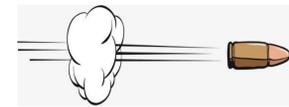




# ¿PLOMO O PLATA? EL PRECIO DEL OXALIPLATINO.



## Toxicidad en largos supervivientes, un reto.

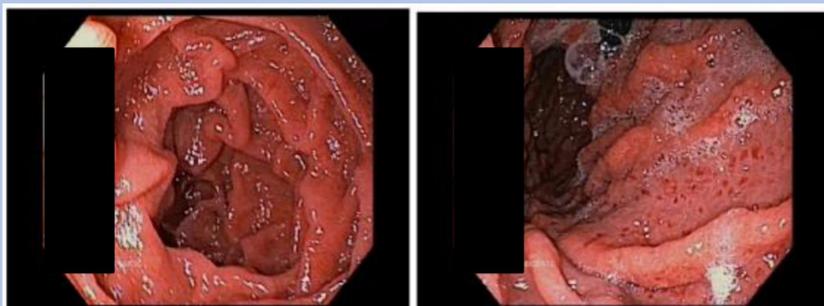
Luis Felipe Sánchez-Cousido, Mariana López Flores, Irene Delgado Sillero, Mariam Rojas Piedra, Carmen Castañón López.  
Complejo Asistencial Universitario de León.

### Introducción

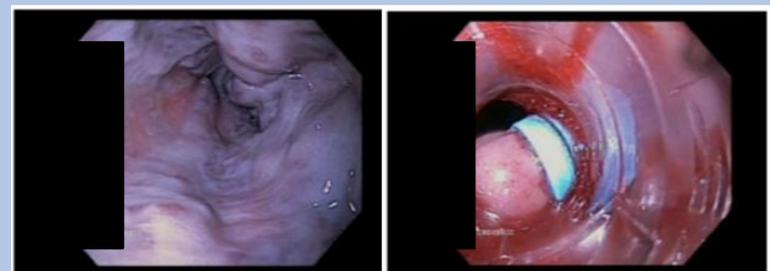
El hígado como detoxificador, juega un papel fundamental en el desarrollo de los fármacos. En el cáncer colorrectal (CCR), el oxaliplatino en adyuvancia ha conseguido una mediana de supervivencia libre de enfermedad a 3 años cercana al 75% y en enfermedad metastásica, una supervivencia global entre 16 y 19 meses. Sus toxicidades principales son neutropenia, trombocitopenia, neuropatía periférica y hepatotoxicidad. Análisis recientes han demostrado toxicidad hepática en casi la mitad de los pacientes, pudiendo aparecer dilatación sinusoidal o hemorragias microscópicas por daño en la barrera endotelial del sinusoides. La afectación sinusoidal puede derivar en hipertensión portal (HTP), desarrollo de circulación colateral, varices esofágicas, insuficiencia hepática y ascitis. La hemorragia por varices esofágicas es una complicación potencialmente mortal. Sin embargo, existe escasa bibliografía sobre las consecuencias del oxaliplatino sobre la HTP.

### Descripción

Varón de 45 años con antecedentes de dislipemia e hiperglucemia, que consultó por rectorragia. La colonoscopia objetivó una masa rectal en tercio medio con biopsia compatible con adenocarcinoma (cT3N1b). Recibió quimiorradioterapia neoadyuvante con capecitabina 800mg/m<sup>2</sup>. Se realizó resección anterior baja (R0). El diagnóstico definitivo fue G1 ypT2ypN2a(5/13)cM0(E IIIB). Completó adyuvancia con 8 ciclos de esquema XELOX (capecitabina 1000mg/m<sup>2</sup> y oxaliplatino 135mg/m<sup>2</sup> Dosis acumulada: 1760mg), sin reducciones y con buena tolerancia, salvo neuropatía G1. Tras un intervalo libre de enfermedad de seis años, el TC describió signos de hepatopatía crónica con esplenomegalia, aparición de varices esofágicas y aumento del calibre de la porta. Posteriormente presentó dos episodios de hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas tratado con somatostatina y ligadura con bandas elásticas. Recibió profilaxis secundaria con betabloqueantes. En el estudio de la hepatopatía se realizó una biopsia hepática con datos de dilatación sinusoidal grado III (grave), sin presencia de fibrosis. El fibroscan mostró una rigidez hepática de 6 KPa (ausencia de fibrosis).



1. Varices esofágicas que ocupan más de un tercio de la circunferencia. Varices esofágicas grandes.



2. Desde tercio medio varices esofágicas grado III/IV alguna en tercio distal con punto rojo. Justo a nivel de cardias sangrado en jet por variz que cesa tras colocar una banda. Ligadura de varices

### Discusión

El oxaliplatino, tanto en adyuvancia como en enfermedad metastásica, impacta de forma significativa en la supervivencia de los pacientes con CCR. Es conocida su toxicidad hepática, produciendo un incremento de radicales libres y una disminución de la glutatión-transferasa que daña las células endoteliales del sinusoides, alterando la pared vascular. El depósito de fibrina obstruye el sinusoides causando congestión hepática y elevación de la presión portal. Además, la fibrosis centrolobulillar y la hiperplasia nodular regenerativa modifican el flujo sanguíneo intrahepático. Estos eventos aumentan el flujo sanguíneo entre el sistema venoso portal y hepático dando lugar a la hipertensión portal que puede ser potencialmente mortal por el shunt porto-cava, con riesgo de encefalopatía hepática o por desarrollo de circulación colateral con varices esofágicas.

En este caso, se trataría de una HTP no cirrótica y por tanto, sin datos de insuficiencia hepática. Las enzimas hepáticas por este motivo no son un buen indicador del daño sinusoidal. En caso de aparición de esplenomegalia, trombopenia o circulación colateral en las pruebas de imagen se recomienda descartar HTP y la realizar una gastroscopia. El fibroscan es un método no invasivo que puede ayudar a descartar fibrosis hepática en presencia de HTP sin la necesidad de realizar una biopsia hepática. El manejo de la HTP no difiere al secundario a cirrosis: gastroscopia para cribado de varices y profilaxis primaria con betabloqueantes si las varices son grandes.

**Este caso ilustra la relevancia de la toxicidad a largo plazo del oxaliplatino, que puede ser grave. Una adecuada valoración del paciente podría diagnosticar la presencia de HTP antes de que se produjeran sus fatídicas consecuencias.**

### Bibliografía

- Lee W. Drug-Induced Hepatotoxicity. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(17):1118-1127. doi: 10.1056/nejm199510263331706
- Slade J, Alattar M, Fogelman D, Overman M, Agarwal A, Maru D et al. Portal Hypertension Associated With Oxaliplatin Administration: Clinical Manifestations of Hepatic Sinusoidal Injury. *Clinical Colorectal Cancer*. 2009;8(4):225-230. doi: 10.3816/cc.2009.n.038
- Takaya H, Kawaratani H, Nakanishi K, Takeyama S, Morioka C, Sawai M et al. Development of Nodular Regenerative Hyperplasia (NRH) with Portal Hypertension Following the Administration of Oxaliplatin for the Recurrence of Colon Cancer. *Internal Medicine*. 2015;54(4):383-387. doi: 10.2169/internalmedicine.54.2461
- Lawal T, Farris A, El-Rayes B, Subramanian R, Kim H. Oxaliplatin-Induced Hepatoportal Sclerosis, Portal Hypertension, and Variceal Bleeding Successfully Treated With Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. *Clinical Colorectal Cancer*. 2012;11(3):224-227. doi: 10.1016/j.clcc.2012.02.002
- Yamaguchi H, Furuichi Y, Kasai Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Sugimoto K et al. A case of severe stenosis of hepatic veins and inferior vena cava with stomal variceal bleeding induced by oxaliplatin-based chemotherapy. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2018;11(2):150-155. doi: 10.1007/s12328-017-0814-4