



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
FACULTAD DE MEDICINA



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ” CMN SIGLO XXI

TITULO

FACTORES PRONOSTICOS PARA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON  
HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN.

TESIS QUE PRESENTA

DR. BAUDELIO RODRIGUEZ RODRIGUEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
RADIOLOGÍA E IMAGEN

ASESOR:

DR. JORGE ARELLANO SOTELO

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.



---

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

---

**DR. FRANCISCO AVELAR GARNICA**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN  
EN RADIOLOGÍA E IMAGEN  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GUTIÉRREZ" CMN SIGLO XXI

---

**DR. JORGE ARELLANO SOTELO**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE RADIOLOGÍA E IMAGEN  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA  
GUTIÉRREZ" CMN SIGLO XXI



**Dirección de Prestaciones Médicas**  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinadora de Investigación en Salud



"2014, Año de Octavo Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL, SIGLO XXI,  
D.F. SUR.

FECHA 02/06/2014

**DR. JORGE ARELLANO SOTELO**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**FACTORES PRONOSTICOS PARA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de Investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-3601-111

ATENTAMENTE

**DR.(A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCIA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

REGULACIÓN Y SERVICIOS SANARIOS

## INDICE

• RESUMEN . . . . .	3
• MARCO TEÓRICO . . . . .	4
• JUSTIFICACIÓN . . . . .	15
• OBJETIVO . . . . .	16
• HIPÓTESIS . . . . .	17
• MATERIAL Y MÉTODOS . . . . .	18
• ASPECTOS ÉTICOS . . . . .	23
• RECURSOS PARA EL ESTUDIO . . . . .	24
• RESULTADOS . . . . .	25
• DISCUSIÓN . . . . .	35
• CONCLUSIÓN . . . . .	38
• BIBLIOGRAFÍA . . . . .	39
• ANEXOS . . . . .	42

<b>DATOS DEL ALUMNO</b>	
<b>Apellido Paterno</b>	<b>RODRIGUEZ</b>
<b>Apellido Materno</b>	<b>RODRIGUEZ</b>
<b>Nombre</b>	<b>BAUDELIO</b>
<b>Universidad</b>	<b>Universidad Nacional Autónoma de México</b>
<b>Facultad o escuela</b>	<b>Facultad de Medicina</b>
<b>Carrera</b>	<b>Radiología e Imagen</b>
<b>No. De cuenta</b>	<b>512223418</b>
<b>DATOS DEL ASESOR</b>	
<b>Apellido Paterno</b>	<b>ARELLANO</b>
<b>Apellido Materno</b>	<b>SOTELO</b>
<b>Nombre</b>	<b>JORGE</b>
<b>DATOS DE LA TESIS</b>	
<b>Título:</b>	<b>FACTORES PRONOSTICOS PARA SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON HEPATOCARCINOMA TRATADOS CON QUIMIOEMBOLIZACIÓN.</b>
<b>No. de paginas</b>	<b>44</b>
<b>Año:</b>	<b>2015</b>
<b>NUMERO DE REGISTRO</b>	<b>R-2014-3601-111</b>

## RESUMEN.

**Introducción:** El cáncer primario de hígado es la quinta causa más común de cáncer en el mundo y es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer, por detrás del cáncer de pulmón y estómago. Es un problema de salud importante, con 626,000 casos nuevos por año mundialmente. Los tratamientos que han demostrado que prolongan la vida en ensayos clínicos son la quimio-embolización trans-arterial y la terapia molecular con Sorafenib. El objetivo de la terapia trans-arterial es causar necrosis y control del tumor, preservando la función del tejido hepático sano tanto como sea posible.

**Objetivo:** Evaluar los factores asociados a la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular tratados con quimioembolización.

**Material y métodos:** El estudio es de tipo cohorte retro-prospectiva. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes derechohabientes del IMSS, mayores de 18 años de edad, de cualquier género, pertenecientes a la UMAE Hospital de Especialidades del "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, con diagnóstico de carcinoma hepatocelular a los cuales se les realizó quimioembolización trans-arterial en el departamento de hemodinamia del servicio de radiología e imagen, durante el período del 01 de mayo de 2012 al 31 de mayo de 2014.

**Recursos:** El servicio de radiología e imagen de la UMAE hospital de especialidades CMN siglo XXI cuenta con un departamento de hemodinamia en donde se llevan a cabo los procedimientos de intervención, que incluyen la quimio-embolización trans-arterial de los tumores hepáticos por hepato-carcinoma y cumplen un protocolo ya establecido para su realización. Se cuenta con una base de datos de los pacientes sometidos a tal procedimiento.

**Resultados:** De enero de 2012 a diciembre de 2013 se analizaron 42 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepato-celular tratados con quimio-embolización trans-arterial. 15 fueron hombres y 27 mujeres. La edad mediana fue 64 años. 18 pacientes (42%) recibieron en una sola ocasión la quimioembolización, 8(19%) en 2 ocasiones, y 16(38%) en múltiples ocasiones. Por la clasificación de Child-Pugh-Turcotte, 27 pacientes (64%) fueron clase A, 11 (26%) B y 4 (10%) C. Por ECOG se clasificó a 1 (2%) en 0, 21 (50%) en 1, 11 (26%) en 2 y 9 (21%) en 3. La mediana de supervivencia después de la quimio-embolización fue de 14 meses (rango 1-52 meses). A los 6 meses 5 pacientes (12%) habían fallecido; a los 12 meses 16 (38%) habían fallecido. Las variables que fueron significativas en pacientes que mostraron una supervivencia superior a los 12 meses son las siguientes: Portadores del virus de hepatitis C, 17 pacientes (77%) y portadores de cirrosis criptogénica 6 (100%); 8 pacientes (100%) que habían recibido algún tratamiento como resección quirúrgica, radio-ablación o ambos; 5 pacientes (62%) que se les aplicó en dos ocasiones la quimioembolización y 13 (81%) que se les aplicó en múltiples ocasiones; 18 pacientes (78%) con un valor de albúmina mayor a 3.5g/L; 20 pacientes (63%) con un valor de bilirrubina total menor a 2mg/dL y 6 (86%) con un valor entre 2 y 3mg/dL; 26 pacientes (65%) con un INR menor a 1.7; 26 pacientes (68%) que no presentaron encefalopatía; 21 pacientes (78%) con clase A de Child-Pugh-Turcotte. 19 pacientes (90%) estadio 1 ECOG.

**Conclusiones:** La mayoría de los pacientes (62%) tuvieron una supervivencia superior a 12 meses. La vigilancia estrecha en pacientes portadores del virus de hepatitis C y la pronta solución terapéutica, así como haberse sometido previamente a una terapia curativa, o haberse sometidos en 2 o más ocasiones al tratamiento trans-arterial presentaron una mayor supervivencia y fueron estadísticamente significativas. En la evaluación bioquímica, una función hepática normal (albúmina, Bilirrubina e INR) tiene un impacto significativo para una mayor supervivencia. Se recomienda utilizar las escalas Child-Pugh y ECOG, para la evaluación inicial y subsecuente de estos pacientes las cuales demostraron ser predictoras de la supervivencia.

## MARCO TEÓRICO

El carcinoma hepatocelular es la enfermedad maligna más común del hígado.

El cáncer primario de hígado es la quinta causa más común de cáncer en el mundo y es la tercera causa de muerte relacionada con cáncer, por detrás del cáncer de pulmón y estómago.

Es un problema de salud importante, con 626,000 casos nuevos por año mundialmente. Más del 80% de los casos ocurren en África subsahariana (Senegal y Gambia) y en el este asiático (China y Corea del sur). En China ocurren más del 50% de los casos mundiales.

En casi todas las poblaciones, los hombres tienen una mayor incidencia de hepatocarcinoma, la proporción hombre: mujer es entre 2:1 y 4:1. Los hombres son más propensos a contagiarse de VHB y VHC, consumir alcohol y fumar. Hormonas andrógenas, índice de masa corporal y susceptibilidad genética contribuyen adversamente como factores de riesgo que afectan a los hombres. En casi todas las áreas, el pico de edad para las mujeres es 5 años más grande que el pico de edad para los hombres.

En poblaciones con riesgo bajo (Estados Unidos, Canadá o Inglaterra) el rango de edad en que se desarrolla el hepatocarcinoma es a los 75 o más.

