1130-0108/2004/96/10/733-735
REVISTA ESPAÑOLA DE ENFERMEDADES DIGESTIVAS
Copyright © 2004 ARÁN EDICIONES, S. L.
REV ESP ENFERM DIG (Madrid)
Vol. 96, N.° 10, pp. 733-735, 2004

Cartas al Director

Valor de la determinación preoperatoria de plaquetas respecto a recidiva en enfermos con cáncer colorrectal

Palabras clave: Plaquetas. VEGF. Cáncer colorrectal.

Key words: Platelets. VEGF. Colorectal cancer.

Sr. Director:

A pesar de la aparición de nuevos métodos diagnóstico-terapéuticos, aproximadamente un tercio de los enfermos con cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente con carácter curativo, sin metastatización ganglionar, fallecen debido a recidiva de la enfermedad. La presencia de micrometástasis en estadios precoces permitirá un pronóstico desfavorable (1). El conocimiento de las etapas del proceso metastásico y los factores moleculares que intervienen de forma secuencial, nos mostrará nuevos marcadores pronóstico, independientes de la estadificación anatomopatológica, y aplicar métodos terapéuticos alternativos que de forma aislada o junto al tratamiento adyuvante actual reduzcan el proceso metastásico, prolongando así la calidad de vida y supervivencia del enfermo. Las plaquetas protegerán las células neoplásicas en el torrente sanguíneo del huésped, además transportan y secretan factores de crecimiento, como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (2). El VEGF activará la neoformación de vasos permitiendo el crecimiento tumoral inicial y en órgano diana de las células neoplásicas. En nuestro estudio intentamos conocer el valor pronóstico de la determinación preoperatoria plaquetaria en enfermos con cáncer colorrectal y su relación con el VEGF. Entre 1998 y 2000 realizamos determinación preoperatoria de plaquetas y VEGF en 51 enfermos con cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente en nuestro Servicio con carácter programado e intención curativa. La toma de muestra sanguínea se realizó 24 h antes de la intervención quirúrgica. El recuento plaquetario se realizó mediante análisis conductivimétrico en analizador Coulter STKS. Tras centrifugación el suero se separó y congeló a -70 ºC hasta su procesamiento para la determinación de VEGF que se realizó mediante inmunoensayo secuencial, Quantikine R&D System Inc., Mineapolis, MN. Utilizamos el método de regresión, ANOVA, y la prueba de Spearman para conocer la relación entre plaquetas y estadios anatomopatológicos, y plaquetas y valores de VEGF respectivamente. Para el análisis de supervivencia utilizamos los métodos de Cox y Kaplan-Meier, log-rank. SPSS 10.0, Inc., Chicago, IL. Veintiséis enfermos fueron varones y 25 mujeres con edad media de 68 años. Los enfermos se distribuyeron respecto a la estadificación anatomopatológica, según Astler-Coller, del siguiente modo, estadio A, 2 enfermos; B1, 7; B2, 21; C1, 2; C2, 13; D, 6. El valor medio de VEGF fue 431,6 pg/ml ± 281. La determinación media de plaquetas fue 282961 ± 95537/µl. El tratamiento de seguimiento fue 49 meses, 6-60. Se relacionaron los valores de plaquetas preoperatorios con la recidiva y mortalidad del enfermo, $p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente. Seleccionando valores dicotómicos en relación al valor medio de plaquetas también existió relación significativa con recidiva de la enfermedad, log-rank, $p = 0,01$ (Fig. 1). Además existió relación entre valores de VEGF y recidiva neoplásica, $p = 0,03$. Los valores de plaquetas se relacionaron con los diferentes estadios anatomopatológicos y valores de VEGF, $p = 0,04$ y $p = 0,01$ respectivamente. Existen referencias en la literatura médica que relacionan el valor preoperatorio de plaquetas con un peor pronóstico en enfermos neoplásicos (3). En nuestro estudio encontramos relación entre la determinación preoperatoria de plaquetas y recidiva y mortalidad en el cáncer colorrectal, $p = 0,002$ y $p < 0,001$, respectivamente. También existió relación entre los valores de VEGF y recidiva de la enfermedad, $p = 0,03$. El VEGF es un potente factor angiogénico secretado por células neoplásicas malignas (4). Las plaquetas transportarán y secretarán VEGF. A su vez la activación de células endoteliales por VEGF activará la proliferación plaquetaria (5,6). La correlación de los valores preoperatorios de plaquetas con valores de VEGF, $p = 0,01$, puede explicar, rechazando el azar, el valor pronóstico independiente de la determinación preoperatoria de plaquetas en enfermos con cáncer colorrectal. La no obtención de una correlación más significativa estaría justificado por la producción de VEGF por otras células como las células neoplásicas

