

Universidad CEU Cardenal Herrera

Departamento de Farmacia



Determinación plasmática de doxorubicina
en pacientes con carcinoma hepatocelular
tras quimioembolización transarterial con
microesferas

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Lluís Casamada Ros

Dirigida por:

Dr. Agustín Sánchez Alcaraz

Dr. Vicent Rodilla i Alamà

Dra. Teresa Olivar Rivas

VALENCIA

2017



CEU
*Universidad
Cardenal Herrera*

AGUSTÍN SÁNCHEZ ALCARAZ, Jefe de Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera, VICENT RODILLA i ALAMÀ, profesor del Departamento de Farmacia de la Universidad Cardenal Herrera CEU y TERESA OLIVAR RIVAS, profesora del Departamento de Ciencias Biomédicas de la Universidad Cardenal Herrera CEU,

INFORMAN

Que la Tesis Doctoral titulada: *“Determinación plasmática de doxorubicina en pacientes con carcinoma hepatocelular tras quimioembolización transarterial con microesferas”*, de la que es autor D. Lluís Casamada Ros, licenciado en farmacia, ha sido realizada bajo nuestra dirección, y reúne las condiciones científicas y formales necesarias para ser presentada ante el Tribunal correspondiente a fin de obtener el Grado de Doctor.

Y para que conste, firmamos el presente en Moncada a 27 de enero de 2017.

Fdo. Agustín Sánchez Alcaraz

Fdo. Vicent Rodilla i Alamà

Fdo. Teresa Olivar Rivas

AGRADECIMIENTOS

A mis directores Dr. Agustín Sánchez, Dra. Teresa Olivar y Dr. Vicent Rodilla.

A la Dra. María Dolores Ferrer.

Al Servicio de Farmacia del Hospital de la Ribera.

A mi familia.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ECUACIONES.....	7
FIGURAS.....	7
TABLAS.....	10
ECUACIONES.....	12
ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	15
I. INTRODUCCIÓN.....	19
II. ANTECEDENTES.....	23
II.1. DOXORUBICINA.....	25
II.1.1. Estructura y propiedades físico-químicas.....	25
II.1.2. Mecanismo de acción.....	26
II.1.3. Farmacocinética.....	26
<i>II.1.3.a. Absorción.....</i>	<i>26</i>
<i>II.1.3.b. Distribución.....</i>	<i>26</i>
<i>II.1.3.c. Metabolismo.....</i>	<i>27</i>
<i>II.1.3.d. Excreción.....</i>	<i>27</i>
II.1.4. Indicaciones terapéuticas.....	28
II.1.5. Dosificación y esquemas de administración.....	28
<i>II.1.5.a. Dosificación.....</i>	<i>28</i>
<i>II.1.5.b. Esquemas de dosificación.....</i>	<i>29</i>
II.1.6. Interacciones medicamentosas.....	33
<i>II.1.6.a. Interacciones farmacológicas.....</i>	<i>33</i>
<i>II.1.6.b. Interacciones farmacocinéticas.....</i>	<i>34</i>
II.1.7. Efectos adversos.....	34
II.1.8. Sobredosis.....	39
<i>II.1.8.a. Extravasación.....</i>	<i>40</i>
II.1.9. Estabilidad.....	41

II.2. MICROESFERAS.....	42
II.2.1. Definición y objetivos.....	42
II.2.2. Tamaños.....	43
II.2.3. Contraindicaciones.....	43
II.2.4. Complicaciones.....	43
II.3. CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	44
II.3.1. Definición y generalidades.....	44
II.3.2. Clasificación Child-Pugh.....	47
II.3.3. Fases del carcinoma hepatocelular.....	48
II.4. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	49
II.4.1. Métodos quirúrgicos.....	49
II.4.1.a. Resección hepática.....	49
II.4.1.b. Trasplante hepático.....	49
II.4.2. Métodos radiológicos.....	50
II.4.2.a. Radiofrecuencia.....	50
II.4.2.b. Radiación.....	50
II.4.2.c. Yodo lipíol 131.....	50
II.4.2.d. Itrio 90.....	50
II.4.3. Quimioterapia antineoplásica.....	51
II.4.3.a. Quimioterapia antineoplásica.....	51
II.4.3.b. Quimioembolización.....	52
II.5. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL.....	52
III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	55
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	59
IV.1. DETERMINACIÓN DE DOXORUBICINA EN PLASMA.....	61
IV.1.1. Reactivos.....	61
IV.1.2. Equipos empleados en el estudio.....	61

IV.1.3. Condiciones cromatográficas.....	62
IV.1.4. Preparaciones de soluciones madre y patrones de calibrado.....	63
IV.1.5. Procedimiento de extracción para las muestras de plasma humano.....	64
IV.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA.....	65
IV.2.1. Especificidad.....	65
IV.2.2. Linealidad.....	65
IV.2.2.a. Determinación del rango de concentraciones.....	65
IV.2.2.b. Estudio de linealidad.....	65
A. Recta de Calibrado.....	66
B. Test de linealidad.....	67
B.1. Coeficiente de variación de los factores respuesta (fr)	67
B. 2. Varianza de la pendiente.....	67
B. 3. Varianza de la regresión.....	68
B. 4. Límites de confianza de la pendiente.....	68
B. 5. Modelo de varianza.....	69
C. Test de proporcionalidad.....	69
C. 1. Varianza de la ordenada en el origen.....	69
C. 2. Límite de confianza de la ordenada en el origen.....	70
IV.2.3. Exactitud.....	70
IV.2.4. Precisión.....	71
IV.2.4.a. Repetibilidad.....	71
IV.2.4.b. Reproducibilidad.....	71
IV.2.5. Validación externa.....	71
IV.3. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	72
IV.3.1. Análisis de la regresión.....	72
IV.3.2. Criterios de elección del modelo.....	72
IV.3.3. Intervalo de confianza y rechazo de observaciones extremas.....	72

IV.3.4. Prueba paramétrica de comparación.....	73
IV.4. CLINICA.....	74
IV.4.1. Condiciones de trabajo en la Unidad de Terapia Intravenosa.....	74
IV.4.1. a. Área de preparación y medidas de protección.....	74
IV.4.1. b. Preparación de la cabina.....	74
IV.4.1. c. Normas de seguridad.....	75
IV.4.1.d. Normas generales de actuación en caso de contacto accidental.....	76
IV.4.2. Elaboración de las partículas cargadas con doxorubicina.....	77
IV.4.3. Administración de las partículas.....	79
IV.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE DOXORUBICINA EN PACIENTES TRATADOS MEDIANTE QUIMIOEMBOLIZACIÓN.....	80
IV.5.1. Selección de pacientes.....	80
IV.5.2. Procedimiento de extracción de sangre.....	81
IV.5.3. Acondicionamiento y almacenamiento de las muestras.....	81
IV.5.4. Determinación de las muestras plasmáticas.....	82
IV.6. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.....	82
IV.6.1. Selección del modelo farmacocinético.....	82
IV.6.2. Método estándar en 2 etapas. Modelo bicompartimental.....	83
IV.7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS Y FARMACOCINETICOS.....	86
IV.7.1. Análisis de la respuesta al tratamiento en función de los resultados farmacocinéticos.....	86
IV.7.2. Análisis de la aparición de complicaciones en función de los resultados farmacocinéticos.....	86
IV.7.3. Comparación de los resultados clínicos obtenidos con la quimioembolización transarterial convencional.....	86

V. RESULTADOS	89
V.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA.....	91
V.1.1. Especificidad.....	91
V.1.2. Linealidad.....	92
V.1.2.a. <i>Determinación del rango de concentraciones</i>	92
V.1.2.b. <i>Estudio de linealidad</i>	92
A. Recta de calibrado.....	94
B. Test de linealidad.....	95
B. 1. Coeficiente de variación de los factores respuesta (fr).....	95
B. 2. Varianza de la pendiente.....	95
B. 3. Varianza de la regresión.....	96
B. 4. Límites de confianza de la pendiente.....	96
B. 5. Modelo de varianza.....	98
C. Test de proporcionalidad.....	99
C. 1. Varianza de la ordenada en el origen.....	99
C. 2. Límite de confianza de la ordenada en el origen.....	99
V.1.3. Exactitud.....	100
V.1.4. Precisión.....	101
V.1.4.a. <i>Repetibilidad</i>	101
V.1.4.b. <i>Reproducibilidad</i>	102
V.2. VALIDACIÓN EXTERNA.....	103
V.3. DETERMINACIÓN DE DOXORUBICINA EN MUESTRAS.....	104
V.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO.....	105
V.4.1. Selección del modelo farmacocinético.....	105
V.4.2. Método estándar en 2 etapas. Modelo bicompartimental.....	107

V.5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS Y FARMACOCINETICOS.....	122
V.5.1. Análisis de la respuesta al tratamiento en función de los resultados farmacocinéticos.....	123
V.5.2. Análisis de la aparición de complicaciones en función de los resultados farmacocinéticos.....	128
V.5.3. Comparación de los resultados clínicos obtenidos con la quimioembolización transarterial convencional.....	132
VI. DISCUSIÓN.....	137
VI.1. TÉCNICA ANALÍTICA.....	139
VI.2. APLICACIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	140
VI.3. ESTUDIO FARMACOCINÉTICA.....	141
VI.4. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y FARMACOCINÉTICOS.....	142
VII. CONCLUSIONES.....	145
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	151
IX. ANEXOS.....	161

ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y ECUACIONES

FIGURAS

Figura II.1.1. Estructura química de la doxorubicina.....	25
Figura II.4.1. Esquema de los posibles tratamientos del CHC.....	49
Figura II.5.1. Embolización de un tumor hepático con partículas.....	53
Figura IV.1.1. Sistema de cromatografía líquida de alta resolución.....	62
Figura IV.4.1. Protocolo para la colocación de guantes estériles.....	74
Figura IV.4.2. Cabina de flujo laminar vertical de presión negativa.....	75
Figura IV.4.3. Primer paso para la preparación de las partículas cargadas con doxorubicina.....	77
Figura IV.4.4. Segundo paso para la preparación de las partículas cargadas con doxorubicina.....	77
Figura IV.4.5. Tercer paso para la preparación de las partículas cargadas con doxorubicina.....	78
Figura IV.4.6. Cuarto paso para la preparación de las partículas cargadas con doxorubicina.....	78
Figura IV.4.7. Quinto paso para la preparación de las partículas cargadas con doxorubicina.....	79
Figura IV.4.8. Descripción general del procedimiento.....	80
Figura IV.6.1. Esquema del modelo bicompartimental intravenoso.....	83
Figura V.1.1. Cromatograma de una muestra plasmática.....	91
Figura V.1.2. Cromatograma de una muestra patrón de doxorubicina con daunorubicina (estándar interno).....	91

Figura V.1.3. Representación gráfica de las posibles ecuaciones que se ajustan mejor a los pares de valores señal – concentración.....93

Figura V.1.4. Recta de calibrado área de pico – concentración.....94

Figura V.1.5. Representación del límite de confianza de la pendiente.....97

Figura V.1.6. Representación gráfica de las posibles ecuaciones que se ajustan a los pares de valores varianza – concentración.....98

Figura V.4.1. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo.....110

Figura V.4.2. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 1.....113

Figura V.4.3. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 2.....113

Figura V.4.4. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 3.....114

Figura V.4.5. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 4.....114

Figura V.4.6. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 5.....115

Figura V.4.7. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 6.....115

Figura V.4.8. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 7.....116

Figura V.4.9. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 8.....116

Figura V.4.10. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 9.....117

Figura V.4.11. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 10.....117

Figura V.4.12. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 11.....	118
Figura V.4.13. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 12.....	118
Figura V.4.14. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 13.....	119
Figura V.4.15. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 14.....	119
Figura V.4.16. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 15.....	120
Figura V.4.17. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 16.....	120
Figura V.4.18. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 17.....	121
Figura V.4.19. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 18.....	121
Figura V.4.20. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo y el del paciente 19.....	122
Figura V.5.1. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=5min con buena y mala respuesta.....	125
Figura V.5.2. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=20min con buena y mala respuesta.....	125
Figura V.5.3. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=40min con buena y mala respuesta.....	126
Figura V.5.4. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=60min con buena y mala respuesta.....	126
Figura V.5.5. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=24h con buena y mala respuesta.....	127

Figura V.5.6. Diagrama de cajas del AUC y la respuesta (buena o mala).....	127
Figura V.5.7. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=5 min con y sin complicaciones.....	129
Figura V.5.8. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=20 min con y sin complicaciones.....	129
Figura V.5.9. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=40 min con y sin complicaciones.....	130
Figura V.5.10. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=60 min con y sin complicaciones.....	130
Figura V.5.11. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=24 h con y sin complicaciones.....	131
Figura V.5.12. Diagrama de cajas del AUC en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)	131
Figura V.5.1. Curvas de Kaplan-Meier (probabilidad de supervivencia).....	135

TABLAS

Tabla II.1.1. Trastornos cardiacos clasificados por frecuencias.....	36
Tabla II.1.2. Trastornos gastrointestinales clasificados por frecuencias.....	37
Tabla II.1.3. Trastornos renales y urinarios clasificados por frecuencias.....	37
Tabla II.1.4. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo clasificados por frecuencias.....	38
Tabla II.1.5. Otros trastornos clasificados por frecuencias.....	39
Tabla II.3.1. Puntuación Child-Pugh.....	47
Tabla IV.1.1. Concentraciones de las soluciones madre.....	64
Tabla IV.1.2. Concentraciones de las muestras de calibrado.....	64

Tabla V.1.1. Relación de las áreas de pico obtenidas en cada una de las 5 muestras preparadas de cada concentración.....	92
Tabla V.1.2. Parámetros obtenidos tras el ajuste de las desviaciones estándar a las ecuaciones de los distintos modelos de varianza.....	93
Tabla V.1.3. Factor de respuesta de cada señal obtenida en el ensayo.....	95
Tabla V.1.4. Suma de cuadrados, grados de libertad y promedio de cuadrados del valor total, de la regresión y del valor residual.....	96
Tabla V.1.5. Parámetros obtenidos tras el ajuste de las desviaciones estándar a las ecuaciones de los distintos modelos de varianza.....	98
Tabla V.1.6. Resultado de la determinación de cinco muestras aleatorias de tres concentraciones diferentes y su porcentaje de recuperación.....	100
Tabla V.1.7. Concentraciones experimentales del ensayo de repetibilidad.....	101
Tabla V.1.8. Media, desviación estándar y coeficiente de variación de los resultados de la tabla anterior.....	101
Tabla V.1.9. Concentraciones experimentales del ensayo de reproducibilidad.....	102
Tabla V.1.10. Media, desviación estándar y coeficiente de variación de los resultados de la tabla anterior.....	102
Tabla V.2.1. Comparación de las concentraciones plasmáticas determinadas en el Hospital de la Ribera y en el Hospital San Jaime de Torrevieja.....	103
Tabla V.3.1. Concentraciones plasmáticas de doxorubicina tras su administración.....	104
Tabla V.3.2. Valores medios de concentración de doxorubicina y su mediana, desviación estándar, intervalo de confianza y coeficiente de variación.....	105
Tabla V.4.1. Coeficiente r^2 , SCR y el AIC de cada muestra tratada como monocompartimental y bicompartimental.....	106
Tabla V.4.2. Parámetros de regresión A_0 y B_0 y las constantes de disposición alfa y beta de cada paciente.....	108

Tabla V.4.3. Parámetros cinéticos medios de doxorubicina de los pacientes del grupo obtenidos con el modelo bicompartimental, así como su mediana, desviación estándar, intervalo de confianza y coeficiente de variación.....109

Tabla V.4.4. Concentración plasmática a tiempo cero, volumen del compartimento central, volumen de distribución en estado estacionario, tiempo de semivida α y β , CI y el AUC de cada muestra experimental.....111

Tabla V.4.5. Parámetros farmacocinéticos medios de doxorubicina de los pacientes del grupo obtenidos con el modelo bicompartimental.....112

Tabla V.5.1. Respuesta y complicaciones de cada paciente del estudio.....123

Tabla V.5.2. Concentraciones plasmáticas medias y AUC medio de los pacientes con buena y mala respuesta al tratamiento.....124

Tabla V.5.3. Concentraciones plasmáticas medias y AUC medio de los pacientes con y sin complicaciones al tratamiento.....128

Tabla V.5.4. Respuesta al tratamiento en quimioembolización convencional y quimioembolización transarterial cargada con partículas.....132

Tabla V.5.5. Complicación post-quimioembolización en quimioembolización convencional y quimioembolización transarterial cargada con partículas.....133

Tabla V.5.6. Supervivencia media y mediana en quimioembolización convencional y quimioembolización transarterial cargada con partículas.....133

Tabla V.5.7. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier.....134

ECUACIONES

Ecuación IV.2.1. Sumatorio de errores Cuadráticos Residuales (SCR).....65

Ecuación IV.2.2. Criterio de Información de Akaike (AIC).....66

Ecuación IV.2.3. Valor de la pendiente.....66

Ecuación IV.2.4. Sumatorio de x^266

Ecuación IV.2.5. Sumatorio xy67

Ecuación IV.2.6. Ordenada en el origen.....	67
Ecuación IV.2.7. Factor de relación entre área de pico y concentración de doxorubicina.....	67
Ecuación IV.2.8. Varianza de la pendiente.....	67
Ecuación IV.2.9. Total de la suma de los cuadrados.....	68
Ecuación IV.2.10. Regresión de la suma de los cuadrados.....	68
Ecuación IV.2.11. Valor de la F experimental.....	68
Ecuación IV.2.12. Valor de la t experimental.....	68
Ecuación IV.2.13. Valor Sb.....	69
Ecuación IV.2.14. Valor de la varianza en el origen.....	69
Ecuación IV.2.15. Límite de confianza.....	70
Ecuación IV.2.16. Valor de la t de la tabla (probabilidad 0,05 y 28 grados de libertad)	70
Ecuación IV.2.17. Valor Sb.....	70
Ecuación IV.2.18. Valor de la t calculada.....	71
Ecuación IV.3.1. Criterio de Información de Akaike (AIC).....	72
Ecuación IV.3.2. Inervalo de confianza para una variable que se distribuye según la ley normal.	73
Ecuación IV.3.3. Intervalo de confianza de los valores de una muestra.....	73
Ecuación IV.6.1. Sumatorio de errores Cuadráticos Residuales (SCR).....	82
Ecuación IV.6.2. Criterio de Información de Akaike (AIC).....	82
Ecuación IV.6.3. Concentraciones plasmáticas vs tiempo. Bicompartimental intravenoso.....	83

Ecuación IV.6.4. Ecuación integrada para el modelo bicompartimental iv.....	83
Ecuación IV.6.5. Parámetro A_0	84
Ecuación IV.6.6. Parámetro B_0	84
Ecuación IV.6.7. Parámetro α	84
Ecuación IV.6.8. Parámetro β	84
Ecuación IV.6.9. Volumen de distribución en el estado estacionario (V_{dee})....	85
Ecuación IV.6.10. Concentración inicial (C_0).....	85
Ecuación IV.6.11. Tiempo de semivida alfa ($t_{1/2\alpha}$).....	85
Ecuación IV.6.12. Tiempo de semivida beta ($t_{1/2\beta}$).....	85
Ecuación IV.6.13. Aclaramiento plasmático (Cl_p).....	85
Ecuación IV.6.14. Área bajo la curva, modelo bicompartimental (AUC_c).....	85
Ecuación IV.7.1. Proporción de pacientes que sobreviven.....	87
Ecuación V.1.1. Ecuación de la recta experimental.....	94
Ecuación V.1.2. Límite de confianza de la pendiente.....	97
Ecuación V.1.3. Límite de confianza de la ordenada en el origen.....	99

ÍNDICE DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

ADD: antivirales de acción directa

AIC: Criterio de Información de Akaike

ARF: ablación por radiofrecuencia

AUC: área bajo la curva

AUC_c: área total bajo la curva de nivel plasmático del modelo bicompartimental

C₀: concentración inicial

C_{exp}: concentración experimental

CHC: carcinoma hepatocelular

Cl: aclaramiento

Cl_p: aclaramiento plasmático

C_p: concentración plasmática

CV: coeficiente de variación

D: dosis

DAU: daunorubicina

DE: desviación estándar

DEB-TACE: quimioembolización transarterial cargada con partículas de doxorubicina

DMSO: dimetilsulfóxido

DOX: doxorubicina

EDTA: ácido etilendiaminatetraacético

EMA: Agencia Europea del Medicamento

FDA: *Food and Drug Administration*

Fr: factor respuesta

GEMOX: gemcitabina y oxaliplatino

HDA: hemorragia digestiva alta

HPLC: cromatografía líquida de alta resolución

IC: intervalo de confianza

IC 95: intervalo de confianza del 95%

k_{el} : constante de eliminación

k_{12} : constante de distribución del compartimento central al periférico

k_{21} : constante de distribución del compartimento periférico al central

MAIC: mínimo valor de AIC

PIAF: Cisplatino, doxorubicina, 5-fluorouracilo e interferón alfa

PVA: alcohol de polivinilo

QETA: quimioembolización transarterial

r^2 : coeficiente de correlación

S_{2b} : varianza de la pendiente

SAISE: Subcomité de Alto Impacto Sanitario y Económico

SCR: sumatorio de los errores cuadráticos residuales

SEFH: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

$t_{1/2}$: tiempo de semivida

$t_{1/2\alpha}$: tiempo de semivida de eliminación de la fase rápida de disposición

$t_{1/2\beta}$: tiempo de semivida de eliminación de la fase lenta de disposición

TACE: quimioembolización transarterial

UTIV: unidad de terapia intravenosa

UV: ultravioleta

V_c : volumen de distribución del compartimento central

V_{dee} : volumen de distribución en estado estacionario

I. INTRODUCCIÓN

La quimioterapia antineoplásica es el tratamiento farmacológico del cáncer, y su objetivo es garantizar la máxima efectividad terapéutica con los mínimos efectos secundarios, de modo que se consiga aumentar la supervivencia del paciente conservando su seguridad y calidad de vida.

Los fármacos con el espectro de actividad más amplio son las antraciclinas; hay pocos tipos de cánceres que no responden a dichos fármacos. La doxorubicina (DOX) y la daunorubicina (DAU) fueron las primeras antraciclinas que se desarrollaron en los años 60¹. Ambos fármacos tienen una estructura muy similar.

A pesar de que hoy en día se conocen diferentes análogos de la DOX que poseen menor toxicidad aguda y en consecuencia causan menos cardiopatía a largo plazo, la DOX sigue siendo un pilar fundamental en el tratamiento del cáncer por tener mayor efecto antitumoral².

Por ello se ha desarrollado presentaciones que minimizan su toxicidad como la DOX liposomal (Myocet®) o la DOX liposomal pegilada (Caelyx®).

II. ANTECEDENTES

II.1. DOXORUBICINA

II.1.1. Estructura y propiedades físico-químicas

La doxorubicina (DOX, adriamicina, 14-hidroxi daunomicina o 3-hidroxiacetil daunorubicina) es una antraciclina derivada de la daunorubicina (DAU). Es un polvo cristalino, higroscópico, rojo anaranjado. Es soluble en agua e insoluble en metanol. En una solución acuosa al 0,5% tiene un pH de 4,0 a 5,5³.

Según la Farmacopea Europea, el hidrocloreto de DOX, es un hidrocloreto de una sustancia aislada a partir de ciertas cepas de *Streptomyces coeruleorubidus* o *Streptomyces peucetius*.

Su estructura molecular es (8S,10S)-10-(3-Amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi)-8-hidroxiacetil-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-7,8,9,10-tetrahidronaftaceno-5,12-diona, C₂₇H₂₉NO₁₁ HCl y tiene un peso molecular de 580,0 g/mol y su código de clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC) es L01DB01³.

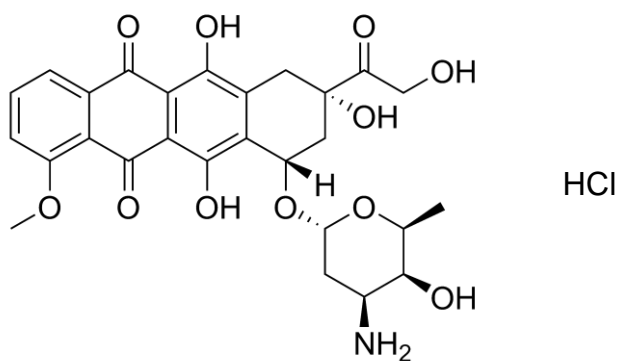


figura II.1.1. Estructura química de la DOX

II.1.2. Mecanismo de acción

El mecanismo de acción antineoplásico de la DOX no se ha descrito con certeza, aunque se relaciona con algunas de sus múltiples acciones biológicas.

Su capacidad para intercalarse entre los pares de bases del ADN, la inhibición de la enzima topoisomerasa II y la formación de especies reactivas de oxígeno (ERO), le confieren su acción citotóxica⁴.

La DOX se fija al complejo binario ADN-topo II formando un complejo de gran estabilidad que facilita la rotura irreversible de cadenas sencillas y dobles⁵.

II.1.3. Farmacocinética

La distribución de la DOX tras su administración intravenosa se ajusta a un proceso farmacocinético tricompartmental debido a la penetración de la antraciclina en diferentes fluidos y tejidos corporales⁷.

Si se administra el fármaco mediante perfusión intravenosa en liposomas (Myocet®), la farmacocinética del mismo responde a un modelo bicompartimental⁸.

II.1.3.a.Absorción. Tras la administración por vía oral la absorción de la DOX es prácticamente nula (biodisponibilidad oral del 0,5 – 1%) debido a la limitada absorción intestinal^{5,6,9}.

II.1.3.b.Distribución. Tras la administración por vía intravenosa, se distribuye de forma rápida y amplia por los tejidos, incluyendo pulmones, hígado, corazón, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y riñones. El grado de unión a proteínas puede oscilar entre 60 y 70%⁴.

La DOX no atraviesa la barrera hematoencefálica, aunque podemos encontrar altas concentraciones de fármaco en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con metástasis cerebrales o diseminación cerebral leucémica⁴. Estudios científicos demuestran que la DOX se secreta en la leche materna y atraviesa la placenta de algunos animales¹⁰.

El volumen de distribución estimado en el estado estacionario es de 1.800 - 2.300 litros⁷ y el área bajo la curva es de 96.000 min·ng/ml¹¹.

II.1.3.c. Metabolismo. La DOX se metaboliza por vía hepática. El metabolito principal es el doxorubicinol (o adriamicinol), y los secundarios son aglicona desoxirubicina (o desoxiaglicona), el conjugado glucurónico y el sulfato.

El 10% de la actividad de la DOX se debe a su metabolito activo doxorubicinol¹². El efecto tóxico del fármaco lo confiere su metabolito principal y desoxiaglicona^{13,14}.

II.1.3.d. Excreción. El aclaramiento plasmático de DOX es de 55 – 65 l/h aproximadamente¹¹. El aclaramiento hepatobiliar es de 25 l/h y el aclaramiento renal es de 7 l/h⁷. El aclaramiento es menor en pacientes de edad avanzada¹⁵ y en mujeres con obesidad¹⁶.

Tras la administración de DOX vía intravenosa, los tiempos de semivida de eliminación son 2,4±0,9 minutos, 0,8±1,1 horas, 25,8±11,4 horas en las fases alfa, beta y gamma respectivamente¹¹.

En el transcurso de 7 días se excreta en bilis entre el 40 y el 50% de la dosis del fármaco. Aproximadamente el 50% de la dosis administrada se excreta como fármaco inalterado y la otra mitad como metabolito⁴.

Aproximadamente el 5% de la dosis se elimina por la orina, aunque en algunos casos se puede llegar a eliminar hasta el 15%.

Dado que la eliminación es mayoritariamente hepatobiliar, en pacientes con hepatopatía, la excreción se ralentiza, por lo que se retiene durante más tiempo en el plasma y en los tejidos.

A pesar de que la eliminación renal es una vía menor de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal disminuye la velocidad de eliminación total del fármaco.

II.1.4. Indicaciones terapéuticas

Las antraciclinas se caracterizan por su amplio espectro. Su actividad citotóxica, convierten a la DOX en la antraciclina más empleada, concretamente en leucemias aguda linfocítica y no linfocítica, cáncer de mama, pulmón (células pequeñas), linfomas, mieloma, neuroblastoma, sarcoma de hueso y tejido blando, timoma y tumor de Wilms. Es de segunda línea de elección en cáncer de ovario y de testículo, y tiene menor actividad en cáncer de vejiga, estómago, cabeza y cuello, tiroides, próstata y pulmón (células no pequeñas)⁵.

La DOX se administra vía intravesical para el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga¹⁷.

Es frecuente la utilización de la DOX en combinación con otros citostáticos¹⁸.

II.1.5. Dosificación y esquemas de administración

II.1.5.a. Dosificación. Cuando se usa DOX en monoterapia, la dosis recomendada es de 60 a 75 mg/m² cada 3 semanas. También se puede fraccionar la dosis a 20 a 25 mg/m²/día durante 3 días cada 3 semanas⁴. Si se administra semanalmente, la dosis recomendada es de 15 a 20 mg/m².

Sin embargo, en caso de asociar la DOX con otros fármacos, es recomendable reducir la dosis del primero a 30-40 mg/m² cada 3 semanas⁴.

La dosis total máxima no debe superar en ningún caso los 450 o 550 mg/m², salvo en pacientes que han recibido radioterapia en el tórax u otros medicamentos cardiotóxicos, que es aconsejable reducir aún más la dosis total⁴.

La dosis para tratar el sarcoma de Kaposi relacionado con el SIDA es de 20 mg/m² de DOX liposómica pegilada (Caelyx®) en perfusión durante 30 minutos cada 2 o 3 semanas⁸. En el cáncer de mama y de ovario, la dosis aconsejada de DOX liposómica es de 50 mg/m² en perfusión durante 1 hora cada 4 semanas⁸.

Para el tratamiento de cáncer de mama metastásico se aconseja una dosis de DOX (60 a 75 mg/m²) combinada con ciclofosfamida cada 3 semanas mediante una perfusión intravenosa durante 1 hora.

II.1.5.b. Esquemas de dosificación. En leucemia aguda linfocítica, el tratamiento de inducción es con vincristina, prednisona, asparraginas, DAU o DOX con o sin ciclofosfamida¹⁹.

Los esquemas de inducción en la leucemia aguda mieloblástica son con etopósido, citarabina, DOX, 6-tioguanina. En este caso la remisión completa es del 94% en pacientes menores de 50 años y de 75 en pacientes mayores de 50 años. Otro esquema de inducción para este caso es DOX (30mg/m², vía intravenosa), citarabina, 6-tioguanina, prednisona, vincristina. El tiempo medio de remisión es de 32 días¹⁹.

Los esquemas definidos para la **enfermedad de Hodgkin** son los siguientes¹⁹:

- *ABVD*: DOX (25 mg/m², vía intravenosa), bleomicina (10U l/m²), vinblastina (6 mg/m²) y dacarabazina (375 mg/m²). Este esquema consiste en la administración de los fármacos los días 1 y 14.
- *MOOP/ABV híbrido*: mecloretamina (6 mg/m², administrar el día 1 vía intravenosa), vincristina (1,4 mg/m², administrar el día 1 vía intravenosa, dosis máxima 2 mg), procarbazona (100 mg/m², administrar los días 1 y 7 vía oral), prednisona (40 mg/m², administrar los días 1 y 14 vía oral), DOX

(35 mg/m², administrar el día 8 vía intravenosa), bleomicina (10 UI/m², administrar el día 8 vía intravenosa) y vinblastina (6 mg/m², administrar el día 8 vía intravenosa).

Los esquemas definidos para los **linfomas no Hodgkin** son los siguientes¹⁹:

- *CHVP con interferón alfa-2b*: ciclofosfamida (600 mg/m², administrar los días 1 y 5) DOX (25mg/m², administrar vía intravenosa los días 1 y 5), prednisona (40 mg/m², administrar los días 1 y 5) e interferón alfa-2b (administrar 5 millones de unidades 3 veces a la semana durante 18 meses).

- *M-BACOD*: bleomicina (4 UI/m², administrar el día 1), DOX (45 mg/m², administrar vía intravenosa el día 1), ciclofosfamida (600 mg/m², administrar el día 1), vincristina (1,4 mg/m², administrar el día 1, dosis máxima 2 mg), dexametasona (6 mg/m², administrar vía oral los días 1 y 5), metotrexato (200 mg/m², administrar los días 8 y 15), folinato cálcico (10 mg/m², la posología es cada 6 horas tras la administración de metotrexato, máximo 8 dosis).

- *MACOP-B*: metotrexato (400 mg/m², administrar las semanas 2, 6 y 10), folinato cálcico (15 mg, administrar cada 6 horas vía oral, máximo 6 dosis), DOX (50 mg/m², administrar vía intravenosa las semanas 1, 3, 5, 7, 9 y 11), ciclofosfamida (350 mg/m², administrar junto con la DOX), vincristina (1,4 mg/m², administrar las semanas 2, 4, 6, 8, 10 y 12, dosis máxima 2 mg), bleomicina (10 UI/m², administrar las semanas 4, 8 y 12) y prednisona (75 mg vía oral, administrar las 12 semanas de tratamiento).

- *PROMACE-CYTABOM*: prednisona (60 mg/m², administrar los días 1 y 14, vía oral), metotrexato (120 mg/m², administrar el día 8), folinato cálcico (25 mg/m², administrar vía oral cada 6 horas, hasta 5 dosis. La primera de ellas se administra a las 24 horas del metotrexato), DOX (25mg/m², administrar vía intravenosa el primer día del tratamiento), ciclofosfamida (650 mg/m², administrar el día 1), etopósido (120 mg/m², administrar el día 1), citarabina (300 mg/m², administrar el día 8), bleomicina (5 UI/m²,

administrar el día 8), vincristina (1,4 mg/m², administrar el día 8, máximo 2mg). Repetir este esquema cada 28 días.

- *CHOP*: ciclofosfamida (750 mg/m², administrar el primer día), DOX (50 mg/m², administrar vía intravenosa el día 1), vincristina (2 mg, administrar el día 1), prednisona (100 mg, administrar vía oral los días 1 y 5). Repetir este ciclo cada 21-28 días.

- *ASHAP*: DOX (10-13,3 mg/m², administrar vía intravenosa, los días 1 y 4), cisplatino (25 mg/m², administrar los días 1 y 4) y citarabina (1.500 – 2.000 mg/m², administrar el quinto día del ciclo).

Los esquemas definidos para el **cáncer de mama** son los siguientes¹⁹:

- *FAC*: fluorouracilo (500 mg/m², administrar vía intravenosa el primer día de tratamiento), DOX (50 mg/m², administrar vía intravenosa el día 1), ciclofosfamida (500 mg/m², administrar el día 1). Repetir cada 21 días, hasta 5 ciclos.

