuerda con otros estudios realizados.

No se observaron complicaciones mayores durante la realización del procedimiento y posterior al mismo solo se registraron complicaciones menores que no requirieron tratamiento quirúrgico.

Considerando la baja incidencia de complicaciones y el alto porcentaje de necrosis tumoral obtenido en la serie realizada, establecemos que la quimioembolización hepática de tumores hepáticos no resecables es un procedimiento paliativo seguro y efectivo.

CONCLUSION:

Los procedimientos de quimioembolización de tumores hepáticos no resecables realizados en el HE CMN SIGLO XXI obtuvieron necrosis tumoral completa en mas del 50% de los pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES

1	■	■									
2		■	■	■							
3				■	■	■					
4					■	■	■				
5					■	■	■				
6					■	■	■				
7							■	■			
8								■	■	■	
9										■	■
19										■	■
	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY	JUN	JUL	AGO

ACTIVIDADES

- 1.-RECOPIACION BIBLIOGRAFICA
- 2.-ELABORACION DEL PROTOCOLO
- 3.-ADQUISICION DEL MATERIAL.
- 4.-DISEÑO DE LOS INSTRUMENTOS
- 5.-CPACITACION DEL PERSONAL.
- 6.-RECABACION DE DATOS.
- 7.-CODIFICACION
- 8.-PROCESAMIENTO
- 9.-ANALISIS
- 10.-PUBLICACION

INSTRUMENTO

Necrosis Tumoral de Tumores Hepáticos No Resecables tratados con
Quimioembolización: Experiencia inicial en la UMAE HE "Dr. Bernardo Sepúlveda"
CMN Siglo XXI en el periodo de 2002 al 2006

I .Datos Generales

1.-Sexo: Hombre _____ Mujer _____

2.- Edad: _____

II. En relación al tumor hepático

3.-Tipo histológico del tumor: _____

4.-Tamaño inicial del tumor: _____

5.-Tamaño final del tumor: _____

6.-Area del tumor con disminución de densidad posterior al
procedimiento _____

II Quimioembolización

7.-Porcentaje de necrosis tumoral: _____

8.-Agente embolizante: _____

9.-Agente quimioterapéutico: _____

10.-Complicaciones:

BIBLIOGRAFIA:

1. Chuang VP, Wallace S. Hepatic artery embolization in the treatment of hepatic neoplasms. *Radiology* 1981; 140: 51-58.
2. Takayasu K, Noriyuki M, Yukio M. Hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1984; 150: 661 – 665
3. Lee KH, Sung KB, Lee DY, Park SJ, Whang K, Sik Yu J. Transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Anatomic and hemodynamic considerations in the hepatic artery and portal vein. *Radiographics* 2002; 22: 1077 – 1091
4. Clouse M.E, Lee R.G, Duziak E. J. Peripheral hepatic artery embolization for primary and secondary hepatic neoplasms. *Radiology* 1983; 147: 407 – 411.
5. Nakao N, Miura K, Takahashi H. Hepatocellular carcinoma: Combined hepatic, arterial, and portal venous embolization. *Radiology* 1986; 161: 303 – 307.
6. Nakamura H. Tanaka T, Hori S, Yoshioka H, Kuroda C, Okamura J. Transcatheter embolization of hepatocellular carcinoma: Assessment of efficacy in cases of resection following embolization. *Radiology* 1983; 147: 401 – 405.
7. Chen MH, Wei Y, Yan K, Gao W, Dai Y, Huo L. Treatment strategy to optimize radiofrequency ablation of liver malignancies. *Journal of Vascular interventional radiology* 2006; 17: 671 – 683.

8. Geschwind JF, Ramsey DE, Choti MA, Thuluvat PJ, Huncharek MS.
Chemoembolization of Hepatocellular carcinoma. *American J Clin Oncol (CCT)* 2003; 26 (4): 344 – 349.
9. Ramsey DE, Kernagis LY, Soulen MC, Geschwind JF. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular interventional radiology* 2002; 13: S211 – S222.
10. Murthy R, Nunez R, Sklaruc J, Erwin W, Madoff DC, Gupta S, Ahrar K, Yttrium – 90 Microsphere Therapy for Hepatic Malignancy: Devices, Indications, Technical Considerations, and Potential complications. *RadioGraphics* 2005; 25: S41 – S55.
11. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J. Adjuvant intraarterial lipiodol – iodine – 131 for respectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 797 – 801.
12. Yamagami T, Kato T, Lida S, Tanaka O, Nishimura T. Withdrawal of Implanted Port – Catéter for Hepatic Arterial Infusión Chemotherapy with Fixed Catéter Tip Technique. *Journal of vascular interventional radiology* 2003; 14; 639 – 642.
13. Sakamoto I, Aso N, Nagaoki K, Matsuoka Y, Uetani M, Ashisawa K. Complications Associated with Transcatheter Arterial Embolization for Hepatic tumors. *Radiographics* 1998; 18: 605 – 619.
14. Macuuchi M, Sukigara M, Mori T, Kobayashi J, Yamasaki S, Hasegawa H. Bile Duct necrosis: complication of transcatheter hepatic arterial embolization. *Radiology* 1985; 156: 331 – 352.