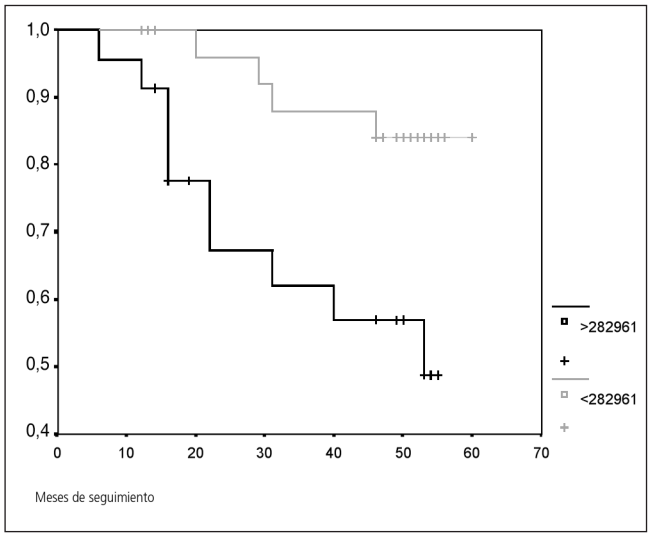

Fig. 1.- *Análisis de supervivencia de Kaplar-Meier en el que utilizamos valores dicotómicos respecto al valor medio de la determinación preoperatoria de plaquetas en relación a recidiva de la enfermedad. Log-rank, p = 0,01.*

colorrectales y el tamaño muestral. Nuestros resultados, a pesar de las limitaciones de la muestra, son esperanzadores en nuestro deseo de obtener marcadores pronóstico independientes que identifiquen aquellos carcinomas colorrectales de peor pronóstico. Además reconsideramos la inclusión en nuestro arsenal terapéutico de antagonistas plaquetarios como los inhibidores del receptor plaquetario Gp IIb/IIIa, que inhiben la degranulación y secreción de VEGF, y por lo tanto pueden inhibir o enlentecer el proceso metastásico en el cáncer colorrectal (2).

D. Padilla, T. Cubo, R. Pardo, J. M. Molina,
J. Martín y J. Hernández

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario. Ciudad Real

Bibliografía

1. Tsavellas G, Patel H, Allen-Mersh TG. Detection and clinical significance of occult tumour cells in colorectal cancer. Br J Surg 2001; 88: 1307-20.
2. Trikha M, Nakada MT. Platelets and cancer: implications for antiangiogenic therapy.Semin Thromb Hemost 2002; 28: 39-44.
3. Echenique Elizondo M. Recuento preoperatorio de plaquetas en el cancer de pancreas. ¿Un factor pronóstico? Rev Esp Enferm Dig 2000; 92: 748-57.
4. Verheul HM, Jorna AS, Hoekman K, Broxterman HJ, Gebbink MFBG, Pinedo HM. Vascular endothelial growth factor-stimulated endothelial cells promote adhesion and activation of platelets. Blood 2000; 96: 4216-21.
5. George ML, Eccles SA, Tutton MG, Abulafi AM, Swift I. Correlation of plasma and serum vascular endothelial growth factor levels with platelet count in colorectal cancer: clinical evidence of platelet scavenging? Clin Cancer Res 2000; 6: 3147-52.
6. Spence GM, Graham ANJ, Mulholland K, McAllister I, Sloan JM, Armstrong MA, et al. Vascular endothelial growth factor levels in serum and plasma following esophageal cancer resection-relationship to platelet count. Int J Biol Markers 2002; 17: 119-24.

Hepatotoxicidad por propafenona

Key words: Propafenone. Hepatotoxicity

Palabras clave: Propafenona. Hepatotoxicidad.

Sr. Director:

La propafenona es un antiarrítmico de la clase IC de elevada eficacia. Se utiliza en las taquicardias supraventriculares y ventriculares. Puede inducir trastornos gastrointestinales (náuseas, sabor amargo, inapetencia, etc.); también se han descrito casos de bloqueos y bradicardias (1). Más raramente colestasis en probable relación con hipersensibilidad individual ya que no parece depender de la dosis y es completamente reversible tras la supresión. Hemos realizado una búsqueda bibliográfica en Medline con los términos *"propafenone"* y *"hepatotoxicity"* encontrando 11 casos recogidos en la literatura y, en principio, ninguno que haya provocado el fallecimiento del paciente. Presentamos el caso de un paciente que desarrollo un cuadro de colestasis hepática tras la administración de este fármaco.

Mujer de 76 años de edad con antecedentes de alergia a aminoglucósidos, hipertensión arterial en control con doxazosina, lisinoprilo/hidroclorotiazida y dipiridamo y episodios repetidos de taquicardia supraventricular que revirtieron con amiodarona; en el último de ellos presentó intolerancia en forma de hipotensión. Dos años más tarde ingresó por episodio brusco de palpitaciones. En la exploración física lo único llamativo era la auscultación cardiaca arrítmica a 130 latidos/minuto. La bioquímica, incluyendo el perfil hepático, fue rigurosamente normal. Hemograma y coagulación normales. El electrocardiograma mostraba fibrilación auricular a 130 latidos/minuto. Con el diagnóstico de crisis fibrilación auricular y dada la mala tolerancia al tratamiento previo con amiodarona se decidió tratamiento con propafenona endovenosa revirtiendo en unas horas a ritmo sinusal. Fue dada de alta con su tratamiento hipotensor más propafenona 150 mg cada 8 horas. Al mes de evolución acudió a consulta externa de cardiología refiriendo astenia y sensación de fatiga, se realizó un nuevo electrocardiograma persistiendo en ritmo sinusal a 78 latidos/minuto; en el análisis bioquímico realizado destacaban una GGT de 1506 U/L, fosfatasa alcalina 1257 U/L, GOT 99 U/L, GPT 208 U/L, bilirrubina total 1,6 mg/dl (0,9 mg/dl de bilirrubina directa). Con estos hallazgos se envió a la paciente a consulta externa de digestivo donde se realizó una ecografía abdominal que descartó la existencia de dilatación de la vía biliar, así como de alteraciones de la ecoestructura hepática. Los marcadores serológicos de hepatitis viral (HbsAg, IgM anti-HBc, IgM anti-VHA, anti-VHC) fueron negativos así como los marcadores de autoinmunidad, metabolismo del hierro, ceruloplasmina, cobre y hormonas tiroideas. Ante la sospecha de una etiología farmacológica por propafenona se suspendió dicho fármaco. A los 20 días de la supresión se encontraba asintomática y la bioquímica demostraba una franca mejoría (GOT 35 U/L, GPT 53 U/L, fosfatasa alcalina 709 U/L, GGT 712 U/L y bilirrubina total 0,6 mg/dl). A los cuatro meses la bioquímica era rigurosamente normal.

Discusión

Para la atribución de la existencia de una reacción hepatotóxica a un determinado medicamento es necesario que cumpla una serie de condiciones relacionadas con el tiempo de aparición, la evolución tras la supresión y la respuesta a la administración, si esta se lleva a cabo. Debe excluirse hepatotoxicidad por etanol, alteraciones hepatobiliares por ecografía, infección por el virus de la hepatitis A, B y C, enfermedades autoinmunes y por depósito de hierro y cobre.

La fecha de inicio de la colestasis intrahepática (menos de cuatro semanas), la ausencia de otras posibles etiologías y la buena evolución hasta la completa resolución de la alteración analítica tras suspender el tratamiento, permiten relacionar el cuadro clínico y bioquímico con la administración de propafenona.

La incidencia recogida de daño hepático es de 0,1-0,2% (2) por lo que no puede recomendarse la monitorización rutinaria de las pruebas de función hepática en todos los pacientes. Sin embargo, cuando las pruebas de función hepática están alteradas al inicio del tratamiento se debiera hacer un control de la función hepática en los meses siguientes al inicio del fármaco (3) y si desarrolla un cuadro de alteración bioquímica hepática pensar en la posibilidad de hepatotoxicidad por propafenona y sustituirla por un antiarrítmico alternativo (4).

A pesar de esta rara complicación la propafenona debe ser incluida dentro de los fármacos capaces de provocar cuadros de hepatitis colestásica.

E. P. Martín, J. L. Cervantes y J. Yangüela

Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro. Logroño, La Rioja

Bibliografía

1. Shen EN. Propafenone: a promising new antiarrhytmic agent. Chest 1990; 98: 434-41.
2. Cocozzella D, Curciarello J, Corallini O, Olivera A, Alburquerque MM, Fraquelli E, et al. Propafenone hepatotoxicity: report of two new cases. Dig Dis Sci 2003; 48 (2): 354-7.
3. La Brocca A. Hepatic toxicity of propafenone: a case description. Ann Ital Med Int 2002; 17 (4): 261-4.
4. Elizalde JI, Bataller R, Bruix J, Rodés J. Hepatotoxicidad por propafenona. Gastroenterol Hepatol 1994; 17: 382-3.