

ARTÍCULO ESPECIAL

Recomendaciones de manejo de Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular

Recommendations for the management of Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma

María Reig^a, Ana Matilla^b, Javier Bustamante^c, Luís Castells^d, Manuel de La Mata^e, Manuel Delgado^f, José María Moreno^g, Alejandro Forner^h y María Varela^{i,*}

^aUnidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

^bServicio Digestivo, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

^cServicio de Gastroenterología y Hepatología, Sección de Hepatología y Trasplante, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya, España

^dServicio de Medicina Interna – Hepatología, Universidad Autónoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Hospital General Universitario Vall Hebrón, Barcelona, España

^eSección de Hepatología y Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), Córdoba, España

^fServicio de Aparato Digestivo, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, A Coruña, España

^gServicio Aparato, Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Universidad Castilla-La Mancha, Albacete, España

^hUnidad de Oncología Hepática (BCLC), Servicio de Hepatología, Hospital Clínic, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (Ciberehd), IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

ⁱServicio de Aparato Digestivo, Sección de Hepatología, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Asturias, España
Disponible en Internet el 18 de septiembre de 2010

Introducción

Introducción histórica del tratamiento sistémico del carcinoma hepatocelular avanzado

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia maligna primaria hepática más frecuente. Es el sexto cáncer en frecuencia y el tercero en mortalidad en el mundo¹. En la gran mayoría de los casos el CHC aparece en el contexto de un hígado cirrótico, población en la cual supone la primera causa de muerte.

En la actualidad hay tres tipos de tratamientos que se consideran potencialmente curativos del CHC, y que pueden aplicarse en pacientes con CHC inicial según el sistema de

estadificación Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) (30–40% de la población diagnosticada): la resección quirúrgica, el trasplante hepático y la ablación percutánea². Los pacientes en estadio intermedio del BCLC (30% de los CHC diagnosticados en nuestro medio) se benefician del tratamiento paliativo de quimioembolización transarterial hepática (TACE), con aumento de la supervivencia², mientras que en aquellos enfermos con CHC avanzado el tratamiento de elección y aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, EE.UU.) y la EMEA (European Medicines Agency) es Sorafenib^{3,4}.

Sorafenib: datos de la molécula

Descripción del fármaco

El Sorafenib Tosilato (Nexavar[®]) es un inhibidor multiquinasas de bajo peso molecular y de gran biodisponibilidad que se administra por vía oral.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: maria.varela.calvo@gmail.com (M. Varela).

Sorafenib actúa bloqueando diferentes vías de señalización asociadas a la hepatocarcinogénesis, en especial la vía Raf/MEK/ERK a través de la inhibición de la Raf quinasa y diferentes tirosinquinazas (receptor 2 del factor de crecimiento endotelial vascular, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, receptores c-Kit)⁵⁻⁸. Sus acciones fundamentales son reducir la angiogénesis y entretener la proliferación celular⁷.

La biodisponibilidad de Sorafenib disminuye en un 29% cuando se administra con dietas que tienen alto contenido de grasa, por lo que se recomienda su administración en ayunas⁶. Alcanza el pico plasmático en aproximadamente 3 horas y concentraciones plasmáticas estables en aproximadamente 7 días. In vitro el 99,5 % circula unido a proteínas plasmáticas⁶.

Se metaboliza por medio de CP450 3A4 y de la vía de glucuronización 1A9 (el 77 % de la dosis se elimina por las heces, y el 19 % se excreta en orina como metabolitos glucuronizados). Sorafenib inhibe varias enzimas involucradas en el metabolismo de los fármacos e inhibe la UGT1A1 (enzima alterada en los pacientes con enfermedad de Gilbert); por ello está implicado en la aparición de hiperbilirrubinemia aislada sin acompañarse de deterioro de la función hepática.

La vida media de eliminación de Sorafenib es de 25–48 h. No requiere ajuste de dosis por peso, edad, sexo o función renal.

No hay información concluyente respecto a la seguridad y a la eficacia de Sorafenib en pacientes con disfunción hepática avanzada (Child-Pugh clase C), aunque existen series con bajo número de pacientes que mencionan mayor número de complicaciones y muertes relacionadas con hemorragia digestiva alta; por lo cual, teniendo en cuenta que Sorafenib se elimina principalmente por vía hepática, la exposición puede estar incrementada en esta población, por lo que se desaconseja su uso en estos pacientes.

Ensayos clínicos con Sorafenib

Tras los resultados positivos en estudios preclínicos, se realizó un ensayo no controlado, fase II, con 137 pacientes con CHC avanzado y función hepática conservada (Child-Pugh clases A y B). Los resultados de dicho estudio indicaron que la utilización en monoterapia de Sorafenib podía tener un efecto beneficioso, con una supervivencia mediana de 9,2 meses y una mediana de tiempo respecto a la progresión de 5,5 meses⁹. Teniendo en cuenta estos datos, se realizó un estudio clínico internacional, multicéntrico, aleatorizado, controlado y doble ciego (Estudio SHARP) en el que se evaluó el Sorafenib en dosis de 400 mg/12 h respecto a placebo en pacientes con CHC avanzado, con función hepática compensada (95% Child-Pugh clase A y 5% Child-Pugh B) y sin síntomas importantes relacionados con la enfermedad tumoral (ECOG 0–2)³. Se reclutaron 602 pacientes (299 en el brazo de Sorafenib, 303 en el de placebo), administrándose el tratamiento hasta observar progresión tumoral radiológica y sintomática o aparición de efectos adversos graves. Los objetivos primarios del estudio fueron la supervivencia y el tiempo a progresión sintomática, y como objetivos secundarios el tiempo a progresión radiológica y los efectos adversos³. En el segundo análisis interino se decidió interrumpir el estudio dado el aumento significativo de supervivencia en el grupo de Sorafenib. Los resultados mostraron que la supervivencia mediana fue de 10,7 meses con Sorafenib y de 7,9 meses con placebo (razón de riesgo [Hazard ratio, HR][HR] de 0,69; intervalo de confianza [IC] del

95%; 0,55 a 0,87; $p < 0,001$) (fig. 1. Panel A). Dicho valor de HR, es comparable al obtenido con otras terapias moleculares en otros tipos de cánceres que se han incorporado al arsenal terapéutico habitual en riñón, pulmón, mama, colon, etc¹⁰.

Por otro lado, la mediana de tiempo hasta la progresión radiológica, evaluada mediante los criterios RECIST, fue de 5,5 meses con Sorafenib frente a 2,8 meses con placebo (HR de 0,58; IC del 95%: 0,45 a 0,74; $p < ,001$) (fig. 1. Panel C). El análisis de tiempo hasta la progresión sintomática no demostró diferencias entre los dos grupos, probablemente y según los propios autores, porque los cuestionarios empleados para evaluar los síntomas no discriminaban adecuadamente los efectos derivados del tratamiento de los síntomas derivados de la progresión tumoral o de la cirrosis hepática subyacente (fig. 1. Panel B).

