



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
TRABAJO FIN DE GRADO**

**CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR
FÁRMACOS BIOLÓGICOS**

Trastuzumab y bevacizumab

Autores:

Marta Campos Campos

Laura Carrasco Parrón

Tutor: M^a Soledad Fernández Alfonso

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales.....	4
2.2. Aplicación de los MAbs	5
2.3. Reacciones adversas	5
3. OBJETIVOS.....	6
4. MATERIAL Y MÉTODOS	6
5. RESULTADOS	6
5.1. BEVACIZUMAB.....	6
5.1.1. Mecanismo de acción	7
5.1.2. Reacciones adversas	8
5.1.3. Cardiotoxicidad	8
5.1.3.1. Hipertensión arterial.....	8
5.1.3.2. Insuficiencia cardiaca congestiva	9
5.1.3.3. Tromboembolismo	9
5.1.4. Manejo de la cardiotoxicidad	10
5.2. TRASTUZUMAB	11
5.2.1. Mecanismo de acción	12
5.2.2. Reacciones adversas	13
5.2.3. Cardiotoxicidad	13
5.2.4. Mecanismo de cardiotoxicidad.....	15
5.2.5. Manejo de la cardiotoxicidad	17
6. CONCLUSIONES.....	18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19

1. RESUMEN

La terapia biológica consiste en el uso de organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos, o versiones de esas sustancias producidas en el laboratorio para el tratamiento de enfermedades. La terapia biológica incluye tanto la inmunoterapia como la terapia génica y algunas terapias dirigidas. Los anticuerpos monoclonales forman parte de la inmunoterapia y presentan la gran ventaja de poder unirse específicamente a antígenos y ser producidos en cantidades ilimitadas. El uso de los anticuerpos monoclonales se ha incrementado notablemente en los últimos años con fines diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, producen reacciones adversas que podrían implicar la suspensión del tratamiento.

Bevacizumab y trastuzumab son dos anticuerpos monoclonales empleados en la actualidad en el tratamiento de distintos tipos de cáncer. Ambos tienen en común la cardiotoxicidad que producen como reacción adversa. Sin embargo, el mecanismo por el cual la producen es diferente, así como la gravedad de la misma. En el caso de bevacizumab, la cardiotoxicidad es dosis-dependiente y consiste en hipertensión y tromboembolismo arterial, mientras que la cardiotoxicidad de trastuzumab no es dosis-dependiente y consiste en disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. En ambos casos, la cardiotoxicidad es reversible y se deben adoptar medidas tanto profilácticas como terapéuticas.

La cardiotoxicidad es una de las reacciones adversas más preocupantes a la hora de iniciar el tratamiento con estos anticuerpos, pero, sin embargo, con una adecuada monitorización de los pacientes, haciendo hincapié en los factores de riesgo, y un manejo conveniente de la cardiotoxicidad, esta puede resultar menos limitante en el tratamiento antineoplásico y en la calidad de vida de los pacientes.

2. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con la definición que propone el Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute o NCI), la terapia biológica implica el uso de organismos vivos, sustancias procedentes de organismos vivos, o versiones de esas sustancias producidas en el laboratorio para el tratamiento de enfermedades. La terapia biológica incluye la inmunoterapia (vacunas, citoquinas y algunos anticuerpos), la terapia génica y algunas terapias dirigidas (1).

En este trabajo, dentro de la terapia biológica, nos vamos a centrar principalmente en los anticuerpos. La gran ventaja que ofrecen los anticuerpos es su capacidad para reconocer y unirse específicamente a antígenos. Dentro de los anticuerpos nos vamos a encontrar con dos tipos: policlonales y monoclonales. Los anticuerpos policlonales contienen diferentes anticuerpos, desarrollados en la sangre de animales inmunizados, de diferentes tipos de células. Por el contrario, los anticuerpos monoclonales (MAbs, del inglés monoclonal antibodies) son una mezcla de moléculas homogéneas de anticuerpo con afinidad frente a un antígeno específico. El uso de los MAbs se está viendo incrementado en aplicaciones como el diagnóstico y la investigación, como herramientas terapéuticas en cáncer y desórdenes inmunológicos y en farmacia. Las características que hacen que los MAbs tengan esta aplicación clínica incluyen su especificidad de unión y homogeneidad y su habilidad para ser producidos en cantidades ilimitadas.

Los anticuerpos monoclonales se producen fundamentalmente utilizando un hibridoma. La tecnología del hibridoma incluye el aislamiento de células del bazo de ratones inmunizados, que se fusionan con células inmortales de mieloma, para una posterior producción y propagación de anticuerpos monoclonales a partir de células híbridas (2).

2.1. Tipos de anticuerpos monoclonales

- Anticuerpos anti-citoquinas: anticuerpos dirigidos frente a citoquinas como la IL-5 o el TNF- α .
- Anticuerpos que bloquean moléculas de adhesión: como el efalizumab (anti-LFA-1) o el daclizumab (anti-IL-2 receptor).
- Anticuerpos capaces de inactivar ciertas células: como los anti-CD20 (rituximab) (3).

2.2. Aplicación de los MAbs

Los anticuerpos monoclonales se vienen utilizando con las siguientes aplicaciones:

- Herramienta diagnóstica en investigación y laboratorio: para detectar la presencia de una sustancia o antígeno. Dentro de esta aplicación los MAbs se utilizan en la clonación génica, en la identificación de tipos celulares y en la purificación de proteínas.
- Herramienta terapéutica en medicina clínica: tienen aplicaciones diagnósticas, en la identificación de marcadores de la superficie celular, en la detección e identificación de antígenos intracelulares, en la terapia y diagnóstico del cáncer, en enfermedades autoinmunes y en caries dentales (2).