- *FAC-M*: fluorouracilo (600 mg/m², administrar vía intravenosa el primer día de tratamiento), DOX (40 – 60 mg/m², administrar vía intravenosa el día 1), ciclofosfamida (600 mg/m², administrar el día 1) y metotrexato (30 mg/m², administrar el día 1). Repetir cada 21 días.

- *AC*: DOX (60 mg/m², administrar el día 1 vía intravenosa) y ciclofosfamida (600 mg/m², administrar el día 1)

- *NA*: DOX (60 mg/m², administrar el día 1 vía intravenosa) y vinorelbina (25 mg/m², administrar el día 1 y 8 de cada ciclo). Repetir cada 21 días durante 4 ciclos.

- *AVCF*: DOX (30 mg/m²), vincristina (1 mg/m²), ciclofosfamida (300 mg/m²), fluorouracilo (400 mg/m²). Administrar los fármacos los días 3 y 6 seguidos de la cirugía.

Los esquemas definidos para el **carcinoma de partes blandas** son los siguientes¹⁹:

- *MAID*: DOX (60 mg/m²), dacarbazina (900 mg/m²) e ifosfamida (7.500 mg/m²)

- *VAC + IE*: vincristina (2 mg), DOX (70 mg/m², administrar vía intravenosa), ciclofosfamida (600 mg/m²), ifosfamida (1,8 g/m², administrar durante 5 días seguidos), etopósido (50 mg/m²).
- *CYVADIC*: ciclofosfamida (500 mg/m²), vincristina (1,4 mg/m²), DOX (50 mg/m², administrar vía intravenosa), dacarabazina (400 mg/m²). Administrar los fármacos los días 1 y 3. Repetir el ciclo cada 21 días.

Los esquemas definidos para el **cáncer gástrico** son los siguientes¹⁹:

- *FAM*: fluorouracilo (600 mg/m², administrar los días 1, 8, 29 y 36), DOX (30 mg/m², administrar vía intravenosa los días 1 y 29), mitomicina (10 mg/m², administrar el primer día de tratamiento).
- *FAMTX*: metotrexato (1.500 mg/m², administrar el primer día), fluorouracilo (1.500 mg/m², administrar el primer día), ácido polínico (15 mg/m²/6h, administrar 24 horas después del metotrexato), DOX (30 mg/m², administrar vía intravenosa el día 15). Repetir el ciclo cada 4 semanas.
- *FAP*: fluorouracilo (300 mg/m²/día administrar los días 1 y 5), DOX (40 mg/m², administrar vía intravenosa el primer día de tratamiento), cisplatino (60 mg/m², administrar el primer día de tratamiento). Repetir el ciclo cada 5 semanas.
- *EAP*: DOX (20 mg/m², administrar vía intravenosa los días 1 y 7), cisplatino (40 mg/m², administrar los días 2 y 8), etopósido (120 mg/m², administrar los días 4 y 6). Repetir el ciclo cada 21 – 28 días.
- *FAM-M*: fluorouracilo, DOX, mitomicina y metotrexato.

Los esquemas definidos para el **carcinoma broncogénico microcitico** son los siguientes¹⁹:

- *AVE*: DOX (40 mg/m²), vincristina (1,4 mg/m²) y etopósido (120 mg/m²).
- *CAV*: ciclofosfamida (400 mg/m²), DOX (40 mg/m²) y cisplatino (40 mg/m²). Administrar los fármacos el primer día del ciclo.

Los esquemas definidos para el **cáncer de vejiga** son los siguientes¹⁹:

- *M-VAC*: metotrexato (30 mg/m², administrar los días 1, 15 y 22), vinblastina (3 mg/m², administrar los días 2, 15 y 22), DOX (30 mg/m², administrar el día 2) y cisplatino (70 mg/m², administrar el día 2).
- *C/SCA*: ciclofosfamida (650 mg/m²), DOX (50 mg/m²), cisplatino (100 mg/m²). Administrar los fármacos el día 2.

Los esquemas definidos para el **cáncer de ovario** son los siguientes¹⁹:

- *CAP*: ciclofosfamida (600 mg/m²), DOX (40 mg/m²), cisplatino (100 mg/m²). Administrar cada 28 días durante 5 o 10 ciclos.
- *H-CAP*: altretamina (150 mg/m², administrar vía oral los días 1 y 14), ciclofosfamida (350 mg/m², administrar los días 1 y 8), DOX (20 mg/m², administrar los días 1 y 8), cisplatino (100 mg/m², administrar el día 1).

II.1.6. Interacciones medicamentosas

II.1.6.a. Interacciones farmacológicas. La administración simultánea o posterior de DOX con otras antraciclinas, fármacos cardiotoxicos (como el 5-fluorouracilo, ciclofosfamida o paclitaxel) u otros fármacos que afectan la función cardíaca (como los antagonistas del calcio), potencia su efecto cardiotoxico¹⁸.

Así mismo, la administración de ciclofosfamida anterior a DOX, puede producir cistitis hemorrágica¹⁷.

Los pacientes a los que se les administra trastuzumab, deben esperar al menos 24 semanas¹⁸ desde la última dosis de anticuerpo monoclonal, a ser tratados con DOX con el fin de disminuir su cardiotoxicidad.

Los efectos tóxicos del tratamiento con DOX pueden aumentar en combinación con otros fármacos citostáticos, como citarabina, cisplatino, ciclofosamida o 6-mercaptopurina, este último, concretamente, potenciará el efecto hepatotóxico de la DOX¹⁸.

II.1.6.b. Interacciones farmacocinéticas. La combinación de la ciclosporina (fármaco inmunosupresor) junto con la DOX, reduce el aclaramiento del citostático a la mitad, de modo que el AUC del fármaco aumenta un 55% y el de su metabolito principal en un 350%⁴. Con el fin de disminuir la toxicidad producida por este aumento del AUC, se aconseja ajustar la dosis de la DOX, reduciéndola hasta en un 40%.

Los inhibidores del citocromo P-450 (como la cimetidina) actúan de igual modo reduciendo el aclaramiento plasmático y aumentando el AUC de la DOX. En cambio, los inductores del citocromo P-450 (como el fenobarbital o la rifampicina) aumentan el aclaramiento y podrían reducir la eficacia del citostático. Tanto en un caso como en el otro, es recomendable ajustar la dosis de la DOX.

La administración de paclitaxel seguida de DOX, puede incrementar la concentración plasmática de DOX y de sus metabolitos. Este incremento se puede controlar si se administra la antraciclina antes de paclitaxel^{10,18}.

El tratamiento con DOX puede reducir la biodisponibilidad de la digoxina y la absorción de fármacos antiepilépticos (como la carbamazepina, fenitoína o valproato). También puede reducir la eficacia de la heparina y de 5-fluorouracilo, debido a la unión de la DOX con estos y su posterior precipitación. Además produce un aumento en los niveles de ácido úrico sérico.

La DOX es un agente radiosensibilizante potente, por lo que cualquier radiación anterior, concomitante o posterior al tratamiento con DOX, puede aumentar su cardiotoxicidad o hepatotoxicidad¹⁸.

II.1.7. Efectos adversos

Los efectos adversos de la DOX son muy parecidos a los del resto de antraciclinas, y su frecuencia y tipo está directamente relacionado con la velocidad de administración y posología.

La administración de DOX vía intravesical puede producir reacciones de corta duración y de gravedad moderada como hematuria, irritación vesical y uretral, estranguria, polaquiuria y algunas veces cistitis hemorrágica.

Según la aparición temporal de los efectos adversos de la DOX se clasifican en inmediatos, tempranos, retardados o tardíos¹⁹.

Los efectos adversos que suelen aparecer en primer lugar (inmediatos o tempranos) son náuseas, vómitos, diarrea, signos de irritación local, estomatitis y alopecia. Durante la segunda semana de tratamiento con DOX aparecen los efectos adversos tempranos como la mielodepresión de la serie blanca principalmente, suele ser un efecto adverso agudo transitorio pero limitante de la dosis. La toxicidad producida sobre la médula ósea puede producir infecciones, septicemia, shock séptico, hemorragias, hipoxia o muerte tisular. En esta etapa es frecuente la aparición de conjuntivitis.

Los efectos adversos de aparición retardada son los dermatológicos (cambios en las uñas y potenciación del daño tisular).

Los efectos adversos tardíos son infertilidad y cardiotoxicidad. Este último se puede presentar de dos formas: la aguda y la crónica.

La cardiotoxicidad aguda puede aparecer con la administración de una sola dosis de DOX. En este caso suelen haber alteraciones en el electrocardiograma (cambios en la onda T y del intervalo ST), presentación de arritmias y en algunos casos pueden llegar a producir un síndrome de pericarditis miocarditis aguda con insuficiencia cardíaca congestiva.

La cardiotoxicidad crónica aparece tras la administración de dosis sucesivas de DOX. En este caso la lesión miocárdica que se produce, origina una insuficiencia cardíaca resistente al tratamiento con digitálico.

El riesgo de cardiotoxicidad aumenta cuando la dosis de DOX es superior a 550mg/m², si se asocia con radioterapia, cuando ya existe cardiopatía o si la administramos a niños o ancianos⁵. Este se puede prevenir ajustando la dosis a un ritmo semanal, la administramos en perfusión continuada o bien la asociamos a desrazoxano (quelante intracelular que impide la producción de radicales libres de oxígeno).

Otra forma de reducir el riesgo de cardiotoxicidad es administrar la DOX en liposomas o mediante quimioembolización con esferas cargadas con el fármaco (se expone en el apartado II.5), objeto del presente estudio.

Los efectos adversos más frecuentes ($\geq 1/10$) causados por la DOX son cardiotoxicidad, alteraciones gastrointestinales, diarrea, náuseas y vómitos, mucositis, estomatitis, esofagitis, coloración rojiza de la orina, alopecia reversible, enrojecimiento de la piel, fotosensibilidad, mielosupresión (leucopenia, neutropenia, trombocitopenia y anemia) y fiebre.

Las tablas II.1.1, II.1.2, II.1.3, II.1.4 y II.1.5 clasifican los efectos adversos causados por la DOX en frecuentes, poco frecuentes, raros, muy raros y de frecuencia desconocida¹⁸.

Tabla II.1.1. Trastornos cardíacos clasificados por frecuencias.

FRECUENCIA	EFECTO ADVERSO
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $\geq 1/10$)	Miocardopatía congestiva Taquicardia sinusal, taquicardia ventricular, taquiarritmia, extrasístoles ventriculares y supraventriculares, bradicardias, arritmia Reducción asintomática de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo
Muy raros ($< 1/10.000$)	Cambios inespecíficos en el electrocardiograma

Tabla II.1.2. Trastornos gastrointestinales clasificados por frecuencias.

FRECUENCIA	EFEECTO ADVERSO
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $\geq 1/10$)	Anorexia
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\geq 1/100$)	Hemorragia gastrointestinal Dolor abdominal Necrosis del intestino delgado con hemorragia masiva e infecciones graves
Muy raros ($< 1/10.000$)	Erosiones, úlceras gástricas Ulceración de las mucosas (boca, faringe, esófago, tracto gastrointestinal) Hiperpigmentación de la mucosa oral

Tabla II.1.3. Trastornos renales y urinarios clasificados por frecuencias.

FRECUENCIA	EFEECTO ADVERSO
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $\geq 1/10$)	Disuria Cistitis química después de la administración intravesical
Muy raros ($< 1/10.000$)	Insuficiencia renal aguda Hiperuricemia y posterior nefropatía por ácido úrico como consecuencia de la lisis tumoral masiva

Tabla II.1.4. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo clasificados por frecuencias.

FRECUENCIA	EFEECTO ADVERSO
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $\geq 1/10$)	Reacciones de hipersensibilidad local en la zona de radiación Prurito
Raros ($\geq 1/10.000$ a $\geq 1/1.000$)	Urticaria Exantema Hiperpigmentación de la piel y uñas Onicolisis (rotura de las uñas)
Muy raros ($< 1/10.000$)	Eritema acral Formación de vesículas Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
Frecuencia desconocida	Queratosis actínica

Tabla II.1.5. Otros trastornos clasificados por frecuencias. (Trastornos de la sangre y del sistema linfático, oculares, respiratorios, musculoesqueléticos, endocrinos, del metabolismo, infecciones, procedimientos médicos, vasculares, trastornos generales, inmunológicas y hepatobiliares)

FRECUENCIA EFECTO ADVERSO	
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $\geq 1/10$)	Hemorragia
Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $\geq 1/100$)	Septicemia Leucemia linfocítica aguda y leucemia mieloide aguda Deshidratación, escalofríos, reacciones (eritematosas, dolor, flebitis) en el lugar de la inyección
Raros ($\geq 1/10.000$ a $\geq 1/1.000$)	Reacciones anafilácticas
Muy raros ($< 1/10.000$)	Amenorrea, sofocos, oligospermia, azoospermia Hiperuricemia Tromboembolia
Frecuencia desconocida	Conjuntivitis/queratitis, aumento del lagrimeo Broncoespasmo Artralgia Reaparición de una lesión por radiación, tras administrar la DOX Hepatotoxicidad (puede progresar a cirrosis) Aumento transitorio de las enzimas hepáticas

II.1.8. Sobredosis

Los primeros síntomas de la sobredosificación son alteraciones cardíacas (insuficiencia cardíaca, angina de pecho e infarto de miocardio) y suelen aparecer a las 24 horas después de administrar el fármaco. Otros síntomas de la intoxicación con DOX son mielodepresión grave e inflamación de las mucosas, estos suelen aparecer entre los días 10 y 14 de la administración con DOX¹⁸.

Se ha descrito que la administración de una dosis única superior a 250 o 500 mg de DOX produce la muerte. Asimismo, una dosis acumulada de 550mg/m² puede producir insuficiencia cardíaca (puede aparecer hasta 6 meses después de la sobredosificación del citostático)^{17,18}.

Debido a que no se conoce el antídoto específico para DOX, el tratamiento de la sobredosificación incluye la administración de antibióticos vía intravenosa, transfusión de granulocitos y plaquetas y tratamiento de los síntomas gastrointestinales y cardíacos.

II.1.8.a. Extravasación. La extravasación de citostáticos se define como la salida no intencionada de un fármaco citostático durante su administración intravenosa hacia los espacios perivascular y subcutáneo¹⁷. Las consecuencias clínicas de una extravasación pueden ser desde dolor local hasta la necrosis y pérdida de funcionalidad del miembro afectado.

Según su capacidad potencial de agresión tisular, los fármacos citostáticos, se clasifican en vesicantes (causan necrosis tisular), irritantes (causan irritación sin necrosis) y no agresivos (no causan ni irritación ni necrosis)²⁰.

Algunos estudios describen que la incidencia de la extravasación de agentes citostáticos oscila entre 0,1 y 6,5%²¹. La reducción del riesgo de extravasaciones se basa en la prevención mediante protocolos normalizados de trabajo, que consigan una técnica de administración de quimioterapia óptima. Estas medidas reducen pero no eliminan totalmente el riesgo²².

La administración del fármaco vía intravenosa deberá hacerse entre 3 y 10 minutos para reducir el riesgo de extravasación. Solo se aconseja administrar el fármaco en bolus intravenoso, en aquellos pacientes cuyo retorno venoso sea eficiente y el riesgo de extravasación sea mínimo.

La aparición de un eritema a lo largo de la vena proximal al sitio de inyección puede ocultar la existencia de la extravasación¹⁹. En caso de duda, debe ser tratado como una urgencia médica.

Las antraciclinas son consideradas los citostáticos más vesicantes que se utilizan en la práctica oncológica. El antídoto específico en caso de extravasación es dimetilsulfóxido (DMSO) al 99% vía tópica 3 veces al día durante 7 días. También se aconseja aplicar frío local durante 1 hora y repetirlo cada 8 horas después de la aplicación de DMSO, durante 3 días²³.

En el año 2006 la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó el uso de dexrazoxano para el tratamiento de la extravasación de las antraciclinas y la prevención del daño tisular²⁴. Se debe administrar por vía intravenosa durante 3 días consecutivos (1.000 mg/m² los dos primeros días y 500 mg/m² el tercer día). Se debe administrar dentro de las seis primeras horas después de la extravasación²⁵.

La extravasación de antraciclinas liposomales, a diferencia de las anteriores, se considera irritante y producen una reacción inflamatoria moderada local e irreversible. El tratamiento necesario en estos casos se limita a la aplicación local de clobetasol y crioterapia²⁶.

II.1.9. Estabilidad

DOX, debido a su estructura química con anillos aromáticos y enlaces conjugados es una molécula fotosensible a bajas concentraciones, pero no es necesario tomar medidas especiales para protegerlo de la luz durante la administración del fármaco, debido a que la fotodegradación no es importante a concentraciones clínicas²⁷.

La estabilidad de DOX en una solución de cloruro sódico al 0,9% es de 24 días si mantenemos la bolsa de PVC a 25°C. Se puede prolongar la estabilidad si bajamos la temperatura de almacenamiento a 4°C. En cambio, algunas

formulaciones de DOX liposómica se diluye solo con glucosa al 5% y se consideran estables durante solo 24 horas a temperatura entre 2 y 8°C.

El descenso del pH por debajo de 5 de la solución que contiene DOX, aumenta la estabilidad del fármaco²⁸. En las fichas técnicas del mismo aconsejan administrarlo a pH entre 2,5 – 3,5⁴.

Tanto la DOX en polvo como en solución son de color rojo anaranjado, y se recomienda no administrarla si el color ha virado a azul púrpura, puesto que su estabilidad se podría ver disminuida¹⁹.

II.2. MICROESFERAS

II.2.1. Definición y objetivos

Una microesfera es un soporte esférico de hidrogel biocompatible, hidrófilo y no reabsorbible²⁹ en el que se le incorpora un fármaco, con el fin de limitar la difusión del mismo por los tejidos y fluidos corporales. Así mismo, la incorporación del fármaco a este soporte, puede regular la permanencia del mismo en el lugar u órgano en el que se administra.

Así, en nuestro caso, las esferas cargadas con DOX consiguen una oclusión completa y dirigida de los vasos sanguíneos con el objetivo de reducir el tamaño del tumor y evitar que se produzca metástasis.

Con este soporte esférico, se consigue la máxima concentración del fármaco en la lesión, sin necesidad de exponer a todo el cuerpo a los efectos del citostático^{30,31}.

La práctica médica que utiliza estas esferas cargadas con un citostático para eliminar un tumor se denomina quimioembolización transarterial (TACE), y se suele utilizar en aquellas lesiones altamente vascularizadas, como el carcinoma hepatocelular.

II.2.2. Tamaños

En función del tamaño del vaso y de la lesión a embolizar, se seleccionan los diámetros de las esferas, los más usuales son: de 100 a 300 μm , de 300 a 500 μm , de 500 a 700 μm o de 700 a 900 μm ³².

II.2.3. Contraindicaciones

Antes de aplicar esta técnica, hay que tener especial precaución en los siguientes casos³³:

- Pacientes intolerantes a los procedimientos de oclusión vascular.
- Pacientes con una anatomía vascular que impida la correcta colocación del catéter.
- Presencia o posibilidad de espasmo vascular o hemorragia.
- Presencia de enfermedad ateromatosa grave.
- Arterias de alimentación o de riego de la lesión demasiado pequeñas.
- *Shunt* arteriovenoso de flujo elevado o fístula con diámetro luminal superior al de las esferas.
- Resistencia vascular periférica a las arterias de alimentación que impida el paso de las esferas.
- Sensibilidad conocida al hidrogel (o al material de las esferas).

II.2.4. Complicaciones

La TACE con esferas de hidrogel es un procedimiento de alto riesgo, en el que las complicaciones pueden aparecer durante o después de la intervención. Las más habituales son:

- Parálisis producida por una embolización no dirigida o por una isquemia por edema de los tejidos adyacentes.
- Reflujo o paso no deseado de las esferas a arterias adyacentes a la lesión.
- Embolia pulmonar debida a *shunt* arteriovenoso.
- Isquemia en una localización no deseada (puede llegar a necrosis).
- Complicaciones relacionadas con el cateterismo (como hematoma en el punto de introducción, formación de coágulos en la punta del catéter).

- Reacción alérgica a los medios de contraste o al fármaco administrado en las esferas.
- Reacciones a cuerpos extraños o infección.
- Rotura vascular o de la lesión y hemorragias.
- Muerte.

II.3. CARCINOMA HEPATOCELULAR

II.3.1. Definición y generalidades

Un carcinoma es un tumor maligno, constituido por células epiteliales polimorfas con tendencia a la infiltración de los tejidos próximos y a la metástasis³⁴.

El carcinoma hepatocelular (CHC) es un carcinoma hepático primario (uni o multifocal) a partir de hepatocitos. En la mayoría de los casos los síntomas son inespecíficos (similares a los de la cirrosis) y suelen aparecer en estadios avanzados de la enfermedad.

El CHC es el segundo cáncer más frecuentes a nivel mundial³⁵, siendo su frecuencia global de un millón de casos al año y la proporción entre hombres y mujeres 4:1³⁶.

La frecuencia del CHC también puede variar mucho en función del país de origen, en el continente asiático, por ejemplo, hay una incidencia de 20 casos cada 100.000 habitantes, mientras que en América del Norte y Europa la incidencia se reduce a 5 o 10 casos cada 100.000 habitantes³⁷.

Estados Unidos se considera un país de frecuencia reducida, países como Austria y Sudáfrica se consideran de frecuencia intermedia y China y Corea son zonas de frecuencia elevada³⁸.

El CHC representa entre un 80 y un 90% de las neoplasias primarias de hígado y cerca del 5% de todas las neoplasias malignas. Entre el 70 y el 90% de los casos de CHC aparece sobre una cirrosis hepática^{38,39}.

La elevada incidencia del CHC está relacionada con el incremento de la infección por hepatitis C. El 80% de los pacientes con CHC ha sido infectado previamente con el virus de la hepatitis C, mientras que solo un 9% con el de la hepatitis B.

Esta estrecha relación, ha llevado la industria farmacéutica a desarrollar fármacos para el tratamiento de la hepatitis C (como Sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir y ledipasvir), y a los servicios sanitarios a la detección sistemática del CHC en los pacientes con cirrosis hepática y a los pacientes infectados con el virus de la hepatitis B y C. Este diagnóstico se realiza mediante la determinación de alfa-feto proteína⁴⁰ y la realización de una ecografía semestral.

El plan estratégico nacional para el tratamiento de la hepatitis C crónica del 1 de abril del 2015, recoge el tratamiento y recomendaciones según el estadio de fibrosis y el genotipo del virus.

Según este plan estratégico, el tratamiento oral con antivirales de acción directa (ADD), debe priorizarse para los siguientes grupos de pacientes:

- Pacientes con una fibrosis hepática significativa (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
- Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.
- Pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
- Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación.
- Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.

Los pacientes infectados con el genotipo 1 con una fibrosis significativa (F2-F4) naïve o que no responden a un tratamiento previo, deben ser tratados con:

- Sofosbuvir (Sovaldi®) y simeprevir (Olyso®) con o sin ribavirina.
- Sofosbuvir (Sovaldi®) y daclatasvir (Daklinza®) con o sin ribavirina.
- Sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni®) con o sin ribavirina.
- Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir (Viekirax®) y dasabuvir (Exviera®) y con o sin ribavirina.

Los regímenes terapéuticos disponibles para pacientes infectados con el genotipo 2 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no responden a un tratamiento previo son:

- Sofosbuvir (Sovaldi®) y ribavirina.
- Sofosbuvir (Sovaldi®) con Interferon pegilado y ribavirina.

El tratamiento de elección para pacientes infectados con el genotipo 3 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo es el siguiente:

- Sofosbuvir (Sovaldi®) y daclatasvir (Daklinza®) con o sin ribavirina.
- Sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni®) con o sin ribavirina.
- Sofosbuvir (Sovaldi®) con Interferon pegilado y ribavirina.

Los regímenes disponibles para pacientes infectados con el genotipo 4 con una fibrosis significativa (F2-F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo son los siguientes:

- Sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni®).
- Ombistavir, paritaprevir, ritonavir (Viekirax®) y ribavirina.
- Sofosbuvir (Sovaldi®) y ribavirina.
- Sofosbuvir (Sovaldi®) y simeprevir (Olyso®).

Si no responden al tratamiento anterior, el régimen disponible es el siguiente:

- Sofosbuvir (Sovaldi®) y simeprevir (Olyso®) con o sin ribavirina.
- Sofosbuvir y ledipasvir (Harvoni®) con o sin ribavirina.

- Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir (Viekirax®) con o sin ribavirina.
- Sofosbuvir (Sovaldi®) y ribavirina.

En España los genotipos 5 y 6 tienen una prevalencia muy baja, por ello el tratamiento farmacológico será individualizado.

Debido a su alto impacto sanitario, social y económico, las solicitudes de tratamiento con los nuevos fármacos, deben ser remitidas al Subcomité de Alto Impacto Sanitario y Económico (SAISE) y a la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, después de realizar un análisis de forma corporativa de su eficacia, seguridad y eficiencia.

II.3.2. Clasificación Child-Pugh

La escala Child-Pugh es un sistema de evaluación del pronóstico de la enfermedad hepática, basado en el grado de ascitis, encefalopatía, y los niveles de bilirrubina, albúmina y el tiempo de protrombina (expresado como Ratio Internacional Normalizado, INR) del paciente.

Tabla II.3.1. Puntuación Child-Pugh

Parámetros	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	No	Leve - moderada (o controlada con diuréticos)	Importante (o refractaria a diuréticos)
Encefalopatía	No	Grado I y II (o controlada con fármacos)	Grado III y IV (o crónica)
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2 – 3	>3
Albúmina (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

En función de cada uno de los parámetros anteriores, existen 3 niveles en la escala Child-Pugh: A (entre los valores 5 y 6), B (entre los valores 7 y 9) y C (entre los valores 10 y 15).

En occidente, entre el 5 y el 10% de los pacientes con CHC son diagnosticados en la fase Child-Pugh A y su supervivencia a los 5 años oscila entre el 70 y el 90% dependiendo del tratamiento recibido⁴¹. La supervivencia en pacientes Child-Pugh B se reduce a 50 o 70%⁴¹. En pacientes Child-Pugh C la probabilidad de sobrevivir al segundo año es del 35%⁴².

II.3.3. Fases del carcinoma hepatocelular

Dependiendo de la fase en la que se encuentre el paciente, clasificamos esta enfermedad en temprana, intermedia y avanzada:

CHC temprano: lesión única y bien diferenciada con un diámetro inferior a 2 cm. Se suelen categorizar en Child-Pugh clase A y B temprana, por lo que son candidatos a la resección curativa o al trasplante. Debido a que son tratables se conoce poco su historia natural. Un estudio con pacientes Child-Pugh clase A con una única lesión mostraron una supervivencia del 65% al tercer año sin tratamiento⁴³.

CHC intermedio avanzado: el diámetro de la lesión supera los 2 cm o se trata de tumores multifocales. Comportan mayor agresividad (invasión vascular, estadios localmente avanzados o metástasis). La supervivencia de los pacientes con CHC intermedio – avanzado sin tratar va del 10 al 72% durante el primer año y del 8 al 50% durante el segundo⁴⁴.

CHC en etapa terminal: pacientes con escasa función hepática. La supervivencia de estos pacientes suele ser de 3 a 4 meses⁴¹. Estos pacientes no se suelen tratar.

II.4. TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR

Actualmente, los posibles tratamientos del CHC se pueden clasificar en curativos, paliativos o puentes. La figura II.4.1 esquematiza los distintos tratamiento posibles.

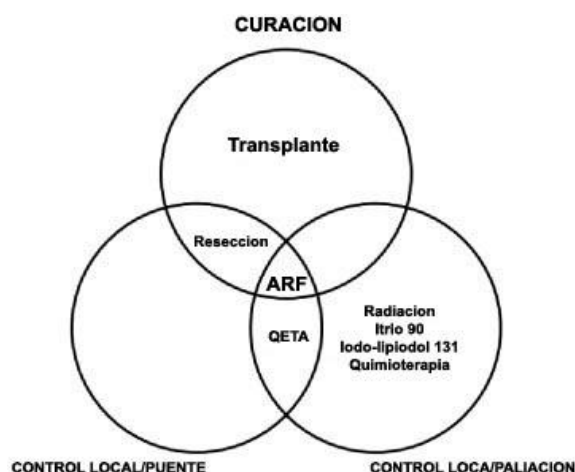


Figura II.4.1. Esquema de los posibles tratamientos del CHC (IntraMed)

II.4.1. Métodos quirúrgicos

II.4.1.a. Resección hepática. Suele ser el tratamiento de elección en pacientes de clase A de *Child-Pugh* aunque siempre con una previa evaluación tanto del estado hepático como fisiológico (valores de bilirrubina normales).

La posible resección se tiene que evaluar en cada paciente, puesto que un remanente de hígado inadecuado después de la resección puede suponer un problema.

II.4.1.b. Trasplante hepático. Debido a la limitada disponibilidad de órganos para realizar trasplantes y a la variabilidad del resultado de este tratamiento, antes de seleccionar este método hay que asegurarse que cumple con los criterios de Milán⁴⁵.

- lesión inferior a 5 cm de diámetro
- no más de tres lesiones de 3 cm de diámetro cada una

Debido al elevado número de pacientes en lista de espera y a la baja disponibilidad de donantes, la mortalidad pre-trasplante es del 9%⁴⁶.

II.4.2. Métodos radiológicos

II.4.2.a. Radiofrecuencia. La ablación por radiofrecuencia es un método mediante el cual se produce necrosis tumoral. Consiste en la aplicación local de calor mediante una aguja que produce una corriente de electricidad alterna de alta frecuencia.

Este tratamiento tanto se emplea como tratamiento curativo (en pacientes Child-Pugh A o B que no cumplen con los criterios de Milán) como tratamiento puente antes del trasplante hepático⁴⁷.

II.4.2.b. Radiación. El uso de esta técnica es limitado debido a la tolerancia al tratamiento. Aunque se ha publicado poco sobre esta opción de tratamiento, hay un estudio que demuestra que el tamaño de la lesión puede llegar a reducirse hasta un 60% y las tasas de supervivencia a 1, 2 y 3 años fueron 60, 40 y 30% respectivamente⁴⁷.

II.4.2.c. Yodo lipíol 131. El yodo lipíol 131 es un tratamiento paliativo que se suele emplear en pacientes con CHC avanzado.

La administración intraarterial de lipíol marcado con yodo 131, induce a la reducción de la lesión tanto por la isquemia producida por la embolización tumoral como por la radiación producida.

La tasa de supervivencia al año de los pacientes tratados con esta técnica oscila entre 15 al 40%⁴⁷.

II.4.2.d. Itrio 90. Este tratamiento consiste en la inyección de microesferas de Y90 vía intraarterial. La radiación que producen estas microesferas ocasionan necrosis isquémica hasta a 1 cm de radio⁴⁷.

II.4.3. Quimioterapia antineoplásica

La quimioterapia anticancerosa es un tratamiento farmacológico que tiene por objetivo último la eliminación completa de toda célula cancerosa⁵. El tratamiento farmacológico antineoplásico constituye un método terapéutico muy útil que coadyuva, junto con la cirugía y la radioterapia, a mejorar el pronóstico de la enfermedad.

II.4.3.a. Quimioterapia antineoplásica intravenosa. La quimioterapia antineoplásica intravenosa se considera un tratamiento sistemático paliativo con escasa actividad antitumoral en el CHC.

Los ciclos de quimioterapia antineoplásica más empleados en el CHC son los siguientes⁴⁸:

a. Doxorubicina

Se administra 60 mg/m^2 de DOX vía intravenosa, como perfusión corta (de una hora) o como perfusión continua (de hasta 96 horas)¹⁸. En aquellos pacientes cuyo retorno venoso sea eficiente y el riesgo de extravasación sea el mínimo, se puede administrar el fármaco en bolus intravenoso.

Los ciclos son de 3 semanas.

b. 5-fluorouracilo e interferón alfa

En este caso se administra 200 mg/m^2 de 5-fluorouracilo mediante una perfusión intravenosa continuada. El interferón alfa ($4 \times 10^6 \text{ U/m}^2$) se administra vía subcutánea 3 días a la semana. El ciclo se repite cada 4 semanas.

c. PIAF (Cisplatín, DOX, 5-fluorouracilo e interferón alfa).

El cisplatín (20 mg/m^2), la DOX (40 mg/m^2) y el 5-FU (400 mg/m^2) se administra vía intravenosa y el interferón alfa ($5 \times 10^6 \text{ U/m}^2$) se administra vía subcutánea. El ciclo se suele repetir a las 3-4 semanas.

d. GEMOX (gemcitabina y oxaliplatino).

El primer día del ciclo se administra la gemcitabina (1 g/m², vía intravenosa) y el segundo día el oxaliplatino (100 mg/m², en perfusión intravenosa de 2 horas). El ciclo se repite a las 2 semanas.

e. Sorafenib

El sorafenib se administra vía oral en dosis de 400 mg/día, hasta la aparición de efectos adversos.

El citostático con mejor tasa de respuesta para el CHC es la DOX⁴⁷. Aunque la tasa de sobrevida con este tratamiento no es muy elevada.

II.4.3.b. Quimioembolización. Esta técnica consiste en la inyección mediante un catéter de una sustancia citostática con un agente embolizante (gelatina esponjosa, alcohol de polivinilo o poliacrilamida). El inconveniente que presenta este tratamiento es el síndrome post-embolización, caracterizado por fiebre, dolor abdominal, náuseas y elevación de las transaminasas.

II.5. QUIMIOEMBOLIZACIÓN TRANSARTERIAL

La quimioembolización transarterial (TACE) consiste en el depósito de un agente citostático que actúa causando necrosis isquémica mediante la interrupción del flujo sanguíneo arterial dominante del hepatoma (>90% flujo arterial) mientras preserva la perfusión del parénquima no cancerosa (80% vena porta).

En la TACE el agente antineoplásico es mezclado con aceite de semilla de amapola (lipiodol) y juntos forman un medio que atrapa y concentra a los agentes citostáticos dentro del hepatoma.

Su complicación más importante es el síndrome postembolización, que se caracteriza por fiebre, dolor abdominal, náuseas y elevación de la alanina transferasa y tiene una incidencia del 32 al 80% de los pacientes⁴⁹.

Actualmente las posibilidades que ofrece la TACE son las siguientes:

1. Reducción del tamaño del CHC para propiciar el trasplante hepático.
2. Tratamiento neoadyuvante previo a la resección.

3. Tratamiento paliativo. Los pacientes con función hepática conservada y enfermedad multinodular sin invasión vascular son los candidatos ideales^{43,50}.

El objetivo de la TACE es conseguir la máxima concentración de citostático en el tumor, logrando a su vez la máxima capacidad de obstrucción vascular. Para ello, en los últimos años, se han desarrollado unas microesferas que incorporan el citostático en su interior y lo van liberando de forma controlada en la lesión tumoral.