Los efectos secundarios fueron frecuentes pero la mayoría prevenibles de modo que hasta en el 90% de los casos se pudo mantener el tratamiento ajustando las dosis. Los efectos más habituales en el grupo Sorafenib fueron diarrea, pérdida de peso y reacción cutánea mano-pie. La disfunción hepática se describió en menos del 1% de los pacientes incluidos en el brazo de Sorafenib, sobre todo como aumento de la bilirrubina sérica de forma aislada³. No se observaron diferencias significativas en la mayoría de efectos adversos de grado 3 y 4 entre el grupo tratado con Sorafenib y el grupo placebo³.

Los subanálisis realizados con posterioridad a la publicación del estudio SHARP, mostraron que los efectos beneficiosos obtenidos con Sorafenib en relación a la supervivencia se mantenían para los diferentes subgrupos de pacientes; pacientes asiáticos³, con/sin síntomas¹¹, con/sin invasión vascular o con/sin extensión extrahepática¹², BCLC-B/C¹², en pacientes que recibieron o no tratamiento previo¹¹, en CHC sobre cirrosis hepática secundaria a consumo de alcohol¹³, VHC¹⁴, etc¹²⁻¹⁵.

Estos resultados se reprodujeron en un ensayo clínico con un diseño similar realizado en Asia, en el que los sujetos presentaban un CHC más avanzado y la mayoría secundarios a cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB). A pesar de tratarse de una población con un CHC más avanzado, Sorafenib demostró beneficios similares al estudio SHARP en cuanto a reducción de riesgo de muerte (HR de 0,68; IC del 95%: 0,50–0,93; $p = 0,014$) con una supervivencia mediana de 6,5 meses con Sorafenib y de 4,2 meses con placebo, y una mediana de tiempo hasta la progresión de 2,8 meses con Sorafenib frente a 1,4 meses con placebo (HR de 0,57; IC del 95%: 0,42–0,79; $p = 0,0005$)⁴.

Recomendaciones

El tratamiento con fármacos antitumorales orales requiere una rigurosa selección de pacientes y seguimiento estrecho para lograr un control y manejo adecuado de posibles efectos adversos asociados a estos fármacos. En este sentido, las guías clínicas del sistema nacional de salud recientemente aprobadas⁵ recomiendan que el diagnóstico y tratamiento del CHC deben llevarse a cabo en el contexto de grupos multidisciplinarios en centros de referencia.

Tipo de paciente

Sorafenib está indicado en diferentes tipos de pacientes:

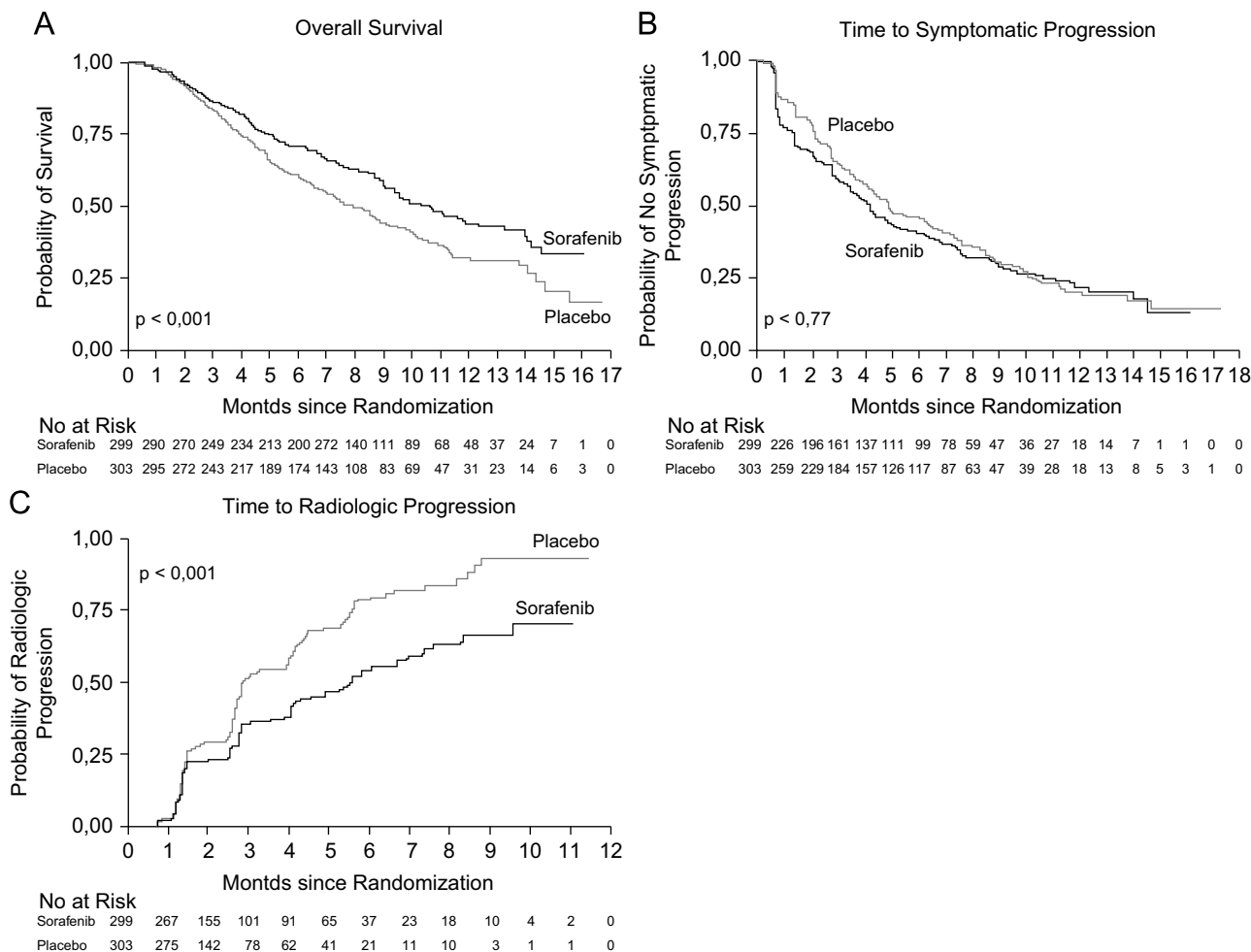


Figura 1 Panel A) supervivencia mediana del grupo Sorafenib frente al grupo placebo; Panel B) tiempo medio hasta progresión sintomática entre ambos grupos; Panel C) tiempo medio de progresión radiológica, evaluada mediante los criterios RECIST. Adaptado de Llovet et al³.

- Pacientes con CHC avanzado según BCLC o CHC en un estadio anterior que no puede ser candidato a la opción terapéutica recomendada (p.ej.: pacientes en estadio intermedio, BCLC-B, con contraindicación para la TACE o progresión tras la misma^{3,4,16}).
- Pacientes con función hepática conservada: Child-Pugh clase A y B hasta 7 puntos, que no presenten encefalopatía. En presencia de ascitis, esta debe ser de grado leve y controlada con dieta y diuréticos^{3,4,17,18} (Apéndice 1).
- Pacientes asintomáticos o con síntomas leves que no interfieran con la actividad diaria habitual: Pacientes con un *performance status* (PS) ≤ 2 (Apéndice 2).
- Pacientes con ausencia de enfermedad cardiovascular¹⁹.
- Pacientes con ausencia de comorbilidades significativas que a juicio del médico responsable del paciente pueda dificultar el manejo del fármaco.