2.3. Reacciones adversas

Los MAbs no se metabolizan como cualquier otro fármaco no biológico y por ello podemos esperar diferentes reacciones adversas a los fármacos convencionales. De tal forma, Pichler *et al.* (2006) publicó una clasificación más apropiada para las reacciones adversas de los anticuerpos monoclonales, diferente a la clasificación típica de reacciones adversas tipo A-E. La clasificación es la siguiente:

- Tipo α : síndrome de liberación de citoquinas.
- Tipo β : hipersensibilidad.
- Tipo γ : tiene características inmunológicas pero que no pueden ser explicadas por un aumento de citoquinas o hipersensibilidad.
- Tipo δ : reactividad cruzada.
- Tipo ϵ : efectos secundarios no inmunológicos (3).

Dentro de las diferentes reacciones adversas que pueden causar los MAbs, una de las más preocupantes que más limita la calidad de vida de los pacientes tratados con estos fármacos es la cardiotoxicidad. Existen dos tipos de cardiotoxicidad inducida por fármacos:

- Tipo I: es la cardiotoxicidad característica de las antraciclinas y se piensa que es irreversible, dosis-dependiente y causada por la formación de radicales libres, estrés oxidativo y desorden miofibrilar.
- Tipo II: se trata de la cardiotoxicidad característica de fármacos como el trastuzumab (MAb), que ha sido descrita como reversible y no dosis-dependiente (4).

3. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es estudiar la cardiotoxicidad inducida por fármacos biológicos, en concreto, la inducida por dos anticuerpos monoclonales ampliamente usados en la actualidad: bevacizumab y trastuzumab. Se pretende elucidar el mecanismo de acción, causas y consecuencias de la cardiotoxicidad inducida por estos fármacos, y conocer si realmente supone una de las principales causas de suspensión e interrupción del tratamiento, así como de la disminución de la calidad de vida de los pacientes.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizará una revisión de la bibliografía publicada actualmente en bases de datos como PubMed con el fin de, poniendo en común la información sacada de un gran número de artículos, publicaciones y ensayos clínicos, alcanzar unas conclusiones claras sobre la cardiotoxicidad inducida por estos anticuerpos monoclonales.

5. RESULTADOS

5.1. BEVACIZUMAB

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología de ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Bevacizumab pertenece al grupo farmacoterapéutico de agentes antineoplásicos e inmunomoduladores y está indicado en el tratamiento de varios tipos de tumores:

- Carcinoma metastásico de colon o recto, en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo (5-FU).
- Cáncer de mama metastásico, en combinación con paclitaxel como tratamiento de primera línea. Está indicado en combinación con capecitabina en aquellos pacientes en los que no se considere apropiado el tratamiento con otras opciones de quimioterapia que incluyan taxanos o antraciclinas.
- Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante salvo los que tengan un tipo histológico con predominio de células escamosas, como primera línea de tratamiento asociado a quimioterapia basada en platino.

- Cáncer de pulmón no microcítico no escamoso avanzado no resecable, metastásico o recidivante con mutaciones activadoras del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en combinación con erlotinib.
- Cáncer de células renales avanzado y/o metastásico, como tratamiento en primera línea en combinación con interferón alfa-2a (5).

5.1.1. Mecanismo de acción

Bevacizumab se une a las isoformas activas del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo así la unión de este a sus receptores Flt.1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales (5). El factor de crecimiento del endotelio vascular es el factor clave relacionado con la angiogénesis, es decir, con el proceso de formación de nuevos vasos o la ramificación de los ya existentes (6). VEGF aumenta la permeabilidad microvascular, induce la división y migración de las células, e inhibe la apoptosis (7). La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza el lecho vascular residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor (5).

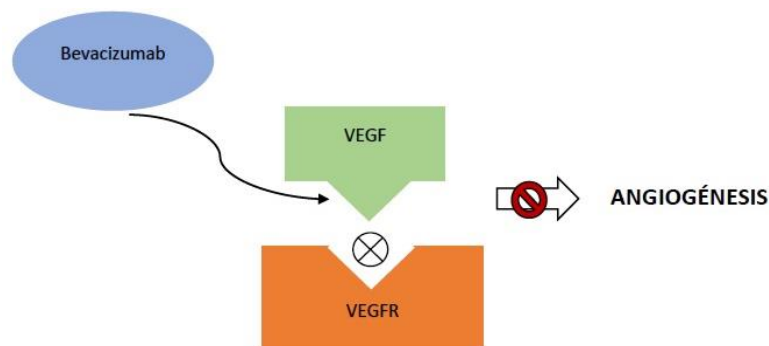


FIGURA 1. MECANISMO DE ACCIÓN DE BEVACIZUMAB.

Existen algunos estudios que relacionan la sobreexpresión del gen Dll4 (delta like canonical Notch ligand 4) específico del endotelio con una reducción del crecimiento tumoral al reducir la proliferación endotelial inducida por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (8).

Los tumores con sobreexpresión endotelial de Dll4 presentan un lecho vascular más maduro que los tumores con baja expresión del gen, cuya vascularización es poco funcional. Durante el tratamiento con bevacizumab, se produce un efecto de normalización del lecho vascular en tumores con bajos niveles de Dll4. Sin embargo, en aquellos tumores con una vascularización madura y funcional, el efecto de bevacizumab es restringido.