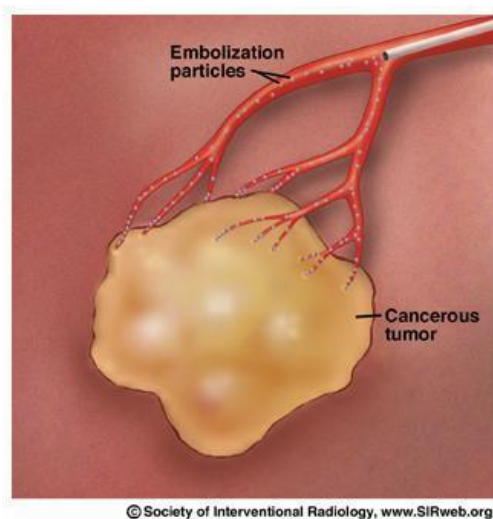


Figura II.5.1. Ilustración de la embolización de un tumor hepático con partículas (Malaga Vascular Institute)

Estas microesferas son de un material deformable compuesto por macrómeros de alcohol de polivinilo (PVA) que han sido modificados con grupos sulfonatos⁵¹.

Esta nueva técnica combina dos mecanismos, por una parte la inducción a la isquemia que produce la propia partícula de embolización y por otra el efecto de lisis celular atribuido al citostático contenido en la partícula.

Uno de los citostáticos utilizados en la TACE es la DOX. Cuando mezclamos la DOX con las microesferas previamente almacenadas en una solución de fosfato, el citostático se incorpora dentro de la partícula aumentando su tamaño.

Ensayos preclínicos han demostrado que estas microesferas liberan DOX de manera continuada hasta los 14 días después de la inyección, y que la concentración plasmática del fármaco es menor que con el tratamiento convencional^{52,53}.

En cuanto a la respuesta del método, se ha demostrado un mayor porcentaje de necrosis tumoral y una menor respuesta tumoral durante el tiempo de seguimiento respecto la administración convencional de DOX⁵⁴.

Respecto a las complicaciones tardías que presenta el tratamiento con microesferas cargadas comparado con la administración intraarterial directa, el porcentaje es menor tanto en incidencia como en intensidad^{55,56}.

En definitiva, la modalidad de tratamiento paliativo más promisorio para el CHC no curable es la TACE con partículas cargadas con DOX. Para la selección del tratamiento de los pacientes con CHC requerimos un conocimiento tanto del cáncer como de la enfermedad hepática subyacente⁵⁵.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La quimioembolización transarterial (TACE) con doxorubicina (DOX) pretende producir una completa obstrucción vascular alcanzando una concentración óptima de citostático en el tumor y reduciendo su concentración plasmática y sus reacciones adversas.

La determinación con cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de DOX en plasma tras la TACE del hepatocarcinoma permite establecer la relación entre la concentración plasmática del fármaco y la aparición de efectos secundarios.

OBJETIVO GENERAL

Con este estudio se pretende diseñar y validar una técnica analítica cromatográfica que permita determinar los niveles plasmáticos de DOX.

La validación de la técnica implica establecer un modelo de varianza que determine la variabilidad del error en función de las concentraciones plasmáticas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1º Valoración de las condiciones cromatográficas.

Determinación de las fases estacionaria, móvil y el flujo más adecuado para obtener un tiempo de retención que permita la identificación de DOX y la separación de otros fármacos habituales.

Partiendo de esta base, iremos modificando las condiciones cromatográficas hasta obtener una técnica adecuada (rápida y sencilla).

2º Validación de la técnica cromatográfica

Esta validación se lleva a cabo mediante la valoración de la exactitud, precisión, linealidad y reproducibilidad inter e intra ensayo (error sistemático, error lineal, coeficiente r y coeficiente de variación).

3º Aplicación de la técnica en la práctica clínica.

Determinación de los niveles plasmáticos de DOX en muestras de pacientes tratados con TACE.

4º Selección del modelo farmacocinético y determinación de los parámetros farmacocinéticos que definen la curva de concentración plasmática.

Determinación del número de compartimentos por los que se distribuye el fármaco, según los datos obtenidos experimentalmente.

Cálculo de la ecuación de la curva a partir de las constantes y microconstantes de cada paciente. Conocida la ecuación de la curva, determinación de los parámetros farmacocinéticos como la concentración inicial (C_0), el tiempo de semivida ($t_{1/2}$), el área de bajo la curva (AUC) y el aclaramiento (Cl).

5º Comparación de los resultados clínicos obtenidos con la TACE convencional.

Comparar la respuesta al tratamiento tras la administración de partículas cargadas de DOX mediante TACE (DEB-TACE) y TACE convencional. También se compararan las complicaciones post quirúrgicas de ambas intervenciones, así como la supervivencia.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. DETERMINACIÓN DE DOXORUBICINA EN PLASMA

IV.1.1. Reactivos

Los productos de ensayo empleados son los siguientes: como estándar interno daunorubicina (DAU) polvo para la solución inyectable. Vial conteniendo en masa liofilizada DAU HCl 20 mg, equivalente a 18,70 mg de daunorubicina. La ampolla solución fisiológica ClNa 0,9%, 10 ml (Daunoblastina® 20 mg, Pfizer, Lote: OF10036). Como sustancia patrón doxorubicina (DOX) en vial conteniendo DOX ClH 50 mg en 25 ml de cloruro sódico, ácido clorhídrico y agua para inyectable (DOX Ferrer Farma® 50 mg, Lote: 96204509).

Los reactivos empleados han sido dihidrogenofosfato potásico (VWR®), acetonitrilo, agua e isopropanol los tres de calidad HPLC (LiChrosolv®, Merck). El plasma humano libre de fármaco ha sido cedido por el Laboratorio de Análisis del Hospital Universitario de la Ribera (Alzira).

IV.1.2. Equipos empleados en el estudio

Un sistema modular de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) Merck-Hitachi® compuesto por:

- bomba (Merck® LaChrom® Pump L-7100) (Merck KgaA, Darmstadt, Alemania) (nº 1)
- sistema autoinyector (Merck® LaChrom® Autosampler L-7200) (Merck KgaA, Darmstadt, Alemania) (nº 2)
- detector UV (Merck® LaChrom® UV-Detector L-7400) (Merck KgaA, Darmstadt, Alemania) (nº 4)
- detector de fluorescencia (VWR-Hitachi® fluorescence-Detector F-7480)
- integrador en forma de software (Borwin® Comprehensive chromatography software)
- PC integrador (Pentium 2) (nº5)

Una centrifugadora (centrifuge 5415C, Dräger®) y un vortex (VV3, VWR®)

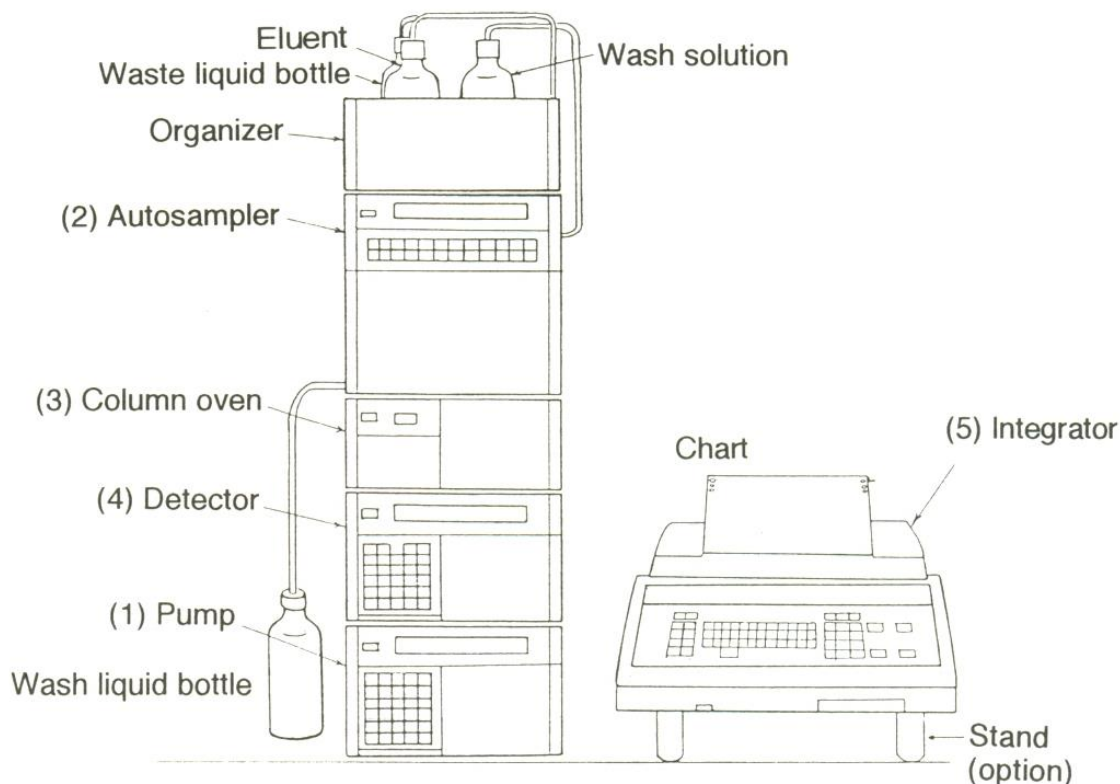


Figura IV.1.1. Sistema de cromatografía líquida de alta resolución
(manual Merck®)

IV.1.3. Condiciones cromatográficas

La determinación cromatográfica de DOX y daunorubina se ha efectuado bajo las siguientes condiciones de ensayo: la fase estacionaria utilizada ha sido una columna cromatográfica C₁₈ 5 µm 150 mm x 4 mm (LiCrospher® 100, Merck), la fase móvil seleccionada ha sido dihidrogenofosfato potásico 0,05 M (pH=3,55) y acetonitrilo en proporción 70:30 (v/v). La velocidad de flujo elegida es de 0,6 ml/min.

El análisis se ha desarrollado a temperatura ambiente y el volumen de muestra inyectado ha sido de 100 µl.

Para la determinación de DOX en plasma se ha empleado DAU como patrón interno.

Para la valoración de la DOX se ha utilizado un detector de fluorescencia, fijando las longitudes de onda de emisión y de excitación a 548 nm y 470 nm.

IV.1.4. Preparaciones de soluciones madre y patrones de calibrado

Las soluciones comercializadas de DOX (2 mg/ml) y de DAU (2 mg/ml) se han empleado como disoluciones madre.

A partir de la disolución madre de DOX, mediante disoluciones seriadas con plasma, se han obtenido cinco diluciones (M1 a M5) de concentración decreciente (tabla IV.1.1.): 500.000 ng/ml (M1), 100.000 ng/ml (M2), 10.000 ng/ml (M3), 500 ng/ml (M4) y 100 ng/ml (M5). Todas estas disoluciones se conservan en frigorífico (5°C) durante un tiempo máximo de 24 horas.

A partir de la disolución M5 se preparan los siguientes patrones de calibrado (tabla IV.1.2.): 50 ng/ml (A), 30 ng/ml (B), 15 ng/ml (C), 10 ng/ml (D), 5 ng/ml (E) y 1 ng/ml (F).

Para el control interno de la técnica, preparamos una solución de DAU de concentración 1000 ng/ml y añadimos a cada una de las muestras patrón 30 µl de esta solución.

Este procedimiento se ha realizado hasta 5 veces, de modo que se han obtenido 5 disoluciones de cada concentración.

Tabla IV.1.1. Concentraciones de las soluciones madre.

	MUESTRA	CONCENTR. (ng/ml)	VOLUMEN DE MUESTRA (µl)	VOLUMEN DE PLASMA (µl)	VOLUMEN DE CONTROL (µl)
SOLUCIONES MADRE	M (vial)	2.000.000	-	-	-
	M1	500.000	250 de M	750	-
	M2	100.000	200 de M1	800	-
	M3	10.000	100 de M2	900	-
	M4	500	50 de M3	950	-
	M5	100	300 de M4	1200	-

Tabla IV.1.2. Concentraciones de las muestras de calibrado.

	MUESTRA	CONCENTR. (ng/ml)	VOLUMEN DE MUESTRA (µl)	VOLUMEN DE PLASMA (µl)	VOLUMEN DE CONTROL (µl)
RECTA CALIBRADO	A	50	1000 de M5	1000	30
	B	30	1200 de A	800	30
	C	15	1000 de B	1000	30
	D	10	1340 de C	660	30
	E	5	1000 de D	1000	30
	F	1	400 de E	1600	30

IV.1.5. Procedimiento de extracción para las muestras de plasma humano

El tratamiento de la muestras se realiza mediante el método de precipitación de proteínas. En un tubo Eppendorf depositamos 500 µl de plasma con DOX y le añadimos 30 µl de una solución de DAU a concentración 10 mg/ml, que nos servirá de patrón interno. Añadimos 500 µl de acetonitrilo como agente precipitante y lo mezclamos con la ayuda de un vórtex durante unos segundos. Posteriormente centrifugamos durante 10 minutos a 14000 rpm.

Extraemos el sobrenadante y lo depositamos en un vial cromatográfico de 1500 µl, que se introduce en el autoinyector, seleccionando un volumen de inyección de 100 µl.

IV.2. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

IV.2.1. Especificidad

En primer lugar, comprobamos que la técnica es específica para DOX, es decir, que la señal de la DOX que integra el HPLC en las condiciones de trabajo empleadas, aparezca separada del resto de señales del cromatograma.

Para ello determinamos una muestra plasmática sin el fármaco a analizar (cromatograma en blanco) y otra con DOX.

IV.2.2. Linealidad

IV.2.2.a. Determinación del rango de concentraciones. Elegimos un rango de concentraciones acorde con el contenido esperado en las muestras problema. En la quimioembolización con esferas cargadas con DOX (DEB-TACE) la concentración máxima esperada es de unos 40 ng/ml y las concentración a las 24 horas no suele ser inferior a 1 ng/ml.

Por lo tanto, el rango de concentraciones elegidas para la recta de calibrado se encuentra entre 1 y 50 ng/ml.

IV.2.2.b. Estudio de linealidad. Para estudiar la linealidad del método, preparamos 5 réplicas de disoluciones patrón de DOX en plasma de concentraciones 1, 5, 10, 15, 30 y 50 ng/ml.

La selección de las ecuaciones se basa en su precisión y en el test de MAIC (mínimo valor de “Akaike information criteria” (AIC)). La precisión se establece a partir del sumatorio de los errores cuadráticos residuales (SCR).

$$SCR = \sum_{t=1}^n e_t^2$$

Ecuación IV.2.1

Donde e es la diferencia entre el valor experimental y el esperado según la recta de regresión estimada.

Los valores de AIC se calculan a partir de la ecuación :

$$AIC = n \times \ln SCR - 2p$$

Ecuación IV.2.2

Donde n es el número de valores de concentraciones experimentales y p el número de parámetros de la ecuación utilizada.

A. Recta de Calibrado

La recta de calibrado se obtiene a partir de la representación gráfica de la función que relaciona los pares de valores Área de pico (y) y la concentración de DOX (x).

El valor de la pendiente de esta recta es la relación entre sumatorio de xy y el sumatorio de x al cuadrado:

$$b = \frac{\sum xy}{\sum x^2}$$

Ecuación IV.2.3

El sumatorio de xy y de x² se halla de la siguiente forma:

$$\sum x^2 = \sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}$$

Ecuación IV.2.4

$$\Sigma xy = \Sigma XY - \frac{(\Sigma X)(\Sigma Y)}{N}$$

Ecuación IV.2.5

Una vez calculada la pendiente (b) hallamos la ordenada en el origen (a) sustituyendo en la ecuación de la recta ($y = a + b x$):

$$a = Y - b X$$

Ecuación IV.2.6

B. Test de linealidad

B. 1. Coeficiente de variación de los factores respuesta (fr)

Este factor es la relación entre el área del pico y la concentración de DOX.

$$fr = \frac{\text{Área de pico}}{\text{Concentración de DOX}}$$

Ecuación IV.2.7

Calculamos los fr para cada caso, que deben ser parecidos entre sí y próximos al valor de la pendiente de la recta de calibrado. Para asegurar una buena linealidad el coeficiente de variación de estos fr no debe ser superior a 20%.

B. 2. Varianza de la pendiente

Cuanto menor sea la varianza de la pendiente menor será la desviación y mejor la linealidad.

$$S^2_b = \frac{\Sigma y^2 - a \Sigma y - b \Sigma xy}{n - 2}$$

Ecuación IV.2.8

B. 3. Varianza de la regresión

Calculamos el total y la regresión de la suma de los cuadrados para analizar la varianza.

$$\text{Total}_{ss} = \sum y^2 = \sum Y^2 - \frac{(\sum xy)^2}{n}$$

Ecuación IV.2.9

$$\text{Regresión}_{ss} = \frac{(\sum xy)^2}{\sum x^2}$$

Ecuación IV.2.10

El valor residual es la diferencia entre el total y la regresión.

El valor de la F_{exp} es la relación entre la varianza de la curvatura y la varianza dentro de las series.

$$F = \frac{\text{Regresión}_{ss}}{\text{Residuos}_{PC}}$$

Ecuación IV.2.11

El valor de la F_{exp} es la relación entre la varianza de la curvatura y la varianza dentro de las series.

Si el valor de la $F_{exp} < F_{tabla}$ indica que las diferencias entre las dos varianzas no es significativa al nivel elegido y debe aceptarse la hipótesis de no linealidad.

B. 4. Límites de confianza de la pendiente

Para demostrar que la pendiente de la recta es igual o distinta a 0, primero necesitamos calcular el valor de la t experimental:

$$t = \frac{b}{S_b}$$

Ecuación IV.2.12

Si la $t_{exp} > t_{tabla}$ la pendiente de la recta es distinta a cero, pero si $t_{exp} < t_{tabla}$ la pendiente de la recta es 0, es decir, la ecuación será $y = a$.

Los límites de confianza se calculan a través de la expresión $b \pm t S_b$, siendo t el valor de la t de student de la tabla para $n-2$ ($30-2=28$) grados de libertad y para una probabilidad de 0,005. El valor S_b se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$S_b = \sqrt{\frac{S^2_{\gamma X}}{\sum x^2}}$$

Ecuación IV.2.13

B. 5. Modelo de varianza

Para poder prever el error de la determinación de las muestras, buscamos la función que se adapte mejor a los pares de valores de varianza y concentración. Para calcular el modelo de varianza, es necesario hallar el coeficiente de correlación, el sumatorio cuadrático residual (SCR) y el Criterio de Información de Akaike (AIC), tal y como se ha descrito en el apartado IV.2.2.b. La función con el mayor coeficiente de correlación y el menor AIC será la que se acerque más a los valores experimentales.

C. Test de proporcionalidad

El valor de la ordenada en el origen indica el error sistemático del método (error que afecta siempre del mismo modo), el valor ideal de este error es 0, es decir, que la recta corte en el 0, 0.

C. 1. Varianza de la ordenada en el origen

Cuanto mayor es el valor de la varianza en el origen, mayor es el error sistemático.

$$S^2_a = S^2_b \frac{\sum x^2}{n}$$

Ecuación IV.2.14

C. 2. Límite de confianza de la ordenada en el origen

En este caso el límite de confianza viene dado por la siguiente expresión:

$$a \pm t_{0,05, 28} S_b$$

Ecuación IV.2.15

El valor de la t de la tabla para 28 grados de libertad y una probabilidad de 0,05 es el siguiente:

$$t_{0,05, 28} = 2,048$$

Ecuación IV.2.16

Y el valor de S_b lo hallamos con la siguiente fórmula:

$$S_b = \sqrt{\frac{S^2_{YX}}{\Sigma x^2}}$$

Ecuación IV.2.17

IV.2.3. Exactitud

Para estudiar la exactitud, analizaremos cinco veces tres muestras de concentraciones diferentes (baja, media y alta, en nuestro caso: 1, 15 y 50 ng/ml).

Una vez obtenidos los resultados, se calculan los porcentajes de recuperación (relación entre la concentración teórica y la concentración experimental multiplicado por 100) y se realiza un análisis de varianza para comprobar que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores hallados y los verdaderos.

$$t_{\text{calc}} = \frac{X_{\text{exp}} - X_{\text{calc}}}{\sqrt{\frac{\sigma_{\text{exp}}^2}{n_1} + \frac{\sigma_{\text{calc}}^2}{n_2}}}$$

Ecuación IV.2.18

IV.2.4. Precisión

IV.2.4.a. Repetibilidad. Se analizan cinco muestras de cada concentración en las mismas condiciones (mismo analista, equipo, reactivos) y en la misma jornada de trabajo. Se calcula la media, la desviación estándar y el coeficiente de variación por cada concentración.

IV.2.4.b. Reproducibilidad. Se analizan 5 muestras de cada concentración y se analizan en las mismas condiciones pero en días distintos, de modo que solo modificamos el tiempo, para poder determinar si la técnica es reproducible.

Para considerar que esta técnica es precisa, en ninguno de los dos ensayos anteriores, el coeficiente de variación debe ser superior al 10%.

IV.2.5. Validación externa

La validación externa de la técnica analítica se hace con la ayuda del Servicio de Farmacocinética del Hospital USP San Jaime de Torrevieja. Se envían 20 muestras experimentales a diferentes concentraciones de DOX, previamente determinadas en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera. Con los resultados obtenidos en cada centro se halla la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV).

IV.3. ANALISIS ESTADÍSTICO

Las pruebas estadísticas realizadas para analizar los resultados del presente estudio se hicieron con la ayuda de la hoja de cálculo Excel 12.0 y el paquete estadístico SPSS versión 22 (licencia UTE Ribera Salud II).

IV.3.1. Análisis de la regresión

Este análisis nos permite relacionar la relación entre dos variables cuantitativas y determinar si se producen variaciones significativas en el valor de una variable respecto de la otra. En esta prueba se ajustan los pares de valores a un modelo lineal minimizando la suma de cuadrados de los residuales (SCR) de la recta ajustada. También se calcula el punto de corte de dicha recta con el eje de ordenadas, su pendiente y el coeficiente de correlación r . Este último nos permitirá valorar el grado de asociación entre las dos variables.

IV.3.2. Criterios de elección del modelo

La elección del modelo que ofrece el mejor ajustado de los datos experimentales se realiza con el Criterio de Información de Akaike (AIC). Este criterio se ha utilizado en el estudio de la linealidad y en la elección del modelo de varianza y del modelo farmacocinético.

El AIC nos permite discriminar el modelo más probable de entre varios, empleando la siguiente expresión:

$$AIC = -2\ln(L_{\max}) + 2M$$

Ecuación IV.3.1

donde M es el número de parámetros a estimar y L la verosimilitud.

El modelo con menor valor AIC (mínimo AIC o MAICE) se considera óptimo.

IV.3.3. Intervalo de confianza y rechazo de observaciones extremas

El intervalo de confianza de la media de una muestra expresa el intervalo de valores entre los que se estima que se encuentra la media real de la población, fijando un riesgo determinado de equivocarse. El intervalo con que se estima la

media de una muestra para una variable que se distribuye según la ley normal (x) se calcula con la siguiente expresión:

$$x \pm t_{\alpha} \cdot ES$$

Ecuación IV.3.2

en la que t es la t de *Student*, que depende del riesgo de error que se asuma (α) y de los grados de libertad, y ES es el error estándar de la muestra, que a su vez depende de la desviación estándar y del tamaño de la muestra.

El intervalo de confianza de los valores de una muestra expresa el intervalo en el que se espera que aparezcan los valores individuales pertenecientes a ella, fijando un riesgo determinado de equivocarse. Asumiendo que la distribución de los valores individuales se ajusta a una distribución normal, este intervalo se calcula con la siguiente expresión:

$$x \pm t_{\alpha} \cdot S$$

Ecuación IV.3.3

en la que t es la t de *Student*, que depende del riesgo de error que se asuma (α) y de los grados de libertad, y S es la desviación estándar de la muestra.

Dentro de la muestra de una población es probable que existan valores que se apartan de la media de forma significativa. Para no falsear la estimación de la media, se han eliminado dichos valores extremos.

IV.3.4. Prueba paramétrica de comparación

La prueba paramétrica de comparación empleada en este estudio es la t de Student. Este parámetro nos permite estudiar si existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los parámetros a estudiar de dos poblaciones diferentes.

IV.4. CLÍNICA

IV.4.1. Condiciones de trabajo en la Unidad de Terapia Intravenosa

Siguiendo los protocolos de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y de la Unidad de Terapia Intravenosa (UTIV) del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera, la manipulación de citostáticos debe hacerse en unas condiciones determinadas.

IV.4.1. a. Área de preparación y medidas de protección. La entrada en el recinto queda restringida al personal implicado a la elaboración de medicamentos citostáticos y al personal de mantenimiento.

Antes de acceder a la zona de trabajo estéril el operador deberá equiparse con bata estéril de manga larga fabricada con material repelente de líquidos, puños cerrados y cerrada por atrás, guantes de látex de doble espesor (Protexis®) y mascarilla (Prohibit®).

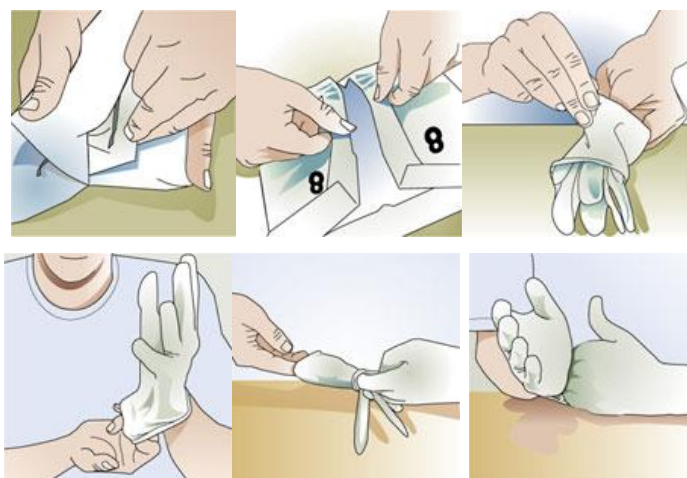


Figura IV.4.1. Protocolo a seguir para la colocación de guantes estériles
(Ministerio de empleo y seguridad social)

IV.4.1. b. Preparación de la cabina. La UTIV del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera está provista de una cabina de flujo laminar vertical de presión negativa (Bio II B, Telstar®). Dicha cabina permanece conectada las 24 horas del día.



Figura IV.4.2. Cabina de flujo laminar vertical de presión negativa
(ficha técnica Telstar®)

La cabina debe disponer del material necesario para realizar el trabajo programado y un cubo de punzantes en su interior.

La limpieza y desinfección de la cabina deberá realizarse antes y después de trabajar en ella, cuando se cambie de programa de trabajo, si se produce un derramamiento y antes de realizar un test de control de la zona de trabajo.

IV.4.1. c. Normas de seguridad. Las normas esenciales de seguridad son las siguientes:

- Las manos se deberán lavar antes y después de colocarse los guantes, y estos se deberán cambiar cada media hora de trabajo, cuando se contaminen con algún citostático o cuando se rompan.

- Antes de entrar en la cabina se deberá preparar el carro con los componentes necesarios (citostáticos y fluidos) para la preparación del tratamiento así como la hoja de trabajo.

- Antes de empezar a trabajar en la cabina se extenderá el mantel para la preparación, se procederá a limpiar los frascos con una gasa empapada de alcohol y se comprobará que los citostáticos están en buen estado.

- Bajo ningún concepto se preparará el tratamiento de dos pacientes diferentes simultáneamente.

- Se procederá a la preparación de los tratamientos según el orden especificado en la hoja de trabajo, y a identificar el tratamiento después de su elaboración.

- No se permitirá manipular citostáticos a mujeres embarazadas, que estén planificando un embarazo en un tiempo inferior a 3 meses, madres en periodo de lactancia, madres con hijos con malformaciones congénitas o historial previo de aborto. Tampoco se permitirá trabajar en el proceso a personal alérgico o tratado previamente con citostáticos y/o radiaciones ionizantes así como personas con un proceso infeccioso o que tengan heridas infectadas en las manos.

IV.4.1.d. Normas generales de actuación en caso de contacto accidental.

En caso de accidente se recomienda lavar la zona afectada con abundante agua fría o con una solución de cloruro sódico al 0,9%. Se deberán seguir las instrucciones de seguridad de las fichas del producto.

IV.4.2. Elaboración de las partículas cargadas con doxorubicina

Siguiendo el protocolo de la ficha técnica de la DOX y del fabricante de las esferas (Terumo®), las partículas cargadas con DOX se elaboran de la siguiente manera:

- a. Reconstituir el vial de 50 mg de DOX en polvo con 2 ml de agua estéril. Mezclar hasta conseguir la disolución completa del fármaco (25 mg/ml).

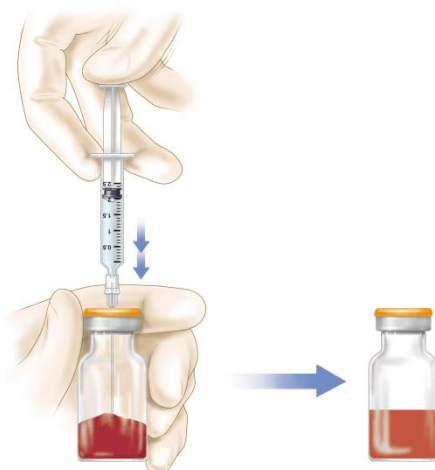


Figura IV.4.3. Primer paso para la preparación de las partículas cargadas con DOX (Ficha técnica de DC Bead, Terumo®)

- b. Se retira todo el suero del vial de las esferas con una aguja con filtro.

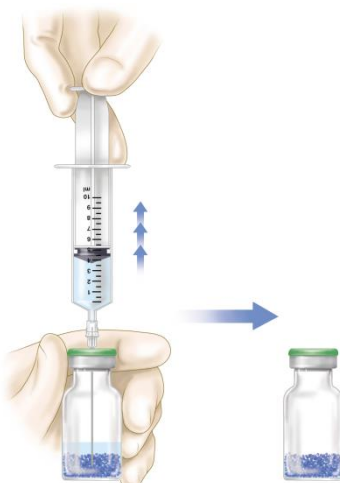


Figura IV.4.4. Segundo paso para la preparación de las partículas cargadas con DOX (Ficha técnica de DC Bead, Terumo®)

c. Añadir con una jeringa los 2 ml de la solución de DOX al vial de las esferas

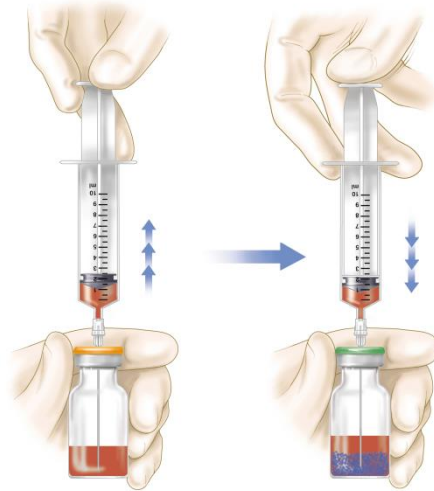


Figura IV.4.5. Tercer paso para la preparación de las partículas cargadas con DOX (Ficha técnica de DC Bead, Terumo®)

d. Agitar el vial cuidadosamente para facilitar la mezcla. La carga de las esferas lleva unos 20 minutos, cuando esté hecha, las esferas serán de color rojo y la solución será incolora o ligeramente rosada.

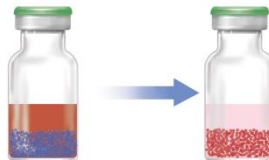


Figura IV.4.6. Cuarto paso para la preparación de las partículas cargadas con DOX (Ficha técnica de DC Bead, Terumo®)

e. Antes de administrar las esferas, pasarlas a una jeringa y añadir el mismo volumen de contraste iodado no iónico. Girar la jeringa repetidas veces (sin agitar) para obtener una suspensión homogénea.



Figura IV.4.7. Quinto paso para la preparación de las partículas cargadas con DOX (Ficha técnica de DC Bead, Terumo®)

IV.4.3. Administración de las partículas

La administración de las partículas cargadas con DOX la realiza el radiólogo intervencionista del Hospital Universitario de la Ribera.

Antes de someter al paciente a este procedimiento, se le realiza una serie de exámenes para evaluar su condición, estos incluyen análisis de sangre y estudios por imágenes.

Se punciona la arteria femoral derecha y mediante las imágenes radiográficas, se conduce selectivamente el catéter por la arteria aorta y la arteria hepática.

Finalmente, se introduce el catéter en las ramas arteriales donde se encuentra la lesión. Dependiendo de la anatomía del paciente, se utiliza un microcatéter dándole forma para facilitar la entrada del catéter en las ramas arteriales.

Una vez se ha cateterizado el paciente, se inyectan el contraste y las esferas cargadas de DOX, de modo que se va ocupando las ramificaciones arteriales dónde encontramos la lesión. El contraste nos garantizará que las partículas se administran en la zona diana. Las microesferas bloquearán el flujo sanguíneo y liberaran el fármaco en el tumor hepático.

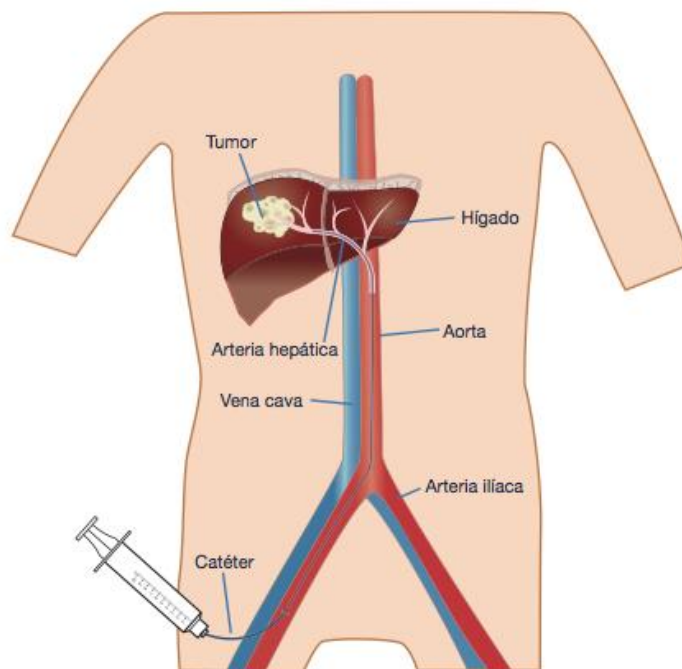


Figura IV.4.8. Descripción general del procedimiento (HepaSphere)

En general, este procedimiento lleva aproximadamente de una a dos horas. Al finalizarlo, se extrae el catéter y se presiona brevemente la zona de la punción.