Inicio del tratamiento: consideraciones generales

Una vez identificado un paciente candidato a ser tratado con Sorafenib de acuerdo a los criterios anteriormente

descritos, debe realizarse una valoración inicial sobre la idoneidad del paciente. El tiempo que requiere optimizar las condiciones del paciente antes de iniciar el tratamiento puede variar de 7–28 días pero permite detectar posibles contraindicaciones, mejorar las condiciones del paciente, conocimiento y adherencia al tratamiento. Para optimizar la adherencia al tratamiento se recomienda entregar información escrita de los posibles efectos secundarios y sugerencias antes de iniciar el tratamiento.

Se sugiere realizar las siguientes exploraciones:

- Visita clínica: historia clínica completa, registro de síntomas basales, constantes vitales incluido el peso, exploración física con especial énfasis en descartar patología vascular periférica.
- Realizar una analítica que incluya amilasa, lipasa, TSH, función hepática, renal, hemograma, coagulación y perfil nutricional.
- Realizar una prueba de imagen (RM o TC) para correcta estadificación del paciente.
- Realizar un electrocardiograma basal a todos los pacientes. En aquellos pacientes con factores de riesgo

cardiovascular realizar ecocardiograma y considerar evaluación por parte de un especialista de enfermedades cardiovasculares.

- Valorar posibles complicación de la cirrosis:
 - En caso de varices esofágicas: si presentó hemorragia digestiva por varices esofágicas no iniciar tratamiento hasta realizar adecuada profilaxis (secundaria), o erradicarlas.
 - En caso de ascitis leve, iniciar dieta hiposódica y tratamiento diurético.
- Profilaxis de posibles efectos secundarios:
 - Control de tensión arterial durante al menos una semana previo al inicio del tratamiento y en caso de hipertensión arterial (HTA), iniciar u optimizar el tratamiento antihipertensivo.
 - Iniciar tratamiento preventivo con cremas tópicas y remitir al paciente al podólogo en caso de hiperqueratosis plantar.
 - En caso de hiporexia, anorexia o desnutrición, realizar comidas más frecuentes con menos volumen, utilizar estimulantes de apetito (megestrol) y/o remitir al servicio de dietética para evaluación.
 - Interrogar sobre el ritmo evacuatorio: en caso de estreñimiento o diarrea (enfermedad celiaca o malabsorción intestinal) optimizar el tratamiento para regular el ritmo evacuatorio y remitir al servicio de dietética para su evolución.
 - Valorar el grado de depresión reactiva y de deterioro del estado general. Si se detecta depresión reactiva remitir al servicio de psicoterapia para realizar controles conjuntos.
- Informar al paciente y a la familia sobre el pronóstico de la enfermedad, beneficios esperados con Sorafenib y efectos adversos más frecuentes. La información proporcionada en este momento es de vital importancia para asegurar un buen cumplimiento terapéutico a pesar de los efectos adversos iniciales, que suelen aparecer durante las primeras 4–6 semanas de tratamiento^{20,21}.
- Preparar psicológicamente al paciente sobre las características del tratamiento, resaltar la importancia del cumplimiento al tratarse de un tratamiento oral e informar sobre los efectos secundarios que puede experimentar tras iniciar el tratamiento. El apoyo psicológico será proporcionado tanto por el hepatólogo, equipo de enfermería del servicio y cuando sea necesario por el servicio de psiquiatría.

Un resumen de estas consideraciones a tener en cuenta al inicio del tratamiento con Sorafenib se muestra en la [tabla 1](#).

Seguimiento del tratamiento

Se recomienda realizar un control clínico y analítico cada 4–6 semanas, que el paciente tenga acceso al centro de atención médica de forma directa (contacto telefónico – hospital de día) e instruir al paciente sobre pautas de alarma para poder detectar precozmente los efectos secundarios y realizar tratamiento sintomático o modificaciones de dosis.

La severidad de los efectos secundarios (ES) se clasifica según la versión 3.0 de National Cancer Institute's Common

Terminology Criteria for adverse events (CTCAE). Según la gravedad de los ES se modifica la dosis de Sorafenib y/o se sugiere tratamiento sintomático. De forma resumida, un ES grado 1 es leve y no interfiere con la vida diaria; un ES grado 2 es moderado, interfiere con la vida diaria y generalmente se recomienda disminuir la dosis de Sorafenib; un ES de grado 3 es grave, altera la calidad de vida del paciente y obliga a la suspensión temporal de la medicación; por último, un ES de grado 4 es muy grave, con riesgo vital y/o invalidez permanente.

Manejo de las reacciones cutáneas

Los tratamientos moleculares inhibidores multiquinasas como el Sorafenib se asocian frecuentemente con manifestaciones dermatológicas^{22–24} (21–40%) durante el inicio del tratamiento, tales como xerosis cutánea, alopecia, decoloración de la piel, síndrome mano-pie, dermatitis seborreica, prurito, eritema, estomatitis, edema de cara y erupciones acneiformes o psoriasiformes. Aunque estas reacciones no parecen afectar de forma directa a la supervivencia, sí afectan a la calidad de vida del paciente y, a veces, conllevan una disminución de dosis, o incluso la suspensión temporal o total del tratamiento, con lo que puede mermar la eficacia del mismo²². Por ello, debe prepararse la piel para evitar la aparición de toxicidad cutánea²⁰. Para prevenir el eritema y el rash debe aplicarse factor de protección solar elevado y cubrir las zonas expuestas al sol (cabeza, brazos, cuello). También se recomienda el uso de crema o spray tipo aftersun sobre el eritema si este aparece. A veces es pruriginoso, con pequeñas pústulas o se acompaña de fiebre. El tratamiento antitérmico y anti-histamínico asociado a las lociones cutáneas resuelve la situación en la mayoría de los casos y no es necesario modificar la dosis de Sorafenib.

El síndrome mano-pie se caracteriza por diferentes grados de severidad ([fig. 2](#)). Sin embargo, para prevenirlo y ayudar a reducir la gravedad de sus síntomas se pueden seguir sencillas medidas como: 1) reducir la fricción y la exposición al calor de las manos y los pies (ej.: evitar la exposición prolongada al agua caliente, aplicar procedimientos de enfriamiento para proporcionar alivio temporal del dolor y la sensibilidad en pies y manos, etc.); 2) hidratar pies y manos al menos 2 veces al día (uso de emolientes); 3) eliminar áreas de hiperqueratosis en las plantas de los pies que podrían empeorar con el tratamiento; 4) uso rutinario de calcetines de algodón, plantillas, calzado cómodo y de suela gruesa; 5) aliviar el dolor mediante analgésicos suaves (paracetamol, hasta 3 g al día), y 6) tomar vitamina B6 (piridoxina).