En individuos mayores a 65 años existió un incremento de la incidencia de 14.2 por cada 100 000 en 1993 a 18.1 por cada 100 000 en 1999, la incidencia incrementada en este grupo de edad se relaciona con la transmisión del VHB y VHC.

El mayor factor de riesgo para hepatocarcinoma es cirrosis, particularmente la que se relaciona con la infección crónica por virus de hepatitis B, cirrosis hepática alcohólica



nutricional, cirrosis causada por hemocromatosis y cirrosis biliar primaria El consumo de comida contaminada con aflatoxina B1 (micotoxina producida por los hongos del genero Aspergillus) es un factor de riesgo importante en áreas con mayor proporción de casos.

(1)

La medición de la alfa-feto-proteína es usada para el diagnóstico y como tamizaje, sin embargo no es específica, ya que puede estar elevada en la hepatitis viral, un valor de 20µg /L tiene una sensibilidad del solo el 60%.

Se recomienda el uso de ultrasonografía para la vigilancia de pacientes con cirrosis cada 6 meses. La detección de un nódulo focal en el hígado sugiere la posibilidad de hepatocarcinoma, este no tiene una característica específica por ultrasonografía, se observa como una lesión hipo-ecogénica, pero puede aparecer híper-ecogénica o mixta. Las lesiones menores a 1cm tiene un riesgo casi nulo de ser hepatocarcinoma y se vigilan con un intervalo de 3 meses, si permanecen estables por un periodo de 2 años, se continua su vigilancia cada 6 meses. Los nódulos que son nuevos, sospechosos y miden más de 1 cm o crecen rápidamente en un intervalo de tiempo requieren de su seguimiento con tomografía o resonancia magnética.

El carcinoma hepatocelular es comúnmente diagnosticado en base a los hallazgos por imagen sin la confirmación histológica.

La realización de biopsia se corre el riesgo teóricamente de implantar células cancerígenas a lo largo del tracto de la aguja (0.2%)

El diagnóstico se realiza por tomografía computada o por resonancia magnética ambos métodos con material de contraste intravenoso y se requiere de un estudio con 4 fases (sin contraste, fase arterial, fase venosa portal y fase tardía).

El hígado tiene un doble suministro sanguíneo, portal (75-83%) y por la arteria hepática (20-25%) en pacientes con hepatocarcinoma el suministro del tumor es casi exclusivo (90-100%) por parte de la arteria hepática, esto resulta en un patrón de realce vascular característico.

Realce durante la fase arterial, debido a su suministro, el contraste alrededor del parénquima está diluido porque está irrigado principalmente por el sistema portal.

En la fase venosa portal, el parénquima normal presenta un aumento en el valor de su atenuación y la lesión se percibe como hipo-densa, debido a su carencia de circulación portal, es llamado efecto de lavado rápido, ocasionalmente se puede observar en fases más tardías.

Si la lesión muestra comportamiento clásico (realce en la fase arterial y lavado rápido en la fase venosa portal o tardía) con un solo método diagnóstico es suficiente y no se requiere de más investigación.

Si las dos características no se cumplen y no son consistentes para el diagnóstico de un proceso benigno, se debe realizar un segundo método alternativo. Si existe un gran hepatocarcinoma hipo-vascular y no presenta características evidentes en tomografía computada y en resonancia magnética, se necesita la biopsia para su confirmación.

La tomografía computada se tiene que realizar con un equipo de al menos 8 detectores, un espesor de corte de 5mm o menos, un inyector de contraste a razón de 3ml/segundo, a una concentración de 370mg/mL del medio de contraste. Se realizan cuatro fases: Fase sin contraste, fase arterial (20 segundos después del bolo), fase venosa portal (50 segundos después del bolo), fase tardía (mayor a 120 segundos, de 2 a 15 minutos).

La resonancia magnética se realiza en un campo magnético de 1.5T o mayor. Inyector de contraste a razón de 2-3ml/s, se utiliza secuencias T1 tridimensionales supresión grasa eco-gradiente, además de T2 y T1 en fase y fuera de fase, el tiempo de retraso después de la inyección de medio de contraste es el mismo que en la TC y con apnea.

Se utiliza el Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) como sistema de estadificación, porque utiliza tres factores independientes predictores de la supervivencia: extensión radiológica del tumor, función del hígado y estado de capacidad del paciente. (2)

Además ha sido aceptada en la práctica clínica y en ensayos clínicos de nuevas drogas como una herramienta útil.

Este sistema usa la puntuación Child-Turcotte-Pugh, con grados de severidad de la enfermedad hepática.

Para la capacidad del paciente se utiliza la escala de Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) que tiene un rango de 0 a 5 dependiendo de las habilidades del paciente para completar sus actividades de la vida diaria.

La evaluación radiológica se evalúa en base a la extensión máxima de la lesión, número de lesiones, invasión vascular, presencia de enfermedad linfática y/o metastásica.

Características del estadio 0: Es una lesión solitaria que mide menos de 2cm de diámetro. El tratamiento depende de la presencia de hipertensión portal e hiperbilirrubinemia. Si estas dos condiciones están ausentes la resección es el tratamiento de elección. Si estas condiciones están presentes, se prefiere el trasplante si el paciente presenta comorbilidades se prefiere tratamiento de invasión mínima como la ablación por radiofrecuencia.

Características del estadio A: Es una lesión solitaria que mide más de 2cm de diámetro o enfermedad temprana multi-focal que consiste en más de 3 lesiones y que no miden más de 3 cm de diámetro. Las opciones terapéuticas dependen de la hipertensión portal o la hiperbilirrubinemia, si cualquiera de estas dos está ausente se continúa prefiriendo la resección quirúrgica. Si existe hipertensión portal el tratamiento debe incluir trasplante y ablación por radiofrecuencia.

Características del estadio B: Es una enfermedad multi-focal y avanzada, que consiste en más de una lesión, y que al menos una es mayor de 3cm, o más de 3 lesiones independientes del tamaño. Es manejada con quimio-embolización trans-arterial

Características del estadio C: Involucra invasión vascular, a nódulos o metástasis. La terapéutica es con sorafenib un inhibidor de la multiquinasa, que ha mostrado que produce beneficio estadístico significativo en la supervivencia comparado con tratamiento de soporte únicamente en pacientes con severidad de la enfermedad hepática Child T Pugh grado A.

Características del estadio D: No es un estadio radiológico y está determinada por la función hepática pobre y una función del paciente pobre y la terapia consiste en terapias de soporte.

Si el grado de Hepatocarcinoma es de 0 o A es potencialmente curable. Desafortunadamente solo el 10-20% de los pacientes son candidatos a estas terapias debido a que la mayoría son diagnosticados en etapas avanzadas.

Si el grado es B o C, el tratamiento está enfocado en extender la expectativa de vida o mejorar la calidad de vida. (3)

Existen muchas opciones de tratamiento paliativo incluyendo la quimio-embolización trans-catéter arterial, radio-embolización, radioterapia externa, quimioterapia sistémica y terapia molecular.

Los tumores son resistentes a la quimioterapia y son menos vulnerables a la radioterapia que el parénquima hepático normal.

Los tratamientos que han demostrado que prolongan la vida en ensayos clínicos son la quimio-embolización trans-arterial y la terapia molecular con Sorafenib.

Existe una gran variedad de técnicas trans-arteriales en diferentes centros hospitalarios, de forma general hay por lo menos 4 diferentes tipos de procedimientos:

Quimio-embolización trans-arterial. Su uso es el más frecuente (67%). Consiste en la inyección de una o mas drogas quimio-terapéuticas, con o sin lipiodol, en la arteria hepática, seguida de la administración de un agente embolizante.

Embolización trans-arterial. Se refiere únicamente a la administración del agente embolizante.

Quimio-embolización lipídica trans-arterial. Es únicamente la administración arterial de la mezcla de la o las drogas anticancerígenas y lipiodol, y no esta diseñada para conseguir la oclusión arterial

Quimioterapia trans-arterial. Consiste en la infusión de drogas quimio-terapéuticas solas a través de un catéter instalado en la arteria hepática. (4)

En tumores difusos se requiere la cateterización de la arteria hepática común, mientras que en tumores pequeños se puede realizar la cateterización supraselectiva de alguna rama. Esto es a través mediante la técnica de Seldinger. Estas técnicas toman ventaja de la selección relativa de los vasos arteriales que irrigan al tumor hepático.

Pueden ser usados antes de la resección para mejorar la resecabilidad, antes del trasplante para mantener el tratamiento mientras se encuentra en la espera de un donante, en conjunto con otras terapias ablativas, o solo como tratamiento paliativo.

El objetivo de la terapia trans-arterial es causar necrosis y control del tumor, preservando la función del tejido hepático sano tanto como sea posible. Así mismo exponer a las células malignas a altas concentraciones del agente anticancerígeno, al mismo tiempo reducir los efectos sistémicos de la droga. (5)

Es el tratamiento de elección en sujetos asintomáticos, con función hepática conservada, que presentan un hepatocarcinoma multi-nodular sin invasión vascular ni extra-hepática, que no pueden ser beneficiados por terapéuticas curativas.

Los factores asociados con incremento en la sobrevida tratados con la terapia trans-arterial son: diámetro del tumor menor a 8cm y remplazo menor al 5% del hígado por el tumor, CHC con capsula y el grado de retención de lipiodol.

Las desventajas que presenta la terapia trans-arterial es que la enfermedad subyacente del hígado que acompaña al hepatocarcinoma afecta la seguridad del suministro de la quimioterapia y de la embolización a través de la arteria hepática. Los pacientes con hepatocarcinoma y cirrosis tiene cortos circuitos arteriovenosos, causando que la terapia regional se convierta en terapia sistémica-pulmonar. Algunas técnicas de embolización se espera que produzcan anoxia e isquemia del tumor, pero hay evidencia que tal isquemia induce de la expresión de varios factores angiogénicos tumorales y formación de nuevos vasos, con preservación del mismo. La oclusión de los vasos puede impedir el tratamiento subsecuente trans-arterial.

Existen algunas circunstancias que contraindican su realización, ya que en estas condiciones se cuestiona su uso porque no se obtienen beneficios tras el procedimiento, e

incluyen: la trombosis de la vena porta, presencia de cortos-circuitos porto-sistémicos, falla renal (creatinina sérica menor a 1.0mg/dL, nitrógeno ureico sanguíneo menor a 20mg/dL), metástasis extrahepáticas y disfunción avanzada del hígado (nivel de lactato deshidrogenasa mayor a 425UI/L, Nivel de aspartato amino transferasa mayor a 100 UI/L, nivel de bilirrubina total mayor a 34  $\mu$ mol/L, en estos pacientes tiene alto riesgo de falla hepática aguda, o Child-Pugh C o B avanzado), incluye además hepatocarcinoma difuso o masivo (reemplazo mayor del 50% del hígado por el tumor, mayor a 10cm o más de 9 lesiones). Función hematológica inadecuada (células blancas  $\geq 3000/\text{mm}^3$ , plaquetas  $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ , y hemoglobina  $\geq 9.0\text{g/dL}$ , TP  $\geq 13\text{s}$  y TPT  $\geq 35\text{s}$ ) La obstrucción biliar no es una contraindicación cuando se realiza la descompresión por drenaje percutáneo.

Así mismo alergia al medio de contraste yodado, embarazo, lactancia, mujer en edad reproductiva que no usen anticonceptivos efectivos, infarto al miocardio 6 meses previos, alguna condición física o mental seria. (6)

Dentro de las complicaciones que pueden surgir son el síndrome post-embolización (fiebre, íleo y dolor abdominal) hasta fallo hepático, abscesos, colecistitis isquémica o incluso la muerte.

Se desconoce cuál es el mejor agente quimio-terapéutico o embolizante ya que ningún estudio ha comparado correctamente las diferentes opciones de técnicas, así como las posibles complicaciones. Es necesario evaluar cual es el mejor esquema terapéutico (pauta fija o retratar cuando se detecta revascularización de las lesiones) y se debe investigar como se puede evitar o enlentecer la progresión de la enfermedad tras el tratamiento.

Las drogas anticancerígenas más usadas son la doxorubicina (36%) seguida del cisplatino (31%) epi/doxorubicina (12%) mitoxantrona (8%) y mitomicina C (8%).

Estas drogas están suspendidas en una sustancia, típicamente el lipiodol

La combinación de cisplatino, doxorubicina y mitomicina C es la combinación mas común, siendo el cisplatino la droga más efectiva que la doxorubicina sola.

La Doxorubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico, producido por una cepa de *streptomyces peucetius* var. *Cassius*. Responde a la capacidad que tiene la droga de ligarse al ADN e inhibir la síntesis de ácido nucleico.

Su eliminación es 45% en orina y 40-50% es biliar. La insuficiencia hepática aumenta la vida media (aproximadamente el 30% es metabolizado por conjugación). Algunas de las indicaciones son cáncer de mama, leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica.

El efecto adverso mas común es la mielosupresión (linfopenia, leucopenia y trombocitopenia) miocardiopatía aguda o crónica (perdida de la miofibrilla y degeneración vacuolar). Náuseas y vomito severos, anorexia o diarrea. Estomatitis, Esofagitis. Fleboesclerosis en venas profundas. Contraindicada en pacientes con franca depresión medular. Interactúa con anfotericina B, cefalotina, dexametasona, SFU heparina, inhibe la actividad de la eritromicina.

La Daunorrubicina es un antibiótico antraciclínico citotóxico, producido por una cepa de *streptomyces peucetius* var. *Carisias*, es similar a las Doxorubicina, ya que inhiben la síntesis de ácidos nucleicos, efecto rápido y marcado en la fase S del ciclo celular e inhibe la producción del ARN. Su efecto es citotóxico, mutagénico e inmunosupresor. Después de la inyección IV los niveles plasmáticos declinan como consecuencia de una rápida captación tisular



Tiene una vida media de 20hrs. con una eliminación de 10% en orina, 40% en bilis. Esta indicada en leucemia mielocítica aguda, crónica y aguda secundaria (mielodisplasia). Presenta como efecto adverso supresión de la medula ósea (mielosupresión severa), cardiotoxicidad aguda o crónica. La insuficiencia renal y hepática pueden aumentar su toxicidad. Tiene efecto teratogénico potencial. Produce hiperuricemia secundaria a rápida lisis de las células, alopecia reversible en un 80%, la extravasación produce necrosis tisular.

El Lipiodol es un éster etílico yodado del aceite de la semilla de amapola, es un medio de contraste aceitoso, que se usa en estudios linfangiograficos. El primer reporte de su uso fue en 1974 a través de la embolización trans-arterial de un tumor por carcinoma hepatocelular. En los años ochentas su uso en la quimio-embolización trans-arterial fue como transportador de la droga quimio-terapéutica y como agente embólico.

El lipiodol permanece más tiempo selectivamente en los nódulos tumorales por semanas a lo largo de un año, debido a un efecto sifón por la hiper-vascularidad del tumor y ausencia de células de Kupffer en su interior. Resulta en un efecto embólico de pequeños vasos. Sin embargo si es inyectado en la arteria hepática del parénquima de un hígado normal, se acumula en las venulas portales por comunicaciones arterio-portales y es gradualmente liberado a la circulación sistémica o es fagocitado por células de Kupffer, y es aclarado en una semana.

El otro papel que juega el lipiodol es como transportador del agente quimioterapéutico hacia el interior del tumor, el agente quimioterapéutico es mezclado vigorosamente con el lipiodol a través de un método de bombeo para prepara la emulsión.

Se ha demostrado que al ser combinado con un agente quimioterapéutico e inyectado directamente en la arteria hepática conduce a una menor concentración en el plasma y

mayor concentración en el hígado, mayor concentración en el hígado que en otros órganos y mayor concentración en células tumorales que en no tumorales, que si se administrara solamente el agente quimio-terapéutico. (7)

Se tiene que determinar la dosis óptima de lipiodol de acuerdo al tamaño del tumor para conseguir el mejor efecto ya que la estabilidad de la emulsión es influenciada por el volumen del lipiodol y el agente terapéutico, se asume que existe una mejor farmacocinética ajustando el volumen de la mezcla 2-3:1 (lipiodol: solución del agente) (8)

Existe otro agente de contraste estable lipídico iodado, llamado ethiodol, menos empleado pero que también es usado y tiene las mismas características que el lipiodol.