IV.5. DETERMINACIÓN DE LAS CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE DOXORUBICINA EN PACIENTES TRATADOS MEDIANTE QUIMIOEMBOLIZACIÓN

IV.5.1. Selección de pacientes

El estudio se realizó con 19 pacientes (según los criterios de inclusión descritos más adelante), de los cuales 12 fueron hombres y 7 fueron mujeres. La media de edad fue de 72 ± 8 años y el índice de masa corporal de $27,7 \pm 4,2$. Casi el 80% de estos pacientes del estudio se encontraron en el estadio A de la escala Child-

Pugh, mientras que el 20% se clasificó en el estadio B. No se incluyó a ningún paciente del estadio C.

La selección de pacientes se realizó fijando los siguientes criterios de inclusión:

- a. Pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC)
- b. Pacientes tratados mediante DEB-TACE con DOX en el Servicio de Radiología del Hospital Universitario de la Ribera.

Se excluyeron a todos los pacientes que no cumplieran alguno de estos criterios de inclusión.

Según los criterios de inclusión descritos, dispusimos de 5 muestras plasmáticas (a tiempo 5, 20, 40, 60 minutos y a las 24 horas) de 19 pacientes, obteniendo un total de 95 muestras plasmáticas.

El Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de la Ribera aprobó el proyecto en enero de 2013. Este informe se adjunta en el apartado de anexos.

IV.5.2. Procedimiento de extracción de sangre

A los 5 minutos tras la administración de la DOX y aún en la sala de Radioterapia Intervencionista, el personal de enfermería extrae la primera muestra de sangre venosa y se deposita en un tubo con anticoagulante EDTA. Esta misma operación se repite a los 20, 40, 60 minutos y a las 24 horas. Cada muestra va identificada con el número de historia del paciente y el tiempo de extracción. Estas muestras son remitidas al Servicio de Farmacia para su valoración.

IV.5.3. Acondicionamiento y almacenamiento de las muestras

Tras la recepción de la muestras en el Servicio de Farmacia, estas se centrifugan a 2.000 rpm durante 10 minutos para separar el plasma.

Empleando una pipeta Pasteur, se transfiere el plasma a un tubo de almacenamiento estéril debidamente identificado con el número de historia del paciente y el tiempo de extracción. Finalmente, se congela la muestra plasmática a -20°C hasta su determinación.

IV.5.4. Determinación de las muestras plasmáticas

La determinación de las concentraciones plasmáticas de DOX se realizó en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera siguiendo las condiciones cromatográficas descritas en el apartado IV.1.

IV.6. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

Las concentraciones plasmáticas del fármaco junto con otros datos de interés de cada paciente (edad, sexo, peso, talla, dosis, tamaño de las partículas) se codifican en una hoja de cálculo Excel 12.0.

IV.6.1. Selección del modelo farmacocinético

La selección del modelo farmacocinético se basa en su precisión y en el test de MAIC (mínimo valor de AIC). La precisión se establece a partir del sumatorio de los errores cuadráticos residuales:

$$SCR = \sum_{t=1}^n e_i^2$$

Ecuación IV.6.1

Donde e es la diferencia entre el valor experimental y el esperado según la recta de regresión estimada.

Los valores de AIC (criterio de información de Akaike) se calculan con la ecuación:

$$AIC = n \ln SCR - 2p$$

Ecuación IV.6.2

Donde n es el número de valores de concentraciones experimentales y p es el número de parámetros farmacocinéticos del modelo utilizado (2 en el modelo monocompartimental y 4 en el modelo bicompartimental).

IV.6.2. Método estándar en 2 etapas. Modelo bicompartimental

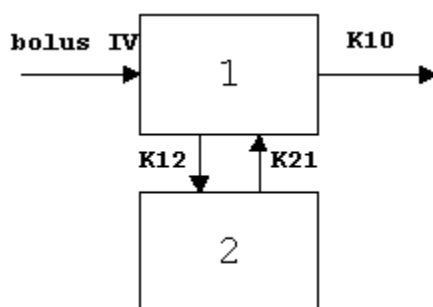


Figura IV.6.1. Esquema del modelo bicompartimental intravenoso

Para el ajuste de los pares de valores (concentración plasmática y tiempo) se empleó el programa informático WINNONLIN versión 5.3 y el modelo bicompartimental con administración en bolo intravenoso (orden 1) de su librería.

La ecuación representativa de las concentraciones plasmáticas en función del tiempo para este modelo es la siguiente:

$$C = A_0 \cdot e^{-\alpha t} + B_0 \cdot e^{-\beta t}$$

Ecuación IV.6.3

La ecuación integrada para este modelo es la siguiente:

$$C = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_c(\alpha - \beta)} e^{-\beta t}$$

Ecuación IV.6.4

Donde D es la dosis intravenosa, V_c es el volumen aparente del compartimento central. El parámetro k_{21} es la constante de velocidad que describe la distribución

del compartimento periférico al central. α y β son las constantes híbridas de disposición que rigen la disminución de la concentración plasmática en la fase de distribución rápida y lenta respectivamente.

Estos parámetros se calculan a partir de las constantes reales y el volumen de distribución del compartimento central (V_c) aplicando las siguientes ecuaciones:

$$A_0 = \frac{D (\alpha - k_{21})}{V_c (\alpha - \beta)}$$

Ecuación IV.6.5

$$B_0 = \frac{D (k_{21} - \beta)}{V_c (\alpha - \beta)}$$

Ecuación IV.6.6

$$\alpha = \frac{(K_{12} + K_{21} + K_{10}) + \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - 4 \cdot K_{21} \cdot K_{10}}}{2}$$

Ecuación IV.6.7

$$\beta = \frac{(K_{12} + K_{21} + K_{10}) - \sqrt{(K_{12} + K_{21} + K_{10})^2 - 4 \cdot K_{21} \cdot K_{10}}}{2}$$

Ecuación IV.6.8

Donde k_{12} es la constante de velocidad que describe la distribución del compartimento central al periférico y k_{10} es la constante de eliminación del fármaco desde el compartimento central.

A partir de estos parámetros se puede calcular el volumen de distribución en estado estacionario (V_{dee}), la concentración teórica a tiempo cero (C_0), el tiempo de semivida de eliminación de la fase rápida de disposición ($t_{1/2\alpha}$), el

tiempo de semivida de eliminación de la fase lenta de disposición ($t_{1/2\beta}$), el aclaramiento plasmático (Cl_p), y el área total bajo la curva de nivel plasmático del modelo bicompartimental (AUC_c), aplicando las siguientes expresiones:

$$V_{dee} = V_c \cdot \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}}\right)$$

Ecuación IV.6.9

$$C_o = \frac{D}{V_c}$$

Ecuación IV.6.10

$$t_{1/2\alpha} = \frac{\ln 2}{\alpha}$$

Ecuación IV.6.11

$$t_{1/2\beta} = \frac{\ln 2}{\beta}$$

Ecuación IV.6.12

$$Cl_p = V_c \cdot k_{10}$$

Ecuación IV.6.13

$$AUC_c = \frac{D}{V_c \cdot K_{10}}$$

Ecuación IV.6.14

IV.7. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS Y FARMACOCINÉTICOS

IV.7.1. Análisis de la respuesta al tratamiento en función de los resultados farmacocinéticos

Para el análisis de la respuesta al tratamiento y la farmacocinética, diseñamos una tabla en la que valoramos las medias de las concentraciones plasmáticas del fármaco y el área bajo la curva (AUC) en función de la respuesta al tratamiento de los pacientes del estudio (buena o mala).

La respuesta se considera buena si el tumor desaparece o si disminuye más de un 30% su tamaño, en cambio se considera mala si no se obtiene respuesta, si la lesión aumenta más de un 25% su tamaño o si aparecen nuevas lesiones.

IV.7.2. Análisis de la aparición de complicaciones en función de los resultados farmacocinéticos

Para la valoración de las complicaciones y la farmacocinética, diseñamos una tabla en la que valoramos las medias de las concentraciones plasmáticas del fármaco y el área bajo la curva (AUC) en función de si los pacientes del estudio presentan o no complicaciones asociadas al tratamiento.

Se analizan las complicaciones más frecuentes: náuseas, dolor, fiebre, alopecia y hemorragia digestiva alta (HDA).

IV.7.3. Comparación de los resultados clínicos obtenidos con la quimioembolización transarterial convencional

Para comparar los resultados de los pacientes del presente estudio, con otros pacientes tratados mediante una TACE convencional, se ha utilizado un estudio previo del Servicio de Radiología del Hospital Universitario de la Ribera⁵⁵.

Este punto de la investigación pretende valorar y comparar la calidad de vida de los pacientes, la supervivencia y las reacciones adversas que comporta la DEB-TACE frente a la TACE convencional.

Para ello, analizaremos los siguientes datos de la historia clínica de los pacientes de nuestro estudio y los compararemos con los de la bibliografía citada anteriormente (TACE convencional):

- Respuesta al tratamiento: buena respuesta (desaparición o disminución de más del 30% del tumor) y mala respuesta (sin respuesta, aumento de la lesión superior al 25% o aparición de nuevas lesiones).
- Complicación post-TACE (náuseas, dolor, fiebre, alopecia, mielotoxicidad, insuficiencia hepática, colecistitis, abscesos, HDA).
- Supervivencia media

Finalmente, la probabilidad de supervivencia se calcula y representa mediante el método de Kaplan-Meier. Para ello, se colocan los siguientes datos en las distintas columnas de una tabla:

Columna 1. Se listan todos los tiempos de supervivencia (censurados y no censurados) por orden ascendente. Marcamos con un asterisco los valores censurados.

Columna 2. Numeración de cada observación, en este caso del 1 al 19 (n).

Columna 3. Colocar el número de rango de las observaciones no censuradas.

Columna 4. Cálculo de la proporción de pacientes que sobrevive en cada intervalo de tiempo mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Proporción de pacientes que sobreviven} = \frac{n - r}{n - r + 1}$$

Ecuación IV.7.1.

Donde n es el valor de la columna 2 y r es el total de observaciones.

Columna 5. Cálculo del estimador de la proporción acumulativa que sobrevive. Este dato se obtiene multiplicando la probabilidad de supervivencia (columna 4) con el estimador de la proporción acumulativa (columna 5) de la anterior observación.

La representación gráfica de las curvas de Kaplan-Meler, nos permite comparar gráficamente la proporción acumulativa o probabilidad de supervivencia de los dos grupos de pacientes a medida que va pasando el tiempo.

V. RESULTADOS

V.1. VALIDACIÓN DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

V.1.1. Especificidad

La figura V.1.1 representa el cromatograma de una muestra plasmática sin DOX analizada según las condiciones descritas.

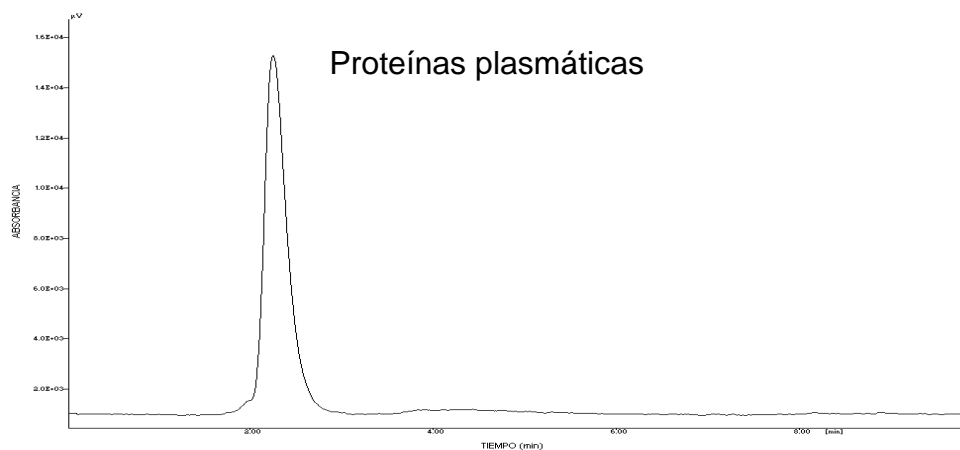


Figura V.1.1. Cromatograma de una muestra plasmática

La figura V.1.2 representa el cromatograma resultante de la determinación de una muestra plasmática de doxorubicina (DOX) y el control empleado (daunorubicina, DAU). Los tiempos de retención para esta técnica son 3,2 y 8,2 minutos respectivamente.

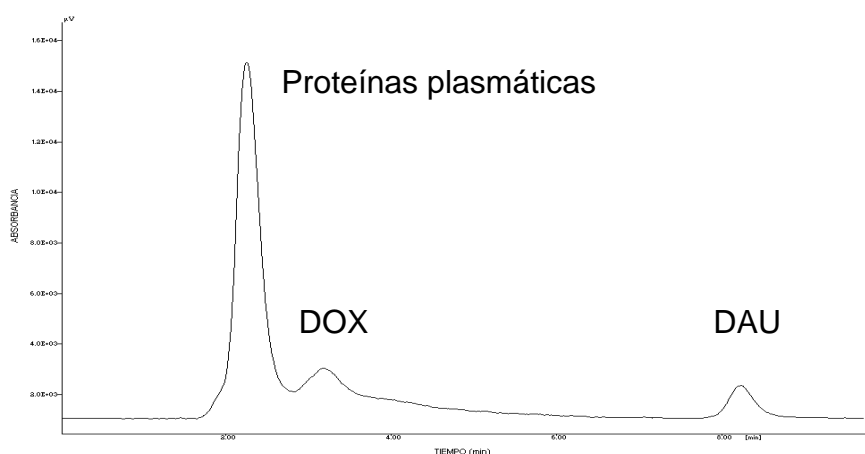


Figura V.1.2. Cromatograma de una muestra patrón de DOX con DAU (estándar interno)

V.1.2. Linealidad

V.1.2.a. *Determinación del rango de concentraciones.* Las concentraciones elegidas de DOX en plasma para la recta de calibrado han sido de 1, 5, 10, 15, 30 y 50 ng/ml.

V.1.2.b. *Estudio de linealidad.* La tabla V.1.1 recoge los valores de las áreas de los picos cromatográficos de DOX de las concentraciones empleadas para la calibración.

Tabla V.1.1. Relación de las áreas de pico obtenidas en cada una de las 5 muestras preparadas de cada concentración.

C (ng/ml)	Área de pico (μV)				
1	1098,06	974,93	851,80	1098,06	1098,06
5	6146,26	6023,14	6269,39	5776,88	4791,87
10	11933,23	12795,12	12179,49	13164,50	12548,87
15	17720,20	17597,08	16612,06	16119,55	16119,55
30	32372,32	33357,33	35081,11	32987,95	35450,49
50	62045,92	62169,05	53550,16	63277,19	53919,54

Tabla V.1.2. Parámetros obtenidos tras el ajuste de las desviaciones estándar a las ecuaciones de los distintos modelos de varianza.

Ecuación	r²	SCR	AIC
$y=1169x + 138,9$	0,999	1,874	-0,23
$y=13349 \cdot \ln(x) - 9495$	0,774	384,128	31,71
$y=1169/x + 138,9$	0,354	1096,001	38,00
$y=3384 \cdot e^{0,0068x}$	0,737	2,562	1,64

La figura V.1.3 representa gráficamente las ecuaciones lineal, logarítmica, inversa y exponencial de la tabla V.1.2, que se adaptan mejor a los pares de valores.

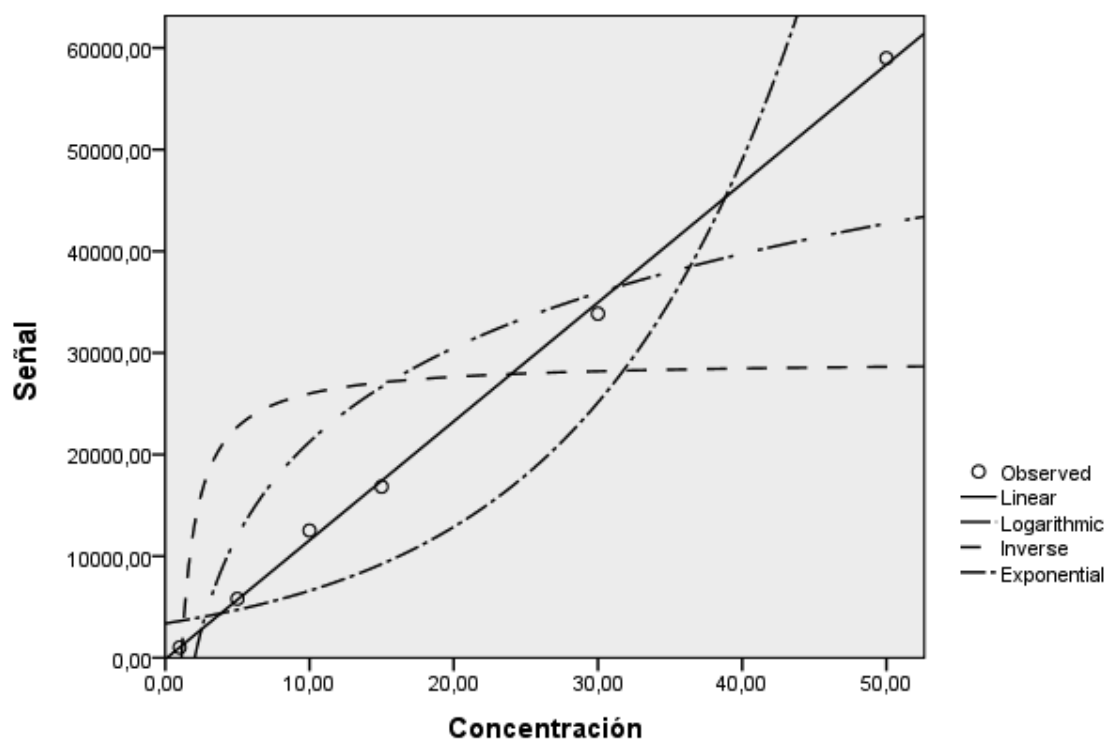


Figura V.1.3. Representación gráfica de las posibles ecuaciones que se ajustan mejor a los pares de valores señal – concentración.

A. Recta de calibrado

La ecuación de la recta que se acerca más a nuestros puntos es la siguiente:

$$y = -256,34 + 1231,27 x$$

Ecuación V.1.1

Y los coeficientes de correlación son los siguientes:

$$r = 0,99945$$

$$r^2 = 0,99889$$

La figura V.1.4 representa la recta de calibrado de área de pico y concentración plasmática de DOX

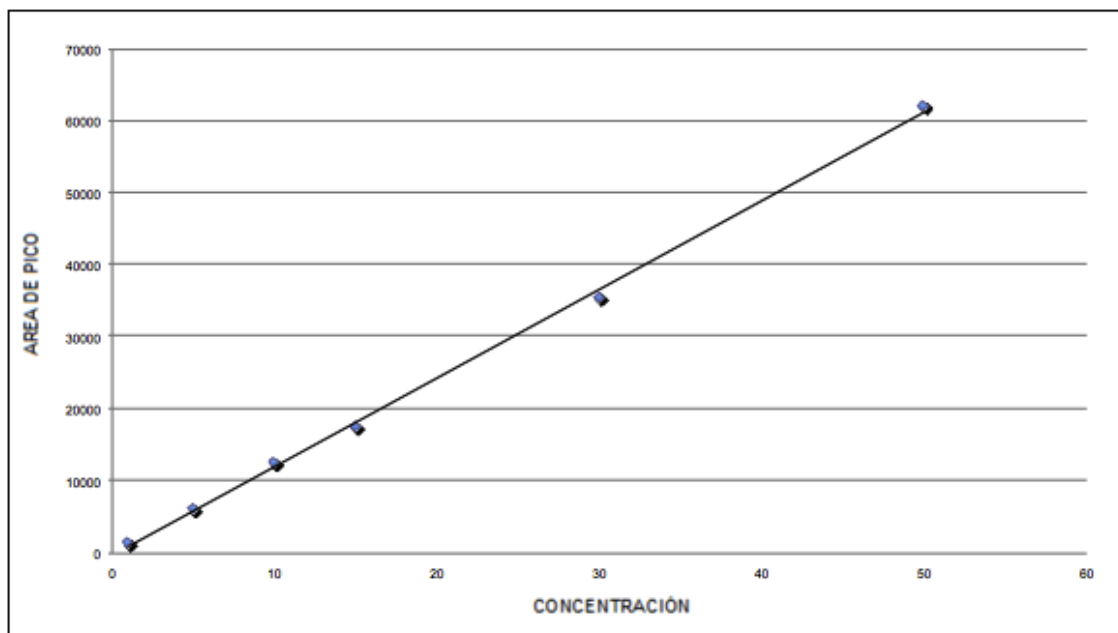


Figura V.1.4. Recta de calibrado área de pico – concentración

B. Test de linealidad

B. 1. Coeficiente de variación de los factores respuesta (fr)

La tabla V.1.3 recoge los valores de los factores de respuesta para cada una de las concentraciones de los sueros de calibrado.

Tabla V.1.3. Factor de respuesta (fr) de cada señal obtenida en el ensayo

C (ng/ml)	fr				
1	998,23	974,93	946,45	998,23	998,23
5	1181,97	1181,01	1182,90	1178,96	1168,75
10	1205,38	1207,09	1205,89	1207,75	1206,62
15	1213,71	1213,59	1212,56	1212,00	1212,00
30	1221,60	1221,88	1222,34	1221,78	1222,43
50	1226,20	1226,21	1225,40	1226,30	1225,44

Valor medio de fr = 1.171,5

Desviación estándar de fr = 87,5

CV(%) = 7,5%

B. 2. Varianza de la pendiente

La varianza de la pendiente tiene un valor de :

$$S^2_b = 18.453.108,18$$

B. 3. Varianza de la regresión

En la tabla V.1.4. se recoge los valores de la suma y el promedio de los cuadrados residuales, totales y de la regresión.

Tabla V.1.4. Suma de cuadrados, grados de libertad y promedio de cuadrados del valor total, de la regresión y del valor residual.

	SUMA DE CUADRADOS	GRADOS DE LIBERTAD	PROMEDIO CUADRADOS
TOTAL	1,34 x 10 ¹⁰	29	
REGRESIÓN	1,29 x 10 ¹⁰	1	1,29 x 10 ¹⁰
RESIDUOS	5 x 10 ⁸	28	17.857.142,86

El valor de la F experimental es el siguiente:

$$F = 722,4$$

El valor de la F de la tabla para 28 grados de libertad y una probabilidad de 0,05 es el siguiente:

$$F_{0,05,28} = 4,20$$

B. 4. Límites de confianza de la pendiente

$$S_b = 45,87 \text{ Área/C}$$

El valor de la t-student es el siguiente:

$$t = 26,84$$

El valor de la t de la tabla para 28 grados de libertad y una probabilidad de 0,05 es el siguiente:

$$t_{0,05.28} = 2,048$$

El límite de confianza de la pendiente vendrá dada por la siguiente expresión:

$$b \pm t_{0,05.28} S_b = 1231,27 \pm 2,048 \times 45,87$$

Ecuación V.1.2.

$$L_1 = 1325,21 \text{ área/C}$$

$$L_2 = 1137,33 \text{ área/C}$$

La figura V.1.5 representa gráficamente el límite de confianza (recta discontinua) calculados anteriormente.

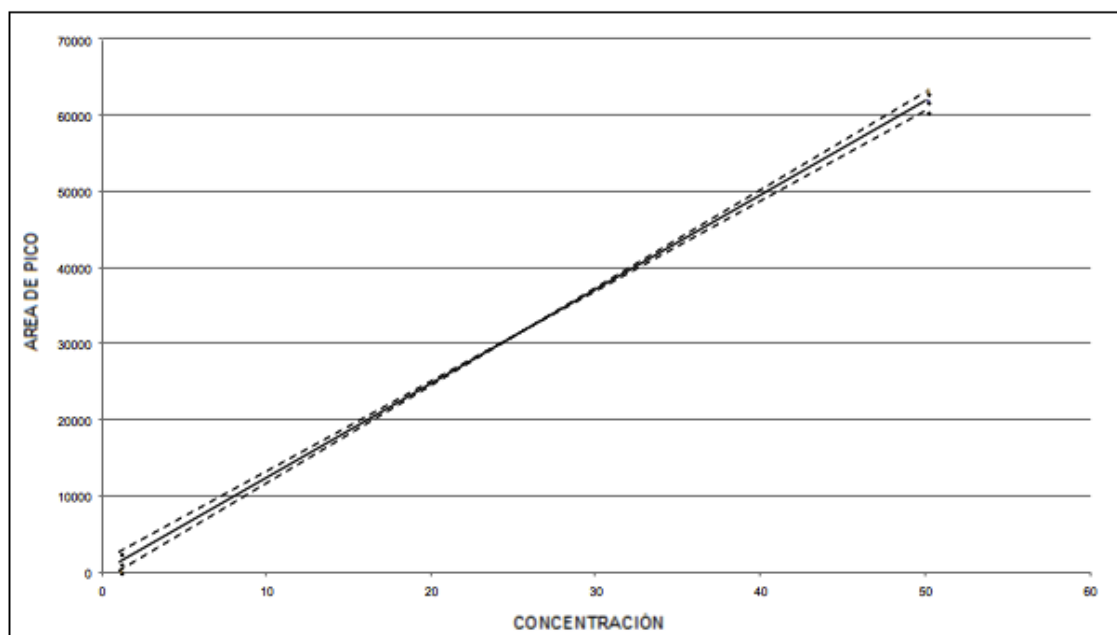


Figura V.1.5. Representación del límite de confianza de la pendiente

B.5. Modelo de varianza

Tabla V.1.5. Parámetros obtenidos tras el ajuste de las desviaciones estándar a las ecuaciones de los distintos modelos de varianza

Ecuación	r²	SCR	AIC
$y=0,289x - 2,464$	0,759	408,075	32,07
$y=0,035.e^{0,124x}$	0,85	253,915	29,22
$y=2,635\ln(x)-3,227$	0,361	6,224	6,97
$y=0,007x^{1,691}$	0,901	0,962	-4,23

La figura V.1.6 representa gráficamente las ecuaciones lineal, logarítmica, inversa y exponencial de la tabla V.1.5, que se adaptan mejor a los pares de valores.

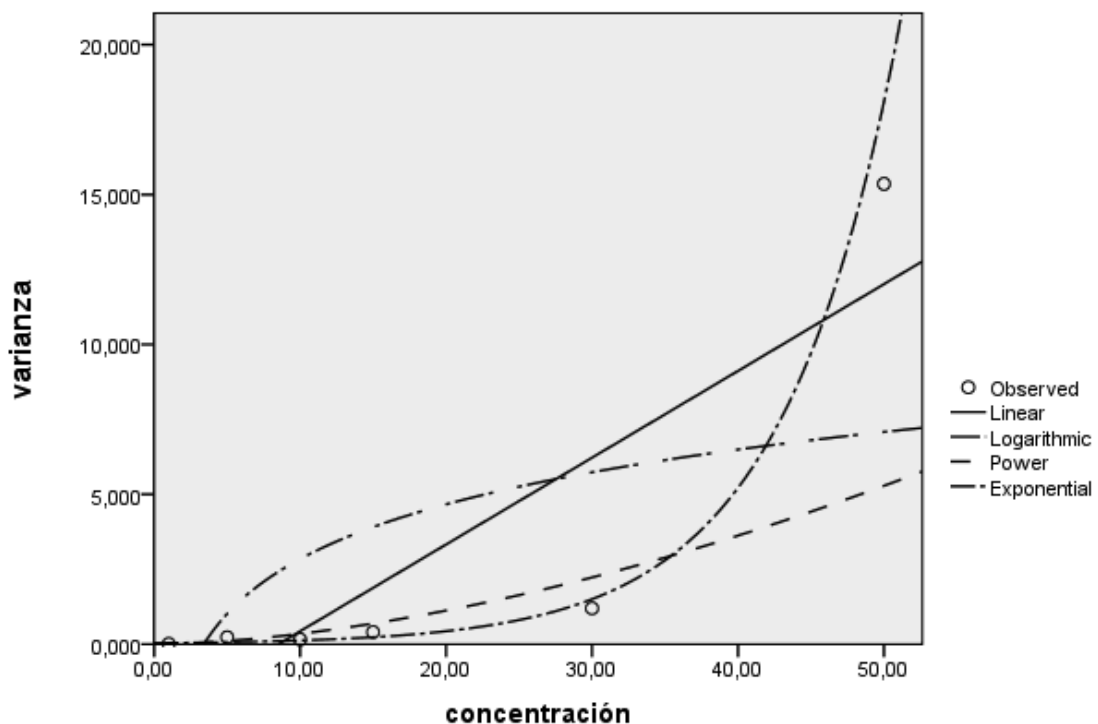


Figura V.1.6. Representación gráfica de las posibles ecuaciones que se ajustan a los pares de valores varianza – concentración

C. Test de proporcionalidad

C. 1. Varianza de la ordenada en el origen

$$S_a^2 = 1,15 \times 10^{10}$$

C. 2. Límite de confianza de la ordenada en el origen

$$S_b = 45,87 \text{ área / C}$$

$$t_{0,005.28} = 2,048$$

El límite de confianza de la ordenada en el origen vendrá dada por la siguiente expresión:

$$a \pm t_{0,005.28} \times S_b = -256,34 \pm 2,048 \times 45,87$$

Ecuación V.1.3.

$$L_1 = 162,40 \text{ área/C}$$

$$L_2 = 350,28 \text{ área/C}$$

V.1.3. Exactitud

Tabla V.1.6. Resultado de la determinación de cinco muestras aleatorias de tres concentraciones diferentes (baja, media y alta) con su porcentaje de recuperación.

<i>T_{teórica}</i> (ng/ml)	<i>Área de pico</i> (μ V)	<i>C_{exp}</i> (ng/ml)	<i>% de recuperación</i>
1	1747,97	1,6	61,4
1	1001,76	1,0	97,9
1	1746,81	1,6	61,5
1	1333,12	1,3	77,5
1	1093,55	1,1	91,2
15	21241,45	17,5	85,9
15	17626,63	14,5	103,3
15	16664,82	13,7	109,1
15	16133,37	13,3	112,7
15	16136,71	13,3	112,7
50	77569,31	63,2	79,1
50	62158,69	50,7	98,6
50	53529,51	43,7	114,5
50	63234,75	51,6	97,0
50	53973,95	44	113,5

La t de student calculada es la siguiente:

$$t_{\text{calc}} = 0,02 \quad t_{0,05.14} = 2,14$$

V.1.4. Precisión

V.1.4.a. Repetibilidad

Tabla V.1.7. Concentraciones experimentales del ensayo de repetibilidad.

C (ng/ml)	C experimental (ng/ml)				
1	1,1	1	0,9	1,1	1,1
5	5,2	5,1	5,3	4,9	4,1
10	9,9	10,6	10,1	10,9	10,4
15	14,6	14,5	13,7	13,3	13,3
30	26,5	27,3	28,7	27	29
50	50,6	50,7	43,7	51,6	44

Tabla V.1.8. Media, desviación estándar y coeficiente de variación de los resultados de la tabla anterior.

C (ng/ml)	Media	Desviación estándar	Coeficiente de variación
1	1,0	0,1	8,6
5	4,9	0,5	9,8
10	10,4	0,4	3,8
15	13,9	0,6	4,6
30	27,7	1,1	3,9
50	48,1	3,9	8,1
	MEDIA	1,1	6,5

V.1.4.b. Reproducibilidad

Tabla V.1.9. Concentraciones experimentales del ensayo de reproducibilidad.

C (ng/ml)	C experimental (ng/ml)				
1	1,1	0,9	1,1	1,1	1
5	4,8	5,6	5,3	6,1	5,1
10	10,8	11,2	9,7	9,6	11,6
15	14,3	15,7	14,9	17,1	16,1
30	32,3	28,9	28,3	30,4	35,7
50	45,3	53,2	48,7	49,1	50,9

Tabla V.1.10. Media, desviación estándar y coeficiente de variación de los resultados de la tabla anterior.

C (ng/ml)	Media	Desviación estándar	Coeficiente de variación
1	1,0	0,1	8,6
5	5,4	0,5	9,2
10	10,6	0,9	8,5
15	15,6	1,1	6,9
30	31,1	3,0	9,6
50	49,4	2,9	5,9
	MEDIA	1,4	8,1

V.2. VALIDACIÓN EXTERNA

La tabla V.2.1. muestra las concentraciones plasmáticas de DOX de 20 muestras elegidas aleatoriamente determinadas en el Hospital Universitario de la Ribera y en el Hospital USP San Jaime de Torrevieja. De cada par de valores se halla la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV).

Tabla V.2.1. Comparación de las concentraciones plasmáticas determinadas en el Hospital Universitario de la Ribera y en el Hospital San Jaime de Torrevieja.

Cp (ng/ml) HUR	Cp (ng/ml) HSJT	DE	CV
4,6	4,1	0,3	8,1
5,8	5,2	0,4	7,7
6,4	7,2	0,6	8,3
8,4	7,5	0,6	8,0
9,4	10,8	1,0	9,8
15,2	13,3	1,3	9,4
16,8	19,1	1,6	9,1
18,5	16,1	1,7	9,8
23,6	26,2	1,8	7,4
28,6	25,5	2,2	8,1
30,6	27,4	2,3	7,8
30,8	27,7	2,2	7,5
41,7	36,6	3,6	9,2
45,8	40,6	3,7	8,5
49,4	44,1	3,7	8,1
55,0	49,5	3,9	7,4
61,4	55,0	4,5	7,8
74,0	82,3	5,9	7,5
78,6	69,2	6,6	9,0
111,9	99,5	8,8	8,3
	MEDIA	2,8	8,3

V.3. DETERMINACIÓN DE DOXORUBICINA EN MUESTRAS

La tabla V.3.1 recoge los valores individuales (ng/ml) de DOX a los tiempos establecidos (5, 20, 40 y 60 minutos y 24 horas). La media, mediana, desviación estándar, intervalo de confianza del 95% y coeficiente de variación de estos mismos valores se detallan en la tabla V.2.2.