Estas simples medidas evitan que aparezcan las lesiones cutáneas y en aquellos casos en que aparezcan, ayudan a que remitan con más prontitud. Pese a todo, en ocasiones es necesario reducir la dosis al 50% (400 mg/24 h en toma nocturna) durante un periodo corto de tiempo hasta su resolución. A veces, la recidiva de las lesiones cutáneas tras su reintroducción a dosis plenas obliga a una reducción de dosis o suspensión temporal o definitiva.

Las lesiones cutáneas que obligan a suspender de manera cautelosa el tratamiento son las de grado 3 ([fig. 2](#)): dolor intenso palmo-plantar que impida realizar la vida normal, cerrar la mano para sujetar objetos e incluso caminar, la

Tabla 1 Check-list previo al inicio del tratamiento con sorafenib

	Contraindicación	Considerar resolver la complicación o consultar con especialista antes de iniciar Sorafenib	Iniciar Sorafenib
1. Antecedentes:			
Fallo cardíaco	● > NYHA clase 2	● NYHA clase 1	● Ausente
Angina inestable	● Presente		● Ausente
Claudicación intermitente	● Severa	● Moderada-leve	● Ausente
Hipertensión arterial		● Descontrolada o controlada con dos fármacos	● Controlada
Diabetes mellitus		● Descompensada	● Compensada
Fibrilación auricular tratada con Sintrom [®] o digoxina		● Presente	● Ausente
Infarto de miocardio hace	● < 6 meses	● > 6 meses	● Ausente
Accidente cerebrovascular	● < 6 meses	● > 6 meses	● Ausente
2. Examen Físico			
Pulso radial		● Irregular	● Regular
Pulso pedio	● Ausentes	● Débil	● Bueno
Piel	● Acro-cianosis	● Deshidratada	● Normohidratada
Pies		● Hiperqueratosis	● Sin lesión
Abdomen	● Ascitis a tensión	● Ascitis moderada -Leve	● Sin ascitis o ascitis controlada con diuréticos
Encefalopatía	● Grado III-IV	● Grado I-II	● No presenta
Performance status	● 3-4	● 2	● 0-1
Tensión arterial		● ≥ 150-90	● 140-80
3. Endoscopia			
Varices esofágicas	● Signos rojos	● Grandes-mediana	● Pequeñas o ausentes
Gastropatía de hipertensión portal		● Grave-moderada	● Leve o ausente
Sangrado activo	● Presente o en los últimos 30 días		● Ausente
4. Laboratorio y cálculo de Child-Pugh			
Debe solicitarse como mínimo			
Tiempo de protrombina, bilirrubina, albúmina, función renal, sodio, potasio, hemograma, plaquetas, amilasa y lipasa			
Child-Pugh (puntos)	● C-B (8-9)	● B (7)	● A
5. Valoración cardiológica			
Arritmia tratadas con	● Antiarrítmicos diferentes a betablo-queantes o digoxina	● Betabloqueantes o digoxina	● No tiene arritmia conocida
Ecocardiograma	● < 50%	● 50-60%	● ≥ 60%
Fracción de eyección			
Electrocardiograma		● Irregular	● Sinusal
6. Si el paciente es diabético o hipertenso conocido			
Fondo de ojo		● Retinopatía moderada o severa	● Sin retinopatía

aparición de ampollas, heridas o úlceras o la hiperqueratosis intensa. En estos casos debe suspenderse el tratamiento con Sorafenib hasta que las lesiones regresen a toxicidad grado 1 (hormigueo y eritema que no interrumpe la vida normal) o desaparezcan del todo. Una vez resueltas, se debe reiniciar el fármaco a mitad de dosis.

Manejo de síntomas gastrointestinales

Los síntomas gastrointestinales también pueden presentarse desde el inicio del tratamiento: alteración del ritmo evacuatorio, pérdida de peso, hiporexia-anorexia, y menos frecuentemente estomatitis, náuseas y vómitos. La alteración del ritmo evacuatorio puede presentarse como







Síndrome mano pie	Mano	Pie	Modificación Sorafenib/conducta
Grado I eritema, molestias			<ul style="list-style-type: none"> • No modificar Sorafenib • Tratamiento sintomático • Pautas de alarma
Grado II eritema intenso, hinchazón, dificultad para flexionar las articulaciones o apoyar las plantas de los pies, dolor leve, hiperqueratosis			<ul style="list-style-type: none"> • Reducir a 400 mg/d • Tratamiento sintomático • Pautas de alarma
Grado III aparición de ampollas y úlceras dolorosas, incapacidad para caminar, dolor intenso			<ul style="list-style-type: none"> • Suspender Sorafenib • Tratamiento sintomático
Grado IV necrosis cutánea, dolor insoportable			<ul style="list-style-type: none"> • Suspender Sorafenib • Tratamiento sintomático

Figura 2 Manejo del síndrome mano-pie.

estreñimiento, tenesmo rectal, aumento del número de deposiciones sin diarrea, o diarrea. Las recomendaciones respecto a su manejo se detallan en la [tabla 2](#).

Aunque es poco probable que la intensidad de la diarrea conlleve riesgo de deshidratación es aconsejable que los pacientes tomen líquidos en cantidad suficiente, fuera de las comidas. En raros casos la diarrea obliga a reducir o suspender la toma de Sorafenib. En algunos casos, el paciente puede confundir un aumento del peristaltismo intestinal con episodios de diarrea. Es importante instruir adecuadamente al paciente al respecto.

Durante las primeras semanas de tratamiento se puede observar pérdida de peso sin anorexia para lo cual se sugiere control nutricional y modificar la dosis de Sorafenib. La hiporexia-anorexia se presenta en fases tardías del tratamiento (22%)³, en gran medida resultado de la enfermedad tumoral en estado avanzado. Debe insistirse en la importancia de mejorar el estado nutricional, o al menos evitar su deterioro rápido. Se aconseja la distribución de la dieta en comidas de poco volumen, alto contenido calórico, más

frecuentes y agregar suplementos nutricionales. También puede valorarse la posibilidad de utilizar estimuladores del apetito (megestrol, etc.).

En un 10–15% de los pacientes se observan náuseas y vómitos, que deben tratarse de modo sintomático, regulando la dieta y recurriendo a metoclopramida. La presencia de estomatitis es poco frecuente y puede mejorar con enjuagues bucales de nistatina o sales de bicarbonato.

