

## Cartas al Director

### Insuficiencia cardiaca grave por bevacizumab en paciente tratado con antraciclinas

Sr. Director:

Los efectos cardiotóxicos de los antineoplásicos son uno de los efectos adversos más graves de este grupo que pueden llegar a limitar su utilización. Las antraciclinas (doxorubicina, epirrubina y análogos) son los que con mayor frecuencia originan cardiotoxicidad, aunque hay casos descritos con otros antineoplásicos como metotrexato, ciclofosfamida, taxoles y 5-FU<sup>1</sup>. Por otra parte, los regímenes de múltiples combinaciones de quimioterapia, radioterapia y/o la preexistencia de enfermedad cardiovascular son factores de riesgo que predisponen al desarrollo de formas graves de cardiomiopatías.

Bevacizumab surge como un nuevo anticuerpo monoclonal con actividad antiangiogénica que actúa inhibiendo el crecimiento de tumores sólidos por bloqueo de la unión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) en la superficie de las células endoteliales, claves en la angiogénesis. En los ensayos clínicos (EC) ha mostrado, además de resultados eficaces, graves efectos adversos cardiovasculares.

En la actualidad no tiene indicación en cáncer de mama, sin embargo puede ser utilizado en base a los resultados satisfactorios de un EC en fase III combinado con capecitabina<sup>2,3</sup>.

Describimos el caso de una mujer diagnosticada de cáncer de mama, sin antecedentes cardiacos, tratada previamente con antraciclinas, que al recibir 4 ciclos de bevacizumab/capecitabina desarrolló insuficiencia cardiaca grave que motivó su ingreso.

#### Descripción del caso

Mujer de 48 años, sin antecedentes de clínica cardiovascular que acude al servicio de urgencias por episodios de disnea.

**Antecedentes oncológicos:** fue intervenida en octubre de 1996 de neoplasia mama izquierda mediante cirugía conservadora y vaciamiento axilar. El diagnóstico anatomo-patológico mostró carcinoma ductal infiltrante (grado III), con invasión linfática vascular periférica y metástasis en 5 de 13 ganglios axilares aislados (estadío TNM: pT1c N2a M0, estadío III A). Se realizó tratamiento complementario con quimioterapia (Fig. 1).

En abril de 2006 ante la progresión a nivel hepático y en base a los resultados de los EC<sup>2</sup>, se decide tratar con la combinación capecitabina-bevacizumab: capecitabina 2.500 mg/m<sup>2</sup>/día (día 1 a 14) y bevacizumab 15 mg/kg/día (día 1), cada 21 días, por lo que se tramita la adquisición del medicamento por parte del Servicio de Farmacia bajo el epígrafe de "tratamiento de uso compasivo".

La paciente recibió 4 dosis de 870 mg de bevacizumab y la dosis correspondiente de capecitabina sin toxicidad clínica ni alteraciones significativas en los parámetros de laboratorio.

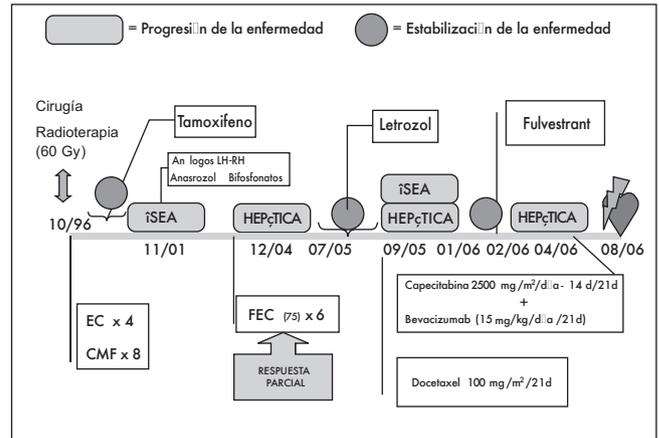


Fig. 1. Esquema de quimioterapia de la paciente (EC: epirrubina 100 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup>; CMF: ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> + metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> + 5-fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup>; FEC (75): epirrubina 75 mg/m<sup>2</sup> + ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> + 5-fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup>).

Posterior a la administración del 4º ciclo presentó deterioro del estado general con disnea de medianos esfuerzos, astenia, edemas en MMII, disminución del volumen de diuresis y deterioro de la función hepática con patrón de colestasis, posponiéndose el tratamiento durante 2 semanas.

Ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar (TEP) se solicita la realización de un TAC urgente. Este mostró derrame pleural bilateral, motivo por el que es derivado al servicio de urgencias donde acudió con ortopnea, sin dolor torácico ni palpitations, edemas en miembros inferiores, TA 95/65 y FC 110. Se realiza un segundo TAC donde se observa derrame pleural bilateral y TEP. El ecocardiograma mostró dilatación biauricular y disfunción severa de la FEVI (25%).

Los parámetros analíticos relevantes al ingreso fueron: Cr 0,7 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 2,7 mEq/l. GAB: pH 7,55, pO<sub>2</sub> 80, pCO<sub>2</sub> 22; Hemograma: Hb 12,1 g/dl, Ht 36%, VCM 109; Estudio de coagulación: I. de Quick 60%, TTPA 29".

Se instaura tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, amins vasopresoras y anticoagulación con heparinas fraccionadas, con lo que el paciente experimenta una lenta mejoría durante la hospitalización, desapareciendo el derrame pleural, los edemas y la disnea. Al alta se indicó tratamiento con diurético y carvedilol.