Tabla V.3.1. Concentraciones plasmáticas de DOX tras su administración

Paciente	D (mg/kg)	Cp (ng/ml) t=5 min	Cp (ng/ml) t=20 min	Cp (ng/ml) t=40 min	Cp (ng/ml) t=60 min	Cp (ng/ml) t=24 h
1	1,35	78,6	49,4	41,7	28,6	6,4
2	0,54	150,4	50,1	31,3	19,3	4,6
3	2,21	146,4	88,3	63,4	34,1	7,6
4	2,94	111,9	74,0	23,6	18,5	5,8
5	1,10	60,0	45,8	34,6	16,2	6,4
6	1,47	69,8	43,4	21,6	8,2	3,1
7	1,10	111,8	102,1	68,5	46,7	8,9
8	1,10	61,4	45,6	30,6	15	8,4
9	0,71	23,0	13,1	11,2	8,4	4,0
10	2,14	70,0	46,6	15,2	9,2	5,4
11	0,62	16,3	11,6	6,4	3,5	1,7
12	1,47	55,0	30,8	16,8	9,4	4,6
13	1,17	132,1	83,7	27,6	18,1	3,2
14	1,53	15,2	7,2	4,1	3,0	1,8
15	1,60	32,5	25,1	20,6	10,8	2,2
16	1,44	30,5	25,8	8,9	6,2	1,8
17	1,81	97,9	64,2	28,0	24,9	1,5
18	1,46	38,0	21,8	8,2	6,3	0,8
19	0,90	30,8	9,0	6,4	5,6	3,1

Tabla V.3.2. Valores medios de concentración de DOX y su mediana, desviación estándar (DE), intervalo de confianza del 95% (IC 95) y coeficiente de variación (CV).

	<i>C_p</i> (ng/ml) <i>t</i>=5 min	<i>C_p</i> (ng/ml) <i>t</i>=20 min	<i>C_p</i> (ng/ml) <i>t</i>=40 min	<i>C_p</i> (ng/ml) <i>t</i>=60 min	<i>C_p</i> (ng/ml) <i>t</i>=24 h
<i>media</i>	70,1	44,1	24,7	15,4	4,3
<i>mediana</i>	61,4	45,6	21,6	10,8	4,0
<i>DE</i>	43,8	28,1	18,1	11,5	2,5
<i>IC (95%)</i>	50,4 – 89,8	31,4 – 56,7	16,5 – 32,8	10,2 – 20,5	3,2 – 5,4
<i>CV (%)</i>	62,5	63,8	73,3	74,9	57,6
<i>n</i>	19	19	19	19	19

V.4. ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO

V.4.1. Selección del modelo farmacocinético

Con los pares de valores (concentraciones plasmáticas vs tiempo) se ha calculado para cada paciente el coeficiente de correlación r^2 , la suma de cuadrados residuales (SCR) y el criterio de información de Akaike (AIC) ajustando la función a un modelo monocompartimental y bicompartimental (Tabla V.4.1) mediante el programa informático WINNONLIN.

Tabla V.4.1. Coeficiente r^2 , SCR y el AIC de cada muestra tratada como monocompartimental y bicompartimental.

	MONOCOMPARTIMENTAL			BICOMPARTIMENTAL		
	r^2	SCR	AIC	r^2	SCR	AIC
1	0,9693	875,9	29,9	0,9937	873,2	25,9
2	0,8476	21296,2	45,8	0,9987	887,5	25,9
3	0,9607	4600,2	38,2	0,9959	2310,2	30,7
4	0,8896	9310,1	41,7	0,9901	3873,0	33,3
5	0,9450	1001,0	30,5	0,9878	1123,3	27,1
6	0,9206	2702,0	35,5	0,9977	344,8	21,2
7	0,9890	1003,3	30,5	0,9902	3351,3	32,6
8	0,6366	s.v.	s.v.	0,9920	741,4	25,0
9	0,6738	543,0	27,5	0,9945	53,5	11,9
10	0,8227	5320,2	38,9	0,9891	1662,3	29,1
11	0,8854	156,4	21,3	0,9998	4,6	-0,4
12	0,5424	s.v.	s.v.	0,9998	18,3	6,5
13	0,9449	7962,1	40,9	0,9997	0,4	-12,2
14	0,7393	261,1	23,8	0,9998	0,9	-8,7
15	0,9872	80,2	17,9	0,9896	288,6	20,3
16	0,9153	562,8	27,7	0,9707	915,0	26,1
17	0,9875	760,2	29,1	0,9946	1509,3	28,6
18	0,9529	524,2	27,3	0,9973	117,6	15,8
19	0,6456	1476,8	32,5	0,9998	4,0	-1,1

s.v.: sin valores, el sistema informático no muestra valores para estos parámetros.

Comparando los valores de coeficiente de correlación r^2 y el AIC de los dos modelos, observamos que los pares de valores se ajustan mejor al modelo bicompartimental, es decir, este modelo tiene mayor valor de coeficiente de correlación r^2 y menor valor de AIC que el modelo monocompartimental.

V.4.2. Método estándar en 2 etapas. Modelo bicompartimental

Asumiendo que el fármaco tiene un comportamiento bicompartimental, calculamos los parámetros necesarios para describir la ecuación de la curva. Los parámetros de regresión A_0 y B_0 y constantes de disposición alfa y beta de cada paciente, así como la media, mediana, desviación estándar, intervalo de confianza del 95% y coeficiente de variación se detallan en las tablas V.4.2 y V.4.3 respectivamente.

Tabla V.4.2. Parámetros de regresión A_0 y B_0 y las constantes de disposición alfa y beta de cada paciente.

Paciente	A_0 (ng/ml)	B_0 (ng/ml)	Alpha (1/min)	Beta (1/min)
1	61,8	30,1	0,050	1,081E-03
2	209,3	24,1	0,101	1,181E-03
3	148,2	20,9	0,036	7,072E-04
4	134,0	4,2	0,039	8,371E-08
5	62,5	5,4	0,023	2,849E-07
6	82,6	1,8	0,036	9,551E-08
7	118,5	8,0	0,017	5,128E-08
8	63,7	7,2	0,028	1,486E-07
9	20,0	9,3	0,076	5,895E-04
10	84,1	3,3	0,041	3,301E-10
11	30,9	2,5	0,043	6,818E-05
12	61,8	5,1	0,043	6,818E-05
13	161,6	1,5	0,068	3,336E-04
14	17,4	2,9	0,068	3,230E-04
15	34,0	1,9	0,019	1,694E-07
16	36,5	0,9	0,030	1,165E-07
17	104,6	13,3	0,040	1,472E-03
18	44,8	2,4	0,045	7,599E-04
19	49,7	6,0	0,139	4,624E-04

Tabla V.4.3. Parámetros cinéticos medios de DOX de los pacientes del grupo obtenidos con el modelo bicompartimental, así como su mediana, desviación estándar (DE), intervalo de confianza del 95% (IC 95) y coeficiente de variación (CV).

	A0 (ng/ml)	B0 (ng/ml)	Alpha (1/min)	Beta (1/min)
<i>Media</i>	80,3	7,9	0,050	3,71E-04
<i>Mediana</i>	62,5	5,1	0,041	6,82E-05
<i>DE</i>	52,9	8,4	0,030	4,70E-04
<i>IC (95%)</i>	56,5 – 104,1	4,2 – 11,7	0,036 – 0,063	1,59E-04 – 5,82E-04
<i>CV (%)</i>	65,9	105,2	60,7	126,8
<i>n</i>	19	19	19	19

La figura V.4.1 corresponde a la curva de concentración plasmática vs tiempo correspondiente a la función media poblacional obtenida.

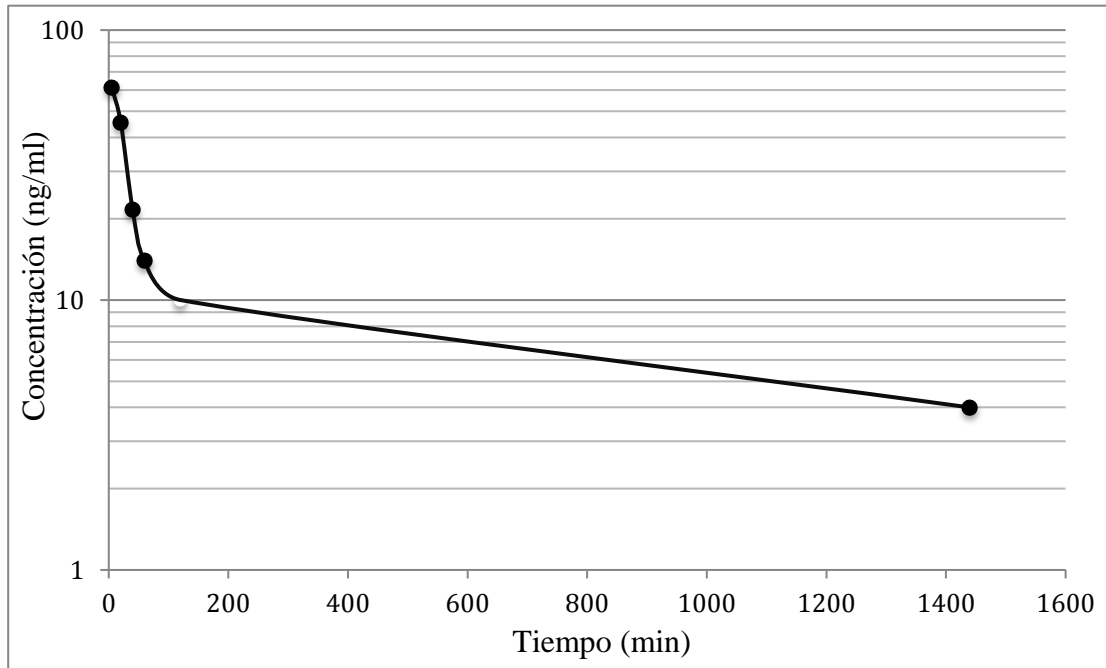


Figura V.4.1. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo.

Los concentración plasmática a tiempo cero, volumen del compartimento central, volumen de distribución en estado estacionario, tiempo de semivida α , tiempo de semivida β , aclaramiento y el área de bajo la curva de cada muestra experimental, así como su media, mediana, desviación estándar, intervalo de confianza del 95% y coeficiente de variación se detallan en las tablas V.4.4 y V.4.5 respectivamente.

Tabla V.4.4. Concentración plasmática a tiempo cero, volumen del compartimento central, volumen de distribución en estado estacionario, tiempo de semivida α , tiempo de semivida β , aclaramiento y el area de bajo la curva de cada muestra experimental.

Pacient e	Co (ng/ml)	Vc (l)	Vdee (l)	t 1/2 α (min)	t 1/2 β (min)	Clp (l/min)	AUCc (min·ng/ml)
1	91,9	1.088	2.903	14	641	3,49	28.634
2	233,4	171	1.384	7	587	1,77	22.642
3	169,2	886	4.029	20	980	4,47	33.562
4	138,2	1.085	28.034	18	8.280.238	0,92	162.929
5	68,0	1.102	6.686	30	2.432.869	1,96	38.202
6	84,4	1.185	9.243	19	7.257.255	7,47	13.392
7	126,5	592	3.323	41	13.518.009	1,70	44.040
8	70,9	1.057	6.771	25	4.664.971	0,88	85.257
9	29,3	1.707	5.215	9	1.176	3,25	15.363
10	87,4	1.715	29.738	17	209.976·10 ⁴	1,51	99.409
11	33,4	1.496	15.014	16	10.167	3,21	15.556
12	66,8	1.122	11.261	16	10.167	2,41	31.111
13	163,1	459	2.969	10	2.078	1,07	69.816
14	20,2	7.418	48.776	10	2.146	16,99	8.829
15	35,9	4.179	38.856	37	4.092.131	9,92	15.125
16	37,4	2.805	23.305	23	5.952.116	16,37	6.414
17	117,9	1.272	8.451	17	471	14,11	10.627
18	47,2	3.176	75.393	16	912	26,62	5.634
19	55,7	1.345	11.819	5	1.499	5,63	13.330

Tabla V.4.5. Parámetros farmacocinéticos medios de DOX de los pacientes del grupo obtenidos con el modelo bicompartimental.

muestra	Co (ng/ml)	Vc (l)	Vdee (l)	t 1/2 α (min)	t 1/2 β (min)	Clp (l/min)	AUCc (min·ng/ml)
<i>media</i>	88,3	1.782	17.535	18	2.568.245	6,51	37.888
<i>mediana</i>	70,9	1.185	9.243	17	6.157	3,25	22.642
<i>DE</i>	57,0	1.673	19.375	10	3.948.902	7,14	40.449
<i>IC (95%)</i>	62,6 – 113,9	1.030 - 2.534	8.823 - 26.247	14 - 23	792.635 – 4.343.855	3,30 - 9,72	19.700 - 56.076
<i>CV (%)</i>	64,6	93,9	110,5	51,8	153,8	109,6	106,8
<i>n</i>	19	19	19	19	19	19	19

Las figuras de la V.4.2 a la V.4.20 recogen los perfiles individuales Cp-t (ng/ml) del grupo investigado al ajustarlo al modelo bicompartimental. Los símbolos corresponden a los valores experimentales, la línea azul corresponde al perfil individual ajustado y la línea negra corresponde al hipotético perfil de un paciente que tuviera los parámetros farmacocinéticos medios del grupo (perfil poblacional).

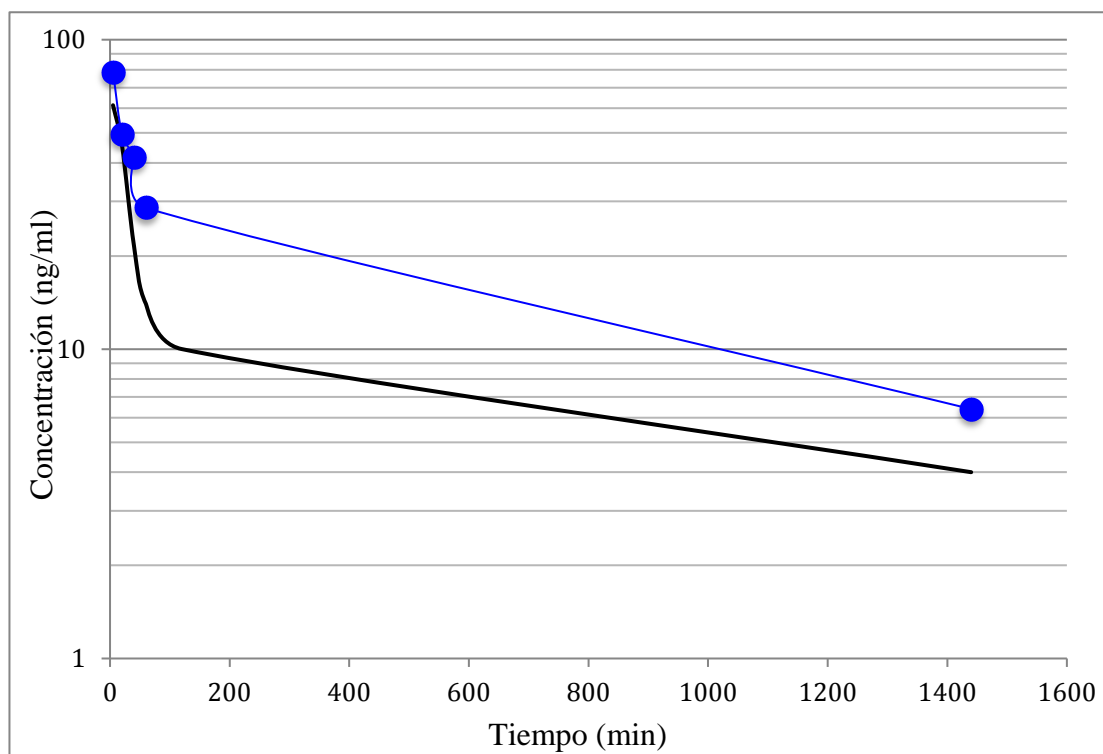


Figura V.4.2. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 1 (en azul)

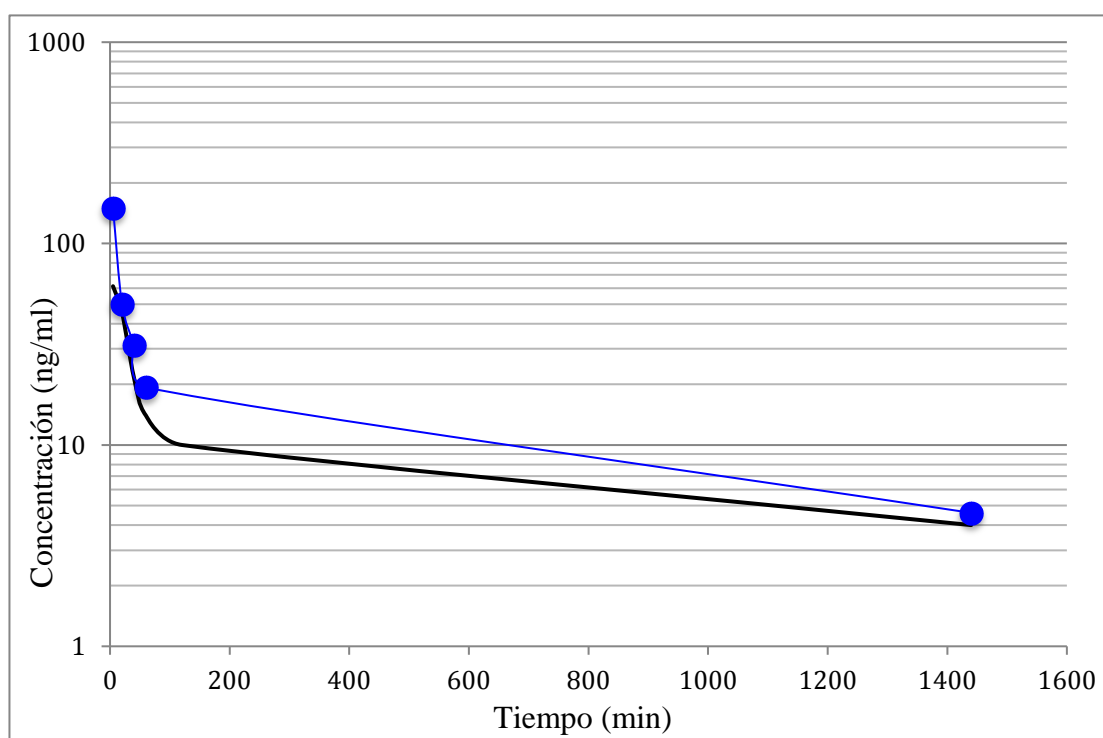


Figura V.4.3. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 2 (en azul)

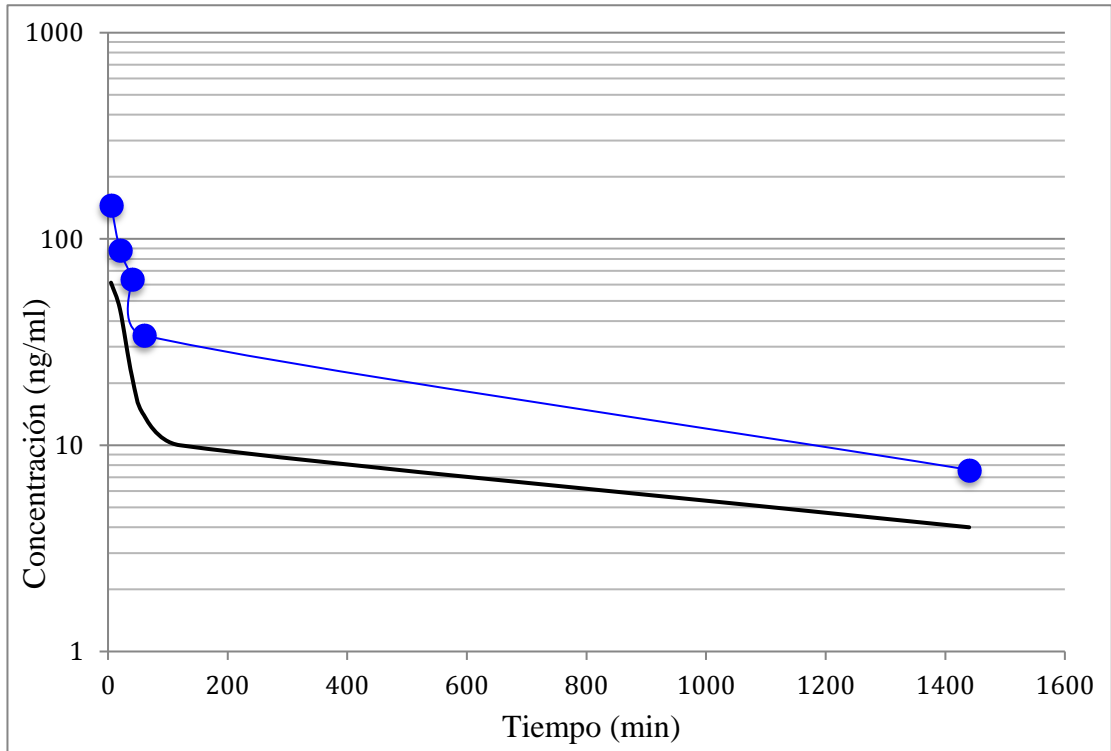


Figura V.4.4. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 3 (en azul)

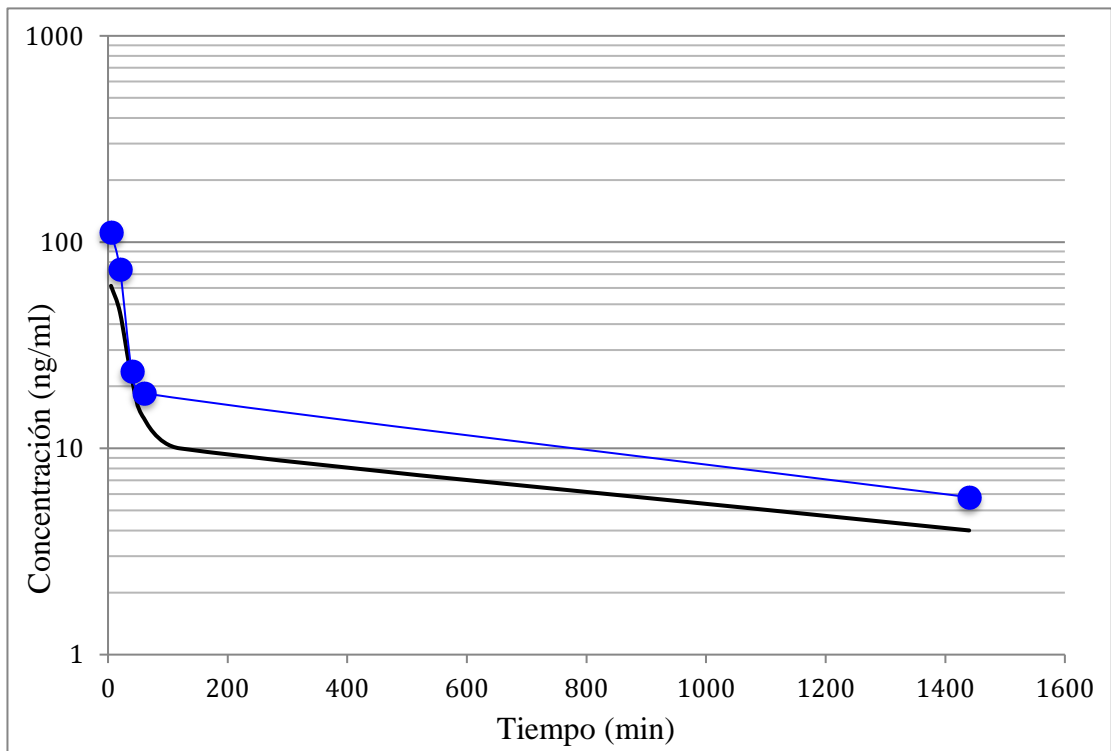


Figura V.4.5. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 4 (en azul)

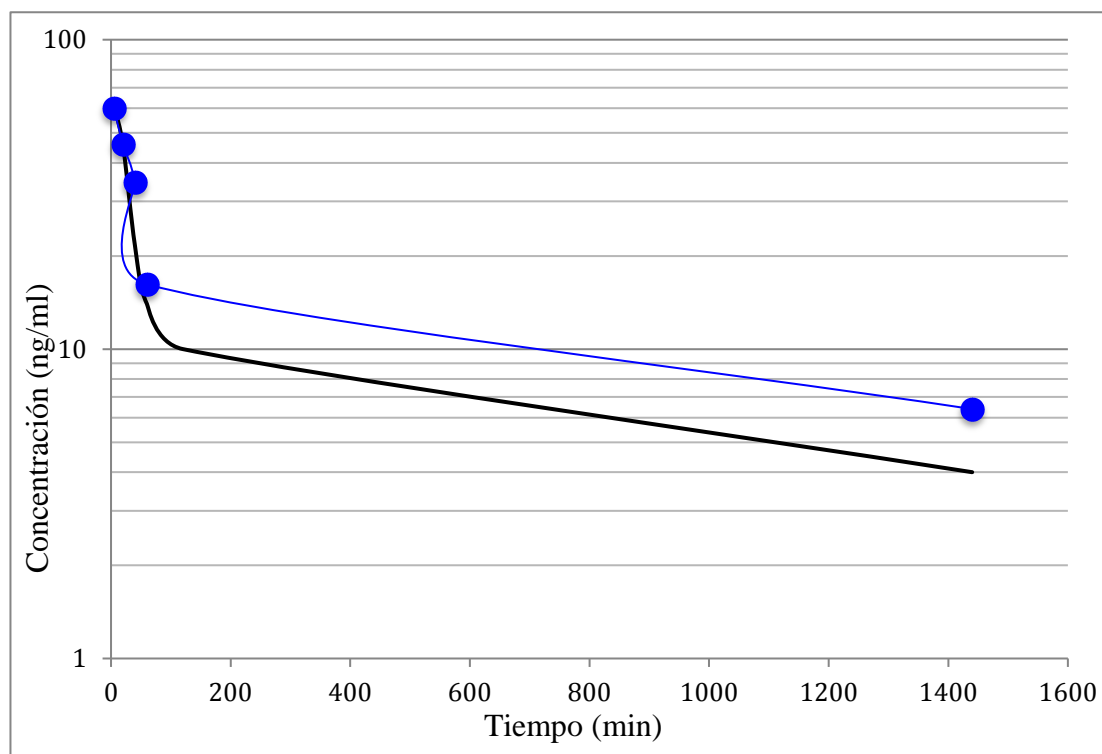


Figura V.4.6. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 5 (en azul)

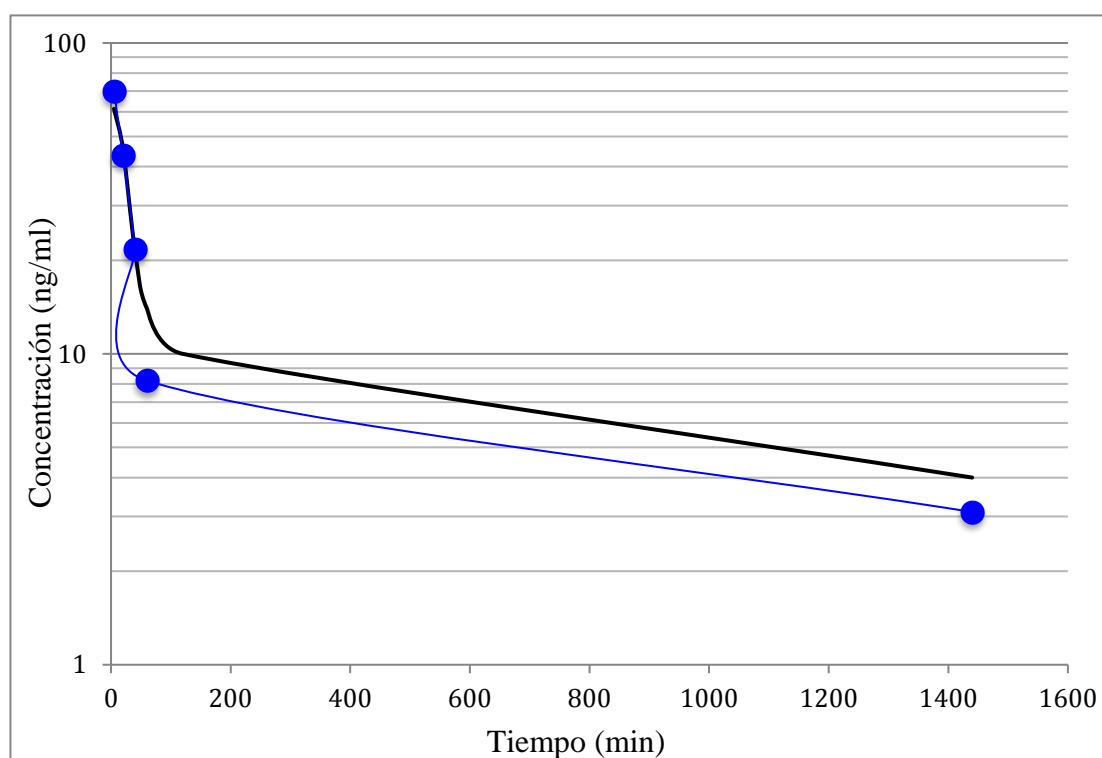


Figura V.4.7. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 6 (en azul)

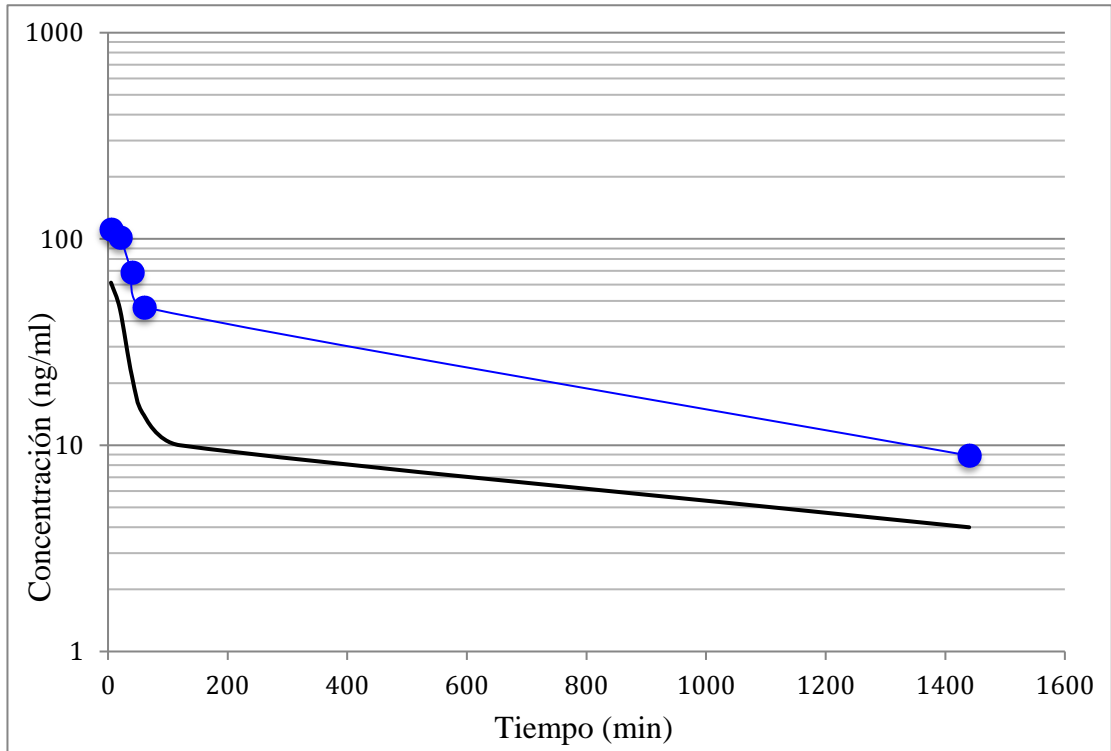


Figura V.4.8. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 7 (en azul)

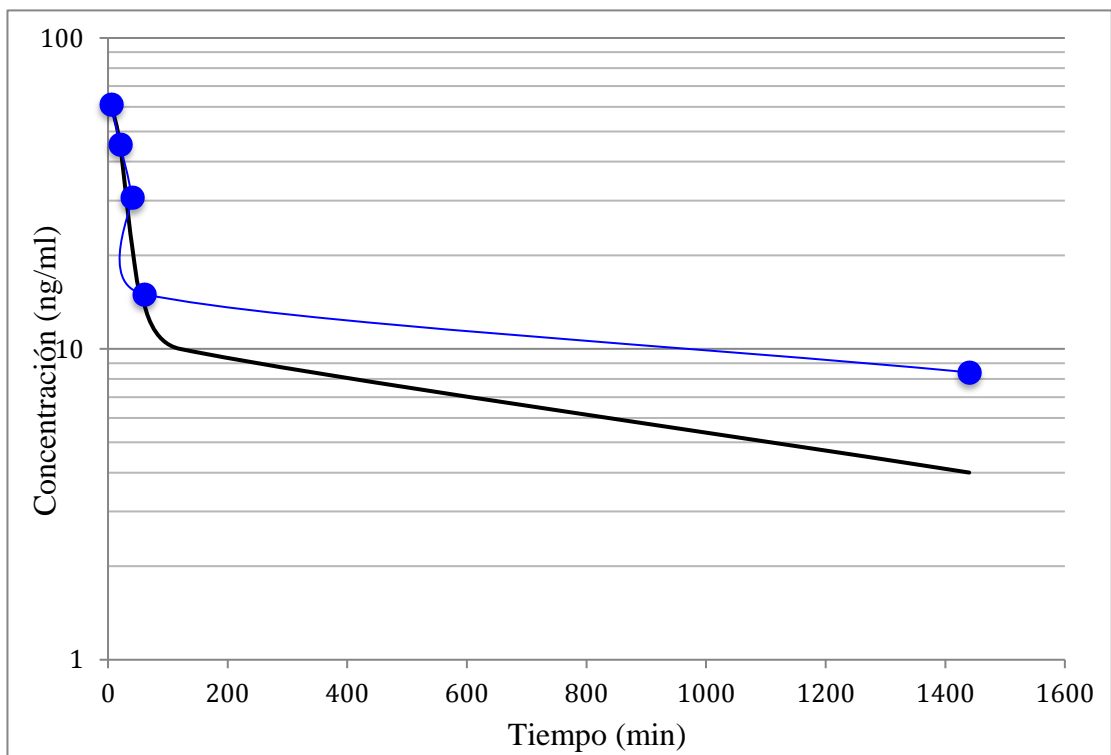


Figura V.4.9. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 8 (en azul)