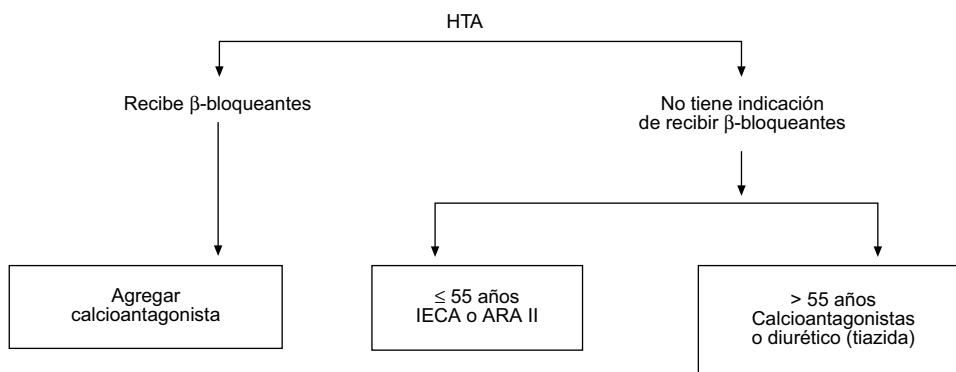
Manejo de síntomas cardiovasculares

Los efectos secundarios cardiovasculares varían a lo largo del tratamiento. Durante las primeras semanas puede observarse un aumento de la tensión arterial, en general leve y de fácil manejo¹⁹. En un 10–15% de los casos se ha observado hipertensión (HTA). Se recomienda la monitorización estrecha de la TA durante las primeras 3–4 semanas de tratamiento utilizando un diario de paciente. Además de una dieta pobre en sal, se utilizarán hipotensores según la práctica clínica común²⁵ ([fig. 3](#)). Si la HTA sigue incontrolada

Tabla 2 Recomendaciones en el manejo de los síntomas gastrointestinales		
Alteración ritmo evacuatorio	Recomendación sintomática	Dosis de Sorafenib
Estreñimiento o tenesmo rectal	Lactulosa - optimizar la dieta	No modificar dosis
Aumento del número de deposiciones sin diarrea	Agregar fibra a la dieta	No modificar dosis
Diarrea:		
< 5 deposiciones/d	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta astringente • Loperamida 2 mg <ul style="list-style-type: none"> ○ (máx 4-6 comp/d) Pautas de alarma	No modificar dosis Control en 7 días
< 5 deposiciones/d no cede	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta astringente • Loperamida 2 mg <ul style="list-style-type: none"> ○ (máx 4-6 comp/d) • Formadores de masa fecal (MF) Pautas de alarma	Reducir a 400 mg/d Control en 7 días Si se controla: Sorafenib 800 mg/d
> 5 deposiciones/d	<ul style="list-style-type: none"> • Dieta astringente • Loperamida 2 mg <ul style="list-style-type: none"> ○ (máx 4-6 comp/d) • Formadores de masa fecal (MF) Pautas de alarma	Suspender Sorafenib Control en 7 días Si OK: Sorafenib 400 mg/d

Hipertensión arterial (SHARP 5% - grado III 2%)

- Control ambulatoria 2-3 veces por semana
- Pautas de alarma: ≥ TA 160/90 mmHg - síntomas
- Dieta hiposódica
- En ausencia de mayor evidencia sobre el mecanismo fisiopatológico de HTA inducida por Sorafenib, seguir las guías "Joint Nacional Comité 7"



3.* o 4.º fármaco: calcioantagonista o tiazida/evaluación por cardiólogo

Figura 3 Manejo de la HTA. Adaptado de Chobanian AV, JAMA 2003; 289 (19): 2560-72.

a pesar de estas medidas, y dependiendo del grado de severidad deberá considerarse la reducción de dosis de Sorafenib o suspensión temporal del tratamiento hasta su normalización.

Se ha descrito la aparición de alteración del ritmo cardiaco en forma de fibrilación auricular o bradicardia a lo largo del tratamiento, la media de aparición es 93,5 días (29-530)¹⁹, por lo cual se aconseja control de signos vitales en todas las consultas y ante la presencia de alteración del ritmo cardiaco, valorar causas desencadenantes como trastorno de electrolitos. Ha de realizarse una valoración por cardiología y suspender transitoriamente el Sorafenib

hasta definir la causa desencadenante. Ante la ausencia de otra causa y en presencia de ritmo cardiaco sinusal reiniciar el tratamiento con 400 mg/d y realizar controles clínicos frecuentes.

A pesar de que la presencia de isquemia cardiaca o infarto en el estudio SHARP fue similar en los pacientes que recibían placebo o Sorafenib (1 vs 3%)³ se recomienda control de pulsos periféricos, descartar la presencia de claudicación intermitente e interrogar sobre síntomas sugestivos de angina de pecho en cada visita, especialmente en los pacientes que reciben tratamiento prolongado con Sorafenib. La mediana de aparición de eventos isquémicos

o trombosis es 290 días (37–607)¹⁹. En caso de que estos aparezcan, se recomienda suspender el Sorafenib y realizar consulta al Servicio de Cardiología o Cirugía Vasculat.

Manejo de las complicaciones de la cirrosis durante el tratamiento

Durante el tratamiento con Sorafenib se ha descrito desarrollo de ascitis (22%), hemorragia digestiva (7%), disfunción hepática (11%) y encefalopatía, pero ninguna de estas complicaciones fue significativamente más frecuente en el grupo tratado con Sorafenib que en el grupo que recibió placebo³.

Sin embargo se ha observado que los pacientes Child-Pugh clase B desarrollan con más frecuencia encefalopatía y ascitis que los pacientes Child Pugh clase A¹⁷. Los trabajos que describen mayor incidencia de hemorragia digestiva y disfunción hepática que la mencionada en el estudio SHARP son series descriptivas que iniciaron tratamiento en pacientes Child-Pugh clase B o C^{17,18,26,27}.

Es por ello que se recomienda continuar con los controles habituales de los pacientes cirróticos y descartar causas desencadenantes de las complicaciones de la cirrosis (tabla 3) antes de modificar el tratamiento.

Otros efectos secundarios y manejo

El efecto antiangiogénico de Sorafenib puede producir retraso en la cicatrización de heridas; si el paciente tiene que someterse a algún procedimiento quirúrgico se sugiere suspender el tratamiento de 3 a 7 días antes del procedimiento y reiniciar el tratamiento una vez resuelta la cicatrización.

Ante la presencia de dolor abdominal se sugiere descartar pancreatitis, peritonitis bacteriana espontánea en pacientes

con ascitis y presencia de hemoperitoneo. Si el dolor es cólico puede ser de origen intestinal y en algunos casos se debe reducir dosis de Sorafenib y optimizar la dieta. Si el dolor es constante y se asume de origen tumoral, se debe optimizar el tratamiento del dolor.

Ante la presencia de deterioro del estado general, valorar perfil tiroideo, depresión reactiva y reducir Sorafenib a mitad de dosis. Si no resuelve suspender Sorafenib y reevaluar en 7–14 días.

Existen acontecimientos adversos de menor relevancia clínica que no conllevan reducción de dosis pero que deben ser comunicados al paciente para minimizar la ansiedad, como son: alopecia, cambios de voz, sensación de cuerpo extraño en la garganta, protrusión de los pezones, epistaxis, gingivorragia, disminución de la producción de saliva y sensación de ojo seco. Todos estos efectos adversos son de fácil manejo con medidas sintomáticas.

Manejo de dosis

La dosis habitual de Sorafenib es de dos comprimidos de 200 mg, dos veces al día. Los comprimidos han de ingerirse enteros, sin partir ni masticar, con ayuda de un vaso de agua y fuera de las comidas o con una comida baja en grasas. Si el paciente tiene previsto tomar una comida rica en grasas, se recomienda la administración de los comprimidos 1 hora o 2 antes o después de la comida.

La presencia de efectos secundarios obliga a establecer unas medidas terapéuticas específicas y a efectuar ajustes de la dosis (fig. 4). Para ver la gradación de los efectos secundarios puede consultarse la página:

Tabla 3 Manejo de las complicaciones de la cirrosis

Complicación	Valorar-descartar	Recomendación
Desarrollo de ascitis o aumento del grado de ascitis preexistente	<ul style="list-style-type: none"> Consumo de antiinflamatorios no esteroideos Consumo de dieta con sal Infección Otro desencadenante de ascitis 	<ul style="list-style-type: none"> Leve: dieta, diuréticos. No modificar sorafenib Moderada: dieta, diuréticos, reducir a 400 mg/d sorafenib y control en 7 días Grave: suspender sorafenib En todos los casos pautas de alarma y contacto si aumenta la ascitis a pesar del tratamiento
Encefalopatía	<ul style="list-style-type: none"> Estreñimiento Consumo de medicación concomitante o productos de homeopatía Melenas 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender sorafenib hasta resolver la encefalopatía Si no hay desencadenante conocido reiniciar sorafenib a mitad de dosis
Hemorragia digestiva	<ul style="list-style-type: none"> Presencia de varices esofágicas o gástricas Gastropatía de la hipertensión portal Lesiones en colon 	<ul style="list-style-type: none"> Suspender sorafenib si se confirma la hemorragia digestiva No modificar dosis si presenta sangrado secundario a hemorroides sin repercusión hemodinámica Iniciar a 400 mg/d si tiene varices esofágicas erradicadas.
Disfunción hepática	<ul style="list-style-type: none"> Minimizar el uso de medicación concomitante Si recibe dicumarínicos, valorar la dosis. La interacción con sorafenib aumenta su nivel plasmático 	<ul style="list-style-type: none"> Si se confirma la disfunción hepática grado III, suspender sorafenib de forma transitoria y valorar en 7 días Grado I–II: control estrecho; si se mantiene estable no modificar la dosis de sorafenib

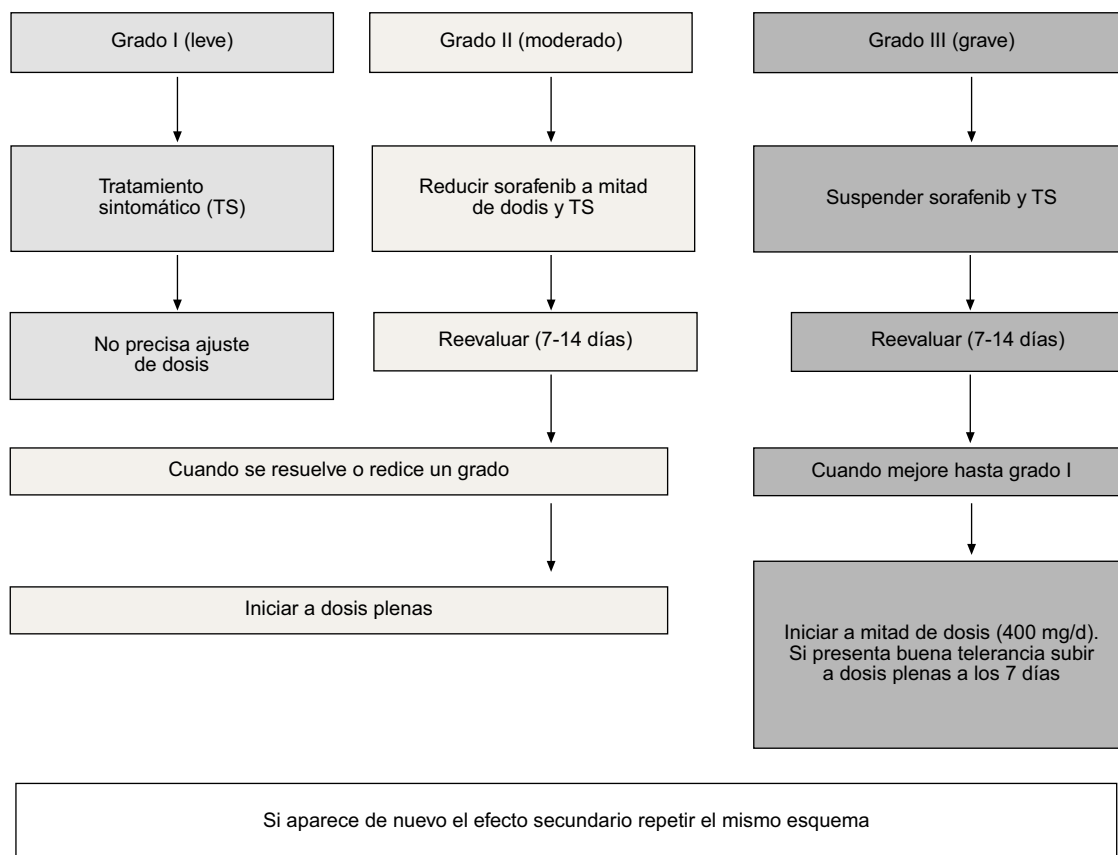


Figura 4 Algoritmo para el ajuste de dosis de Sorafenib según la gravedad de los efectos secundarios.

http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcaev3.pdf.

Cuando son de grado 1 (leves) no es necesario modificar la dosis de 800 mg/d. Ante efectos adversos de grado 2 (moderados) conviene reducir la dosis a 400 mg/d (en una única toma, preferiblemente con la cena). Esta reducción de dosis debe mantenerse durante 7–28 días. Transcurrido este tiempo se reevaluará la sintomatología: si ha desaparecido, se administrará la dosis completa (800 mg/d). Por el contrario, si persiste se interrumpirá el tratamiento, al menos durante 7 días. Según la persistencia/resolución de los síntomas se puede reiniciar con una dosis de 400 mg/d. Si la remisión se mantiene, se intentará aumentar hasta la dosis completa.

Los efectos adversos de grado 3 (graves) obligan a interrumpir temporalmente el tratamiento durante un mínimo de 7 días. Transcurridos los mismos se reevaluará al paciente. Si los síntomas persisten se debe considerar la suspensión del tratamiento. Si por el contrario, hay disminución de los síntomas adversos se reiniciará el tratamiento con 400 mg/d. La resolución de la sintomatología, tras una nueva reevaluación del enfermo a los 7–15 días, permite aumentar el fármaco hasta la dosis completa (800 mg/d)^{28,29}.

Valoración radiológica de la respuesta al Sorafenib

En el seguimiento y valoración de la eficacia del Sorafenib es importante tener en cuenta que la respuesta radiológica definida como medición unidimensional de los cambios del

tamaño tumoral tras el tratamiento, que es la base de los criterios World Health Organization (WHO) y response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) utilizados en oncología, no es útil con las terapias moleculares. Esto se debe a que por su mecanismo de acción citostático y antiangiogénico la falta de respuesta radiológica no implica necesariamente la ausencia de beneficio clínico (y por tanto no es motivo de suspensión del tratamiento).

Los criterios RECIST, diseñados originalmente para evaluar la necrosis celular inducida por quimioterapia citotóxica, solo cuantifican unidimensionalmente los cambios morfológicos o de tamaño de la lesión diana, pero no siempre hay buena correlación entre la extensión de la necrosis y la respuesta objetiva. Para superar esta limitación se recomienda incluir una estimación del «tumor viable», definido como la captación tumoral de contraste en la fase arterial de una técnica radiológica dinámica. Para estandarizar los criterios de respuesta radiológica con terapias moleculares en oncohepatología se han propuesto recientemente los criterios RECIST modificados^{16,30} (tabla 4).

Interacciones farmacológicas

El tratamiento con Sorafenib puede presentar interacciones farmacológicas que deben tenerse en cuenta³¹:

- Interacción con *fármacos anticoagulantes* como warfarina y fenprocumona ya que se pueden ocasionar cambios

en el INR medio³². Esta interacción requiere una monitorización más estrecha de la coagulación.

- Posible interacción con la administración concomitante de *neomicina u otros antibióticos* que causen alteraciones ecológicas importantes de la microflora intestinal, pudiendo originar una disminución de la biodisponibilidad de Sorafenib. En estos casos se debe valorar la necesidad real de su prescripción.
- Posible interacción con *inductores de enzimas metabólicas*: rifampicina, Hierba de San Juan, fenitoína, carbamacepina,

fenobarbital y dexametasona, que pueden incrementar el metabolismo del Sorafenib, y reducir así las concentraciones plasmáticas del fármaco. Valorar la necesidad de prescribirlos así como sus posibles alternativas de sustitución.

- Posible interacción con *sustratos de CYP P2B6 y CYP2C8* como bupropiona, ciclofosfamida, efavirenz, ifosfamida, y metadona o paclitaxel, amodiaquina y repaglinida.
- Posible interacción con la *digoxina y el litio*, aumenta las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos y por ello se requiere una monitorización más estrecha de sus niveles plasmáticos.
- Los *inhibidores de la HMG-CoA reductasa*, como las estatinas, pueden potenciar los efectos citotóxicos del Sorafenib³³, por lo que es necesario valorar la necesidad real de su prescripción.
- Existe muy escasa bibliografía sobre la interacción con *fármacos anti-HIV*, por lo que se recomienda realizar un seguimiento conjunto con el infectólogo.
- La interacción con otros agentes antineoplásicos (gemcitabina, oxaliplatino) no ocasiona modificaciones farmacocinéticas³⁴.
- Ante la falta de evidencia de la interacción con omeprazol, se recomienda indicarlo únicamente si es necesario.

Tabla 4 Criterios RECIST modificados de evaluación de respuesta al tratamiento

Respuesta completa	Ausencia completa de captación de contraste en todas las lesiones diana
Respuesta parcial	Disminución del $\geq 30\%$ en la suma de los diámetros de las lesiones diana viables (aquellas con captación de contraste en fase arterial), tomando como referencia la suma de diámetros en la exploración basal de las lesiones diana
Progresión	Aumento $\geq 20\%$ en la suma de los diámetros de las áreas con actividad tumoral de las lesiones diana tomando como referencia el diámetro menor del área de captación basal previa al tratamiento Cualquier lesión de nueva aparición > 10 mm con patrón radiológico típico de CHC o con crecimiento progresivo en sucesivas exploraciones
Enfermedad estable	Lesión(es) que no cumplen criterios de respuesta parcial ni de progresión

Papel de Enfermería en el tratamiento del CHC avanzado con Sorafenib

El papel de Enfermería en el tratamiento de estos pacientes se enmarca en el ámbito de la consulta específica de CHC y en el Hospital de día, y tiene como objetivos principales: ofrecer apoyo a los pacientes reforzando la información previamente comunicada por el hepatólogo; establecer un

Decisión de tratar al paciente con sorafenib	Preparación del paciente para el tratamiento	Inicio tratamiento	Seguimiento tratamiento
-Indicación en pacientes: <ul style="list-style-type: none"> • CHC avanzado o en estadio no tratable con otros tratamientos. • Función hepática compensada. • Ausencia síntomas severos. • Ausencia enfermedad cardiovascular activa/severa. • Ausencia comorbilidades significativas. -Considerar las posibles contraindicaciones del paciente	-Exploraciones previas al inicio del tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Visita clínica. • Analítica completa. • Prueba de imagen (RM o TC). • ECG -Tratamientos preventivos en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • HTA, Ascitis leve, Hiperqueratosis plantar, Varices. -Remisión a especialista en caso de: <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con factores de riesgo cardiovascular. • Hiporexia, anorexia o desnutrición. • Hiperqueratosis plantar. -Proporcionar información al paciente y su familia -Preparación psicológica del paciente	-Dosificación: <ul style="list-style-type: none"> Dos comprimidos de 200 mg, dos veces al día. (800mg/día) -Forma de administración: <ul style="list-style-type: none"> Oral, ingerir comprimidos enteros, sin partir ni masticar, con ayuda de un vaso de agua y fuera de las comidas o con una comida baja en grasas. -Considerar posibles interacciones con otros fármacos: <ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulantes • Neomicina u otros antibióticos • Inductores de enzimas metabólicas • Sustratos CYP P2B6 y CYP2C8 • Digoxina • Inhibidores HMG-CoA reductasa • Fármacos anti-HIV • Omeprazol. 	-Manejo Efectos Adversos: <ul style="list-style-type: none"> • Toxicidad cutánea (Rash/eritema/Síndrome mano-pie) • Diarrea • Anorexia • Estreñimiento • HTA • Estomatitis • Retraso cicatrización heridas • Alteraciones bioquímicas -Manejo dosis: <ul style="list-style-type: none"> EA Grado 1: No necesaria modificación dosis EA Grado 2: Reducción a 400mg/d Reevaluación síntomas a los 7-28 días: Si desaparición: 800mg/d Si persistencia: Interrupción tto Reevaluación a los 7 días: reinicio dosis 400mg/d hasta dosis completa. EA Grado 3: Interrupción tratamiento Reevaluación síntomas a los 7 días: Si desaparición: 400mg/d Reevaluación 7-15 días: 800mg/d Si persistencia: Suspensión tto -Valoración radiológica -Acciones de educación específica e individualizada

Figura 5 Resumen de recomendaciones para el uso de Sorafenib en pacientes con CHC avanzado.

«nexo de unión» entre los miembros del equipo multidisciplinar dedicado al tratamiento del CHC con el enfermo y su familia; y ofrecer apoyo psicológico al paciente y a su familia (a través de un diagnóstico inicial de la situación de las necesidades del paciente y su familia; mediante desarrollo de intervenciones como charlas, ayuda psicológica, resolución de problemas socio-familiares; etc.). Además es prioritario el papel del Servicio de Enfermería en la educación sanitaria específica sobre los posibles efectos adversos de Sorafenib, y su manejo a lo largo del tratamiento.

Conclusiones

Sorafenib es el tratamiento de elección de los pacientes con CHC avanzado. La selección rigurosa de los pacientes candidatos a ser tratados con Sorafenib, de acuerdo a los criterios descritos en este manuscrito, junto con un adecuado seguimiento del tratamiento e información al paciente y su entorno, permiten maximizar los beneficios y minimizar los efectos secundarios del tratamiento.

Un resumen de las recomendaciones básicas para el manejo del paciente con CHC avanzado con Sorafenib se muestra en la [figura 5](#).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Apéndice 1

Ver [tabla A1](#).

Apéndice 2

Ver [tabla A2](#).

Tabla A2 ECOG Performance Status scale³⁷

Escala de estado funcional de la ECOG	
Grade	ECOG
0	Completamente activo, capaz de hacer todo lo que hacía antes de la enfermedad sin restricciones
1	Restringido en caso de actividad de esfuerzo, pero ambulatorio y capaz de hacer trabajos ligeros o de naturaleza sedentaria como, por ejemplo, el trabajo ligero en casa o en la oficina
2	Ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral. Despierto y activo más del 50% de las horas diurnas
3	Capaz de cuidar de sí mismo de forma limitada, permanece en la cama o en la silla más del 50% de las horas diurnas
4	Completamente incapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente limitado en la cama o en la silla
5	Exitus

Tabla A1 Child-Pugh

La clasificación modificada Child-Pugh de severidad de enfermedad hepática se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dl	< / = 2	2-3	> 3
Albúmina, g/dl	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Tiempo de protrombina			
Segundos sobre el control	1-3	4-6	> 6
INR	< 1,8	1,8-2,3	> 2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4
Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una supervivencia del paciente al año y a los 2 años.			
Grado	Puntos	Sobrevivencia al año (%)	Sobrevivencia a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Clasificación pronóstica de la hepatología^{35,36}.

Bibliografía

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:74–108.
- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma. Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37:429–42.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
- Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009;10:25–34.
- Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, Sastre J, Robles R, Sangro B, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:272–87.
- Simpson D, Keating GM. Sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Drugs*. 2008;68:251–8.
- Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of Sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Med Cancer Ther*. 2008;7:3129–40.
- Zhu AX. Development of Sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2008;112:250–9.
- Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4293–300.
- Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2008;48:1312–27.
- Raoul J, Sherman M, Nadel A, Lentini G, Moscovici M, Voliotis D, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: A subanalysis from the SHARP trial. ASCO 2008, Chicago, IL, USA. Abstract n.º 129.
- Bruix J, Raoul JL, Sherman M, Shan M, Lentini G, Nadel A, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subanalysis of SHARP trial based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage. *J Hepatol*. 2009;50(Supl 1):s28–9.
- Craxi A, Porta C, Sangiovanni A, Seitz J, Moscovici M, Shan M, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients with alcohol-related hepatocellular carcinoma: A sub-analysis from the SHARP trial. ASCO 2008, Chicago, IL, USA. Abstract n.º 15591.
- Bolondi L, Caspary W, Bennouna J, Thomson B, Van Steenberg W, Degos F, et al. Clinical benefit of Sorafenib in hepatitis C patients with hepatocellular carcinoma (HCC): Subgroup analysis of the SHARP trial. ASCO-GI 2008, Orlando, FL, USA. Abstract n.º 129.
- Sherman M, Mazzaferro V, Amadori D, Seitz J, Moscovici M, Shan M, et al. Efficacy and safety of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and vascular invasion or extrahepatic spread: A subanalysis from the SHARP trial. ASCO 2008, Chicago, IL, USA. Abstract n.º 4584.
- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
- Abou-Alfa G, Amadori D, Santoro A, Figer A, De Greve J, Lathia C, et al. Is Sorafenib safe and effective in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis? *J Clin Oncol*. 2008;26(Supl). Abstract 4518.
- Worns MA, Weinmann A, Pflingst K, Schulte-Sasse C, Messow CM, Schulze-Bergkamen H, et al. Safety and efficacy of Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:489–95.
- Reig M, Forner A, Rodríguez de Lope C, Rimola J, Tremosini S, Ayuso C, et al. Aparición de eventos cardiovasculares tras tratamiento a largo plazo con Sorafenib en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (CHC). *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(Supl);33(Supl). Póster 5.
- Varela M, Ibáñez M. Sorafenib. Su papel en el manejo actual del carcinoma hepatocelular. *Revista de la ACAD: Asociación Castellana de Aparato Digestivo*. 2009;25:59–64.
- Reig M, Forner A, Rimola J, Ayuso C, Boix L, Rodríguez-Lope C, et al. Applicability and safety of Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma in the conventional clinical practice. *Hepatology*. 2008;48:963A–4A.
- Lacouture ME, Wu S, Robert C, Atkins MB, Kong HH, Guitart J, et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors Sorafenib and sunitinib. *Oncologist*. 2008;13:1001–11.
- Yang CH, Lin WC, Chuang CK, Chang YC, Pang ST, Lin YC, et al. Hand-foot skin reactions in patients treated with Sorafenib: a clinicopathological study of cutaneous manifestations due to multitargeted kinase inhibitor therapy. *Br J Dermatol*. 2008;158:592–6.
- Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of Sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008;144:886–92.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
- Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist*. 2009;14:70–6.
- Yau T, Chan P, Ng KK, Chok SH, Cheung TT, Fan ST, et al. Phase 2 open-label study of single-agent Sorafenib in treating advanced hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic Asian population: presence of lung metastasis predicts poor response. *Cancer*. 2009;115:428–36.
- Robert C, Mateus C, Spatz A, Wechsler J, Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinase inhibitor Sorafenib. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:299–305.
- Azad NS, Aragon-Ching JB, Dahut WL, Gutiérrez M, Figg WD, Jain L, et al. Hand-foot skin reaction increases with cumulative Sorafenib dose and with combination anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Clin Cancer Res*. 2009;15:1411–6.
- Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010;30:52–60.
- Mross K, Steinbild S, Baas F, Reil M, Buss P, Mersmann S, et al. Drug-drug interaction pharmacokinetic study with the Raf kinase inhibitor (RKI) BAY 43-9006 administered in combination with irinotecan (CPT-11) in patients with solid tumors. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2003;41:618–9.
- Moretti LV, Montalvo RO. Elevated International Normalized Ratio associated with concurrent use of Sorafenib and warfarin. *Am J Health Syst Pharm*. 2009;66:2123–5.
- Bil J, Zapala L, Nowis D, Jakobisiak M, Golab J. Statins potentiate cytostatic/cytotoxic activity of Sorafenib but not sunitinib against tumor cell lines in vitro. *Cancer Lett*. 2010;288:57–67.
- Siu LL, Awada A, Takimoto CH, Piccart M, Schwartz B, Giannaris T, et al. Phase I trial of Sorafenib and gemcitabine in advanced solid tumors with an expanded cohort in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2006;12:144–51.
- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG, editor. *The Liver and Portal Hypertension*. Saunders, Philadelphia; 1964. p. 50–64.
- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60:646–9.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5:649–55.