Por tanto, aquellos tumores con sobreexpresión del gen Dll4, son candidatos a mostrar resistencia al tratamiento con bevacizumab u otras terapias anti-VEGF. En estos casos, la inhibición de Dll4 puede ser adecuada para el incremento de la supervivencia libre de progresión (PFS) tras el tratamiento con bevacizumab (9).

5.1.2. Reacciones adversas

Según ficha técnica, las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia (>1/10) en pacientes en tratamiento con bevacizumab fueron hipertensión, neutropenia febril, neuropatía sensorial periférica, fatiga o astenia, diarrea y dolor abdominal, anorexia, artralgia, proteinuria e insuficiencia ovárica. Entre las reacciones adversas más graves observadas se encuentran las perforaciones gastrointestinales, hemorragia, incluyendo hemorragia pulmonar/hemoptisis y tromboembolismo arterial (5).

5.1.3. Cardiotoxicidad

En cuanto a la cardiotoxicidad inducida por bevacizumab, ha sido observada en varios ensayos clínicos. Los tres efectos adversos más comunes relacionados con la cardiotoxicidad y la toxicidad cardiovascular son hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva y tromboembolismo (10).

5.1.3.1. Hipertensión arterial

Bevacizumab, igual que otras terapias anti-VEGF, ha sido asociado, en monoterapia o en combinación, con el desarrollo de hipertensión arterial severa pero muy pocas veces se ha asociado a crisis hipertensivas de emergencia.

En ensayos clínicos realizados, la incidencia de hipertensión inducida por bevacizumab se ha datado entre 4% y 35%, tratándose de hipertensión de grado 3 en un 11-18% de los pacientes. Aproximadamente en un 2% de los pacientes, ha sido necesario suspender el tratamiento con bevacizumab debido a la gravedad de la hipertensión.

El intervalo medio de desarrollo de hipertensión durante el tratamiento con bevacizumab es entre 4.5 y 6 meses. Sin embargo, el desarrollo de hipertensión durante el tratamiento con bevacizumab se considera un factor de pronóstico favorable puesto que el hecho de desarrollar hipertensión denota la presencia de polimorfismos de VEGF con los que bevacizumab tiene más afinidad y la respuesta al tratamiento será más favorable e incrementará la supervivencia.

El mecanismo por el cual bevacizumab produce hipertensión no está del todo claro, pero existen diferentes teorías. La primera de ellas, hace referencia a que bevacizumab inhibe a la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) y, por tanto, bloquea la producción de óxido nítrico a nivel endotelial, lo cual produce vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular periférica. Otra de estas teorías defiende que el mismo bloqueo en la producción de óxido nítrico endotelial, actúa a nivel de la arteriola glomerular disminuyendo la excreción renal de sodio, lo que, en última instancia, también elevaría la presión arterial.

Una última teoría y también la más aceptada, propone que la elevación de la presión arterial sistémica se debe a la disminución de la densidad de la microvascularización no solo a nivel tumoral, sino a nivel sistémico, fenómeno conocido como rarefacción y que da lugar a hipertensión arterial secundaria (7).

5.1.3.2. Insuficiencia cardiaca congestiva

La insuficiencia cardiaca congestiva es un evento adverso raro en el caso de la terapia con bevacizumab. La insuficiencia cardiaca inducida por bevacizumab está estrechamente relacionada con la hipertensión no controlada y la remodelación cardiaca. La señalización de VEGF en los cardiomiocitos es un importante mediador, no solo en angiogénesis, sino también en las respuestas compensatorias a la sobrecarga de presión y la lesión (7). Este efecto adverso se reportó en 1,7-3% de los pacientes, aunque esta incidencia es mayor en aquellos pacientes en tratamiento previo con antraciclinas o con cardiomiopatía (6).

5.1.3.3. Tromboembolismo

La inhibición de VEGF con bevacizumab favorece la disfunción de las células endoteliales y su apoptosis, lo que hace disminuir el potencial regenerativo endotelial. La activación y agregación plaquetarias debidas a la exposición del colágeno subendotelial y la consiguiente activación del factor tisular, son factores claves en la cascada protrombótica. Además, la reducción de óxido nítrico y la prostaciclina promueven la vasoconstricción y la trombosis (11).

Un metaanálisis (Scappaticci et al., 2005) con 5 ensayos clínicos aleatorizados, demostró que el tratamiento combinado de bevacizumab con otra quimioterapia aumenta el riesgo de sufrir tromboembolismo arterial comparado con la quimioterapia sola (HR=2.0, 95% CI=1,05-3,75; p=0,031). El desarrollo de tromboembolismo arterial fue asociado con haber sufrido un evento tromboembólico previo (p<0.001) o tener más de 65 años de edad (p=0,01) (12).

Otro de los efectos adversos que en algunos estudios se ha relacionado con la terapia con bevacizumab es el tromboembolismo venoso. El tromboembolismo venoso (TEV), incluidas la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, es una de las causas más comunes de muerte prematura y morbilidad. Hasta el momento, se habían relacionado múltiples terapias oncológicas con el incremento del riesgo de padecer tromboembolismo venoso y embolia pulmonar, entre ellos bevacizumab.