## JUSTIFICACIÓN

El hepatocarcinoma representa un problema de salud difícil de resolver su incidencia es de 626,000 casos nuevos por año mundialmente. Se asocia a alta mortalidad. En el servicio de gastroenterología, gastro-cirugía y hemodinamia se atienden al menos dos casos nuevos semanales.

Las alternativas de tratamiento son trasplante hepático, resección quirúrgica y ablación por radiofrecuencia, las cuales son potencialmente curativas.

En estadios mas avanzados de la enfermedad el tratamiento con quimio-embolización trans-arterial y un inhibidor de la multiquinasa como el Sorafenib son tratamientos paliativos que han demostrado que aumentan la esperanza y la calidad de vida.

La quimio-embolización trans-arterial disminuye los efectos sistémicos de las drogas antitumorales, y tiene una mayor permanencia en el hígado afectado.

En la UMAE hospital de especialidades CMN SXXI se cuenta con la participación de médicos radiólogos en el área de hemodinamia del servicio de radiología e imagen en la cual se lleva a cabo tal procedimiento y es necesario establecer los factores que pueden influir en el resultado, así mismo establecer las acciones que contribuyen a desarrollar nuevos métodos para mejorar el tratamiento para la quimio-embolización.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores asociados a la supervivencia de los pacientes portadores de hepatocarcinoma tratados con quimio-embolización trans-arterial?

### Objetivo general

Evaluar los factores asociados a la supervivencia de los pacientes portadores de hepatocarcinoma tratados con quimio-embolización trans-arterial

## HIPOTESIS

La supervivencia de los pacientes con diagnóstico de carcinoma hepato-celular quimio-embolizados, esta determinada por factores como el tamaño y número de lesiones, clase funcional de Child-Pugh, niveles de albúmina, de alfa-feto-proteína, así como grupo ECOG, enfermedad hepática previa y tiempo del diagnóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS:

### Tipo de estudio

Cohorte retro-proyectiva.

### Universo de trabajo:

Pacientes derechohabientes del IMSS, mayores de 18 años de edad, de cualquier género, pertenecientes a la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, con diagnóstico de carcinoma hepato-celular, a los cuales se les realizó quimio-embolización trans-arterial en el departamento de hemodinamia del servicio de radiología e imagen, durante el período del 01 de enero de 2012 al 31 de diciembre 2013

### Selección y tamaño de la muestra:

Todos los pacientes que se encuentren en la base de datos del servicio de hemodinamia: 42 pacientes.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes que sean derechohabientes al IMSS y que tengan seguimiento en el CMN Siglo XXI UMAE Hospital de Especialidades, “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” por la especialidad de gastroenterología o cirugía general.
- Pacientes a los que previamente se les realizó quimio-embolización trans-arterial en el departamento de hemodinamia del servicio de radiología e imagen, que previamente fueron diagnosticados con carcinoma hepato-celular durante el período del 01 de Mayo de 2012 al 31 de mayo de 2014.

- Ser mayor de 18 años de edad.
- Que su expediente permanezca en el archivo clínico del hospital y este completo con las variables a evaluar.
- Que su expediente radiológico permanezca en el sistema IMPAX

#### Criterios de exclusión

- Pacientes a los cuales tuvieron alguna contraindicación como embarazo, enfermedad importante que comprometa los beneficios del procedimiento.
- Pacientes que se hayan negado a participar en el protocolo.
- Pacientes que hayan fallecido por causas no relacionadas con la enfermedad hepática durante el periodo de seguimiento.
- Expedientes incompletos o ausentes.

#### Procedimientos:

Se revisarán los expedientes clínicos de los pacientes localizados en el archivo del CMN Siglo XXI UMAE Hospital de Especialidades, “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” y se llenará el formato de recolección (ver anexos)

Así mismo se obtendrán los hallazgos imagenológicos de los reportes en el sistema digital RIS-IMPAX de cada paciente respectivamente.

#### Variable dependiente:

Supervivencia

#### Variables independientes:

Edad. Genero. Tamaño y número de tumores. Grupo Child-Pugg. Albúmina. Niveles basales de AFP y después de la quimioembolización. Enfermedad

hepática previa. Tiempo de evolución del carcinoma hepato-celular. ECOG.  
Tratamiento previo.

#### Operacionalización de la variable

**Supervivencia:** probabilidad de que un sujeto sobreviva más allá de un periodo de tiempo dado. Hace referencia a vivir después de un determinado suceso.

**Edad:** tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

**Genero:** rol socialmente construido, los comportamientos, actividades y atributos que una sociedad dada, considera apropiados para los hombres y las mujeres masculino y femenino son categorías de género.

**Tumor por hepato-carcinoma:** alteración del tejido hepático, debido a una mutación en el mecanismo celular, provocando que la célula se reproduzca a un ritmo más elevado y/o genere una célula sin apoptosis. Que macroscópicamente se observa como una lesión ocupante de espacio y puede crecer con tres tipos de patrones, único, múltiple o un tumor poco definido.

**Grupo Child-Pugg:** sistema de estadificación usado para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica, utilizando 5 marcadores: bilirrubina total, albúmina sérica, INR y Tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática (ver anexo)

**Albúmina sérica:** es una proteína que se encuentra en gran proporción en el suero sanguíneo oscila entre 3.5 y 5 gramos por decilitro y supone un 54.31% de la proteína plasmática, es sintetizada por el hígado, posee un pKa de 8.5, un pH de 8, un peso molecular de 67.000 daltons.



**Alfa-feto-proteína:** es una proteína que normalmente se produce en el feto durante su desarrollo. Cuando aparece en adultos puede servir como un marcador tumoral. Los dos casos más importantes que provocan su incremento son el cáncer de testículo y carcinoma de células hepáticas, aparte de esos la cirrosis hepática y la hepatitis activa.

**Enfermedad hepática previa:** daño a la estructura del hígado que provoca que funcione inadecuadamente o que deje de funcionar por una etiología aparente, entre las mas frecuentes son infección crónica por virus de hepatitis B o C, cirrosis hepática alcohólica nutricional, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, autoinmune o desconocida.

**Tiempo de evolución del carcinoma hepato-celular:** tiempo transcurrido del diagnostico hasta el momento en que se realizó la quimioembolización.

**Escala ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group. Es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente exclusivamente con cáncer u oncológico, cuyas expectativas de vida cambian en el transcurso de meses e incluso semanas; valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía (ver anexos)

**Tratamiento previo en hepato-carcinoma:** resección quirúrgica, Terapia loco-regional (terapia trans-arterial (quimioembolización / inyección de etanol/ ablación por radiofrecuencia/ radioterapia); Terapia anti-cancerigena sistémica (hormonal/ citotóxica) por ejemplo Sorafenib.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición
Edad.	Cuantitativa continua	Años
Genero.	Cualitativa nominal	Femenino Masculino
Tamaño del tumor	Cuantitativa continua	Centímetros
Número de tumores	Cuantitativa discontinua	Numero
Grupo Child-Pugg.	Cualitativa ordinal	A, B o C
Albúmina.	Cuantitativa continua	Mg/dL
Alfa Feto Proteína Basal	Cuantitativa continua	Ng/dL
Alfa Feto Proteína después de la quimioembolización.	Cuantitativa continua	Ng/dL
Enfermedad hepática previa.	Cualitativa nominal	Desconocida, VHB, VHC, Cirrosis Hepática alcohólica nutricional, otros (cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, autoinmune)
Tiempo de evolución del carcinoma hepatocelular.	Cuantitativa continua	Fecha en meses
ECOG.	Cualitativa ordinal	0,1,2,3,4
Tratamiento previo.	Cualitativa nominal	Ninguno, resección quirúrgica, Terapia loco-regional, terapia anticancerígena sistémica.

#### Análisis estadístico:

Se utilizara estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de los datos ya se paramétrica y no paramétrica, las variables cualitativas se describirán en proporciones. Para el análisis del impacto de los factores pronósticos se realiza un análisis bivariado con T de Student o U de Mann-Whitney y Chi cuadrada. Se realizara regresión logística múltiple para dar peso a cada uno de los factores pronósticos.

## ASPECTOS ÉTICOS.

El presente trabajo esta apegado a las recomendaciones emitidas por la declaración de Helsinki para estudios biomédicos; así como los artículos establecidos en el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, publicada el 7 de febrero de 1984 en el Diario Oficial de la Federación, reglamentaria del párrafo tercero del Artículo 4o. de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, iniciando su vigencia el 1o. de julio del mismo año.

De acuerdo a esta ley se trata de un estudio sin riesgo, se cuidará la confidencialidad y privacidad de paciente haciendo el uso de códigos numéricos, evitando utilizar nombres y no. de afiliación para impedir que sean identificados, así mismo prevalecerá en todo momento la dignidad y se protegerán los derechos y bienestar de cada individuo seleccionado. No hay un beneficio directo para los participantes pero puede ser útil para beneficiar a otros pacientes que sean sometidos a quimio-embolización hepática por hepatocarcinoma.

El estudio será revisado para su aprobación por el Comité Local de Investigación y Ética de la UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## RECURSOS PARA EL ESTUDIO

El servicio de radiología e imagen de la UMAE hospital de especialidades CMN siglo XXI cuenta con un departamento denominado hemodinamia en el cual laboran personal de enfermería, técnicos radiólogos, médicos residentes de la especialidad de radiología e imagen y médicos adscritos al área, es allí en donde se llevan a cabo los procedimientos de intervención, que incluyen la quimio-embolización trans-arterial de los tumores hepáticos por hepato-carcinoma y cumplen un protocolo ya establecido para su realización.

Se cuenta con una base de datos de los pacientes sometidos a tal procedimiento.

## RESULTADOS

De enero de 2012 a diciembre de 2013 se analizaron 42 pacientes con diagnóstico de carcinoma hepato-celular tratados con quimio-embolización trans-arterial. Quince eran hombres y veintisiete eran mujeres, la mediana de la edad fue de 64 años (rango 29-83 años); veintidós pacientes (52%) tenían antecedente de infección por virus de hepatitis C, seis (14%) cirrosis criptogénica, once (26%) no tenían algún antecedente de enfermedad hepática, dos (5%) cirrosis biliar primaria y uno (2%) cirrosis alcohólica. La mediana del tiempo entre el diagnóstico de hepatocarcinoma y la terapia trans-arterial fue de 5 meses (rango 1-117).

Se encontró que treinta y cuatro pacientes (81%) no recibieron algún tratamiento previo a la quimo-embolización, a seis (14%) se les había realizado resección quirúrgica del tumor hepático; uno (2%) recibió radio-ablación y uno (2%) fue tratado con resección quirúrgica y radio-ablación. Dieciocho pacientes (42%) recibieron en una sola ocasión el agente quimioterapéutico transarterial, ocho (19%) lo recibieron en 2 ocasiones, y dieciséis (38%) lo recibieron en múltiples ocasiones (rango 3-6).

Se identificaron las siguientes características imagenológicas: veinticinco pacientes (60%) presentaron tumor solitario y diecisiete (40%) presentaron de 2 a 8 tumores. La mediana del diámetro mayor del tumor fue de 39mm (rango 23 a 160mm); veintisiete (64%) median menos de 5 cm en su diámetro mayor y quince (36%) median más de 5cm.

La mediana y rango de los valores bioquímicos basales fue la siguiente: albúmina 3.65 g/L (rango 2.4 a 4.4); Bilirrubina total 1.38mg/dL (rango 0.36 a 13.8); AST

(Aspartato aminotransferasa) 69UI/L (rango 11-577); ALT (Alanina aminotransferasa) 47.5 UI/L (rango 14-288); tiempo de protrombina 14.85 segundos (rango 12.2-19.3); International Normalized Ratio (INR) 1.24 (rango 0.95-1.74); y por último la alfa-fetoproteína fue de 51.52 µg/L (rango 1.22-9492). En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes y cual fue su distribución dependiendo de su supervivencia.

Variable	Total de pacientes		Supervivencia < 12 meses		Supervivencia > 12 meses	
	Mediana (rango)		Mediana (rango)		Mediana (rango)	
Edad	64	(29-83)	63	(29-83)	64.5	(21-33)
No. de tumores	1	(1-8)	1	(1-5)	1	(1-8)
Tamaño del tumor	39	(23-160)	38.5	(23-68)	41	(26-160)
No. Quimio-Embol.	2	(1-6)	2.5	(1-6)	1	(1-4)
Albúmina basal	3.65	(2.4-4.4)	3.8	(2.5-4.4)	3.3	(2.4-4.3)
B total basal	1.38	(0.36-13.8)	1.18	(0.36-2.89)	1.62	(0.7-13.8)
AST basal	69	(11-577)	51.5	(20- 577)	76.5	(11-165)
ALT basal	47.5	(14-288)	47.5	(14-288)	47.5	(17-122)
TP basal	14.85	(12.2-19.3)	14.5	(12.2-19.3)	15.2	(13-18)
INR basal	1.24	(0.95-1.74)	1.19	(0.95-1.69)	1.29	(1.06-1.74)
AFP basal	51.52	(1.22-9492)	25.32	(2.05-1349)	89.68	1.22-9492

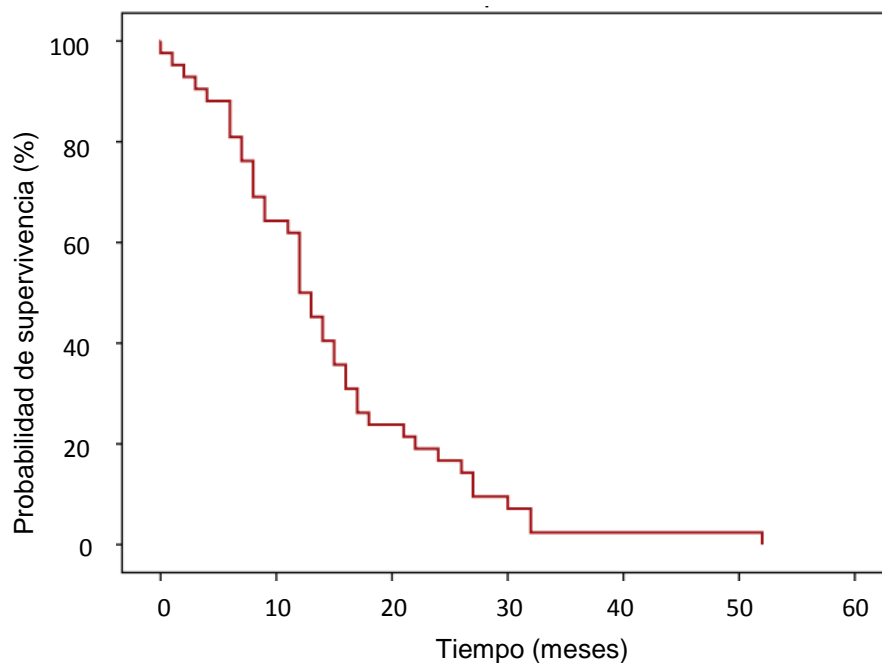
Tabla 1. Edad. Características imagenológicas (Número y tamaño del tumor). No. Quimio-Embol (número de quimio-embolizaciones). Albúmina (g/L), B total (Bilirrubina total, mg/dL), AST (Aspartato aminotransferasa, UI/L); ALT (Alanina aminotransferasa, UI/L), TP (tiempo de protrombina, segundos), INR (International Normalized Ratio), AFP (alfa-fetoproteína, µg/L).

Algunas de las características clínicas evaluadas antes de la quimio-embolización fue encefalopatía la cual estaba ausente en treinta y ocho (91%), y ascitis la cual estaba ausente en 29 pacientes (69%).

En cuanto a la clase funcional de Child-Pugh-Turcotte, veintisiete pacientes (64%) tenían Child A, once (26%) Child B y cuatro (10%) Child C. De acuerdo al estado funcional utilizando la escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) se clasificó a uno (2%) en 0, veintiuno (50%) en 1, once (26%) en 2 y nueve (21%) en 3.

La mediana de supervivencia después de la quimio-embolización fue de 14 meses (rango 1-52 meses). A los 6 meses 5 pacientes (12%) habían fallecido; a los 12 meses, 16 (38%) habían fallecido.