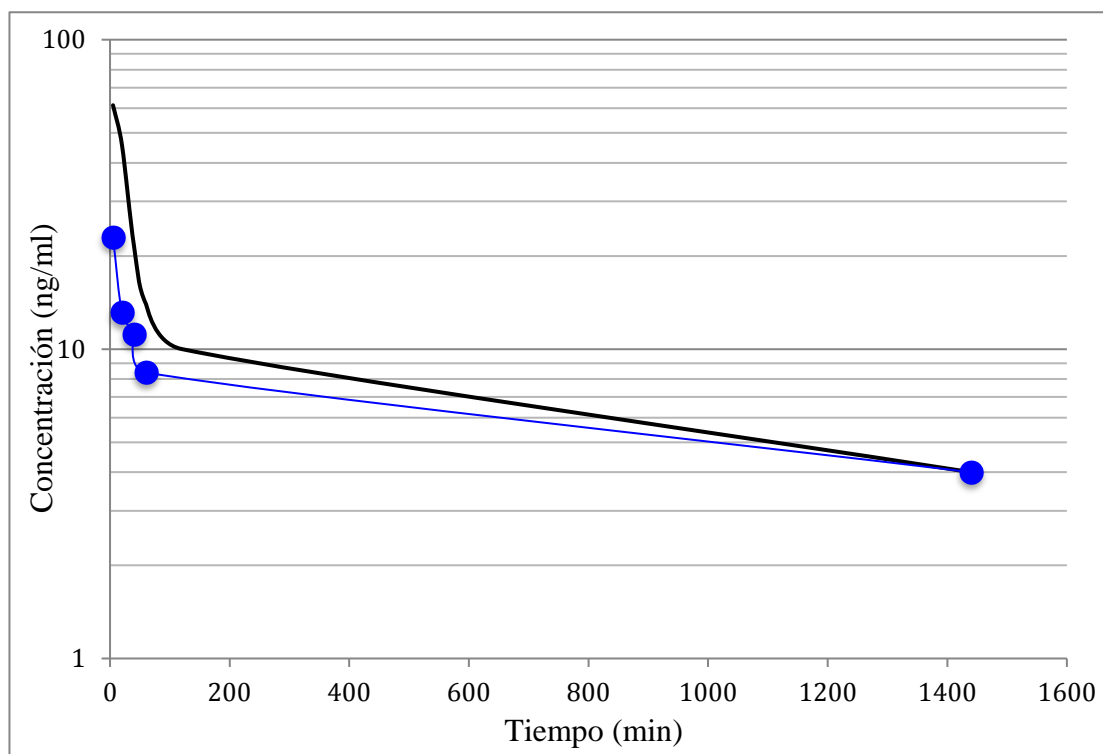


Figura V.4.10. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 9 (en azul)

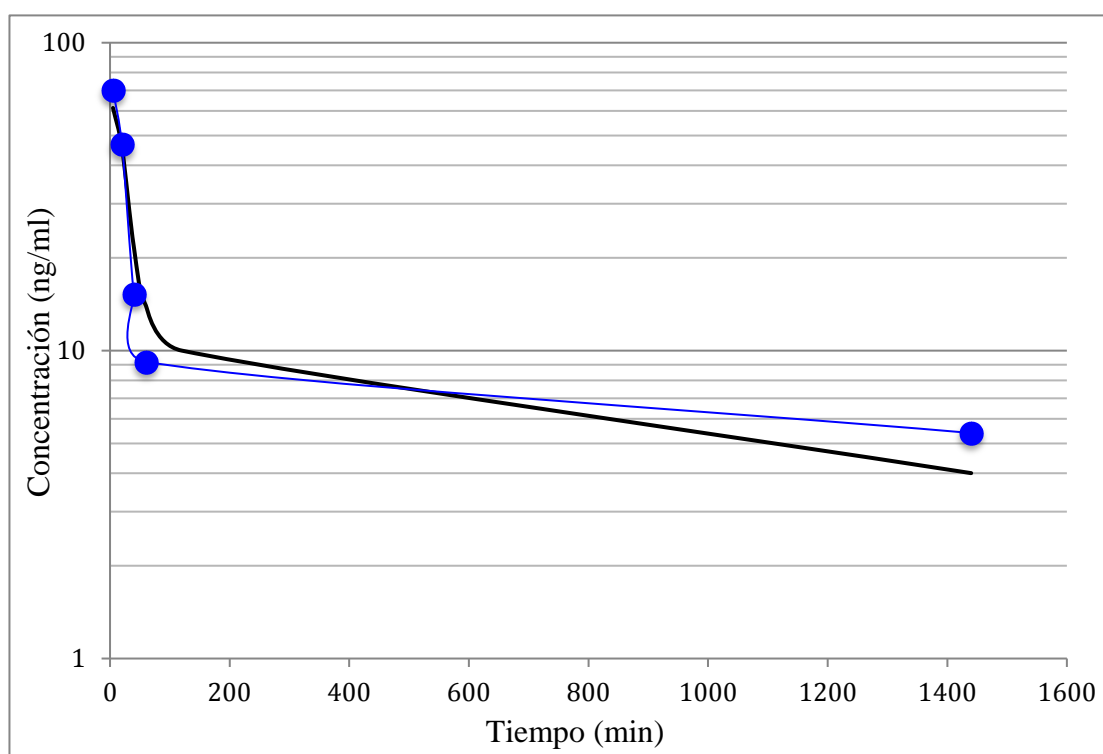


Figura V.4.11. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 10 (en azul)

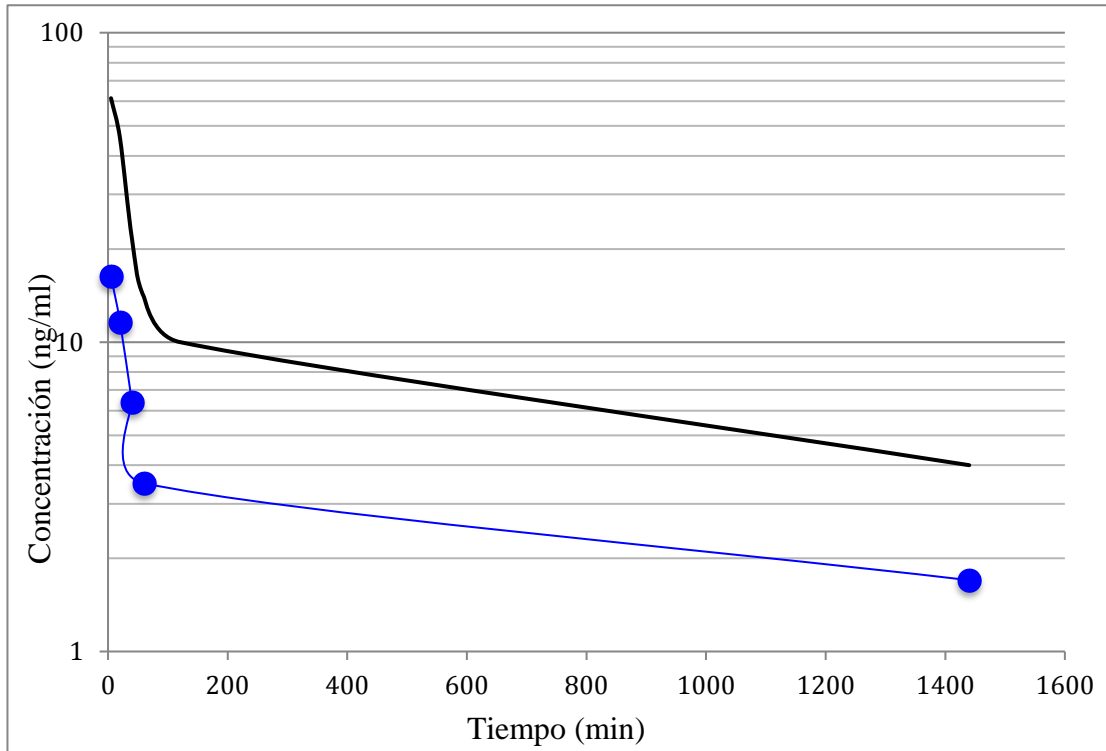


Figura V.4.12. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 11 (en azul)

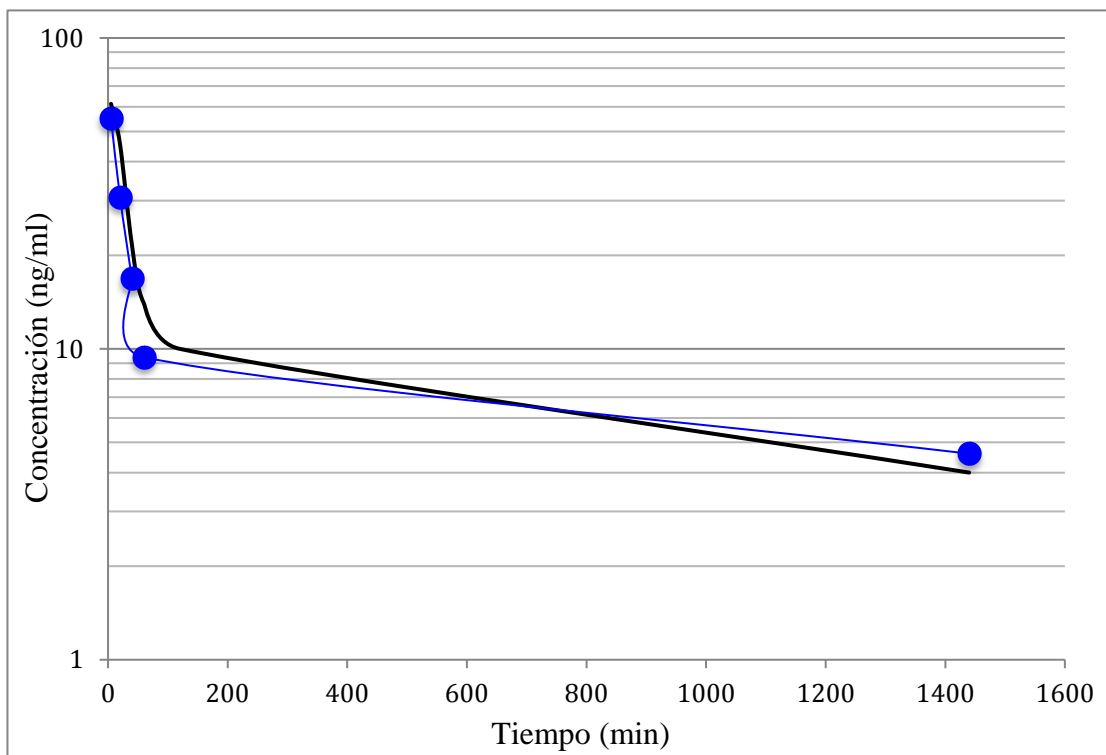


Figura V.4.13. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 12 (en azul)

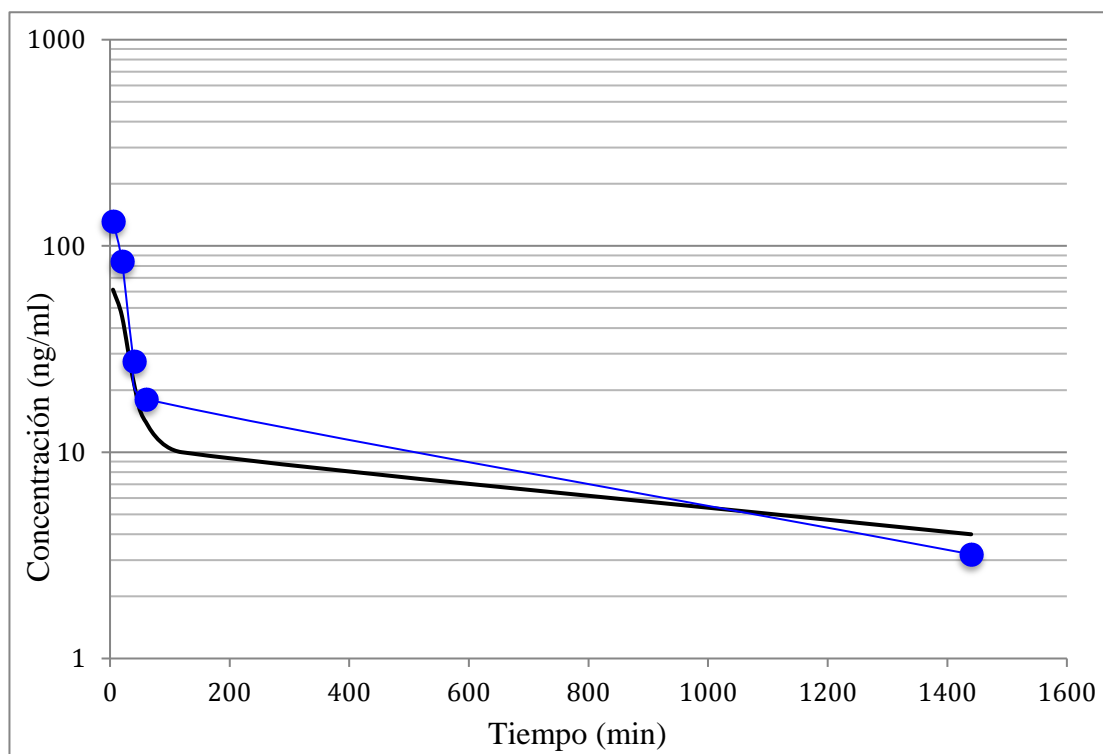


Figura V.4.14. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 13 (en azul)

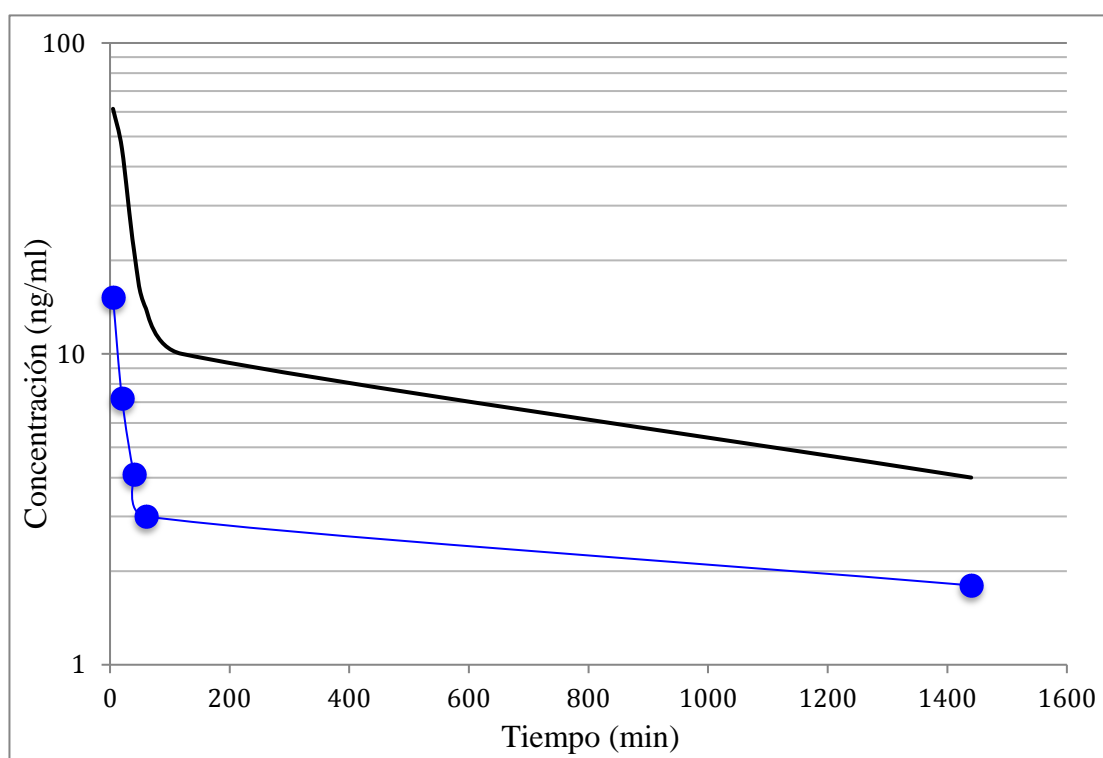


Figura V.4.15. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 14 (en azul)

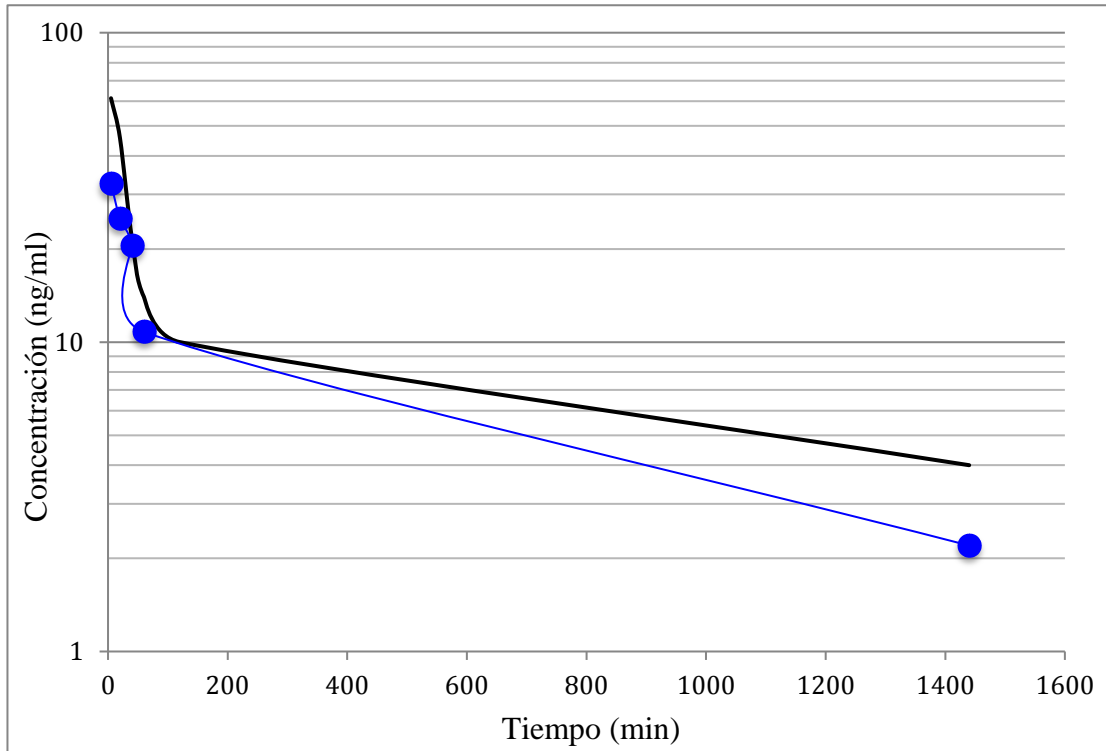


Figura V.4.16. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 15 (en azul)

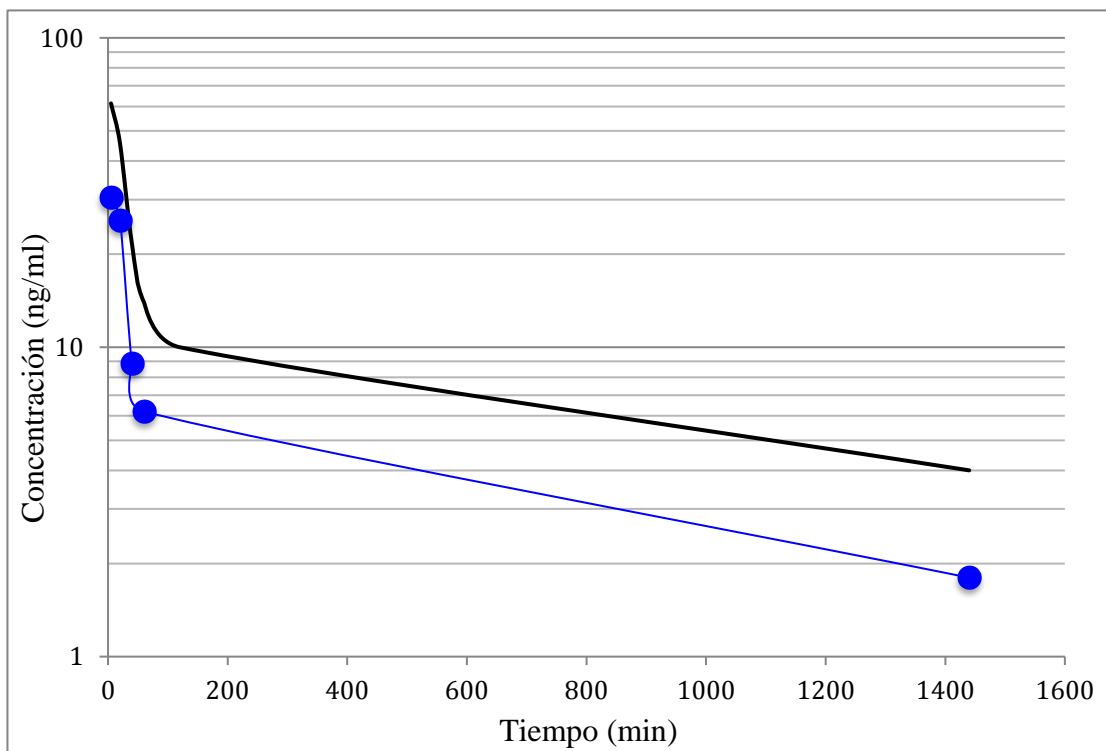


Figura V.4.17. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 16 (en azul)

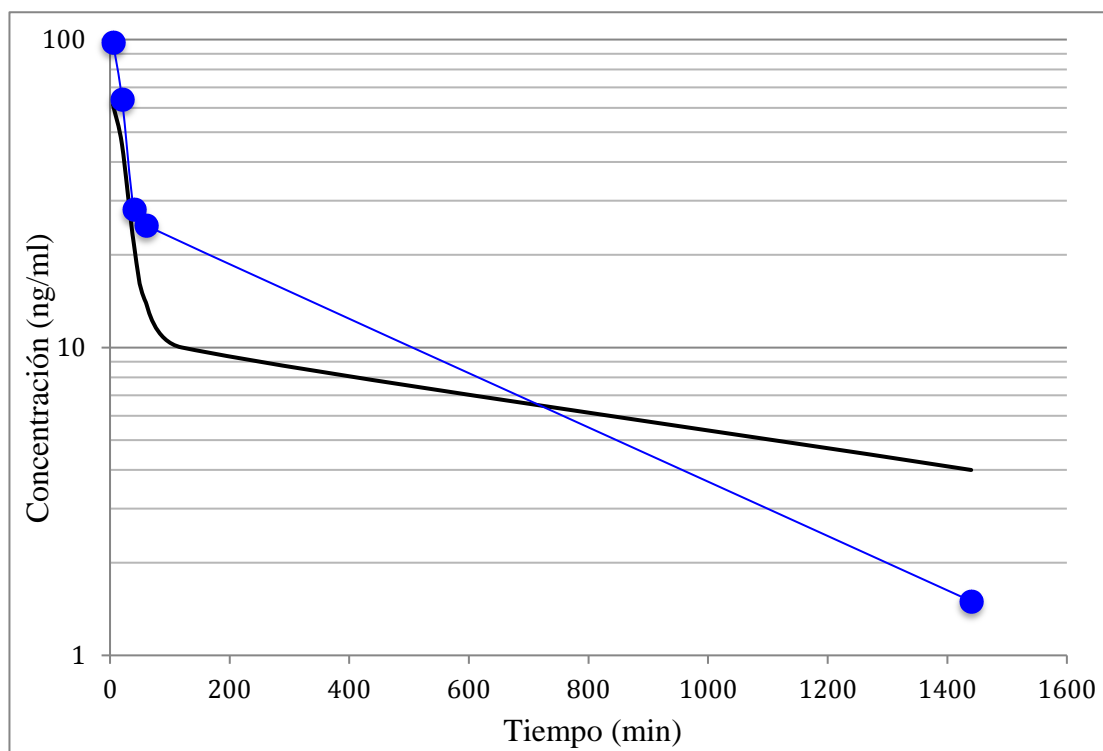


Figura V.4.18. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 17 (en azul)

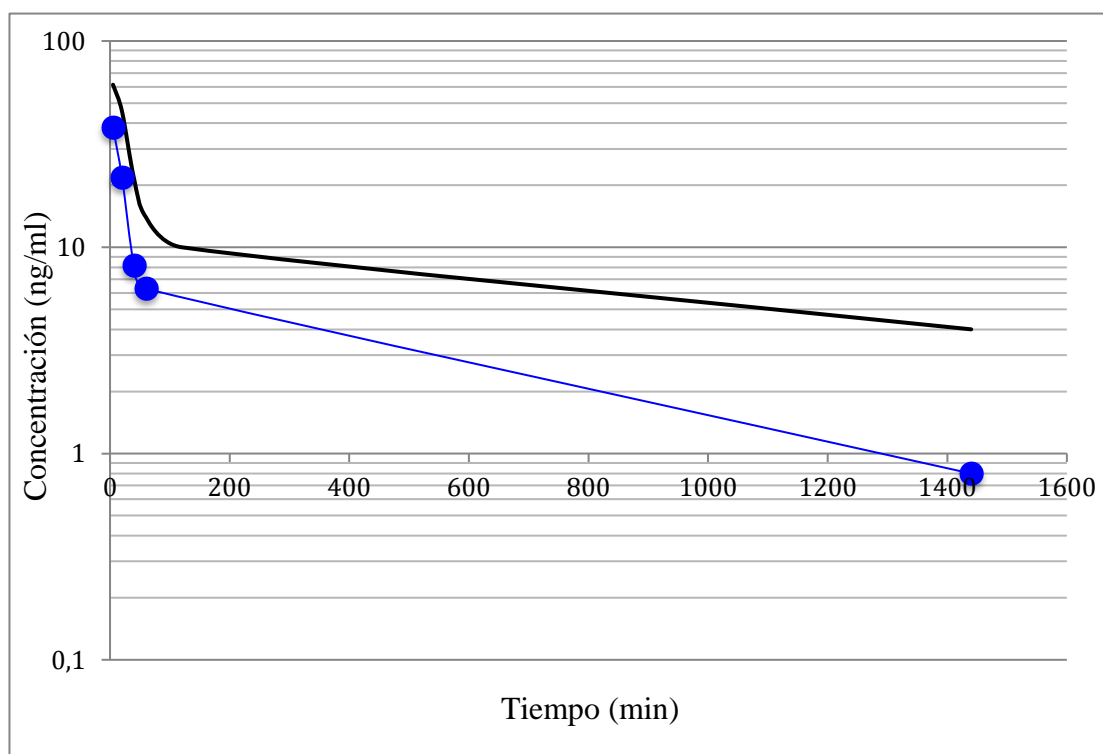


Figura V.4.19. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 18 (en azul)

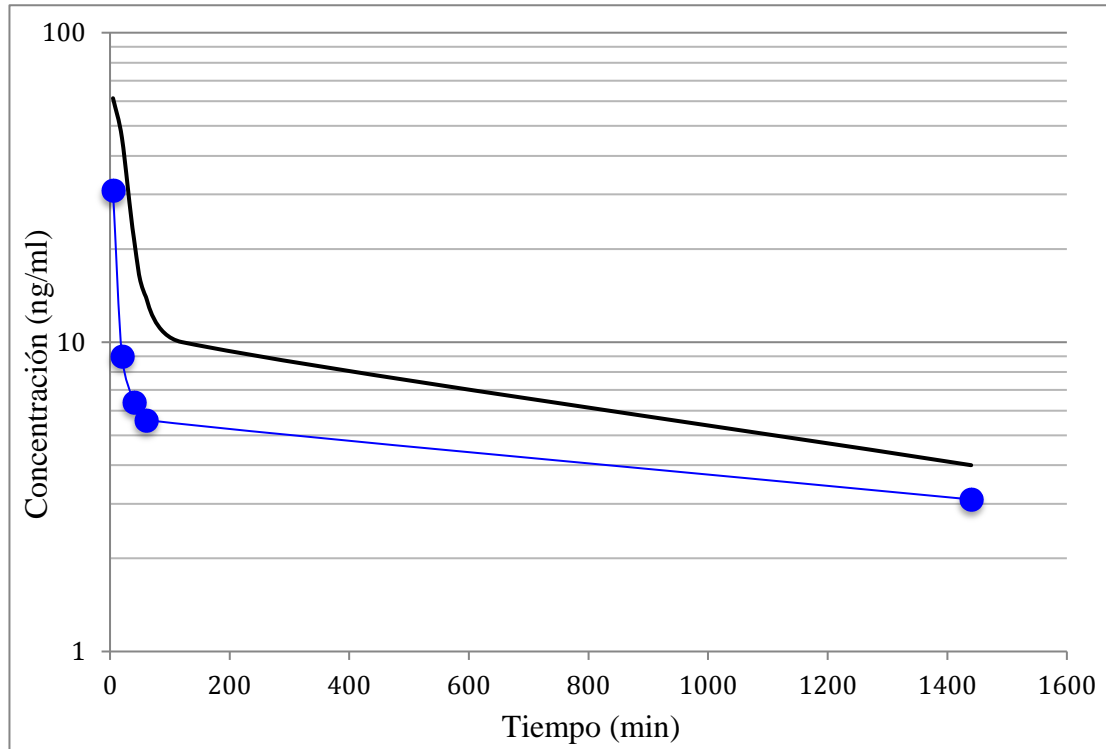


Figura V.4.20. Gráfica semilogarítmica que muestra el perfil Cp-t (ng/ml vs min) de la media de los pacientes del grupo (en negro) y el del paciente 19 (en azul)

V.5. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS CLÍNICOS Y FARMACOCINETICOS

La tabla V.5.1 muestra la respuesta y las complicaciones de cada paciente al tratamiento. La respuesta se clasifica en buena (desaparición o disminución de más del 30% del tumor) y en mala (sin respuesta, aumento de la lesión superior al 25% o aparición de nuevas lesiones). Se analizan las complicaciones más frecuentes (náuseas, dolor, fiebre, alopecia y hemorragia digestiva alta).

Tabla V.5.1. Respuesta (buena o mala) y complicaciones de cada paciente del estudio.

Paciente	Respuesta		Complicaciones				
	Buena	Mala	Náu	Dolor	Fiebre	Alope	HDA
1	X		X				
2		X	X			X	
3	X						
4		X	X	X	X		
5	X						
6	X		X	X			
7	X			X			X
8	X						
9		X					
10		X		X			
11	X			X			
12		X	X				
13	X		X	X			
14	X						
15	X						
16		X					
17	X						
18	X						
19		X					

Náu: náuseas; Alope: alopecia; HDA: hemorragia digestiva alta

V.5.1. Análisis de la respuesta al tratamiento en función de los resultados farmacocinéticos

La tabla V.5.2 pretenden comparar las concentraciones plasmáticas medias y el valor medio del área bajo la curva (AUC) en función de su respuesta al tratamiento (buena o mala, según los criterios descritos anteriormente).

Tabla V.5.2. Concentraciones plasmáticas medias y AUC medio de los pacientes con buena y mala respuesta al tratamiento.

Respuesta	Cp (ng/ml) t=5 min	Cp (ng/ml) t=20 min	Cp (ng/ml) t=40 min	Cp (ng/ml) t=60 min	Cp (ng/ml) t=24 h	AUCc (min-ng/ml)
Buena (n=12)	71,7 ±43,4	49,0 ±30,6	29,6 ±20,5	18,0 ±13,4	4,3 ±3,0	30.723 ±25.289
Mala (n=7)	67,4 ±47,8	35,6 ±22,9	16,2 ±8,7	10,9 ±5,6	4,2 ±1,4	50.171 ±58.798

Debido a que la muestra es inferior a 30 pacientes, se asume que la distribución no es normal y las pruebas realizadas son no paramétricas. Las concentraciones plasmáticas a todos los tiempos (5, 20, 40 y 60 minutos y 24 horas) y el AUC de los pacientes con buena y mala respuesta no tienen diferencias estadísticamente significativas, en todos los casos la p es superior a 0,05 (0,800, 0,554, 0,190, 0,398, 0,866 y 0,735 respectivamente).

Las figuras de la V.5.1 a la V.5.5 son los diagramas de cajas de las concentraciones plasmáticas a los diferentes tiempos (5, 20, 40, 60 minutos y 24 horas) frente la respuesta (buena o mala) al tratamiento. A partir de estas figuras se puede interpretar gráficamente los cuartiles, valores máximos y mínimos y los valores atípicos de las concentraciones plasmáticas de DOX en ambos grupos de población.