Una revisión sistemática (Liu et al., 2017) trató de evaluar la asociación entre la embolia pulmonar grave y el tratamiento con bevacizumab analizando los resultados de tres meta-análisis. Puesto que los resultados de dichos meta-análisis no fueron concluyentes o no diferenciaban entre tromboembolismo venoso y arterial, se llevó a cabo un estudio prospectivo realizando búsquedas, en diferentes bases de datos, de ensayos controlados aleatorizados desde enero de 1960 hasta septiembre de 2016 que compararan dos cohortes, una de ellas compuesta por pacientes en tratamiento con bevacizumab y la otra formada por pacientes en tratamiento con terapia oncológica, excluido bevacizumab. Tras establecer los criterios de inclusión, se analizaron 8 artículos y 15 ensayos y se incluyeron 16.458 pacientes.

En cuanto a la incidencia y riesgo de padecer embolia pulmonar, 154 pacientes de los 8.666 pertenecientes al grupo tratado con bevacizumab sufrieron embolia pulmonar grave mientras que, en el grupo control, sufrieron embolia pulmonar 141 de los 7.792 pacientes. Por tanto, la incidencia de embolia pulmonar en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab fue de 1,76% (95% CI=1,25%-2,27%) y de 1,74% (95% CI=1,28%-2,20%) en los pacientes que no recibieron bevacizumab. El análisis de los 23 ensayos mostró que no existe asociación entre el tratamiento con bevacizumab y el aumento de riesgo de padecer embolia pulmonar (RR=1; 95% IC=0,80-1,25; p=0,98) (13).

5.1.4. Manejo de la cardiotoxicidad

La hipertensión producida por bevacizumab es dependiente de la dosis, por lo que revierte al suspender el tratamiento con bevacizumab. En muchos casos, se emplean las dosis indicadas hasta que se produce una elevación de la presión arterial. En otros, se lleva a cabo una monitorización de la toxicidad más rigurosa y se instaura terapia profiláctica para la hipertensión. La incidencia de hipertensión asociada a bevacizumab depende de la dosis, pero también de otros factores como la edad del paciente o las comorbilidades, que pueden influir en la elección del tratamiento antihipertensivo a utilizar. La hipertensión generalmente responde a los antihipertensivos orales como inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina (ECA) y bloqueantes de los canales de calcio. La hipertensión inducida por bevacizumab no requiere una reducción de la dosis de bevacizumab puesto que reducir la carga tumoral es lo prioritario. Debido a que la hipertensión es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal en fase terminal, se debe llevar a cabo un estrecho seguimiento de su evolución para prevenir la aparición de eventos cardiovasculares durante el tratamiento con bevacizumab (14).

5.2. TRASTUZUMAB

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido mediante ingeniería genética en una línea celular de ovario de hámster chino (15). Según ficha técnica, trastuzumab está indicado en:

- **Cáncer de mama metastásico:** indicado en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. En monoterapia en el caso de pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos en los que se incluyese al menos una antraciclina y un taxano. En combinación con paclitaxel en aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia y en los que no estén indicadas las antraciclinas. En combinación con docetaxel en pacientes que no hayan recibido quimioterapia. En combinación con un inhibidor de la aromatasa en pacientes posmenopáusicas con CMM y RH+, que no hayan sido tratadas con trastuzumab.
- **En cáncer de mama precoz en pacientes adultos HER2+:** después de cirugía, quimioterapia y radioterapia y después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel. En combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino. En combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con trastuzumab para enfermedad localmente avanzada.
- **Cáncer gástrico metastásico:** en combinación con capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino, en pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, HER2+, que no hayan recibido un tratamiento previo para metástasis (16).

5.2.1. Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción recae en su unión al receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). La familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico humano comprende HER1, HER2, HER3 y HER4, y suponen un papel crítico en el crecimiento celular, estando sobreexpresados en numerosos cánceres, incluido el cáncer de mama. HER2 se expresa de manera normal en la superficie de las células epiteliales y es necesario para el normal funcionamiento y desarrollo de muchos tejidos (mama, ovario, páncreas, hígado y SNC). Sin embargo, se ha visto en células cancerígenas una elevación extrema de HER2, llegando hasta dos millones de receptores por célula. La sobreexpresión de HER2 es crucial, ya que su activación estimula numerosas vías requeridas para la proliferación anormal de células cancerígenas.

HER2 se activa por la formación de homodímeros o heterodímeros con otras proteínas EGFR. Esta dimerización resulta en una autofosforilación o transfosforilación de residuos de tirosina específicos de dominios intracelulares en EGFR, lo que conlleva la activación de la vía Ras/Raf/MAPK, de la vía PI3-k/Akt y de la vía PLCg/PKC.

