



CARTAS CIENTÍFICAS

Insuficiencia cardiaca refractaria en paciente tratada con bevacizumab

Refractory heart failure in a patient treated with bevacizumab

Sr. Director:

Durante los últimos años hemos asistido a la aparición de un nuevo enfoque en el tratamiento del cáncer, que ha conducido al desarrollo de fármacos con mecanismos de acción específicos¹. Entre ellos tenemos el bevacizumab, que es un anticuerpo monoclonal humanizado contra el factor de crecimiento del endotelio vascular con actividad antiangiogénica. Es utilizado en asociación con otros quimioterápicos para el tratamiento del cáncer metastásico de colon, recto, mama, pulmón no microcítico y riñón y como agente único para el tratamiento del glioblastoma².

A nivel cardiovascular, el uso de este fármaco se ha relacionado fundamentalmente con la aparición de insuficiencia cardiaca (IC) e hipertensión arterial (HTA). La incidencia de IC oscila entre el 1,7-4% en los diferentes ensayos, no está en relación con la dosis empleada y su severidad varía desde pacientes asintomáticos con disminución en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) hasta pacientes sintomáticos que requieren hospitalización. La HTA es uno de los efectos adversos más frecuentes del bevacizumab con una incidencia entre el 16-47% y parece ser dosis-dependiente^{3,4}.

No está del todo claro el mecanismo de la toxicidad cardiovascular causada por bevacizumab. Se sabe que el factor de crecimiento del endotelio vascular es un importante regulador de la producción de óxido nítrico por las células endoteliales, y es probable que la inhibición de dicho factor origine disfunción endotelial. Además también se especula con la existencia de una alteración en la interacción entre plaquetas y células endoteliales, lo cual explicaría otro de los efectos adversos del fármaco como son los eventos tromboembólicos⁵.

Presentamos el caso de una paciente de 58 años sin factores de riesgo cardiovascular conocidos, diagnosticada de un adenocarcinoma de mama hacía 4 años, tratado mediante mastectomía radical izquierda y tratamiento quimioterápico con ciclofosfamida y adriamicina. Con un tiempo hasta la progresión de 36 meses la paciente presenta adenopatías laterocervicales izquierdas y 2 lesiones hepáticas,

iniciándose tratamiento quimioterápico con carboplatino y paclitaxel, obteniéndose en un principio una respuesta completa por técnicas de imagen. Sin embargo, 6 meses después una tomografía por emisión de positrones muestra nuevamente captación laterocervical izquierda, mediastínica y en hilio hepático. En ese momento, la paciente comienza tratamiento con cisplatino, gemcitabina y bevacizumab, este último a una dosis de 10 mg/kg.

Desde el inicio del tratamiento quimioterápico con bevacizumab la paciente presenta cifras elevadas de tensión arterial (150/100 mmHg), instaurándose tratamiento antihipertensivo con bisoprolol y ramipril. Se monitorizó de manera estrecha la tensión arterial y fue necesario añadir al tratamiento inicial furosemida, candesartán e hidroclorotiazida para conseguir un adecuado control tensional (130/80 mmHg). Posteriormente, en una de las revisiones la paciente refiere llevar varios días con disnea de mínimos esfuerzos, junto con cifras tensionales de difícil control (200/100 mmHg) a pesar de estar en tratamiento con 5 fármacos antihipertensivos, precisando ingreso hospitalario. El ecocardiograma mostró una FEVI del 50% junto con derrame pericárdico moderado (la paciente tenía ecocardiograma previo al inicio del tratamiento con bevacizumab con FEVI conservada). Se suspendió el tratamiento con bevacizumab y se instauró tratamiento con nitroglicerina, levosimendán y diuréticos por vía intravenosa, además de IECA y ARAII vía oral con una pobre respuesta, manteniendo diuresis escasas con deterioro progresivo de la función renal y desarrollo de acidosis respiratoria severa, falleciendo finalmente en situación de anasarca.

Se evaluó la imputabilidad de esta reacción adversa al fármaco mediante la aplicación del algoritmo de Karch y Lasagna (tabla 1), obteniéndose una relación de causalidad probable. Sin embargo, es cierto que la última pauta de tratamiento de esta paciente contiene elementos que podrían haber contribuido a su evolución. Así, el uso de cisplatino va acompañado de una sobrehidratación pre y postratamiento, que podría haber tenido un papel en el desarrollo de la IC y su descompensación hemodinámica.