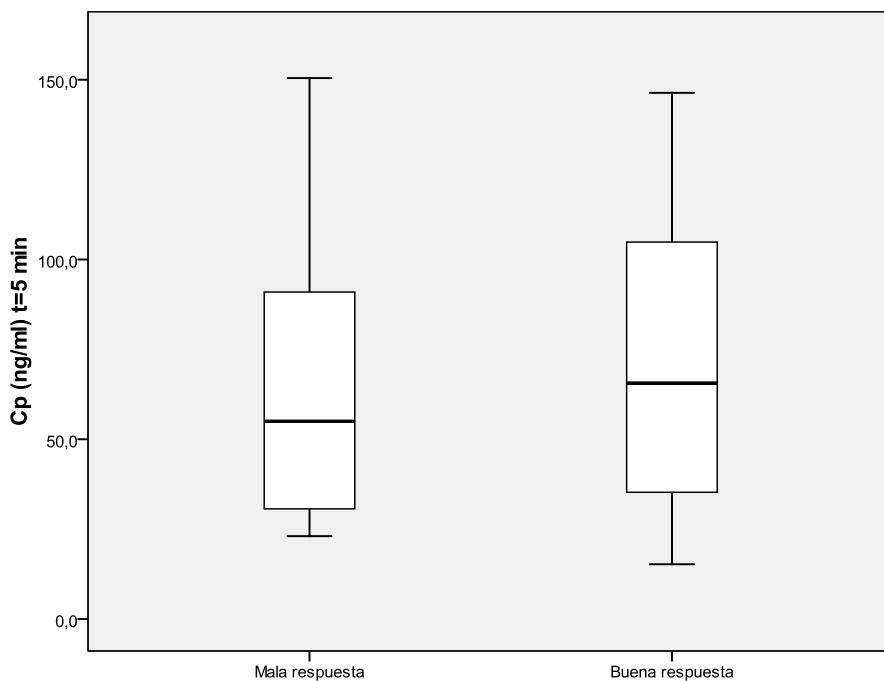


Figura V.5.1. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo $t=5$ min en ambos grupos de población (con buena y mala respuesta)

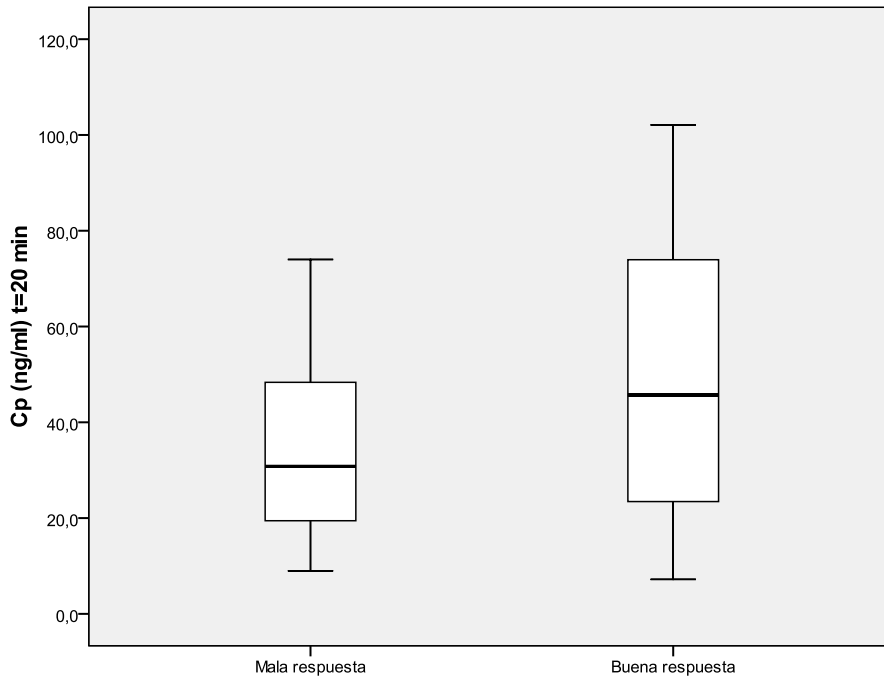


Figura V.5.2. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo $t=20$ min en ambos grupos de población (con buena y mala respuesta)

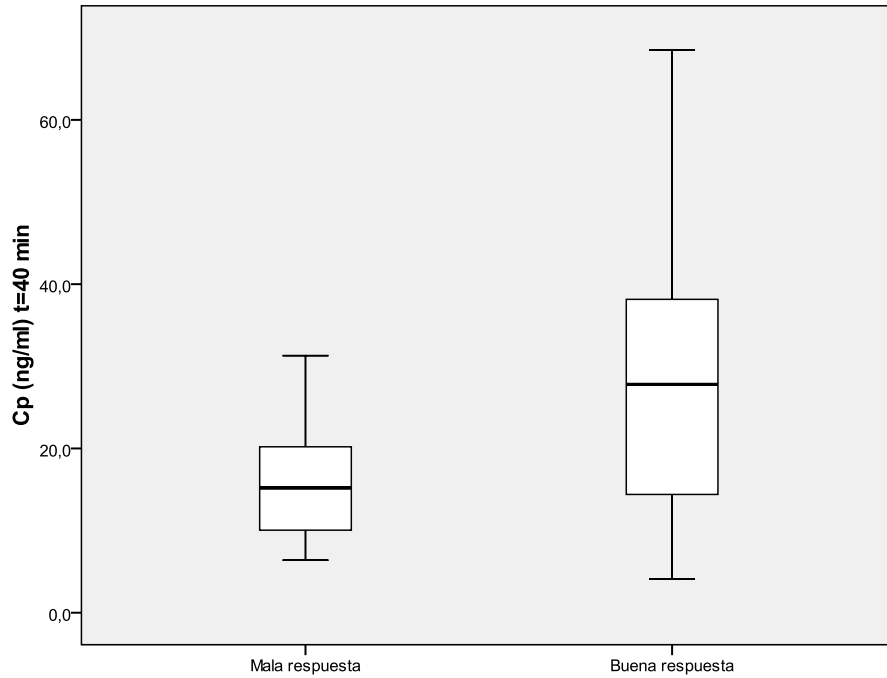


Figura V.5.3. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=40 min en ambos grupos de población (con buena y mala respuesta)

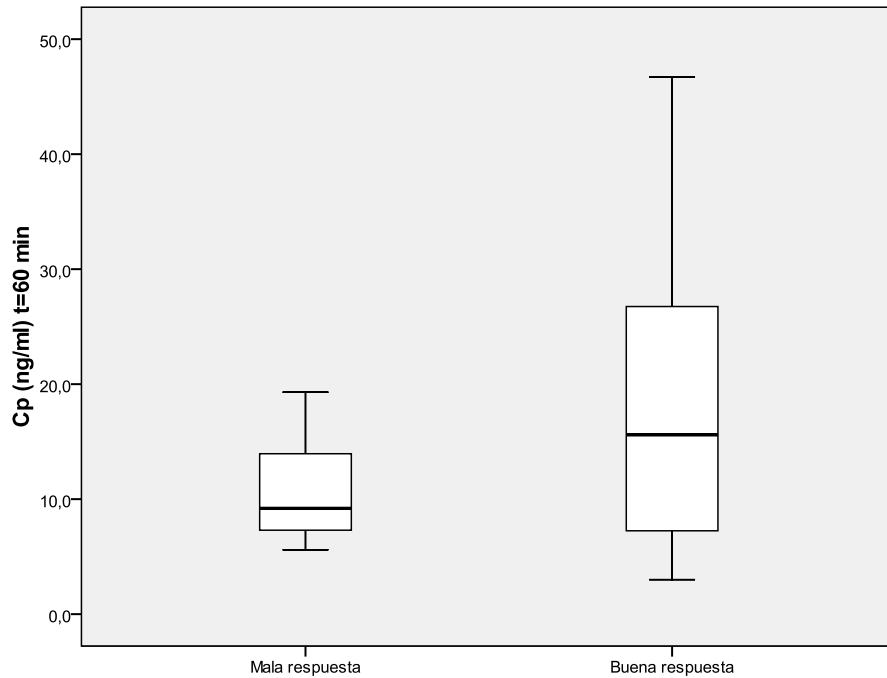


Figura V.5.4. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=60 min en ambos grupos de población (con buena y mala respuesta)

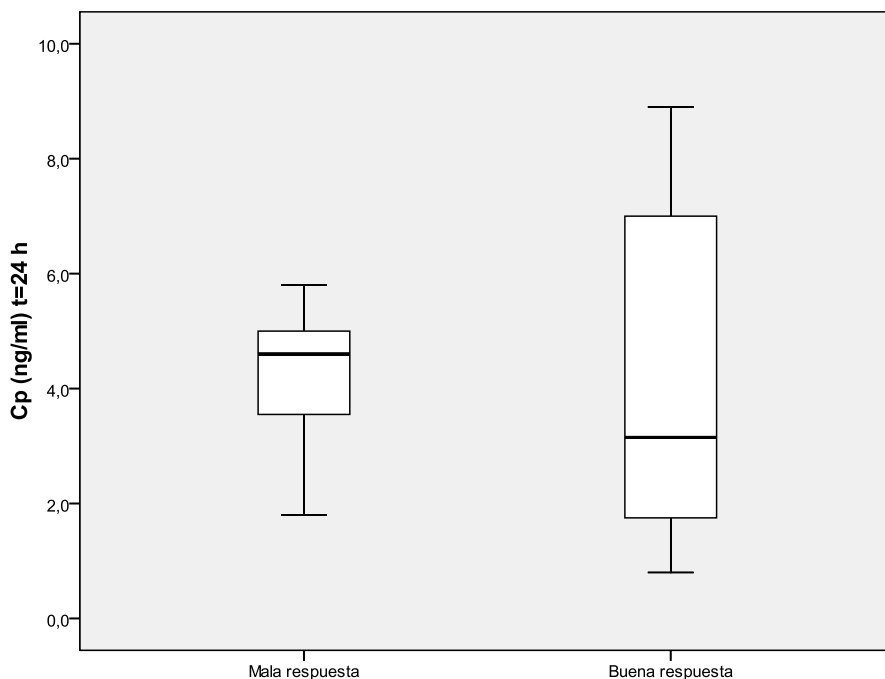


Figura V.5.5. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=24 h en ambos grupos de población (con buena y mala respuesta)

El diagrama de cajas de la figura V.5.6. representa el valor del AUC en ambos grupos de población (con buena y mala respuesta).

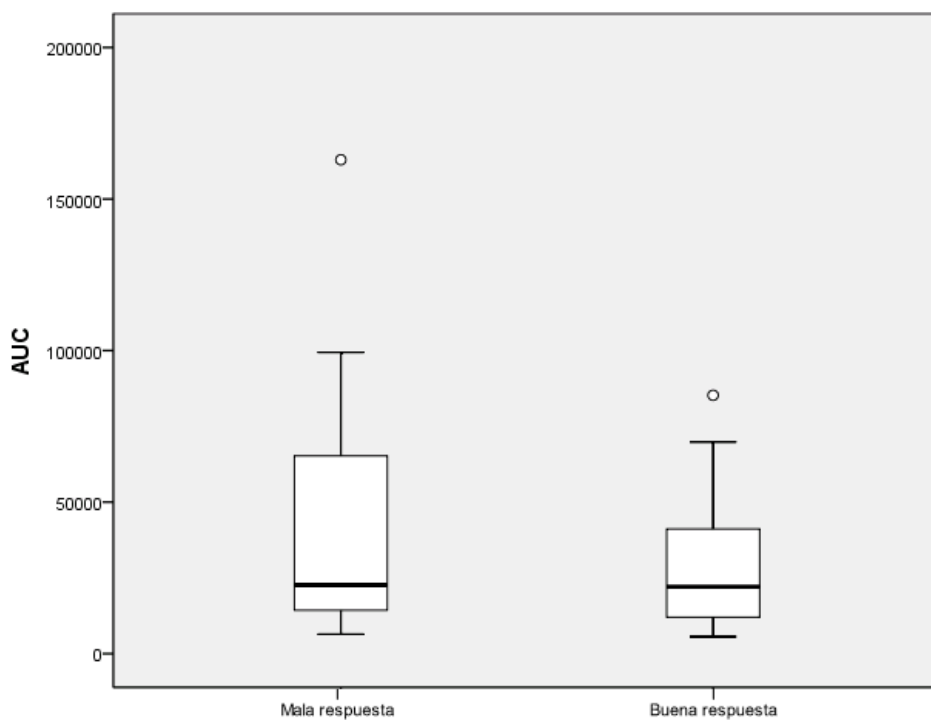


Figura V.5.6. Diagrama de cajas del AUC y la respuesta (buena o mala)

V.5.2. Análisis de la aparición de complicaciones en función de los resultados farmacocinéticos

La tabla V.5.3 pretenden comparar las concentraciones plasmáticas medias y el valor medio del área bajo la curva (AUC) en función de la aparición o no de complicaciones tras la administración de las esferas cargadas con DOX.

Tabla V.5.3. Concentraciones plasmáticas medias y AUC medio de los pacientes con y sin complicaciones al tratamiento.

Complicación	Cp (ng/ml) t=5 min	Cp (ng/ml) t=20 min	Cp (ng/ml) t=40 min	Cp (ng/ml) t=60 min	Cp (ng/ml) t=24 h	AUCc (min-ng/ml)
Con (n=9)	88,4 ±41,8	54,6 ±27,7	28,1 ±18,2	17,9 ±13,2	4,9 ±2,1	54.170 ±49.440
Sin (n=10)	53,6 ±40,6	34,6 ±26,3	21,6 ±18,3	13,1 ±9,8	3,8 ±2,7	23.234 ±24.409

Debido a que la muestra es inferior a 30 pacientes, se asume que la distribución no es normal y las pruebas realizadas son no paramétricas. Las concentraciones plasmáticas a todos los tiempos (5, 20, 40 y 60 minutos y 24 horas) de los pacientes con y sin complicaciones no tienen diferencias estadísticamente significativas, en todos los casos la p es superior a 0,05 (0,060, 0,086, 0,348, 0,288, 0,252 respectivamente). Sin embargo, en el AUC de los pacientes con y sin complicaciones si existen diferencias estadísticamente significativas, su p es inferior a 0,05 (p=0,034).

Las figuras de la V.5.7 a la V.5.11 son los diagramas de cajas de las concentraciones plasmáticas a los diferentes tiempos (5, 20, 40, 60 minutos y 24 horas) frente la aparición o no de complicaciones. A partir de estas figuras se puede interpretar gráficamente los cuartiles, valores máximos y mínimos y los valores atípicos de las concentraciones plasmáticas de DOX en ambos grupos de población.

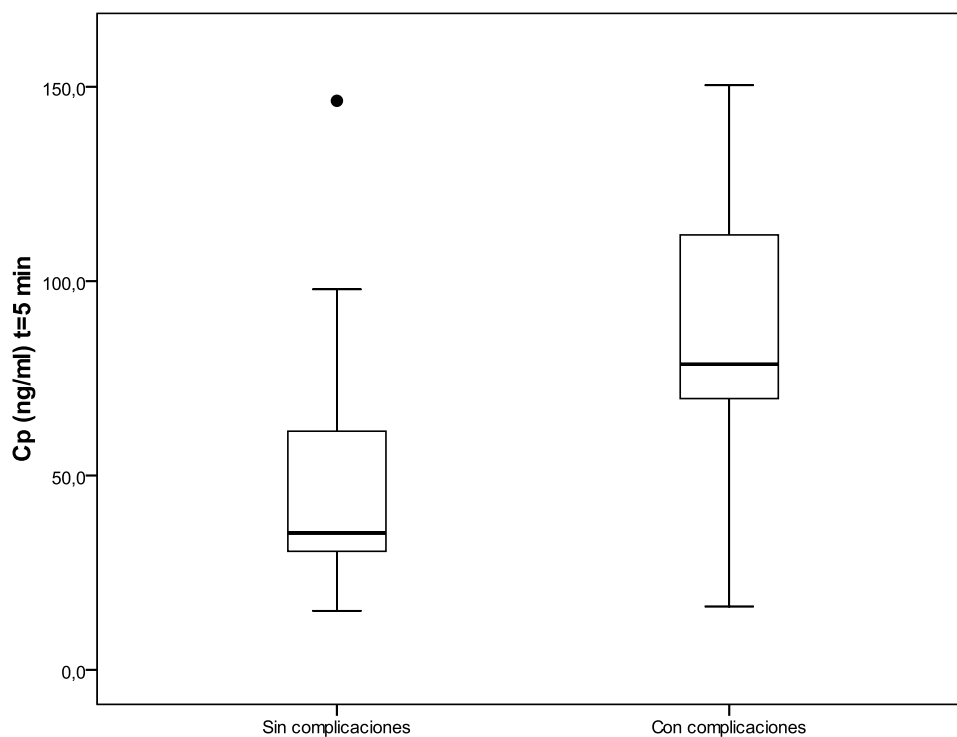


Figura V.5.7. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=5 min en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

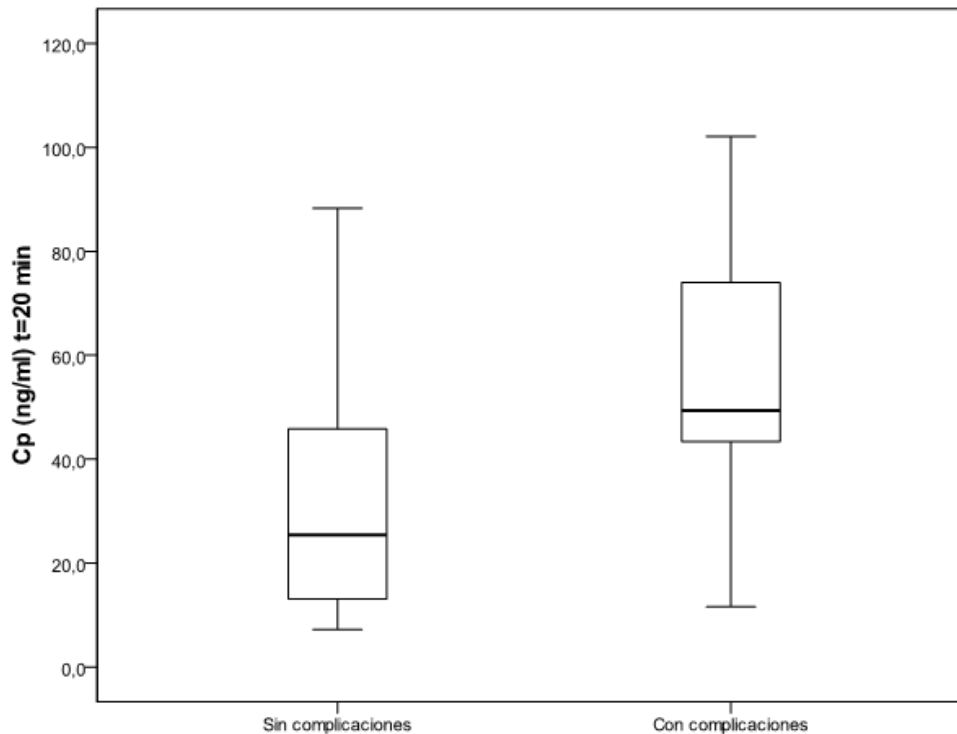


Figura V.5.8. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=20 min en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

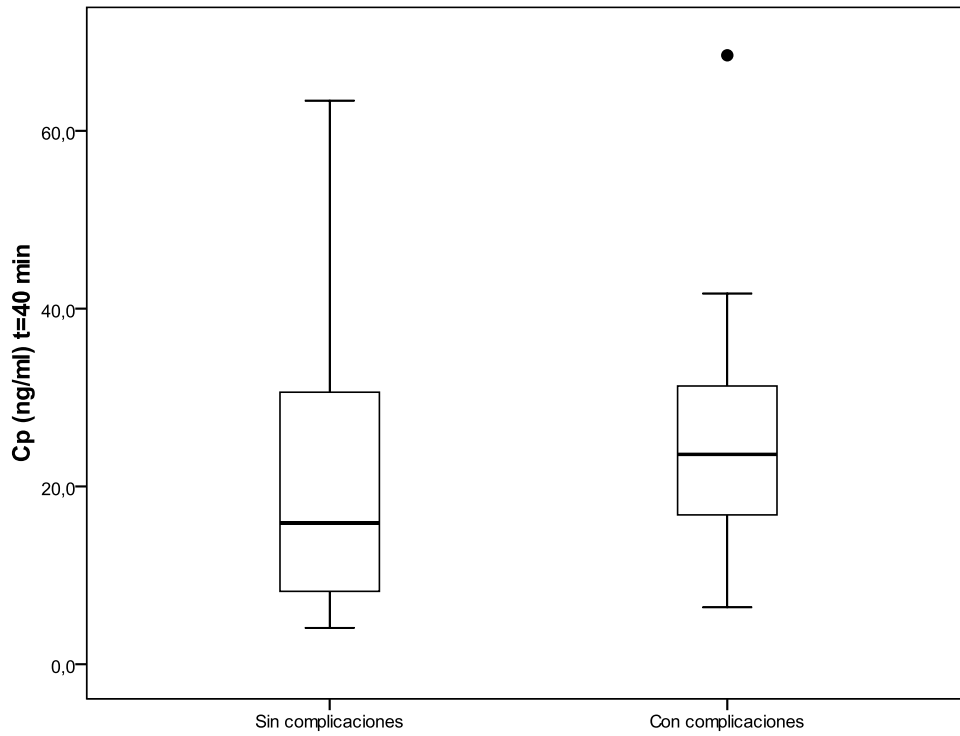


Figura V.5.9. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=40 min en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

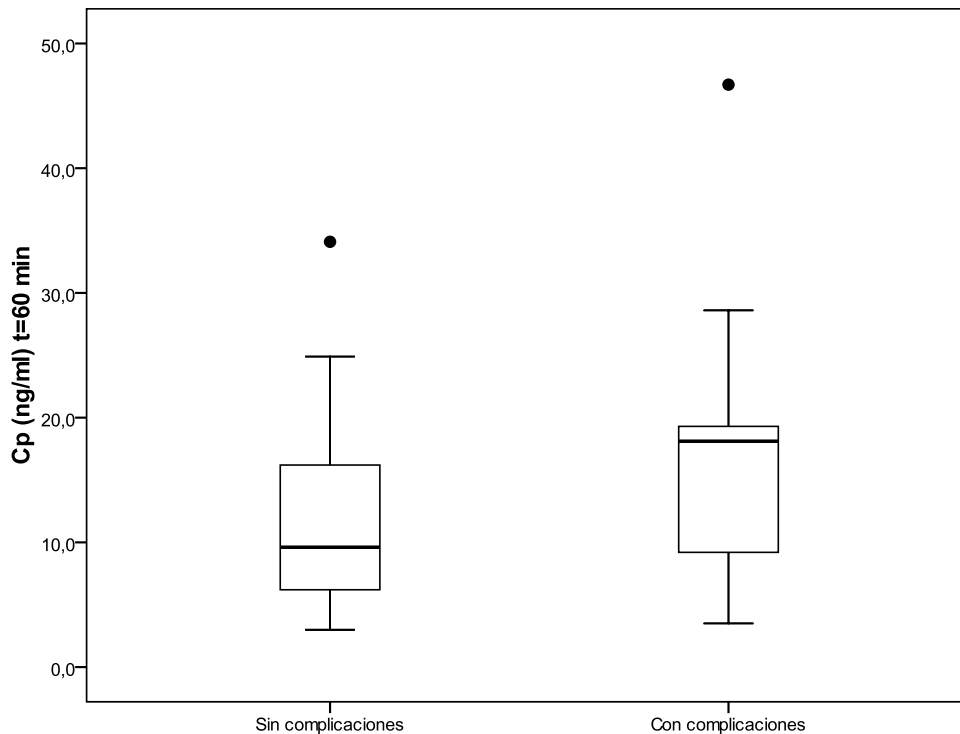


Figura V.5.10. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=60 min en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

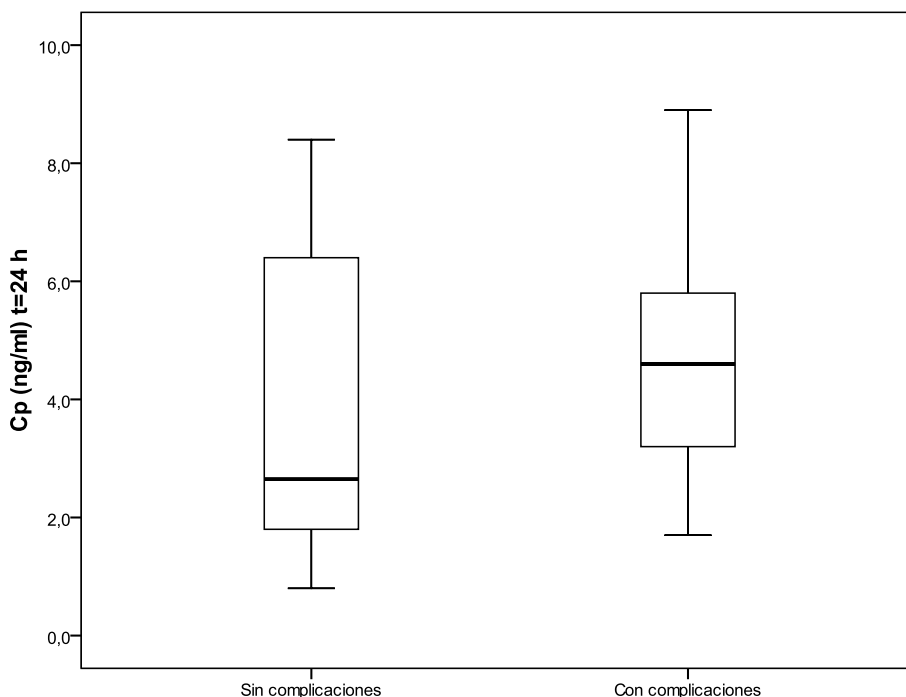


Figura V.5.11. Diagrama de cajas de la concentración plasmática a tiempo t=24 h en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

El diagrama de cajas de la figura V.5.12. representa el valor del AUC en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

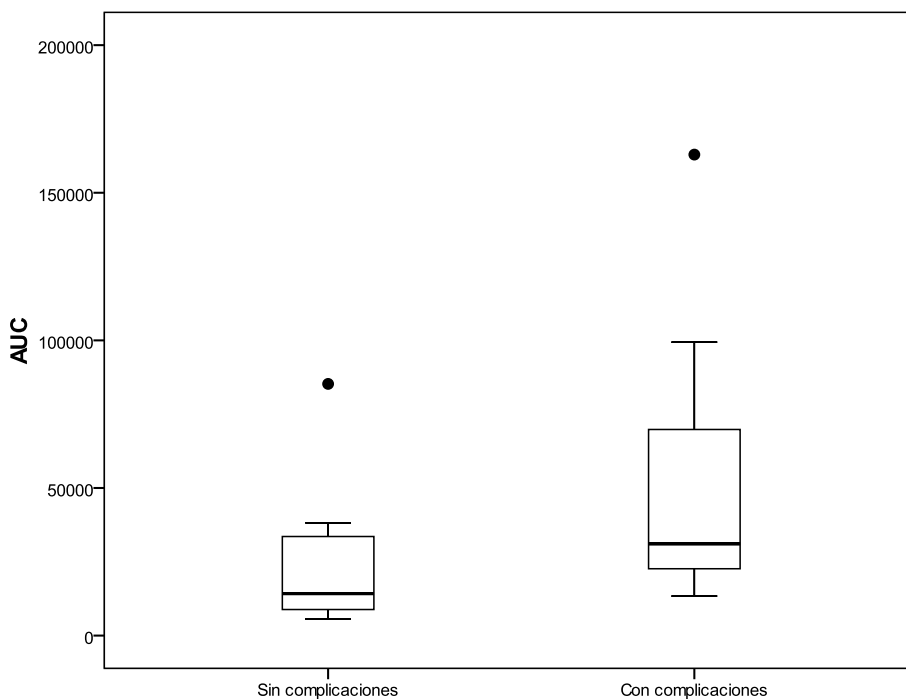


Figura V.5.12. Diagrama de cajas del AUC en ambos grupos de población (con y sin complicaciones)

V.5.3. Comparación de los resultados clínicos obtenidos con la quimioembolización transarterial convencional

En este apartado se pretende comparar la quimioembolización convencional (TACE) de los pacientes del artículo citado anteriormente, con la quimioembolización transarterial cargada con partículas de DOX (DEB-TACE) del grupo de pacientes de la actual investigación. Para ello, en las tabla V.5.4, V.5.5 y V.5.6 se compara la respuesta al tratamiento, las complicaciones post-TACE y la supervivencia de ambas intervenciones respectivamente.

Tabla V.5.4. Respuesta al tratamiento: buena respuesta (desaparición o disminución de más del 30% del tumor) y mala respuesta (sin respuesta, aumento de la lesión superior al 25% o aparición de nuevas lesiones) para ambos tratamientos (TACE y DEB-TACE).

Tratamiento	Buena respuesta		Mala respuesta		Total
	<i>n</i>	<i>% del total</i>	<i>n</i>	<i>% del total</i>	<i>n</i>
TACE	11	44,0	14	56,0	25
DEB-TACE	12	63,2	7	36,8	19

Tabla V.5.5. Complicación post-TACE (náuseas, dolor, fiebre, alopecia, insuficiencia hepática, HDA) para ambos tratamientos (TACE y DEB-TACE).

COMPLICACIONES	TOTAL		TACE		DEB-TACE	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Náuseas	10	22,7	4	16,0	6	31,6
Dolor	15	34,0	9	36,0	6	31,6
Fiebre	5	11,3	4	16,0	1	5,3
Alopecia	1	2,2	0	0	1	5,3
Insuf. hepática	1	2,2	1	4,0	0	0
Hemorragia digestiva alta	4	9,1	3	12,0	1	5,3

Tabla V.5.6. Supervivencia media y mediana para ambos tratamientos (TACE y DEB-TACE).

Tratamiento	Supervivencia media (días)	Supervivencia mediana (días)
TACE	686	709
DEB-TACE	797*	870*

*en el momento de analizar la supervivencia postratamiento, 7 pacientes no habían fallecido.

La tabla V.5.7 recoge los valores necesarios para calcular y representar la probabilidad de supervivencia, según el método Curvas de Kaplan, de los pacientes del actual estudio. En la figura V.5.1 se representan las curvas de Kaplan de los pacientes de los dos grupos (TACE y DEB-TACE).

Tabla V.5.7. Método para calcular la curva de supervivencia de Kaplan-Meier.

Tiempo de supervivencia en días	nº de orden	Orden de las observaciones no censuradas (r)	$(n-r)/(n-r+1)$	Proporción acumulativa que sobrevive
120	1	1	0,95	0,95
150	2	2	0,94	0,90
180	3	3	0,94	0,84
180	4	4	0,94	0,79
450	5	5	0,93	0,74
690	6	6	0,93	0,69
780	7	7	0,92	0,63
840	8	8	0,92	0,58
870	9	9	0,91	0,53
870	10	10	0,90	0,48
990*	11			
990*	12			
1050*	13			
1050*	14			
1140*	15			
1140	16	16	0,75	0,36
1170	17	17	0,67	0,24
1200*	18			
1290*	19			

*tiempos censurados.

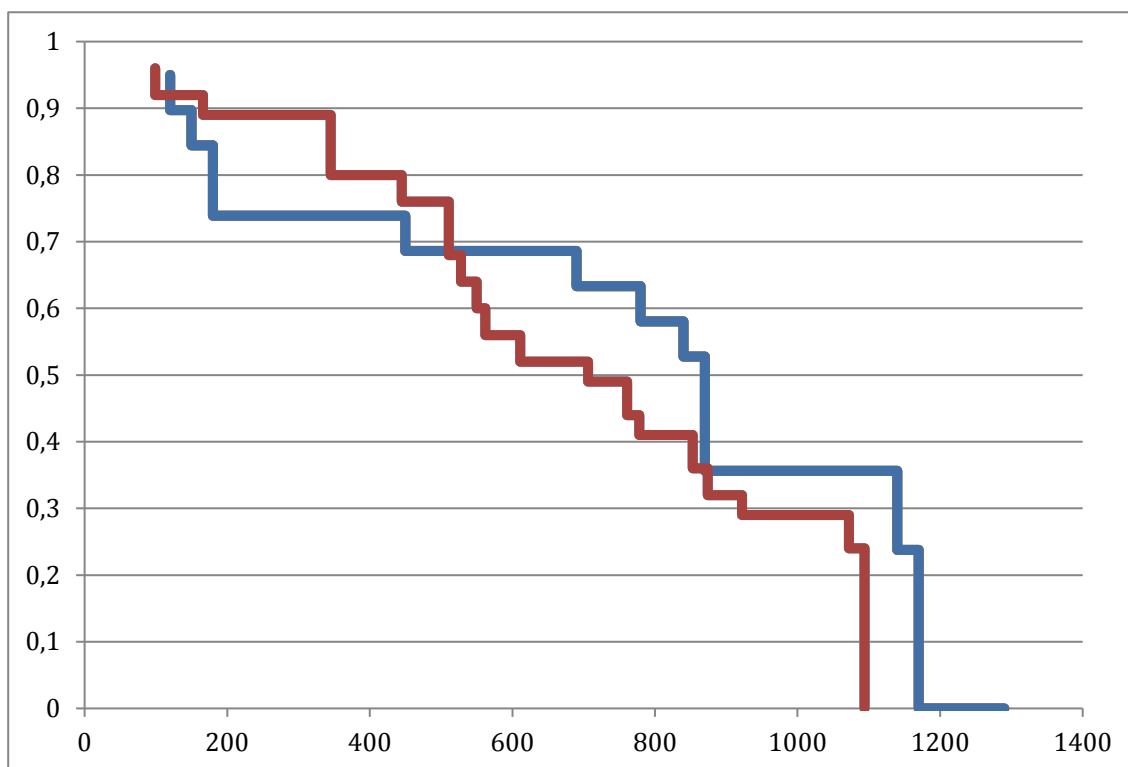


Figura V.5.1. Curvas de Kaplan-Meier. La gráfica azul representa la probabilidad de supervivencia de los pacientes tratados con DEB-TACE frente al tiempo (en días). La gráfica roja representa la probabilidad de supervivencia de los pacientes tratados con TACE frente al tiempo (en días).

VI. DISCUSIÓN

VI.1. TÉCNICA ANALÍTICA

La técnica cromatográfica descrita, es una técnica específica para determinar doxorubicina (DOX). Como muestra la figura V.1.2, los picos correspondientes a DOX y su control interno (daunorubicina) están lo suficientemente separados entre sí como para poder cuantificar correctamente el área de cada uno de ellos.

Como el mínimo criterio de información de Akaike (MAIC) es el de la ecuación $y=ax+b$, asumimos que la ecuación lineal es la que más se adapta a los pares de valores (área de pico y concentración de DOX). Este razonamiento se ve gráficamente en la figura V.1.3.

Con un coeficiente de correlación superior a $r = 0,999$, la ecuación de la recta de calibrado (área de pico y concentración plasmática de DOX) es la siguiente: $y = -256,34 + 1231,27x$.

Según los test y los coeficientes calculados, esta técnica presenta una linealidad adecuada (en el rango de concentraciones de 1 a 50 ng/ml), en la que con un 95% de probabilidad todos los puntos de la recta se encuentran entre las dos rectas discontinuas de la gráfica V.1.5.

La técnica analítica utilizada en el estudio presenta una buena linealidad. Con una confianza del 95% se puede afirmar que la ordenada en el origen está entre 162,4 y 350,3 área/C.

En cuanto a la exactitud, los porcentajes de recuperación presentan un valor t calculada inferior al de la t de la tabla, podemos asegurar con una probabilidad del 99,5% que el valor hallado y el real no son estadísticamente diferentes, es decir, el método tiene la exactitud necesaria. Generalmente el porcentaje de recuperación es alto.

También se cumplen los requisitos de precisión (repetibilidad y reproducibilidad). El valor de los coeficientes de variación (CV) de las concentraciones no superan el 10%, ni en los estudios intra ni en los inter-día (repetibilidad y reproducibilidad).

En la validación externa, cuando comparamos los valores de concentración plasmática de DOX determinados por cada uno de los laboratorios, la desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) medio es de 1,62 y 5,43 respectivamente, por lo tanto consideramos que es una buena técnica.

No obstante, se observa que las concentraciones plasmáticas de DOX determinadas por el laboratorio externo son un 5% inferior a las determinadas en nuestro laboratorio. Ello podría explicarse por una posible desestabilización de las muestras durante los procesos de almacenamiento (varios meses) y su transporte hasta el laboratorio externo, a pesar de seguir los protocolos descritos por el Hospital San Jaime de Torrevieja.

Los valores de DE y de CV son superiores en la validación externa que en el test de reproducibilidad y este último superior al test de repetibilidad. Este hecho tiene su lógica si tenemos en cuenta que en los test con más DE y más CV hay más factores externos que influyen en los resultados de las determinaciones de fármaco en plasma, como el error humano, la desestabilización de la muestra por el paso del tiempo o la técnica analítica empleada.

En el modelo de varianza de la técnica analítica, el valor más pequeño del criterio de información de Akaike (AIC) es el de la ecuación $y=0,007x^{1,691}$ y también es la ecuación con mayor coeficiente de correlación, por lo tanto, asumimos que esta función es la que se acerca más a los pares de valores de varianza y concentración.

VI.2. APLICACIÓN DE LA PRÁCTICA CLÍNICA

El valor medio de concentración plasmática a los 5 minutos es de 70 ng/ml. Aunque solo hay 3 pacientes que superen los 120 ng/ml, se observa un gran

coeficiente de variación interindividual (entre 60 y 75%). Estas diferencias se podrían atribuir a las dosis que recibe cada paciente, al tamaño de las partículas embolizantes o quizá a un error en el registro en el tiempo de extracción.