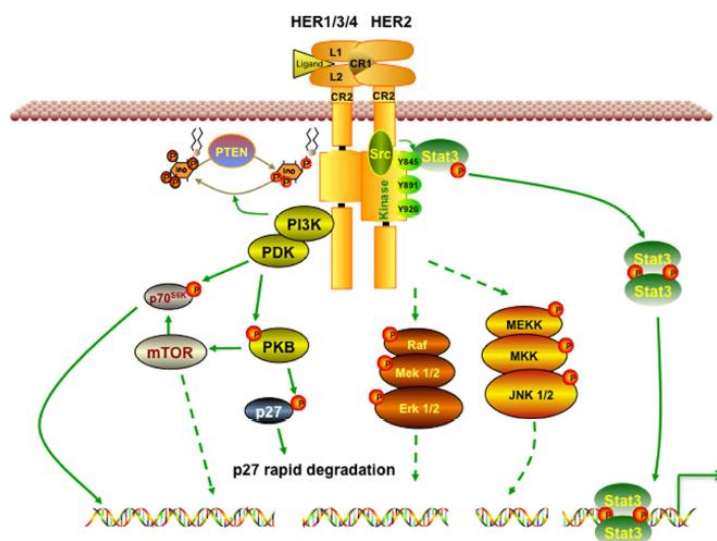


FIGURA 2. VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE HER2. (THUYVU AND FRANCOIS X. CLARET. 2012)

El mecanismo por el cual trastuzumab provoca la degradación de HER2 recae en su capacidad para activar la proteína c-Cbl. La unión de trastuzumab a HER2 provoca la unión de c-Cbl a su sitio de unión en la posición de la Tyr1112, ubiquitinando HER2 y dando lugar a su degradación. El efecto más conocido de trastuzumab es la inhibición de las vías MAPK y PI3k/Akt, que conlleva la supresión del crecimiento celular y la proliferación. Al interferir con

la dimerización de HER2, inhibe su activación, impidiendo la fosforilación de Akt. Ciertos grupos han indicado que trastuzumab, uniéndose a HER2, puede bloquear la señalización de la tirosina kinasa Scr, incrementando los niveles de PTEN y su actividad. Esto también resulta en la supresión de la vía PI3k/Akt y la reducción del crecimiento y supervivencia celular. Por lo tanto, trastuzumab ha demostrado que al unirse al dominio extracelular de HER2 es capaz de suprimir el crecimiento, proliferación y supervivencia de las células cancerígenas tanto de manera directa como indirecta (17).

5.2.2. Reacciones adversas

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes del trastuzumab resaltamos las infecciones, neutropenia, anemia, anorexia, insomnio, temblor, vértigo, cefalea, conjuntivitis, disminución o aumento de la presión sanguínea, palpitaciones, disminución de la fracción de eyección, sofocos, disnea, tos, diarrea o estreñimiento, vómitos, náuseas, eritema, alopecia, artralgia y mialgia, síntomas gripales y alteraciones en el lugar de la administración.

5.2.3. Cardiotoxicidad

La cardiotoxicidad debida al trastuzumab ha sido descrita tanto en su administración en monoterapia como en su administración con antraciclinas o ciclofosfamida, con un riesgo de cardiotoxicidad de un 4% y un 27% respectivamente. La mayoría de los pacientes que sufren esta cardiotoxicidad, responden al tratamiento estándar o a la suspensión del tratamiento, y no hay evidencia de que la cardiotoxicidad sea dosis-dependiente, a diferencia del caso de las antraciclinas (18). La realización de biopsias ha revelado dos tipos de cardiotoxicidad inducida por quimioterápicos. La denominada cardiotoxicidad tipo I es la característica de las antraciclinas, que cursa con daño en los miocitos, insuficiencia clínica cardíaca y mínima o no mejora de la función ventricular al cesar el tratamiento. La denominada tipo II se caracteriza por una contractilidad reducida junto con una pequeña necrosis de los miocitos y una mejora sustancial de la función ventricular al interrumpir el tratamiento (11).

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es el efecto más común inducido por el tratamiento con trastuzumab. Debido a este riesgo, los pacientes tratados con este anticuerpo monoclonal son monitorizados regularmente durante el tratamiento, mediante exámenes físicos y la medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La mayoría de los

pacientes mejoran con un tratamiento adecuado e incluso algunos son capaces de continuar con el tratamiento con trastuzumab (18).

En el meta-análisis publicado por Jawa et al, que supone una revisión sistemática de 17 estudios relacionados con la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab, se indican una serie de factores de riesgo estadísticamente significativos en cuanto a la aparición de cardiotoxicidad inducida por trastuzumab. Entre estos factores de riesgo destacan la hipertensión (OR: 1.61), diabetes (1.62), tratamiento previo con antraciclinas (OR: 2.14), historia familiar de enfermedad cardíaca y edad (19). En el ensayo realizado por Litvak et al. se propone la diversidad racial como otro factor de riesgo de cardiotoxicidad. En este ensayo se observa cómo las mujeres de raza negra tratadas con trastuzumab son más propensas a sufrir efectos cardíacos que las mujeres de raza blanca (24% frente a un 7% durante un año de tratamiento) (20).

Las biopsias realizadas a pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo inducida por trastuzumab no muestran evidencia de daño en los miocitos, lo que sugiere que la cardiotoxicidad de trastuzumab recae en la depleción de la adenosina trifosfato, dañando la función mitocondrial, pero sin daño permanente de la estructura miofibrilar. De forma alternativa, la cardiotoxicidad asociada con el bloqueo del receptor HER2 parece concluir en una respuesta reducida al estrés. La señal de transducción mediante la vía del factor de crecimiento epidérmico es fundamental en la regulación de la respuesta hipertrófica a los miocitos y la respuesta frente a diferentes estímulos, incluida la protección frente a toxinas cardíacas (11).