#### Discusión

Bevacizumab está comercializado en Europa desde 2005 e indicado en primera línea del carcinoma metastásico de colon o recto en combinación con 5-FU/ácido folínico con o sin irinotecan a dosis de 5 mg/kg cada 14 días. Por el contrario la *Food Drugs and*

*Administration* (FDA) amplía sus indicaciones a primera y segunda línea de cáncer colorectal y primera línea de cáncer de pulmón no microcítico asociado a carboplatino y paclitaxel<sup>4</sup>.

Para el tratamiento del cáncer de mama, un estudio en fase II comparó vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup>/semana con vinorelbina-bevacizumab a dosis de 10 mg/kg<sup>5</sup> cada 2 semanas obteniéndose una respuesta objetiva del 31%, con buena tolerancia. Recientemente, se ha ensayado en primera línea a dosis de 10 mg/kg cada 2 semanas, asociado a paclitaxel, aumentando significativamente la supervivencia libre de progresión<sup>6</sup>.

La aplicación del tratamiento a nuestro paciente se basa en los resultados del EC en fase III que Miller y cols.<sup>2</sup> realizaron en pacientes previamente tratados con antraciclina o taxanos comparando capecitabina con bevacizumab (15 mg/kg) cada 3 semanas asociado a capecitabina, obteniendo una mayor tasa de respuesta pero sin modificarse los valores de supervivencia global o libre de progresión.

En cuanto a datos de seguridad, en los diferentes estudios se considera como dosis óptima 10 mg/kg cada 2 semanas al no presentar toxicidad dosis-limitante y ser una toxicidad aceptable (sólo un 5,3% de los pacientes interrumpieron el tratamiento por efectos adversos). A dosis superiores se han observado episodios tromboembólicos, hipertensión y proteinuria y a dosis de 20 mg/kg existe toxicidad dosis-limitante<sup>7</sup>.

En el EC de Miller<sup>3</sup>, la hipertensión, proteinuria y las epistaxis fueron más frecuentes en el grupo de combinación. La hipertensión fue el efecto adverso más frecuente cuyo riesgo se correlacionó con la utilización de bevacizumab, pero no así con la duración de la terapia. Nueve pacientes en el estudio desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva grave, 2 en el grupo de la capecitabina y 7 en el grupo de combinación. El valor medio de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) basal y el número de pacientes con FEVI menor del 50% basales fueron similares en ambos grupos (14,9 capecitabina vs. 12,2% grupo combinación). En 3 de los 7 pacientes tratados con bevacizumab la FEVI basal era menor del 50%.

La cardiotoxicidad por antraciclina, que puede aparecer con dosis acumuladas de 450-500 mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y 950-1.000 mg/m<sup>2</sup> de epirubicina y análogos, puede llegar a limitar el empleo posterior de nuevos fármacos antineoplásicos con toxicidad cardíaca<sup>8</sup>.

En este tipo de pacientes es complicado correlacionar la cardiotoxicidad con la utilización de un solo fármaco, ya que la utilización de terapias combinadas, el empleo de radioterapia, la preexistencia de enfermedades cardiovasculares y la enfermedad maligna de base, contribuye por diferentes mecanismos a la aparición de cardiotoxicidad grave. En nuestro paciente,

aunque la cardiotoxicidad clínica se asoció a la administración del bevacizumab, la exposición previa a radioterapia y el empleo de múltiples tratamientos cardiotoxicos son factores de riesgo acumulativos que condujeron al daño cardíaco que se observó posteriormente a la administración del bevacizumab.

Se evaluó la imputabilidad de esta reacción adversa por el algoritmo de Naranjo y de Karl-Lasagna obteniéndose una relación de causalidad probable que se notificó al Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid.

S. Fraile Gil, F. J. Hidalgo Correas, M. A. Lara Álvarez<sup>1</sup>,  
F. J. Garrote Martínez<sup>2</sup>

*Servicios de Farmacia, <sup>1</sup>Oncología y <sup>2</sup>Medicina Interna.  
Hospital Severo Ochoa. Leganés, Madrid*

## Bibliografía

1. Cajaraville G, Carreras MJ, Massó J, Tamés MJ. Oncología. En: Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. Libro de Farmacia Hospitalaria. Tomo II; 2002. p. 1171-226.
2. Miller KD, Chap LI, Holmes FA, Cobleigh MA, Marcom PK, Fehrenbacher L, et al. Randomized phase III trial of capecitabine compared with bevacizumab plus capecitabine in patients with previously treated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 792-9.
3. Rugo HS. Bevacizumab in the treatment of breast cancer: Rationale and current data. *Oncologist* 2004; 9 (Supl. 1): 43-9.
4. Nacional Cancer Institute. Drug Information. FDA Approval for Bevacizumab. Disponible en URL (Diciembre 2006) <http://www.cancer.gov/cancertopics/druginfo/fda-bevacizumab>.
5. Burnstein HJ, Parker LM, Savoie J, Younger J, Kuter I, Ryan PD, et al. Phase II trial of the anti-VEGF antibody bevacizumab in combination with vinorelbine for refractory advanced breast cancer. Program and abstracts of the 25<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 11-14, 2002; San Antonio, Texas. Abstract 446.
6. Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh MA, Perez EA, et al. First-line bevacizumab and paclitaxel in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomized, phase III trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100) *Eur J Cancer Supl* 2005; 3: 77 (Abstract 275).
7. Cobleigh MA, Langmuir VK, Sledge GW, Miller KD, Haney L, Novotny WF. A phase I/II dose-escalation trial of bevacizumab in previously treated metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30 (5 Supl. 16): 117-24.
8. Wojtacki J, Lewicka-Nowak E, Lesniewski-Kmak K. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Clinical course, risk factors, pathogenesis, detection and prevention. Review of the literature. *Med Sci Monit* 2000; 6: 411-20.