La concentración plasmática media de DOX, de los pacientes tratados mediante quimioembolización con esferas cargadas con el fármaco (DEB-TACE) a los 60 minutos de la administración, es de 15,4 ng/ml, muy inferior a la alcanzada cuando el fármaco se administra mediante perfusión intravenosa. En efecto, se han descrito valores medios de concentración plasmática de 58,1 ng/ml a los 60 minutos de su administración intravenosa.⁷

Por tanto podemos asegurar que la administración de DOX mediante partículas reduce hasta un 70% su concentración plasmática.

VI.3. ESTUDIO FARMACOCINÉTICO

Tras valorar las curvas de concentración plasmáticas de DOX frente al tiempo y analizar la suma de cuadrados residuales (SCR) y los valores de AIC, el modelo que mejor se ajusta a los valores concentración plasmática-tiempo corresponde al modelo bicompartimental, según la ecuación: $C_t = 80,3 \cdot e^{-0,05 \cdot t} + 7,9 \cdot e^{-0,00037 \cdot t}$

De manera interindividual las concentraciones plasmática de DOX son proporcionales a las dosis administradas, pero existen algunas excepciones. El paciente número 2, al que se le administra una dosis de 0,54 mg/kg (inferior a la media), alcanza una de las concentraciones de DOX en plasma, a los 5 minutos, más elevadas del estudio. Habiéndose adelantado en el tiempo la extracción de la muestra plasmática, ya que el valor es más próximo al intervalo de confianza de C_0 (63 – 114 ng/ml).

Los valores del volumen de distribución en el estado estacionario y del área bajo la curva (AUC) del presente estudio son 17.535 l y 37.888 min·ng/ml respectivamente, mientras que si se administra la DOX por perfusión intravenosa⁷ estos valores son 2.294 l y 32 min·ng/ml respectivamente.

Las esferas de la DEB-TACE consiguen retener el fármaco en el lugar de la lesión de modo que una parte muy reducida de la dosis pasa a plasma. Eso conlleva un aumento del volumen de distribución ($V=D/C_0$), que a su vez incrementa el volumen de distribución en el estado estacionario ($V_{d_{ee}}$) y el área bajo la curva (AUC).

Los valores de aclaramiento plasmático (Cl_p) medio de los pacientes a los que se les administra DOX mediante partículas embolizantes, asciende hasta 6,5 l/min, mientras que el aclaramiento plasmático medio si se administra el fármaco por perfusión intravenosa es 1 l/min⁷.

La vida media en la fase alfa es de 18 minutos (14 – 23 min), y en la fase beta es de casi 5 años, habiendo una gran variabilidad (CV=155%) en la última fase.

Desde el punto de vista clínico interesa la primera fase (α), en la que las concentraciones plasmáticas bajan a valores que carecen de toxicidad.

El número de pacientes incluido en el análisis se considera una de las limitaciones en nuestro estudio, pues no nos permite valorar la variabilidad interindividual entre las dosis administradas y otros factores fisiopatológicos y clínicos. En próximas investigaciones se aumentará la muestra.

VI.4. COMPARACIÓN DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y FARMACOCINÉTICOS

Debido a que la muestra es inferior a 30 pacientes y que las medias y las medianas difieren relativamente, se asume que la distribución no es normal y las pruebas realizadas para valorar la significación estadística son no paramétricas.

El análisis estadístico demuestra que, con una probabilidad del 95%, no hay diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas de los pacientes con buena y mala respuesta. Tampoco las hay entre AUC de ambos grupos de pacientes. Por lo tanto ni la determinación de las

concentraciones plasmáticas ni el cálculo del AUC, nos servirá para predecir su respuesta al tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas a todos los tiempos de los pacientes con y sin complicaciones no tienen diferencias estadísticamente significativas, en todos los casos la p es superior a 0,05. Sin embargo, las concentraciones plasmáticas a los 5 minutos tienden a la significación ($p=0,06$). Un aumento en el tamaño de la muestra estudiada mejoraría los valores y con ello el tratamiento estadístico de los datos.

Entre las AUC de los pacientes con y sin complicaciones sí hay diferencias estadísticamente significativas ($p=0,034$). Este hecho nos permite afirmar que cuando el valor de AUC de un paciente es superior a 23.000 min·ng/ml, tiene más probabilidad de padecer complicaciones (sobre todo dolor y náuseas). Por ello estaría justificado administrar, en estos casos, un antiemético y un analgésico para prevenir.

Volviendo al caso del paciente 2, cuyas concentraciones plasmáticas son las más altas (150 ng/ml a los 5 minutos), cabe destacar que es el único paciente del estudio que sufre alopecia (además de náuseas). No obstante, la muestra es demasiado pequeña para llegar a ninguna conclusión. Se tendrá en cuenta en estudios posteriores.

La respuesta ha sido buena en 12 pacientes (más del 60% de los pacientes del estudio) a los que el fármaco se les ha administrado mediante DEB-TACE. En cambio si el fármaco se administra mediante quimioembolización transarterial convencional (TACE) solo el 44% de los pacientes consiguen una buena respuesta al tratamiento.

Las complicaciones más frecuentes que padecen los pacientes del estudio son dolor y náuseas. Cabe destacar que la aparición de náuseas es la única reacción adversa que es más frecuente en pacientes tratados mediante DEB-

TACE que mediante TACE (31,6 y 16% respectivamente). Las demás complicaciones son más frecuentes en TACE que en DEB-TACE (dolor, fiebre, insuficiencia hepática y hemorragias digestivas altas).

La supervivencia media en pacientes tratados con DEB-TACE es el 15% superior a la de los pacientes tratados con TACE. Ambas están en torno a los dos años. No obstante, cuando se analizó la supervivencia, había 7 pacientes que no habían fallecido.

En estos casos, la comparación más fiel de la supervivencia la conseguimos con la curva de Kaplan-Meier, en la que podemos comprar la probabilidad de supervivencia de los pacientes de ambos grupos a distintos tiempos.

Hay que destacar que durante los primeros 500 días la probabilidad de supervivencia es menor en pacientes tratados con DEB-TACE que con TACE. No obstante, con una probabilidad del 0,5 los pacientes tratados con TACE tendrán una supervivencia alrededor de 700 días, mientras que los tratados con DEB-TACE cerca de 900 días.

VII. CONCLUSIONES

1. La técnica cromatográfica desarrollada para determinar doxorubicina (DOX) en plasma, es una técnica rápida, sencilla y adaptada a las posibilidades del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de la Ribera. Dicha técnica cumple con todos los requisitos de especificidad, linealidad, exactitud y precisión necesarios para su validación.
2. La determinación de DOX en plasma mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) ha proporcionado rectas de calibrado (área de pico y concentración plasmática de DOX) con valores de coeficiente de correlación superior a 0,999 y con una ordenada al origen no significativamente distinta a cero. La ecuación de la recta de calibrado es la siguiente: $y = -256,34 + 1231,27x$.
3. La desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) de las concentraciones plasmáticas determinadas por cada uno de los dos laboratorios (validación externa) justifican que la técnica es adecuada para determinar DOX en el plasma de los pacientes del estudio. No obstante, con el paso del tiempo, las concentraciones plasmáticas del fármaco de las muestras analizadas en ambos laboratorios se reducen un 5%, lo que se atribuye a las condiciones de almacenaje y transporte.
4. Las concentraciones plasmáticas medias de DOX de los pacientes del estudio a los 5, 20, 40, 60 minutos y a las 24 horas son 70,1, 44,1, 24,7, 15,4 y 4,3 ng/ml respectivamente, con un coeficiente de variación entre 60 y 75%. La quimioembolización transarterial (TACE) con esferas cargadas con DOX (DEB-TACE) reduce hasta un 70% la concentración plasmática del fármaco respecto a la administración por perfusión intravenosa.
5. Con el coeficiente de correlación y el criterio de información de Akaike de los valores experimentales (concentración plasmática vs tiempo), se demuestra que se trata de un modelo farmacocinético de dos compartimentos.

6. La administración de la dosis del fármaco mediante esferas embolizantes, conlleva que la mayor parte del fármaco se retenga en la lesión y no pase al torrente sanguíneo, lo que incrementa el volumen de distribución (V_c) y el área bajo la curva (AUC). El aclaramiento plasmático en este caso es inferior al aclaramiento plasmático del fármaco administrado mediante perfusión intravenosa.

7. La determinación de las concentraciones plasmáticas a los tiempos analizados no permiten predecir ni la futura respuesta al tratamiento ni la aparición de complicaciones post-TACE.

8. Los valores de AUC no guardan ninguna relación con la respuesta al tratamiento, pero si permiten predecir la aparición de complicaciones post-TACE. Si el AUC de un paciente quimioembolizado es superior a 23.000 min-ng/ml tendrá más probabilidades de padecer complicaciones (sobretudo dolor y náuseas), y por ello podría estar justificada la administración preventiva de antieméticos y analgésicos.

9. La TACE convencional supuso un avance importante en cuanto a la respuesta al tratamiento ya que un 44% de los pacientes tratados con este método consiguen una buena respuesta; no obstante, si el citostático se administra a través de partículas embolizantes el porcentaje de pacientes que obtienen una buena respuesta incrementa hasta un 60%.

10. Durante las primeras 48 horas después de la intervención es cuando aparecen la mayor parte de las complicaciones. No obstante, estas no son muy frecuentes en los pacientes quimioembolizados. Cerca del 30% de los pacientes tratados con DEB-TACE padecen dolor y náuseas y solo el 5% de los pacientes del estudio padecen fiebre, alopecia y hemorragia digestiva alta. Generalmente el porcentaje de pacientes que sufren estas reacciones adversas es superior en los pacientes tratados mediante TACE, salvo el dolor y la alopecia, que es más frecuente en DEB-TACE.

11. Los pacientes tratados con TACE tendrán una supervivencia entorno a los 700 días con una probabilidad del 50%. La supervivencia de los pacientes aumenta hasta 900 días en los pacientes tratados con DEB-TACE con la misma probabilidad.

VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica doxorubicina Myocet (doxorubicina liposomal)
2. Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Medicina Clinica*. 2009; Vol. 133 Núm. 8 Pág. 290-295.
3. Martindale. Guía completa de consulta farmacoterapéutica, tercera edición, 2008. Pharma Editores.
4. Ficha técnica doxorubicina Accord
5. Florez J, Armijo J, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Quinta edición, 2008. Elsevier Masson.
6. Ficha técnica doxorubicina Ebewe
7. Escudero-Ortiz V, Ramón-López A, Duart MJ, Pérez-Ruixo JJ, Valenzuela B. Populational pharmacokinetics of doxorubicin applied to personalised its dosing in cancer patients. *Farmacia Hospitalaria*. 2012;. Vol. 36 Núm. 04 Pág 282-291.
8. Ficha técnica doxorubicina Caelyx (doxorubicina liposomal)
9. Kim JE, Cho HJ, Kim JS, Shim CK, Chung SJ, Oak MH, Yoon IS, Kim DD. The limited intestinal absorption via paracellular pathway is responsible for the low oral bioavailability of doxorubicin. *Xenobiotica* 2013; Vol. 43 Núm. 7 Pág. 579-591.
10. Ficha técnica doxorubicina Actavis
11. Sujata K. *Biomaterial for Clinical Applications*. Springer Science & Business Media, LLC 2010.

12. Callies S, de Alwis D, Wright JG, Sandler A, Burgess M, Aarons L. A population pharmacokinetic model for doxorubicin and doxorubicinol in the presence of a novel MDR modelator, zosuquidar trihydrochloride (LY335979). *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2003; Vol. 51 Núm. 2 Pág. 107-118.
13. Pérez JS, Santos D, Fernandez de Gatta MD, Hernández JM, Martiñin A, García MJ. Population pharmacokinetics of doxorubicin and doxorubicinol in patients diagnosed with non-Hodgkin's lymphoma. *British journal of clinical pharmacology*. 2016; Doi. 10.1111.
14. Licata S, Sapomiero A, Mordente A, Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction. *Chemical research in toxicology*. 2000; Vol. 13 Núm. 5 Pág. 414-420.
15. Li J, Gwilt PR. The effect of age on the early disposition of doxorubicin. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2003; Vol. 51 Núm. 5 Pág. 395-402.
16. Sparreboom A, Wolff AC, Mathijssen RH, Chatelut E, Rowinsky EK, Verweij J, Baker SD. Evaluation of alternate size descriptors for dose calculation of anticancer drugs in the obese. *Journal of clinical oncology*. 2007; Vol. 25 Núm. 30 Pág. 4707-4713.
17. Ficha técnica doxorubicina Sandoz
18. Ficha técnica doxorubicina Teva
19. Jiménez NV, Merino M, Almenar D. Fármacos antineoplásicos y de soporte en el tratamiento del cáncer. Editorial Informática Médico Farmacéutica, 2001.

20. Mader I, Furst-Weger P, Mader RM, Semenitz EI, Terkola R, Wassertheurer S. Extravasation of cytotoxic agents. Compendium for prevention and management. 2nd edition. Austria: Springer; 2009.
21. Alfaro-Rubio A, Sanmartín O, Requena C, Llombart B, Botella-Estrada R, Nagore E, Serra-Guillén C, Hueso L, Guillén C. Extravasación de agentes citostáticos: una complicación grave del tratamiento oncológico. *Actas dermosifiliográficas*. 2006; Vol. 97 Núm. 3. Pág. 169-176.
22. Jordan K, Behlendorf T, Surov A, Kegel T, Maher G, Wolf HH. Venous access ports: frequency and management of complications in oncology patients. *Onkologie*. 2008; Vol. 31 Núm. 7 Pág. 404-410.
23. Conde D, Mateu J. Actualización del manejo de extravasaciones de agentes citostáticos. *Farmacia hospitalaria*. 2012; Vol. 36 Núm. 1 Pág. 34-42.
24. Hooke MC. Clinical nurse specialist and evidence-based practice: managing anthracycline extravasation. *Journal of pediatric oncology nursing*. 2005; Vol. 22 Núm. 5 Pág. 261-264.
25. Ficha técnica doxorubicina Savene (doxorubicina liposomal)
26. Mitsuma A, Sawaki M, Shibata T, Morita S, Inada M, Shimokata T, Sugishita M, Kitagawa K, Sawada M, Nawa A, Ando Y. Extravasation of pegylated-liposomal doxorubicin: favorable outcome after immediate subcutaneous administration of corticosteroids. *Nagoya journal of medical science*. 2012; Vol. 74 Núm. 1-2 Pág. 189-192
27. Franquet-Griell H1, Medina A2, Sans C2, Lacorte S3. Biological and photochemical degradation of cytostatic drugs under laboratory conditions. *Journal of hazardous materials*. 2016; Doi. 10.1016.

28. Trissel LA. Handbook on injectable drugs. American Society of Health-System Pharmacists. 16a edición. Bethesda, 2011.
29. Muros M, Díaz MS, Vila N, Mendoza F, de la Rubia A, Capel A. Experiencia de uso de partículas DC Bead cargadas con doxorubicina en quimioembolización hepática. Farmacia hospitalaria. 2011; Vol. 35 Núm. 4 Pág. 172-179.
30. Hui Y, Ruihua T, Jing L, Yaxiong L, Ji L, Linjie Y, Dongyan S, Mingliang J, Qingsheng H, Junling S. Meta-Analysis of Doxorubicin-Eluting Beads via Transcatheter Arterial Chemoembolization in the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Hepatogastroenterology. 2015; Vol. 62 Núm. 140 Pág. 1002-1006.
31. Prajapati HJ, Dhanasekaran R, El-Rayes BF, Kauh JS, Maithel SK, Chen Z, Kim HS. Safety and efficacy of doxorubicin drug-eluting bead transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Journal of vascular and interventional radiology. 2013; Vol. 24 Núm. 3 Pág. 307-315.
32. Ficha técnica de DC Bead, Terumo
33. Ficha técnica de Microesferas HepaSphere
34. Diccionario terminológico de ciencias médicas, 11ª edición, Salvat Editores SA, 1978.
35. Mazzanti R, Arena U, Tassi R. Hepatocellular carcinoma: Where are we?. World journal of experimental medicine. 2016; Vol. 6 Núm. 1 Pág. 21-36.
36. Harrison, Principios de la medicina interna. 18ª edición. Mc Graw Hill, 2012.

37. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, de Guevara LL. The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010; Doi. 10.1634.
38. Tejeda J, García I, Aguirre J, González A, Vilatobá M, Armengol A, Escobar F, Torre A, Sánchez JF, Carrillo DL. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: An update. *World journal of hepatology*. 2015; Vol. 7 Núm. 3 Pág. 362-376.
39. Balogh J, Victor D, Asham EH, Burroughs SG, Boktour M, Saharia A, Li X, Ghobrial RM, Monsour HP Hepatocellular carcinoma: a review. *Journal of hepatocellular carcinoma*. 2016; Vol. 5 Núm. - Pág. 41-53.
40. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2003; Vol. 27 Núm 1 Pág. 273-279.
41. Riccardo Lencioni R, Di Bisceglie AM, Galle PR, Dufour JF, Greten TF, Raymond E, Roskams T, De Baere T, Ducreux M, Mazzaferro V. European Association for the Study of the Liver (EASL) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2012; Vol. 56 Núm. 4 Pág. 908-943.
42. Van Cutsem E, Vogl J, Orsi F, Sobrero A. *Locoregional Tumor Therapy*. Editorial Springer, 2015.
43. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003; Vol. 362 Núm. 9399 Pág. 1907-1917.

44. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; Vol. 37 Núm. 2 Pág. 429-442.
45. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) Practice guideline. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; Vol. 42 Núm. 5 Pág. 1208-1236.
46. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterología y Hepatología*. 2008; Doi. 10.1157/13117010 .
47. Liu MT, Li SH, Chu TC, Hsieh CY, Wang AY, Chang TH, Pi CP, Huang CC, Lin JP. Three-dimensional conformal radiation therapy for unresectable hepatocellular carcinoma patients who had failed with or were unsuited for transcatheter arterial chemoembolization. *Japanese journal of clinical oncology*. 2004; Vol. 34 Núm 9 Pág. 532-539.
48. Abad A. Guía práctica de tumores sólidos, 3ª edición, Tactics Medicina y Desarrollo, S.L., 2009.
49. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2005; Vol. 16 Núm. 12 Pág. 1653-1659.
50. Thuong G, Van H. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Seminars in Interventional Radiology*. 2006; Vol. 26 Núm. 3 Pág. 270-275.
51. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis S, Leppard S, Wolfenden L, Palmer RR, Stratford P. DC Bead: In Vitro Characterization of

a Drug-delivery Device for Transarterial Chemoembolization. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2006; Vol. 17 Núm. 2 Pág 335-342.

52. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, Stratford PW.. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2006; Vol. 17 Núm. 8 Pág 1335-1343.

53. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, Castells L, Montañá X, Llovet JM, Bruix J. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *Journal of hepatology*. 2007; Vol. 46 Núm. 3. Pág. 474-481.

54. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, Pomoni A, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S, Kelekis D. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010; Vol. 33 Núm. 3 Pág. 541-551.

55. Ferrer MD, La Parra C, Esteban E, Vaño M, Forment M, Vera A, Cosín O. Quimioembolización del hepatocarcinoma con partículas cargadas frente a quimioembolización convencional. *Elsevier, radiología*. 2011; Vol. 53 Núm 3. Pág. 246-253.

56. García A, Lanciego C, de la Cruz G, Velasco J, Pinto JM, García L. Quimioembolización de hepatocarcinoma mediante TACE-precisión: resultados al 2º año en un hospital general. *Elsevier, radiología*. 2010; Vol. 52 Núm 5. Pág. 425-431.

IX. ANEXOS

-INFORME del Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitario de la Ribera, enero de 2.013.

-Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C, aprobado en el pleno del consejo Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2.015

INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN- COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN

Don Antonio Guerrero Espejo, Presidente del Comité de Ética de la Investigación-Comisión de Investigación del Departamento de Salud de La Ribera de la Comunidad Valenciana, Hospital Universitario de La Ribera de Alzira.

CERTIFICA

Que el Comité de Ética de la Investigación-Comisión de Investigación evaluó la propuesta del Servicio de Farmacia Hospitalaria para que se realizase el Proyecto de Investigación titulado: **“Determinación plasmática de Doxorrubicina en pacientes quimioembolizados”** dirigido por el **Dr Agustín Sánchez Alcaraz**

Y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del Proyecto de Investigación en relación con los objetivos.

La capacidad del investigador principal.

La adecuación del proyecto a los medios existentes en este Centro y a los solicitados

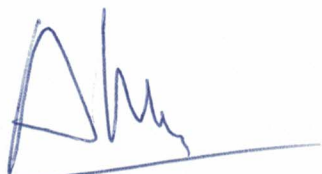
La confirmación de que la Dirección Gerencia está debidamente informada acerca de esta solicitud

La adecuada elaboración y presentación de la Memoria.

La conveniencia e interés de los resultados para el Departamento de Salud y el Sistema Nacional de Salud.

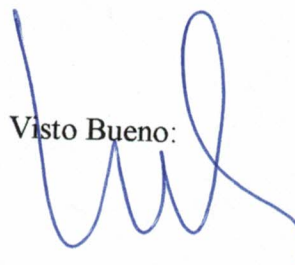
Y que esta Comisión aceptó que dicho proyecto fuese realizado en el Departamento de Salud de La Ribera/ Hospital Universitario de La Ribera por el Servicio de Farmacia Hospitalario

Alzira, 28 de Enero de 2013



Fdo.: D. Antonio Guerrero Espejo
Presidente del CEI-CI

Visto Bueno:



Fdo.: D. Manuel Marin Ferrer
Director- Gerente D.S. La Ribera



ESTRATEGIA TERAPÉUTICA PARA LA HEPATITIS CRÓNICA CAUSADA POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Recomendaciones generales y pautas actuales de tratamiento

Plan Estratégico para el abordaje de la
hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo
Interterritorial del SNS el 26 de marzo de 2.015

1 abril 2015

CONTENIDOS

RECOMENDACIONES GENERALES	2
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUALMENTE RECOMENDADA PARA LA HCC DE APLICACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD	5
GENOTIPO 1, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	5
GENOTIPO 2, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	6
GENOTIPO 3, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	6
GENOTIPO 4, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4).....	7
PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC GENOTIPO 5 Y 6	7
POBLACIONES ESPECIALES	8
TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ASOCIADA A VIRUS C Y CON REQUERIMIENTOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO.....	8
PACIENTES TRASPLANTADOS CON RECIDIVA DE LA INFECCIÓN POR VHC	8
TRATAMIENTO DEL PACIENTE COINFECTADO POR VIH / VHC.....	9
CONSIDERACIONES FINALES	10
BIBLIOGRAFIA.....	11

RECOMENDACIONES GENERALES Y PAUTAS ACTUALES DE TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS CRÓNICA CAUSADA POR EL VHC C EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Este documento recoge lo establecido en la línea estratégica 2 y los anexos del Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, celebrado el 26 de marzo de 2.015

RECOMENDACIONES GENERALES

- Todos los pacientes con una hepatitis crónica por VHC (HCC) naïve, deben ser considerados candidatos a tratamiento antiviral.
- Todos los pacientes con una HCC, que no han respondido a un tratamiento antiviral previo (independientemente del tipo recibido) deben ser reevaluados como candidatos a un nuevo tratamiento antiviral.
- Debido a la magnitud de la infección en nuestro país, el tratamiento oral con antivirales de acción directa (AAD) debe priorizarse para los siguientes grupos de pacientes:
 - o Pacientes con una fibrosis hepática significativa (F2-F4), independientemente de la existencia o no de complicaciones previas de la hepatopatía.
 - o Pacientes en lista de espera de trasplante hepático.
 - o Pacientes trasplantados hepáticos con recidiva de la infección en el injerto hepático, independientemente de la existencia o no de complicaciones y del estadio de fibrosis.
 - o Pacientes que no han respondido a triple terapia con inhibidores de la proteasa de primera generación.
 - o Pacientes trasplantados no hepáticos con una hepatitis C, independiente del estadio de fibrosis hepática.

- Pacientes con hepatitis C con manifestaciones extrahepáticas clínicamente relevantes del VHC, independiente del estadio de fibrosis hepática.
- En estos pacientes, salvo situaciones excepcionales, el régimen terapéutico elegido debe ser libre de interferón.
- En los pacientes con fibrosis F0-F1, el tratamiento se puede diferir y considerar su indicación individualmente. Estos pacientes deberán monitorizarse de manera estrecha y tratarse si se producen cambios relevantes en su evolución o en la progresión de su enfermedad.
- En cualquier caso y con independencia del grado de fibrosis se debe indicar tratamiento en:
 - Pacientes con riesgo elevado de transmisión de la infección.
 - Mujeres en edad fértil con deseo de embarazo.
- Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento son de aplicación tanto para los pacientes monoinfectados como para los coinfectados con VIH.
- La terapia antiviral frente al VHC debe ser prescrita por un médico con elevada experiencia.
- Se establecen las siguientes normas generales de la terapia con antivirales orales libre de interferón:
 - La duración recomendada del tratamiento en los pacientes sometidos a regímenes libres de interferón con dos o más antivirales orales quedará a criterio del facultativo prescriptor y conforme a las fichas técnicas de los medicamentos indicados (1).

- Es recomendable la adición de ribavirina (RBV) al régimen terapéutico establecido, aunque se debe individualizar en función de las características y tolerancia del paciente.
 - No se debe efectuar terapia guiada por la respuesta en pacientes sometidos a terapia con agentes antivirales directos libres de interferón.
- En los pacientes que están siendo actualmente tratados con regímenes con interferón, sin que éste produzca efectos secundarios significativos y presentando los pacientes una respuesta viral completa durante el tratamiento, está indicado continuar con dicha pauta terapéutica.
 - Las recomendaciones terapéuticas que contiene este documento no pretenden sustituir a las guías clínicas que las diferentes asociaciones profesionales nacionales e internacionales han editado recientemente o editarán en un futuro inmediato.
 - Para garantizar la máxima equidad en el acceso a los tratamientos con los nuevos antivirales se recomienda, siempre primando la indicación médica, un acceso ordenado de los pacientes en función de la gravedad o características particulares.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA ACTUALMENTE RECOMENDADA PARA LA HCC DE APLICACIÓN EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

La estrategia terapéutica está basada en los criterios de eficacia de los fármacos, seguridad y necesidad terapéutica. Los factores que definen las diferentes opciones terapéuticas son el genotipo y el estadio de fibrosis.

Las propuestas realizadas se han basado en el análisis de las fichas técnicas de los medicamentos, en los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y en la evidencia científica disponible en el momento actual.

GENOTIPO 1, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 1 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo deben ser tratados con una de las pautas de antivirales orales libres de interferón indicadas a continuación. En la mayoría de los regímenes terapéuticos recomendados no existen comparaciones entre las diferentes pautas. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV.
- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV.
- paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con / sin RBV.

Pacientes con fracaso al tratamiento con inhibidores de la proteasa

Todos los pacientes en los que haya fracasado la triple terapia basada en inhibidores de la proteasa de primera generación, deben recibir un tratamiento con AADs libre de PEG-IFN. Los regímenes terapéuticos actualmente disponibles son:

- sofosbuvir más simeprevir con RBV.
- sofosbuvir más daclatasvir con RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con RBV.

Por el momento no existe información contrastada de resultados con paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir.

GENOTIPO 2, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 2 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. Los regímenes terapéuticos disponibles (con una eficacia superior al 90%) son:

- sofosbuvir y RBV.
- sofosbuvir más PEG-IFN más RBV, si se tolera PEG-IFN o en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad.

GENOTIPO 3, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 3 con una fibrosis significativa (F2 – F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. En el caso de pacientes infectados por genotipo 3 cirróticos, los regímenes terapéuticos actuales, son claramente subóptimos, con tasas de respuesta viral sostenida (RVS) que oscilan entre el 58 y el 69%. Los regímenes terapéuticos disponibles en este momento son:

- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV.
- sofosbuvir más RBV y PEG-IFN, en pacientes susceptibles de ser tratados con PEG-IFN y en pacientes cirróticos que no han respondido con anterioridad,

Únicamente para pacientes con fibrosis F2 - F3, pues son combinaciones subóptimas para pacientes con cirrosis:

- sofosbuvir más daclatasvir.
- sofosbuvir más RBV.

GENOTIPO 4, FIBROSIS SIGNIFICATIVA (F2 – F4)

Los pacientes infectados con el genotipo 4 con una fibrosis significativa (F2 - F4) naïve o que no han respondido a un tratamiento previo, pueden ser tratados con las pautas que se indican a continuación. En el caso del genotipo 4, todos los regímenes señalados tienen una eficacia superior al 90%. Los regímenes terapéuticos disponibles son:

- Naïve y recaídas
 - o sofosbuvir más ledipasvir
 - o paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos.
 - o sofosbuvir + RBV.
 - o sofosbuvir más simeprevir. No existen resultados de esta combinación, pero se esperan similares a los observados en Genotipo 1.
- No respondedores
 - o sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV.
 - o sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV.
 - o paritaprevir/ritonavir más ombitasvir más RBV en no cirróticos
 - o sofosbuvir más RBV.

PACIENTES INFECTADOS POR EL VHC GENOTIPO 5 Y 6

Los genotipos 5 y 6 tienen una prevalencia muy baja en España y su tratamiento será individualizado caso a caso. Se han tratado de forma similar al genotipo 1, esto es, con PEG-IFN y RBV durante 24 semanas, con tasas de RVS ligeramente superiores a éste.

En estos momentos, la única alternativa a la biterapia con PEG-IFN y RBV disponible sería Sofosbuvir más PEG-IFN y RBV durante 12 semanas, basándose en los datos de 7 pacientes (1 paciente con genotipo 5 y 6 pacientes con genotipo 6) donde todos alcanzan RVS (estudio Neutrino) (2).

POBLACIONES ESPECIALES

TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA ASOCIADA A VIRUS C Y CON REQUERIMIENTOS DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Se recomienda el tratamiento antiviral de todos los pacientes en lista de trasplante hepático (TH) con el objetivo de prevenir la reinfección del injerto. No se ha establecido la duración óptima de la terapia, pero el riesgo de reinfección se minimiza si se consigue que el paciente se trasplante después de un periodo libre de virus de, al menos, 30 días. Además, es posible una mejoría de la función hepática que evite o retrase la necesidad de trasplante (3). Las terapias con PEG-IFN están contraindicadas en pacientes con cirrosis avanzada, por el elevado riesgo de complicaciones graves y potencialmente mortales (4). Las combinaciones libres de PEG-IFN incluyen:

- sofosbuvir más simeprevir con / sin RBV.
- sofosbuvir más daclatasvir con / sin RBV.
- sofosbuvir más ledipasvir con / sin RBV.
- paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir con RBV.

PACIENTES TRASPLANTADOS CON RECIDIVA DE LA INFECCIÓN POR VHC

El tratamiento de la hepatitis C post-trasplante está indicado en todos los pacientes; éste debe efectuarse con terapias libres de PEG-IFN. Es difícil establecer la prioridad de un régimen terapéutico sobre otro debido a la escasez de los datos actualmente disponibles, aunque la mayoría de las combinaciones ensayadas han demostrado eficacias por encima del 85% en pacientes con una enfermedad compensada, con excelente tolerancia. Del mismo modo, no se ha establecido con certeza la necesidad de RBV o la duración del régimen antiviral, aunque se tiende a añadir RBV en pacientes con una enfermedad avanzada.

Los pacientes con cirrosis descompensada (Child-Pugh 6 -12 y/o MELD <20) son candidatos a recibir tratamiento antiviral. En estos pacientes, además de la RVS, es de extrema importancia valorar la mejoría de la función hepática. De hecho, en situaciones críticas (cirrosis descompensada y hepatitis colestásica fibrosante), las consecuencias deletéreas de la insuficiencia hepatocelular pueden prevalecer sobre el control de la infección viral (5). El grado de evidencia, tanto en términos de seguridad como en términos de eficacia es muy bajo en pacientes Child-Pugh C >12. Los regímenes terapéuticos disponibles son:

- Pacientes genotipo 1:
 - o sofosbuvir más simeprevir con /sin RBV.
 - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV.
 - o sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV.
 - o paritaprevir/ritonavir, dasabuvir y ombitasvir más RBV.
- Pacientes genotipo 2:
 - o sofosbuvir más RBV.
- Pacientes genotipo 3:
 - o sofosbuvir más ledipasvir con /sin RBV.
 - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV.
- Pacientes genotipo 4:
 - o sofosbuvir más simeprevir con /sin RBV.
 - o sofosbuvir más ledipasvir más RBV.
 - o paritaprevir/ritonavir y ombitasvir más RBV.
 - o sofosbuvir más daclatasvir con /sin RBV.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE COINFECTADO POR VIH / VHC

En pacientes coinfectados por VIH y VHC, la enfermedad hepática progresa más rápidamente y tienen un riesgo mayor de evolución a cirrosis, de descompensación y de muerte de causa hepática que los pacientes mono infectados por VHC (6). Además, la coinfección por VHC puede favorecer la progresión de la infección por VIH (7).

El tratamiento debe ser idéntico al de los pacientes mono infectados por el VHC. Se debe prestar especial atención al potencial riesgo de interacciones (8).

CONSIDERACIONES FINALES

Este documento se actualizará en función de la evidencia científica reflejada en las actualizaciones de los diferentes informes de posicionamiento terapéutico publicados (9), de los resultados de efectividad en los pacientes en función de la información obtenida del Registro de pacientes con infección crónica por virus de la hepatitis C tratados con antivirales en el SNS y de la disponibilidad de nuevos tratamientos.

BIBLIOGRAFIA

1. *Fichas técnicas de los medicamentos autorizados.* URL: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
2. *Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, Schultz M, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. N Engl J Med. 2013; 368: 1878-87.*
3. *Gambato M, Lens S, Navasa M, Forns X. Treatment options in patients with decompensated cirrhosis, pre- and post-transplantation. J Hepatol 2014; 61 (1S): S120-S131*
4. *Berenguer M, Charco R, Pascasio JM and Herrero JI On behalf of Sociedad Española de Trasplante Hepático. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. Liver Int 2012; 32: 712-731.*
5. *Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, et al. Sofosbuvir plus Daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: Potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. Dig Liver Dis 2014; 46: 923-7*
6. *Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne S, Botta D, et al. High rates of virological response and major clinical improvement during Sofosbuvir and Daclatasvir-based regimens for the treatment of fibrosing cholestatic HCV recurrence after liver transplantation: The ANRS CO23 CUPILT study. Hepatology 2014. The Liver Meeting, AASLD 6-11 Nov 2014.*
7. *Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, et al. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. Hepatology 2005; 41: 779-89.*
8. *Interacciones medicamentos hepatitis.* URL: <http://www.hep-druginteractions.org/>
9. *Informes de posicionamiento terapéutico.* URL: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm>