



OTROS

61.º Congreso de la SEFH; los mejores Casos Clínicos (segunda parte)

61 SEFH Congress; Outstanding Clinical Cases (second part)

DOI: 10.7399/fh.10867

Uso de bevacizumab para el tratamiento de la epistaxis en telangiectasia hemorrágica hereditaria: a propósito de un caso

Virginia Merino Marfín, Alejandro Bernalte Sesé, Javier Milara Payá

Servicio de Farmacia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.

Introducción

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) o también conocida como síndrome Rendu-Osler-Weber, es una displasia vascular de carácter autosómico dominante que se caracteriza por presentar una serie de malformaciones arteriovenosas (AMVs) y telangiectasias mucocutáneas.

Los pacientes con HHT suelen presentar un alto grado de epistaxis y sangrado gastrointestinal, dando lugar a la aparición de anemia y en la mayoría de los casos, el requerimiento de tratamiento con hierro y transfusiones sanguíneas.

El mecanismo por el que se produce este desarrollo anormal de las paredes de los vasos sanguíneos no está totalmente definido, se cree que probablemente se deba a una incorrecta señalización en la cascada del factor transformante de crecimiento beta (TGF- β) durante el desarrollo vascular¹.

Muchos genes se han asociado con la aparición de HHT incluyendo Endoglin (ENG) y el gen del receptor de activina tipo kinasa 1 (ALK1)². La importancia reside en que la mayoría de estos genes forman parte de la cascada de TGF- β y VEGF, jugando un papel fundamental en la regulación de la proliferación celular y la angiogénesis.

De hecho, numerosos estudios muestran que las concentraciones de TGF- β y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) están significativamente aumentados en estos pacientes.

El TGF- β estimula la producción de VEGF, cuya implicación es clave en el proceso de desarrollo de la angiogénesis.

Por este motivo, se introduce el uso de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 cuyo mecanismo de acción es el bloqueo de los niveles circulantes de VEGF, como terapia en la epistaxis asociada a HHT.

Nuestro objetivo es describir un caso de una paciente con epistaxis asociada a HHT en el cual el uso de bevacizumab permite reducir la aparición éstas, además de disminuir las telangiectasias y la necesidad de transfusiones sanguíneas con una adecuada tolerancia al tratamiento.

Descripción del caso clínico

Se trata de una mujer de 79 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica crónica, portadora de 4 stent coronarios, que además presenta una insuficiencia tricúspide ligera asociada a hipertensión pulmonar leve-moderada. Diagnosticada de asma bronquial y osteoartritis generalizada.

Es ingresada en mayo de 2012 en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por epistaxis recurrentes (Hb: 8.8 mg/dl), desde este servicio se realiza una interconsulta al servicio de otorrinolaringología (ORL) al comprobar que el sangrado no cesaba. Tras realizar dicha consulta, el médico decide pautar lalumar® (solución isotónica de agua de mar y sal sódica del ácido hialurónico), medumed spray y Mycostatin® (nistatina) y la cita en 2 meses para control.

Tras este tratamiento la paciente persiste con sangrado, acudiendo de manera continua al servicio de urgencias. Las analíticas realizadas en estas consultas evidencian los bajos niveles de hemoglobina, hematocrito y hemafíes de la paciente, requiriendo transfusiones sanguíneas (Fig. 1).

Tras varias consultas, el servicio de ORL decide realizar una embolización de la esfelopalatina derecha e izquierda; pero la paciente continúa con diversos sangrados asociados a episodios de hipotensión. En diferentes ocasiones se realizaron taponamiento con hemostáticos absorbibles de celulosa (Surgicel®) y de colágeno (lyostypt®) sin éxito en el control de la epistaxis a largo plazo.

Ante la imposibilidad de parar los sangrados y ante la amplia historia familiar de sangrado nasal, se remite a la paciente al servicio de neumología en base al juicio clínico de un posible Rendu-Osler atípico. Tras el estudio genético se confirma el diagnóstico.

Desde el servicio de ORL se sigue realizando taponamientos cada 2 meses, y se realizan cauterizaciones de las telangiectasias de la mucosa en el quirófano para evitar el empeoramiento del sangrado. Se remite a la paciente al servicio de hematología para un seguimiento de su hemograma y de la anemia severa que presenta (Fig. 2). Durante este tiempo la paciente presenta una necesidad de transfusiones cada 15 días y su estado físico y cansancio empeoran.



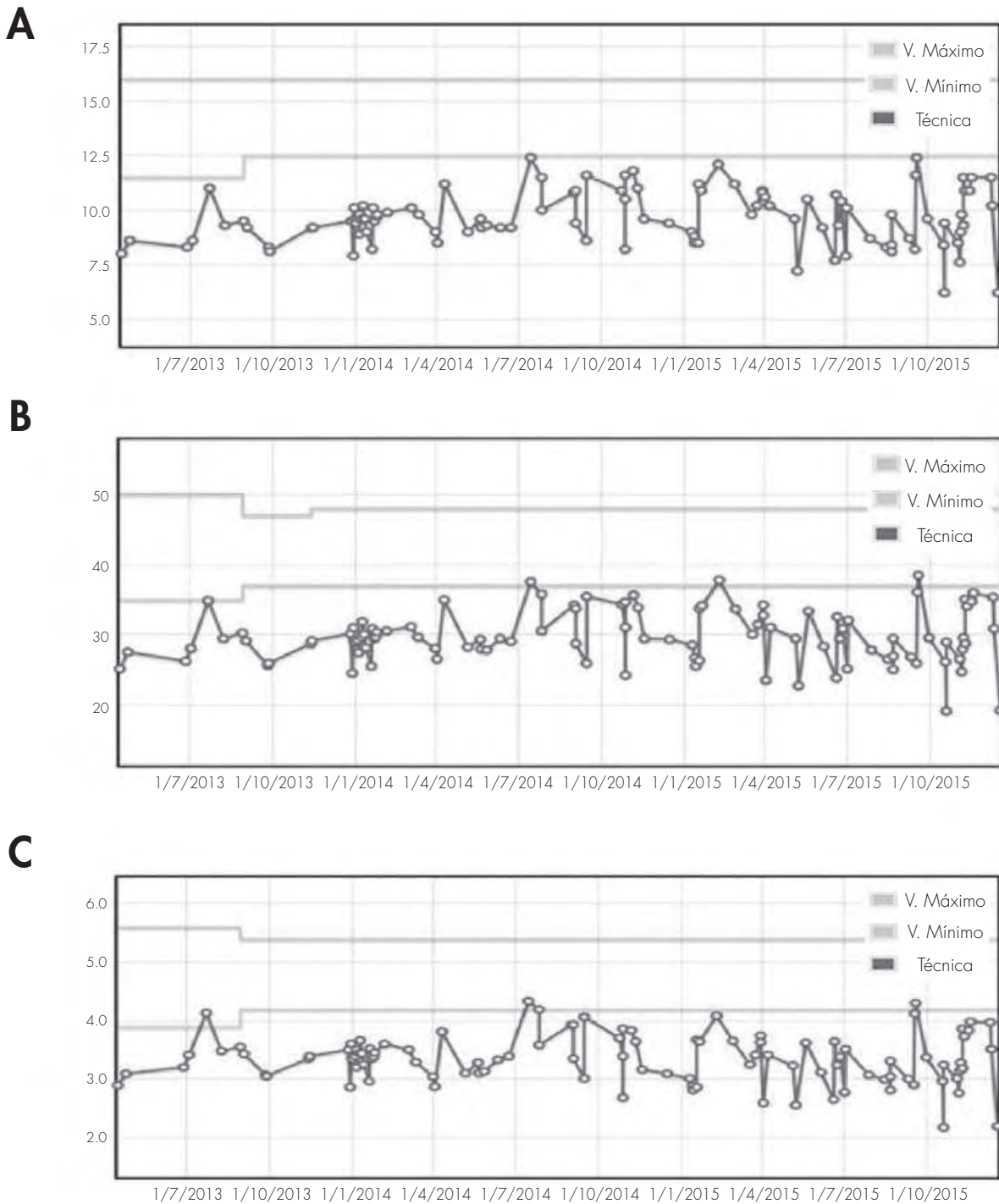


Figura 1. A) Niveles de hemoglobina de la paciente desde el año 2013 hasta 2015. B) Niveles de hematocrito de la paciente desde el año 2013 hasta 2015. C) Niveles de hematíes de la paciente desde 2013 hasta 2015.

El servicio de ORL plantea a la paciente la posibilidad de tratamiento con bevacizumab de forma sistémica, el cual es desestimado por la paciente por miedo a los posibles efectos adversos. Ante esto, deciden consultar con el servicio de farmacia la posibilidad de realizar el tratamiento por vía intranasal mediante de infiltración local o nebulizado con spray nasal.

Aportación farmacéutica

Desde el servicio de farmacia se estudia el caso, se revisa toda la bibliografía relacionada³⁻⁵ y se tramita la solicitud de tratamiento como un

uso off-label. Una vez obtenida la autorización de la dirección del hospital, se evalúa el procedimiento de elaboración, la estabilidad de las preparaciones y el material de acondicionamiento adecuado a la vía de administración elegida: jeringa precargada y aguja 27G con fiador para realizar las infiltraciones y para la nebulización se opta por acoplar el dispositivo MAD TM Nasal a la jeringa precargada de bevacizumab.

Finalmente se decide preparar las infiltraciones de bevacizumab con la misma concentración que el medicamento de partida Avastin® 25 mg/mL, La dosis total administrada de 100 mg, 50 mg por fosa nasal, a su vez repartidos en cuatro inyecciones submucosa de 12,5 mg (0,5 ml) corres-

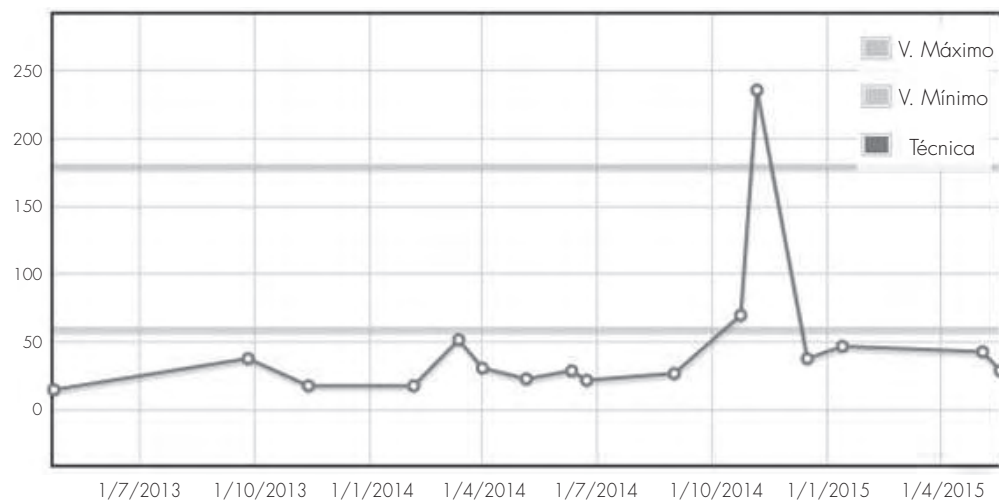


Figura 2. Niveles de hierro desde 2013 hasta actualmente, donde se demuestran los máximos al realizar las transfusiones.

pondientes a cada uno de los puntos de entrada de las arterias principales que irrigan las fosas nasales^{4,5}.

Se desaconsejó el uso de bevacizumab en forma de spray nasal para esta paciente debido a que presenta un alto grado de epistaxis, y por tanto el tiempo de contacto del fármaco con la mucosa sería demasiado corto para que pudiera ejercer el efecto deseado; sin embargo, si sería adecuado como tratamiento de mantenimiento post-inyección^{3,5}.

En las consultas sucesivas tras la infiltración, la paciente refiere haber cesado el sangrado durante los dos meses posteriores, mejorando su calidad de vida. Desde el servicio de ORL evidencian también una disminución en el tamaño de las telangiectasias en la mucosa nasal, concluyendo que si la paciente muestra nuevos sangrados se realizarán las infiltraciones de nuevo viendo el éxito del tratamiento.

Discusión

Aunque el mecanismo de esta patología no está totalmente definido, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal inhibidor de VEGF, es el primer tratamiento cuya diana terapéutica está enfocada a la elevación de VEGF que presentan estos pacientes.

Los diferentes autores demuestran que el grado de epistaxis, medido gracias a la escala ESS (epistaxis severity score), la cual clasifica el grado

de sangrado de 0 (no enfermedad) a 10 (enfermedad severa) midiendo la frecuencia, duración, intensidad, necesidad de tratamiento, presencia de anemia y la necesidad de transfusiones sanguíneas disminuye en estos pacientes desde ESS > 7 a ESS < 4^{4,5}.

La práctica y la experiencia demuestra que los pacientes con ESS < 5 son candidatos al uso de bevacizumab en forma de spray nasal, ya que el sangrado es menor, aumentando el tiempo de contacto del fármaco con la cavidad nasal; pudiéndose repetir cada 2-3 meses. Sin embargo los pacientes con ESS > 5 no muestran beneficios usando esta técnica de administración, por lo que se aconseja el uso de bevacizumab en forma de inyecciones intranasales (dosis de 100 mg), como en nuestro caso. Si después de este tratamiento, el sangrado persiste, los pacientes pueden ser controlados usando el spray nasal. El tratamiento ideal para la mayoría de los autores sería empezar con las inyecciones intranasales y realizar el mantenimiento con dosis repetidas de spray nasal^{4,5}.

Teniendo en cuenta la mejoría del grado de epistaxis de nuestra paciente, se puede concluir que el uso de bevacizumab en forma de inyecciones intranasales podría ser considerada como una opción de tratamiento para aquellos pacientes con HHT que sufren episodios de epistaxis recurrentes que interfieren con su vida cotidiana, sin necesidad de someterse a un tratamiento intravenoso, pudiendo repetir las inyecciones si las epistaxis volvieran a aparecer.

Bibliografía

1. Abdalla SA, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: current views on genetics and mechanisms of disease. *Journal of medical genetics*. 2006;43(2):97-110.
2. Abdalla SA, Pece-Barbara N, Vera S, Tapia E, Paez E, Bernabeu C, et al. Analysis of ALK-1 and endoglin in newborns from families with hereditary hemorrhagic telangiectasia type 2. *Human molecular genetics*. 2000;9(8):1227-37.
3. Dupuis-Girod S, Ambrun A, Decullier E, Samson G, Roux A, Fargeton AE, et al. ELLIPSE Study: a Phase 1 study evaluating the tolerance of bevacizumab nasal spray in the treatment of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *mAbs*. 2014;6(3):794-9.
4. Karnezis TT, Davidson TM. Efficacy of intranasal Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia-associated epistaxis. *The Laryngoscope*. 2011;121(3):636-8.
5. Karnezis TT, Davidson TM. Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia with submucosal and topical bevacizumab therapy. *The Laryngoscope*. 2012;122(3):495-7.