En cuanto al manejo, en el caso de que aparezca IC sintomática se debe suspender el tratamiento con bevacizumab, teniendo especial precaución en pacientes con antecedentes de IC, historia de exposición previa a antraciclinas o radioterapia torácica. En lo que respecta a la HTA, es importante una vigilancia estrecha con monitorización de la tensión arterial, prestando especial atención a los

Tabla 1 Valoración de la relación causal de una reacción adversa con un fármaco (algoritmo de Karch y Lasagna)

Criterio	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Respuesta al fármaco conocida	Sí	Sí	Sí	No
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al introducirlo	Sí	¿?	¿?	¿?

Tabla 2 Grado de hipertensión basado en síntomas y tensión arterial según los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU

Grado	Síntomas y tensión arterial
0	Ninguno
1	Asintomático; transitorio (<24 h); incremento mayor de 20 mmHg de la tensión arterial diastólica o >150/100 mmHg si previamente estaba dentro de límites normales
2	Sintomático; recurrente o persistente (>24 h); incremento mayor de 20 mmHg de la tensión arterial diastólica o >150/100 mmHg si previamente estaba dentro de límites normales
3	Requiere más de un fármaco o más tratamiento intensivo que previamente
4	Crisis hipertensiva

pacientes que reciben dosis altas del quimioterápico, mayores de 75 años y pacientes diagnosticados de carcinoma renal. En el caso de HTA grado 2-3 de acuerdo con los Criterios de Toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de EE. UU. (tabla 2), se mantiene el tratamiento con bevacizumab y se instaura tratamiento antihipertensivo, mientras que en la HTA grado 4 (crisis hipertensivas) debe suspenderse el quimioterápico. No existen recomendaciones sobre qué antihipertensivos son los más adecuados para el manejo de la hipertensión inducida por bevacizumab^{3,6}.

Recientemente, las agencias de medicamentos de EE. UU. y Canadá han decidido suspender la indicación de bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama en cualquier combinación, debido a sus escasos beneficios y alto riesgo. En cambio, la Agencia Europea de Medicamentos mantiene aún la combinación de bevacizumab con paclitaxel y con capecitabina como una opción de tratamiento en este grupo de pacientes.

La cardiotoxicidad constituye uno de los efectos adversos más graves de los fármacos antineoplásicos, que puede llegar a limitar su utilización. Dado que el bevacizumab es un fármaco cada vez más utilizado en determinados tipos de cáncer, hay que estar alerta sobre los potenciales efectos a nivel cardíaco de este fármaco.

Bibliografía

- Dancey JE. Recent advances of molecular targeted agents: opportunities for imaging. *Cancer Biol Ther.* 2003;2:601-9.
- Grau JJ, Caballero M, Tagliapietra A. Nuevos fármacos antineoplásicos antidiana. Indicaciones clínicas en el tratamiento de tumores sólidos. *Med Clin (Barc).* 2011;137:370-6.
- Gressett SM, Shah SR. Intricacies of bevacizumab-induced toxicities and their management. *Ann Pharmacother.* 2009;43:490-501.
- Monsuez JJ, Charniot JC, Vignat N, Artigou JY. Cardiac side-effects of cancer chemotherapy. *Int J Cardiol.* 2010;144:3-15.
- Zambelli A, Della Porta MG, Eleuteri E, De Giulì L, Catalano O, Tondini C, et al. Predicting and preventing cardiotoxicity in the era of breast cancer targeted therapies. Novel molecular tools for clinical issues. *Breast.* 2011;20:176-83.
- Syrigos KN, Karapanagiotou E, Boura P, Manegold C, Harrington K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *BioDrugs.* 2011;25:159-69.

F.J. Garcipérez de Vargas*, J.J. Gómez-Barrado, C. Ortiz, J. Mendoza, P. Sánchez-Calderón y G. Marcos

Servicio de Cardiología, Hospital San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fj.garci@hotmail.com

(F.J. Garcipérez de Vargas).

doi:10.1016/j.medin.2012.01.009

Correlación entre los niveles de TLR2 y TLR4 y la respuesta suprarrenal en pacientes traumáticos

Correlation between TLR2 and TLR4 levels and adrenal gland response in trauma patients

Ante una situación de estrés, el organismo presenta diferentes respuestas adaptativas, siendo característica

la activación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS)^{1,2}. Dicha respuesta se inicia en los núcleos paraventriculares con la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), que a su vez estimula la producción de hormona adrenocorticotropa (ACTH), y finalmente, la producción de cortisol en el córtex de la glándula suprarrenal. Este sistema se encuentra íntimamente relacionado con el sistema inflamatorio¹. La activación de los receptores toll like (TLR) juega un papel importante en el inicio de la respuesta inmune innata³, incluso en pacientes críticos no sépticos⁴.