La grafica 1 muestra la probabilidad de supervivencia general representada en una curva de Kaplan-Meier.



Grafica 1. Curva de Kaplan-Meier en donde se demuestra la supervivencia en meses de todos los pacientes incluidos en el estudio.

## ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

Por género, seis hombres (40%) tuvieron una supervivencia menor a 12 meses y nueve (60%) fue mayor a 12 meses. Diez mujeres (37%), tuvieron una supervivencia menor a 12 meses y diecisiete (63%) fue mayor a 12 meses. ( $p=0.850$ ).

Por edad, veintitrés pacientes que fueron menores a 65 años, ocho (35%) tuvieron una supervivencia menor a 12 meses y quince (65%) fue mayor a 12 meses, de los diecinueve pacientes mayores a 65 años, ocho (42%) tuvieron una supervivencia menor a 12 meses y once (58%) fue mayor a 12 meses. ( $p = 0.627$ ).

Por enfermedad hepática previa, del total de pacientes que no presentaron ninguna enfermedad hepática previa nueve (82%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y dos (18%) fue mayor a 12 meses; de los portadores del virus de hepatitis C, cinco (23%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y diecisiete (77%) fue mayor a 12 meses; los seis pacientes que presentaron cirrosis criptogénica sobrevivieron mas de 12 meses; de los pacientes con cirrosis biliar primaria uno vivió menos de 12 meses y el segundo más de 12 meses; el único paciente con cirrosis alcohólica tuvo una supervivencia menor a 12 meses. ( $p= 0.002$ )

De los pacientes que no recibieron ningún tratamiento previo dieciséis (47%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y dieciocho (53%) fue mayor a 12 meses. Ocho pacientes que habían recibido algún tratamiento como resección



quirúrgica, radio-ablación o ambos presentaron una supervivencia mayor a 12 meses ( $p= 0.108$ ).

Por número de tumores hepáticos, de los pacientes con tumor único, nueve (36%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y dieciséis (64%) fue mayor a 12 meses; de los pacientes que tenían igual o mas de 2 lesiones siete (41%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y diez (59%) fue mayor a 12 meses. ( $p= 0.735$ ).

Por diámetro mayor del tumor hepático, de los menores a 5cm, ocho (30%) tuvieron una supervivencia menor a 12 meses y diecinueve (70%) fue mayor a 12 meses, de los pacientes con tumor mayor a 5cm, ocho (53%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y siete (47%) fue mayor a 12 meses. ( $p= 0.130$ )

Por número de quimio-embolizaciones, de los dieciocho pacientes que recibieron en una sola ocasión en tratamiento diez (56%) vivieron menos de 12 meses y ocho (44%) vivieron más de 12 meses; a los ocho pacientes que se les aplicó en 2 ocasiones el tratamiento tres (38%) vivieron menos de 12 meses y cinco (62%) vivieron mas de 12 meses, de los dieciséis pacientes a los que tuvieron múltiples quimio-embolizaciones tres (19%) vivieron menos de 12 meses y trece (81%) vivieron mas de 12 meses. ( $p=0.088$ ).

En la tabla 2 se muestra el análisis de cada una de las variables organizado por grupos, con respecto a la supervivencia mayor o menor de 12 meses.

		Total de pacientes		supervivencia mayor a 12 meses		supervivencia menor a 12 meses		Valor de <i>p</i>
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Genero	Hombre	15	36	9	60	6	40	.850
	Mujer	27	64	17	63	10	37	
Edad	Menor a 65 años	23	55	15	65	8	35	.627
	Mayor a 65 años	19	45	11	58	8	42	
Enfermedad hepática previa	Ninguna	11	26	2	18	9	82	.002
	Virus hepatitis C	22	52	17	77	5	23	
	Cirrosis criptogénica	6	14	6	100	0	0	
	Cirrosis biliar primaria	2	5	1	50	1	50	
Tratamiento previo	Cirrosis alcohólica	1	2	0	0	1	100	.108
	Ninguno	34	81	18	53	16	47	
	Resección quirúrgica	6	14	6	100	0	0	
	Radioablación	1	2	1	100	0	0	
Numero de tumores	Resección y radioablación	1	2	1	100	0	0	.735
	Único	25	60	16	64	9	36	
Tamaño del tumor	Igual o mas de 2	17	41	10	59	7	41	.130
	Menor a 5cm	27	64	19	70	8	30	
Numero de quimio-embolizaciones	Mayor a 5 cm	15	36	7	47	8	53	.088
	Única	18	43	8	44	10	56	
	Dos	8	19	5	62	3	38	
	Mas de 2	16	38	13	81	3	19	

Tabla 2. En donde se compara la relación de las variables clínicas (genero, edad, enfermedad hepática previa, tratamiento previo) características imagenológicas del tumor (número y tamaño), así como el número de quimio-embolizaciones y su comparación entre la supervivencia menor y mayor a 12 meses.

De los veintitrés pacientes que presentaba un valor de albúmina mayor a 3.5g/L, cinco (22%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y dieciocho (78%) fue mayor a 12 meses; de los quince pacientes con albúmina entre 2.8 y 3.5 g/L, nueve (60%) tenían un supervivencia menor a 12 meses y seis (40%) fue superior a los 12 meses; de los cuatro pacientes con valor menor a 2.8g/L, dos (50%) con supervivencia menor a 12 meses y dos (50%) superior a 12 meses. ( $p=0.053$ ).

De los treinta y dos pacientes que presentaron un valor de bilirrubina total menor a 2mg/dL, doce (37%) tenían una supervivencia menor a 12 meses y veinte (63%) fue más de 12 meses, de los siete pacientes con un valor entre 2 y 3mg/dL, uno

(14%) tenía una supervivencia menor a 12 meses y seis (86%) tenían más de 12 meses de supervivencia; los tres pacientes que presentaron una cifra mayor a 3mg/dL no superaron los 12 meses de supervivencia. ( $p=0.038$ ).

De los siete pacientes que tenían un valor de AST entre 10 y 34 UI/L, dos (29%) no sobrevivieron más de 12 meses y cinco (71%) sobrevivieron más de 12 meses; de los treinta y cinco pacientes con un valor superior a las 34UI/L, catorce (40%) no sobrevivieron más de 12 meses y veintiuno (60%) sobrevivieron más de 12 meses. ( $p=0.570$ ).

De los quince pacientes que tenían un valor de ALT entre 10 y 40 UI/L, cinco (33%) no sobrevivieron más de 12 meses y diez (67%) sobrevivieron más de 12 meses; de los veintisiete pacientes con un valor superior a las 40UI/L, once (41%) no sobrevivieron más de 12 meses y dieciséis (59%) sobrevivieron más de 12 meses. ( $p=0.636$ ).

De los 5 pacientes que tenían un tiempo de protrombina entre 11 y 13.5 segundos uno (20%) mostró una supervivencia menor a 12 meses y cuatro (80%) fue más de 12 meses; de los treinta y siete pacientes con un TP mayor a 13.5 segundos, quince (40%) mostraron una supervivencia menor a 12 meses y veintidós (60%) fue más de 12 meses. ( $p=0.375$ ).

De los cuarenta pacientes con un INR menor a 1.7, catorce (35%) vivieron menos de 12 meses y veintiséis (65%) vivieron más de 12 meses; de los dos pacientes con un INR mayor a 1.7 no sobrevivieron más de 12 meses. ( $p=0.05$ ).

De los veintiséis pacientes que presentaron un nivel de alfa-fetoproteína inferior a 200µg/L, diez (39%) no superaron los 12 meses de supervivencia y dieciséis (61%) si lo hicieron; de los dieciséis pacientes con más de 200µg/L de AFP, seis (38%) no

superaron los 12 meses de sobrevivencia y diez (62%) si lo hicieron ( $p= 0.950$ ). Tabla 3. Muestra los niveles bioquímicos agrupados en relación al rango de lo normal y anormal, en donde además se comparan con la supervivencia menor y mayor a 12 meses.

		Total de pacientes		Supervivencia mayor a 12 meses		Supervivencia menor a 12 meses		Valor de $p$
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Albúmina	mayor a 3.5	23	55	18	78	5	22	.053
	entre 2.8 a 3.5	15	36	6	40	9	60	
	menor a 2.8	4	10	2	50	2	50	
B total	menor a 2	32	76	20	63	12	37	.038
	de 2 a 3	7	17	6	86	1	14	
	mayor a 3	3	7	0	0	3	100	
AST	10 a 34	7	17	5	71	2	29	.570
	mayor a 34	35	83	21	60	14	40	
ALT	10 a 40	15	36	10	67	5	33	.636
	mayor a 40	27	64	16	59	11	41	
TP	11 a 13.5	5	12	4	80	1	20	.375
	mayor a 13.5	37	88	22	60	15	40	
INR	menor a 1.7	40	95	26	65	14	35	.055
	1.7 a 2.3	2	5	0	0	2	100	
AFP	menor a 200	26	62	16	61	10	39	.950
	mayor a 200	16	38	10	62	6	38	

Tabla 3. Niveles bioquímicos: Albúmina (g/L), B total (Bilirrubina total, mg/dL), AST (Aspartato aminotransferasa, UI/L); ALT (Alanina aminotransferasa, UI/L), TP (tiempo de protrombina, segundos), INR (International Normalized Ratio), AFP (alfa-fetoproteína,  $\mu\text{g/L}$ ).

De los treinta y ocho pacientes que no presentaron encefalopatía previa a la realización de la quimio-embolización transarterial, doce (32%) no mostraron una sobrevivencia superior a los 12 meses y veintiséis (68%) sobrevivieron más de 12 meses; los cuatro pacientes que presentaron algún grado de encefalopatía no sobrevivieron más de 12 meses. ( $p= 0.007$ ).

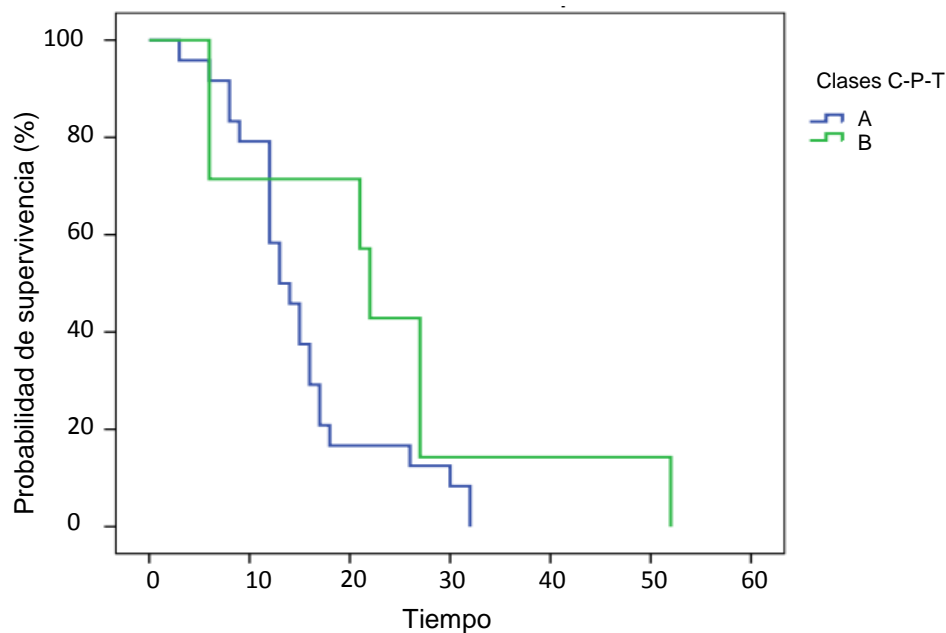
De los veintinueve pacientes que no presentaron algún grado de ascitis, diez (35%) no sobrevivieron más de 12 meses y diecinueve (65%) si lo hicieron, de los

trece pacientes que presentaron ascitis seis (46%) no sobrevivieron más de 12 meses y siete (54%) si sobrevivieron más de 12 meses. ( $p= 0.471$ ).

De los veintisiete pacientes con “clase A” de Child-Pugh-Turcotte, seis (22%) mostraron una supervivencia menor a 12 meses y veintiuno (78%) sobrevivieron más de 12 meses

De los once pacientes incluidos en la “clase B”, seis (55%) mostraron una supervivencia menor a 12 meses y cinco (45%) sobrevivieron más de 12 meses.

Los cuatro pacientes incluidos en la “clase C” no sobrevivieron más de 12 meses. ( $p= 0.005$ ). En la Grafica 2, se hace la comparación de la supervivencia entre las clases A y B Child-Pugh-Turcotte utilizando una curva de Kaplan-Meier.



Grafica 2. Curva de Kaplan-Meier en donde se representa la supervivencia en meses comparando los grupos A y B de Child-Pugh-

Por grupo ECOG, el único paciente “estadio 0” sobrevivió mas de 12 meses, de los veintiún pacientes “estadio 1”, dos (10%) no sobrevivieron mas de 12 meses y diecinueve (90%) sí superaron los 12 meses; de los once pacientes “estadio 2”, cinco (45%) no sobrevivieron mas de 12 meses y seis (55%) sobrevivieron mas de 12 meses. Ninguno de los nueve pacientes “estadio 3” sobrevivió más de 12 meses. ( $p=0.0001$ )

Tabla 4. Muestra la relación que existe entre la presencia o ausencia de dos principales características clínica como son la encefalopatía y ascitis, así como los grupos Child-Pugh-Turcotte y los estadios ECOG, y la relación que guardan con la supervivencia menor y mayor a 12 meses.

		Total de pacientes		Supervivencia mayor a 12 meses		Supervivencia menor a 12 meses		Valor de <i>p</i>
		No.	(%)	No.	(%)	No.	(%)	
Encefalopatía	Ausente	38	91	26	68	12	32	.007
	Presente	4	10	0	0	4	100	
Ascitis	Ausente	29	69	19	65	10	35	.471
	Presente	13	31	7	54	6	46	
Child-Pugh-Turcotte	A	27	64	21	78	6	22	.005
	B	11	26	5	45	6	55	
	C	4	10	0	0	4	100	
ECOG	0	1	2	1	100	0	0	.000
	1	21	50	19	90	2	10	
	2	11	26	6	55	5	45	
	3	9	21	0	0	9	100	

Tabla 4. Encefalopatía y Ascitis, signos clínicos que reflejan el daño hepático; Child-Pugh-Turcotte y ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) escalas empleadas con importante valor estadístico.

## DISCUSIÓN

El hepatocarcinoma se puede presentar como una complicación de enfermedades hepáticas benignas e infecciosas como la esteatosis y la hepatitis C.

La quimio-embolización mejora la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma comparado con terapia sistémica <sup>(11)</sup>. En el hospital de especialidades los pacientes son quimio-embolizados con una mezcla de Daunorrubicina y Lipiodol, la cual se inyecta directamente en los vasos nutricios del tumor.

En el presente estudio se evaluaron 42 pacientes, la mediana de supervivencia fue de 14 meses, a los 12 meses 62% de los pacientes continuaban vivos. Achenbach y col. evaluaron una población alemana de 22 pacientes, en un periodo de 4 años, la mediana del tiempo de supervivencia fue de 13 meses y la supervivencia a un año fue del 69% <sup>(12)</sup>. Eltawil y col. evaluaron una población canadiense de 46 pacientes, en donde se observó una mediana de supervivencia de 18 meses y 69% al año <sup>(13)</sup>.

En cuanto a género y edad no se demostró una diferencia significativa.

Las características clínicas previas del paciente mostraron que haber sido diagnosticado con una enfermedad hepática tenía impacto sobre la supervivencia, esta relación probablemente se debe a la vigilancia estrecha de la aparición del carcinoma hepatocelular que tienen estos pacientes y a la pronta solución terapéutica. También se observó que los pacientes que se habían sometido previamente a una terapia curativa, tenían una mayor supervivencia.

Porcentualmente el número de quimio-embolizaciones parece ser un factor que influencia la supervivencia, ya que aquellos paciente a los que fueron sometido en una sola ocasión

vivían menos en comparación a los que fueron sometidos en 2 ocasiones y el margen se vuelve más amplio en los que recibieron más de 2 quimio-embolizaciones.

Las características bioquímicas evaluadas indican que un valor dentro de parámetros de la normalidad de Albúmina, Bilirrubina total e INR muestran un valor estadísticamente significativo para una mayor supervivencia. Pero no así otras pruebas como la AST, ALT o TP.

Existe una controversia si los niveles de alfafetoproteína tienen una correlación con el tamaño y número del tumor, la necrosis del mismo después del tratamiento y la posibilidad de una mayor supervivencia (<sup>9, 10</sup>) en el presente estudio no se encontró un valor significativo.

La quimio-embolización ha sido utilizada como terapia paliativa para el tumor por hepatocarcinoma irresecable, los candidatos se eligen a partir de la irresecabilidad, pobre función hepática, múltiples tumores (mayor de 3 ) y tumores grandes (mayor a 10cm) (<sup>11</sup>) en nuestro estudio se logro comparar pacientes con función hepática normal, con tumores de menor tamaño, y/o únicos, y se observó que la función hepática impacta significativamente en la supervivencia, mas que las características del tumor en si.

El sistema de estatificación Child-Pugh-Turcotte y ECOG se han utilizado para predecir los resultados en términos de supervivencia (<sup>11, 15</sup>), las cuales demostraron ser significativas en nuestro estudio tal como se reporta en la literatura mundial.

Lewandowski y cols. Demostraron que la clase A de la escala Child-Pugh demostró tener mayor beneficio para la supervivencia de los pacientes, superando los 12 meses, y con una clase funcional C presentaron una mediana de 6.3 meses (<sup>10</sup>) en nuestro estudio se encontró una similar relación y con una significancia de 0.05 lo que indica que es un predictor positivo para la supervivencia, es decir aquellos pacientes que se encontraban



en una clase funcional A tenían una supervivencia mayor a 12 meses en comparación con la clase B que era intermedia y la clase C no superaban los 12 meses de vida.

La escala ECOG tuvo una significancia estadística muy importante, la cual manifestó que los pacientes en estadios 0 y 1 superaron los 12 meses de vida, y todos los pacientes con un estadio 3 no tenían una supervivencia superior a los 12 meses.

#### Limitaciones:

Aunque se cuenta con una base de datos de los pacientes tratados con quimioemboliación, no fue posible contar con algunos datos por tratarse de un estudio retrospectivo. No se evaluó el grado de respuesta del tumor utilizando los criterios RECIST o la comparación del estado bioquímico en respuesta al tratamiento, ya que estos no eran objetivos del estudio y para lograrlo se tiene que diseñar un estudio prospectivo.

La evaluación de enfermedades extrahepáticas y la invasión a la vena porta, no se incluyeron en el análisis.

## CONCLUSIONES

La quimio-embolización es una alternativa terapéutica en los pacientes con hepatocarcinoma seleccionados.

La mayoría de los pacientes (62%) tuvieron una supervivencia superior a 12 meses y la mediana fue de 14 meses.

La vigilancia estrecha en pacientes portadores del virus de hepatitis C y la pronta solución terapéutica, así como haberse sometido previamente a una terapia curativa, o haberse sometidos en 2 o más ocasiones al tratamiento trans-arterial presentaron una mayor supervivencia y fueron estadísticamente significativas

En la evaluación bioquímica, una función hepática normal (albúmina, Bilirrubina e INR) tiene un impacto significativo para una mayor supervivencia.

Se recomienda utilizar las escalas Child-Pugg y ECOG, para la evaluación inicial y subsecuente de estos pacientes las cuales demostraron ser predictoras de la supervivencia.

Se proponen varias líneas de investigación las cuales pueden servir para trabajos futuros en cuanto al tratamiento realizado en este centro médico para mejorar la atención de los derechohabientes del IMSS.

## BIBLIOGRAFÍA.

1.- Donna L. White. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Hepatocellular carcinoma, current clinical oncology. 2010; pp1-25.

2.-Hollins P. Clark. W Forrest Carson. Staging and current treatment of hepatocellular carcinoma. Radiographics. 2005; vol 25: pp s3-22

3.- Mc Evoy, Sinead H. Hepatocellular carcinoma: Illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of american association for de the study of liver diseases. Radiographics. 2013; vol 33: pp 1653-63.

4.- Lau WY, Yu SC, Lai EC, Leung TW .Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2013, pp13:60.

5.- Marelli L, Stigliano R. Transarterial Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Which Technique Is More Effective?. CardioVascular and Interventional Radiology. 2007; Volume 30, pp 6-25.

6.- Okusaka T, Kasugai H. transarterial chemotherapy alone versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Jhepatol.2009; vol 51, pp 1030-6.

7.- Sanjeeva P. Kalva, Ashraf Thabet, Recent Advances in Transarterial Therapy of Primary and Secondary Liver Malignancies. Radiographics. 2008; vol 28, pp101-117.

8.- Kritzinger J, Klass D. Hepatic embolotherapy in interventional oncology. Clinical Radiology. 2013; vol. 68, pp 1-15

9.- Geogiades C., Geschwind J-F. Lack of response after initial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Radiology. 2012: vol. 265 número 1, pp115-123.

10.- Lewandowski R J, Mulcahy M F. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comprehensive imaging and survival analysis in a 172 patient cohort. Radiology. 2010: vol. 255, numero 3, pp 955-967

11.- Baba Y, Hayashi S. Comparison of survival rates between patients treated with transcatheter arterial chemoembolization and hepatic resection for solitary hepatocellular carcinoma. Oncology letters 2010: pp 905-911.

12.- Achenbach T, Seifert J.K. Chemoembolization for primary liver cancer. EJSO 2002: 28 pp37-41.

13.- Eltawil K. M, Berry R. Analysis of survival predictors in a prospective cohort of patients undergoing transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in a single Canadian centre. International Hepato-Pancreato-Biliary association 2012: 14, pp162-170.

14.- Forner A, Llovet J.M. Chemoembolization for intermediate HCC: is there proof of survival benefit?. Journal of hepatology 2012: vol 56, pp 984-986.

15.- Llovet J.M, Real M.I. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Lancet 2002: vol 359, pp 1734-39

## INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN

Fecha de recolección de datos: \_\_\_\_\_

Iniciales y año de nacimiento del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ años. Género: Femenino ( ) Masculino ( )

Número de tumores: \_\_\_\_\_ Tamaño del tumor: \_\_\_\_\_ cm.

Encefalopatía hepática: Ausente ( ) Presente ( ) Grado: \_\_\_\_\_

Ascitis: Ausente ( ) Presente ( ) Grado: \_\_\_\_\_

Nivel de bilirrubina total: \_\_\_\_\_ mg/dL

Tiempo de protrombina: \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ segundos. INR: \_\_\_\_\_

Nivel plasmático de albumina: \_\_\_\_\_ g/L

Grupo Child-Pugg: A ( ) B ( ) C ( )

Nivel plasmático de Alfafetoproteína basal: \_\_\_\_\_ ng/dL

Enfermedad hepática previa:

Desconocida ( ) VHB ( ) VHC ( ) CHAN ( )

Otra ( ) especifique: \_\_\_\_\_

Tiempo de evolución con diagnóstico de CA hepatocelular: \_\_\_\_\_ meses

Estado de la actividad (ECOG): 0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( ) 4 ( )

Tratamiento previo: Ninguno ( ) Resección quirúrgica ( )

Terapia loco-regional ( ) Terapia anticancerígena sistémica ( )

Estado de la actividad. Escala ECOG	
0	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en la actividad física energética, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria
2	El régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero es incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
3	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante >50% de las horas de vigilia
4	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
5	Muerto

Clasificación Child – Tucotte-Pugh			
	1	2	3
Encefalopatía	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV
Ascitis	ausente	Moderada	Grave (refractaria)
Bilirrubinas (mg/dL)	<2 mg/dL	2-3 mg/dL	>3 mg/dL
Albúmina	>3.5 g/L	2.8-3.5 g/L	<3.5 g/L
INR/ Tiempo de protrombina	<1.7 / >50%	1.7-2.3 / 30-50%	>2.3/ <30%
Estadio A: 5-6 puntos. Estadio B: 7-9 puntos. Estadio C:10-15 puntos			
Supervivencia a 1 año; a 2 años			
Clase A 100%; 85%			
Clase B 81%; 57%			
Clase C 45%; 35%			