En el ensayo clínico aleatorizado realizado por Slamon et al. se trató a 469 pacientes diagnosticadas con cáncer de mama metastásico HER2+. 234 pacientes recibieron quimioterapia estándar y las 235 restantes recibieron quimioterapia estándar y trastuzumab. En el grupo de pacientes que recibieron antraciclinas junto con trastuzumab, un 27% cursó con disfunción cardíaca, frente al 13% de pacientes en el grupo que recibió trastuzumab junto con paclitaxel. El tratamiento con trastuzumab tuvo que ser suspendido en 18 de las 235 pacientes (8%), sin embargo, la continuación del tratamiento con trastuzumab no causó un mayor deterioro cardíaco en la mayoría de los pacientes, y en el 75% la función cardíaca mejoró con un tratamiento clínico estándar (21).

La pauta base de tratamiento con trastuzumab como terapia adyuvante antineoplásica está estipulada en una duración de 12 meses. Sin embargo, en el estudio Persephone se analizan los efectos cardíacos sufridos en mujeres con cáncer de mama tratadas con terapia adyuvante con

trastuzumab durante 6 y 12 meses. Se observó una mayor disfunción cardíaca en las pacientes tratadas durante 12 meses frente a las tratadas durante 6 meses (13% vs 10%) y el doble de pacientes tuvo que interrumpir el tratamiento con trastuzumab en las pacientes tratadas durante 12 meses frente a las tratadas durante 6 meses (8% vs 4%, $P < 0,0001$). El estudio propone, que si la progresión libre de enfermedad no es menor en las pacientes tratadas durante 6 meses que en las pacientes tratadas durante 12 meses, se podría pautar la duración de 6 meses como tratamiento base adyuvante, debido a su beneficio por el menor número de efectos cardíacos (22).

El meta-análisis realizado por Bria et al., que comprende los estudios NSABP B31, NCCTG, N9831, HERA, BCIRG 006 y FinHER, sugiere que el riesgo de sufrir insuficiencia cardíaca grado III-IV, en la escala sugerida por la New York Heart Association (NYHA), en pacientes en tratamiento con trastuzumab (1.61%) es similar al beneficio en la supervivencia total (1.96%) (23).

5.2.4. Mecanismo de cardiotoxicidad

Los receptores de crecimiento epidérmico humanos son receptores tirosina-kinasa que se expresan en 4 isoformas: HER1, HER2, HER3 y HER4. HER2 regula el crecimiento, reparación y regeneración del tejido mamario, pero una sobreexpresión de este receptor debido a polimorfismos en el oncogen del receptor tirosina-kinasa erb-b2 puede llevar a un crecimiento celular no controlado. En condiciones normales, una proteína denominada neuregulina se libera por el endotelio microvascular coronario y el endocardio. Esta proteína se une a HER4, que se dimeriza con HER2 e incrementa diversas vías de supervivencia del miocardio. La principal función de estas vías es inhibir la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mantener la integridad celular disminuyendo la apoptosis. Además, la neuregulina incrementa la síntesis de la eNOS, enzima que libera NO reduciendo el estrés oxidativo. El trastuzumab, al bloquear la dimerización, inhibe las acciones cardioprotectoras de la neuregulina.

En esta situación de estrés en el miocardio, la angiotensina II, la trombina, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y el factor de crecimiento tumoral α están regulados positivamente y estimulan a las células del músculo liso vascular incrementando la formación de ROS. La angiotensina II es un potente vasoconstrictor que a la vez inhibe la actividad de la neuregulina a nivel microvascular e incrementa los niveles de la NADPH oxidasa. Se sabe que el NADPH es un gran generador de ROS en el endotelio. Por esto, parece que todos estos

mecanismos conllevan a un círculo vicioso de formación de ROS que resulta en un daño en el endotelio causando disfunción endotelial.

Como se ha indicado anteriormente, el tratamiento con trastuzumab no supone alteraciones morfológicas en los cardiomiocitos y la función miocárdica mejora al cesar el tratamiento. A pesar de que la apoptosis de los cardiomiocitos debida al trastuzumab puede dar lugar a la insuficiencia cardiaca, en la mayoría de la población, la disfunción endotelial es una de las principales causas de insuficiencia cardiaca.

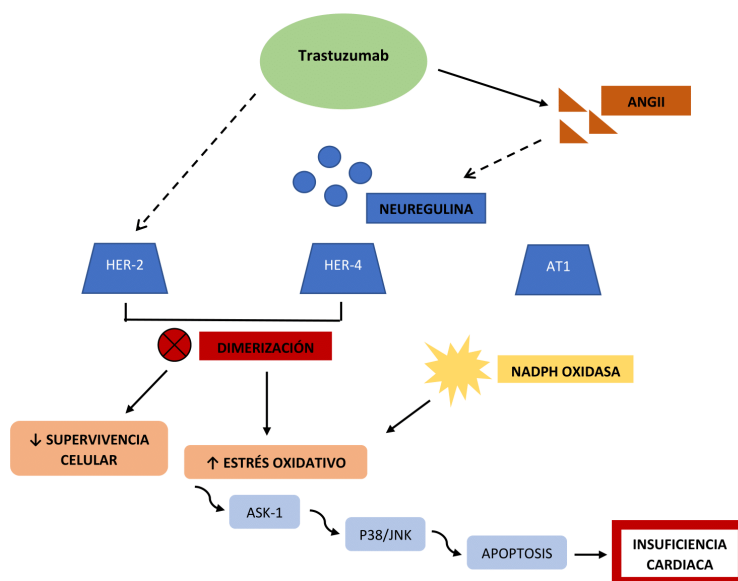


FIGURA 3. CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR TRASTUZUMAB: VÍA HER2/NEUREGULINA.

El mecanismo central en el desarrollo de la insuficiencia cardiaca incluye la disminución de las concentraciones de L-arginina y tetrahidrobiopterina (BH4), sustratos esenciales para la síntesis de NO. La ausencia del cofactor BH4 puede aumentar la producción de ROS y la conversión de L-arginina a NO por la enzima eNOS requiere la presencia de este cofactor. La ausencia de estos dos sustratos supone que la eNOS produzca moléculas de superóxido en lugar de NO.

El sistema renina-angiotensina también juega un papel importante en la regulación del NO. En pacientes con insuficiencia cardiaca que presentan una disminución de la función vascular de grandes arterias, inhibidores de la ECA mejoran la vasodilatación como resultado de incrementar la biodisponibilidad del NO. Igualmente, la función endotelial mejora tras la administración de antagonistas del receptor de angiotensina II junto con inhibidores de la ECA. En pacientes con cáncer de mama tratadas con trastuzumab, la administración concomitante de

inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de angiotensina II y β -bloqueantes mejora la FEVI durante el tratamiento. Sabiendo que el trastuzumab puede reducir la producción de NO e incrementar la producción de angiotensina II al inhibir la acción de la neuregulina, es posible que la insuficiencia cardiaca producida por este fármaco biológico pueda estar mediada en parte por la disfunción endotelial de la vascularización coronaria (24).

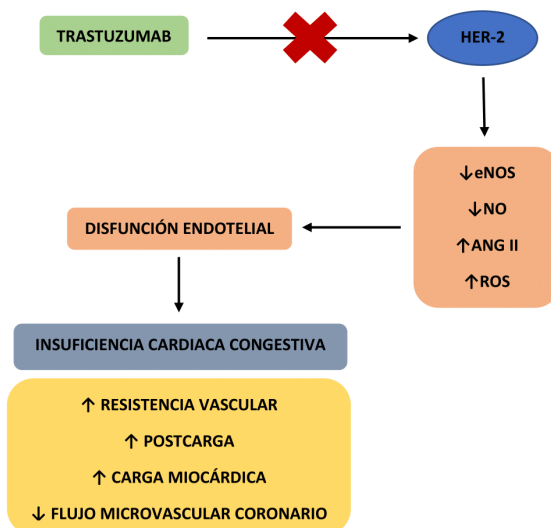


FIGURA 4. CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR TRASTUZUMAB: DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL A INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA.

5.2.5. Manejo de la cardiotoxicidad

A pesar de que se han publicado algunas recomendaciones en el manejo de la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab, no existen guías formales para la prevención y el tratamiento de la cardiotoxicidad inducida por la terapia antineoplásica. Actualmente, la Sociedad Europea de Oncología Clínica recomienda para el manejo de la disfunción cardiaca y el alto riesgo cardiovascular que:

- Pacientes con una FEVI menor del 40% con una disfunción sintomática del ventrículo izquierdo deberían ser tratados con una terapia estándar para la insuficiencia cardiaca, incluyendo un inhibidor de la ECA, como puede ser el enalapril, combinado con un beta-bloqueante como el carvedilol. Para prevenir el mayor declive de la FEVI o el empeoramiento de los síntomas de la insuficiencia cardiaca, debería considerarse el uso de un inhibidor de la ECA si la FEVI está entre el 40-50%.
- Pacientes con una disfunción asintomática del ventrículo izquierdo pero con una FEVI menor del 40% debería ser tratados con un inhibidor de la ECA. Se considera que se

podría añadir también un beta-bloqueante en pacientes que hayan sufrido un infarto de miocardio previo (25).

En el estudio aleatorizado doble ciego y controlado con placebo MANTICORE 101 – Breast participaron 94 pacientes, que fueron asignados aleatorizadamente a recibir tratamiento con perindopril, bisoprolol o placebo durante la terapia con trastuzumab. En este estudio, se concluyó que una profilaxis tanto con el inhibidor de la ECA como con el beta-bloqueante atenuaba el declive en la FEVI mediado por trastuzumab, pero no prevenía la remodelación del ventrículo izquierdo. Sin embargo, demostraron una mejora en la eficiencia miocárdica en pacientes con insuficiencia cardiaca que fueron tratados con un beta-bloqueante, posiblemente mediante la producción de efectos favorables en el metabolismo cardiaco (26).

6. CONCLUSIONES

La cardiotoxicidad es una de las reacciones adversas más preocupantes al iniciar el tratamiento inmunoterápico con bevacizumab y trastuzumab pero, ¿realmente es tan limitante como para descartar o suspender el tratamiento antineoplásico?

Está demostrado que ambos anticuerpos producen este tipo de reacción adversa pero el mecanismo por el cual la generan es diferente, así como su gravedad. Bevacizumab da lugar a una cardiotoxicidad dosis-dependiente, por lo que revierte al suspender el tratamiento con este anticuerpo. Lo que más caracteriza a bevacizumab es su capacidad para producir hipertensión y tromboembolismo debido a su mecanismo de acción neutralizando la actividad biológica del VEGF. Trastuzumab, sin embargo, se caracteriza por producir una disfunción del ventrículo izquierdo y se trata de una cardiotoxicidad no dosis-dependiente, pero que revierte con un tratamiento adecuado y también con la interrupción del mismo.

La cardiotoxicidad de ambos anticuerpos está marcada por una serie de factores de riesgo comunes como son la edad y el haber sufrido episodios cardiovasculares anteriormente. En este tipo de pacientes la monitorización debería ser más exhaustiva, controlando de manera más periódica y completa la hipertensión en el caso de tratamientos con bevacizumab y la FEVI en el caso de tratamientos con trastuzumab. Además de la monitorización, la terapia profiláctica sería altamente recomendada si se quisiera comenzar el tratamiento en este tipo de pacientes.

La cardiotoxicidad inducida por estos fármacos, por tanto, es una reacción adversa que se debería tener siempre presente a la hora de iniciar el tratamiento, ya que con una adecuada

monitorización y manejo con fármacos antihipertensivos, inhibidores de la ECA o beta-bloqueantes, puede no resultar limitante en el tratamiento o en la calidad de vida de los pacientes, haciendo factible el uso de este tipo de terapias y consiguiendo que prime el tratamiento antineoplásico y la salud de los pacientes.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. National Cancer Institute [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/>
2. Ghosh S, Ansar W. Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. *Indian J Clin Med* [Internet]. 2013;9. Disponible en: <http://www.la-press.com/monoclonal-antibodies-a-tool-in-clinical-research-article-a3781>
3. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2006;61(8):912-20.
4. Hamo CE, Bloom MW. Getting to the heart of the matter: An overview of cardiac toxicity related to cancer therapy. *Clin Med Insights Cardiol*. 2015;9:47-51.
5. Europa Health. Avastin. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2014;1-41.
6. Navarrete Hurtado S, Castellanos Mejía AM, Chaparro Sanabria A. Insuficiencia Cardíaca. *Insufic cardíaca* [Internet]. 2006;6(3):131-43. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-38622011000300005
7. Ryanne Wu R, Lindenberg PA, Slack R, Noone AM, Marshall JL, He AR. Evaluation of hypertension as a marker of bevacizumab efficacy. *J Gastrointest Cancer*. 2009;40(3-4):101-8.
8. Trindade A, Djokovic D, Gigante J, Mendonça L, Duarte A. Endothelial DLL4 overexpression reduces vascular response and inhibits tumor growth and metastasization in vivo. *BMC Cancer*. 2017;17(1):1-13.
9. Jubb AM, Miller KD, Rugo HS, Harris AL, Chen D, Reimann JD, et al. Impact of exploratory biomarkers on the treatment effect of bevacizumab in metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2011;17(2):372-81.
10. CHEN Z, AI D. Cardiotoxicity associated with targeted cancer therapies. *Mol Clin Oncol* [Internet]. 2016;4(5):675-81. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/>
11. Hurtado-de-Mendoza D, Loaiza-Bonilla A, Bonilla-Reyes PA, Alcorta R. Cardio-Oncology: Cancer Therapy-related Cardiovascular Complications in a Molecular Targeted Era: New Concepts and Perspectives. *Cureus* [Internet]. 2017;9(5). Disponible en: <http://www.cureus.com/articles/5342-cardio-oncology-cancer-therapy-related-cardiovascular-complications-in-a-molecular-targeted-era-new-concepts-and-perspectives>
12. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber H-P, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial Thromboembolic Events in Patients with Metastatic Carcinoma Treated with Chemotherapy and Bevacizumab. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007;99(16):1232-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djm086>

13. Liu M, Zheng Y, Chen Z, Qiu Y, Pan Z, Cai Z, et al. Risk of severe pulmonary embolism in cancer patients receiving bevacizumab: Results from a meta-analysis of published and unpublished data. *Tumor Biol* [Internet]. 2017;39(7):1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1177/1010428317714897>
14. Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Schiller JH, Johnson DH. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 4599. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):949-54.
15. Mariam C. Medicamentos de vanguardia SERTRALINA. Elsevier. 2006;25(4):120-2.
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/home.htm>
17. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2012;2(June):1-6. Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2012.00062/abstract>
18. Keefe DL. Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*. 2002;95(7):1592-600.
19. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, Singh M, Qamar R, Khandheria BK, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer A meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(44).
20. Litvak A, Batukbhai B, Russell SD, Tsai HL, Rosner GL, Jeter SC, et al. Racial disparities in the rate of cardiotoxicity of HER2-targeted therapies among women with early breast cancer. *Cancer*. 2018;1-8.
21. England TN. Use of Chemotherapy Plus a Monoclonal Antibody Against Her2. *English J* [Internet]. 2001;344(11):783-92. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103153441101>
22. Earl HM, Vallier AL, Dunn J, Loi S, Ogburn E, McAdam K, et al. Trastuzumab-associated cardiac events in the Persephone trial. *Br J Cancer* [Internet]. 2016;115(12):1462-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.357>
23. Bria E, Cuppone F, Fornier M, Nisticò C, Carlini P, Milella M, et al. Cardiotoxicity and incidence of brain metastases after adjuvant trastuzumab for early breast cancer: The dark side of the moon? A meta-analysis of the randomized trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;109(2):231-9.
24. Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: Focus on trastuzumab. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:223-8.
25. Rygiel K. Benefits of antihypertensive medications for anthracycline- and trastuzumab-induced cardiotoxicity in patients with breast cancer: Insights from recent clinical trials. *Indian J Pharmacol* [Internet]. 2016;48(5):490. Disponible en: <http://www.ijp-online.com/text.asp?2016/48/5/490/190719>
26. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, Jassal D, Pitz M, Haykowsky MJ, et al. Multidisciplinary approach to novel therapies in cardio-oncology research (MANTICORE 101-Breast): A randomized trial for the prevention of trastuzumab-associated cardiotoxicity. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):870-7.