



# CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR FÁRMACOS BIOLÓGICOS

## Trastuzumab y bevacizumab

Trabajo de Fin de Grado, junio 2018  
Marta Campos Campos y Laura Carrasco Parrón  
Facultad de Farmacia (UCM)

### Introducción

El uso de los anticuerpos monoclonales (MAbs) se está incrementando en aplicaciones como el diagnóstico y la investigación, como herramientas terapéuticas en cáncer y desórdenes inmunológicos y en farmacia. Esto se debe a su especificidad de unión y homogeneidad y su habilidad para ser producidos en cantidades ilimitadas. Dentro de las diferentes reacciones adversas que pueden causar los MAbs, una de las más preocupantes y que más limita la calidad de vida de los pacientes es la **cardiotoxicidad**. Existen dos tipos de cardiotoxicidad inducida por fármacos:

- **Tipo I:** característica de las antraciclinas. Parece ser irreversible, dosis-dependiente y causada por la formación de radicales libres, estrés oxidativo y desorden miofibrilar.
- **Tipo II:** característica de fármacos como el trastuzumab (MAB), que ha sido descrita como reversible y no dosis-dependiente.

Dentro de los MAbs, destacan **trastuzumab** y **bevacizumab**, ambos anticuerpos monoclonales humanizados y ampliamente utilizados en la actualidad. **Bevacizumab** está indicado en el tratamiento de distintos tipos de tumores como el cáncer de mama metastásico, el cáncer metastásico de colon, en cáncer de pulmón no microcítico y en el cáncer de células renales avanzado y/o metastásico. **Trastuzumab**, por otro lado, está indicado en el cáncer de mama en pacientes que sobreexpresen el receptor HER2, tanto en cáncer precoz como metastásico, y en el cáncer gástrico metastásico.

### Objetivos

¿Realmente es la cardiotoxicidad tan limitante como para descartar o suspender el tratamiento antineoplásico? El objetivo de este trabajo es analizar la cardiotoxicidad inducida por trastuzumab y bevacizumab 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. Para ello estudiaremos:

- El mecanismo de acción.
- El mecanismo de cardiotoxicidad.
- Cómo es dicha cardiotoxicidad y sus consecuencias.
- Manejo de la cardiotoxicidad.

### Material y métodos

Se ha realizado una revisión de la bibliografía publicada 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 MAbs.

Palabras clave: monoclonal antibodies, cardiotoxicity, trastuzumab, bevacizumab, biological drugs

### Resultados

#### Bevacizumab

##### Mecanismo de acción

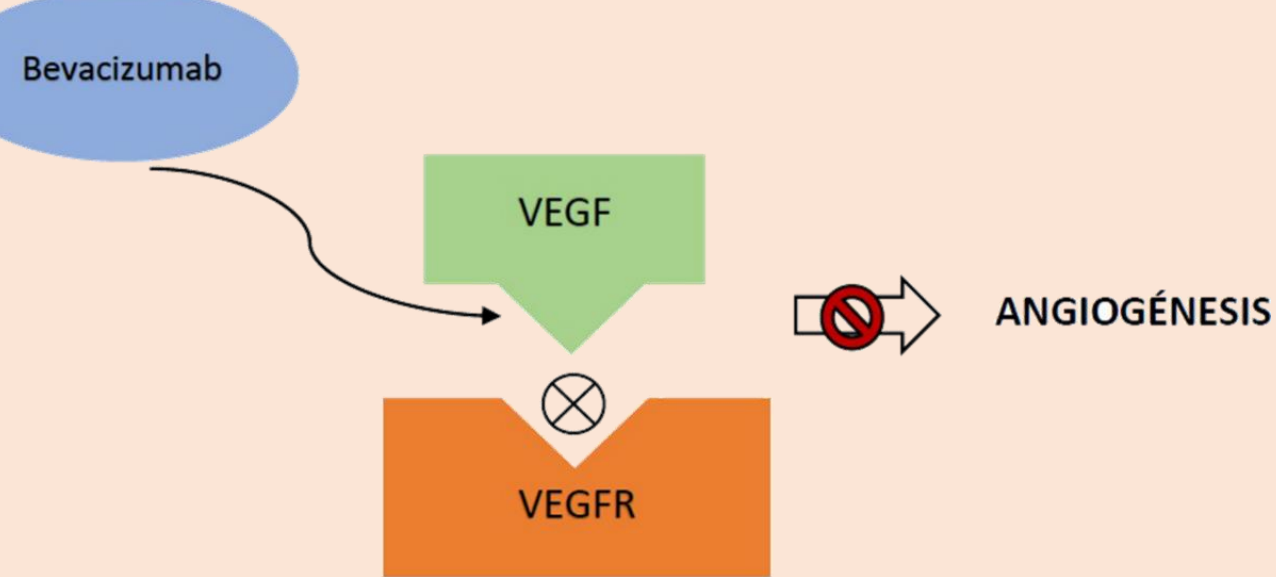


Figura 1. Mecanismo de acción de bevacizumab.

##### Mecanismo de cardiotoxicidad

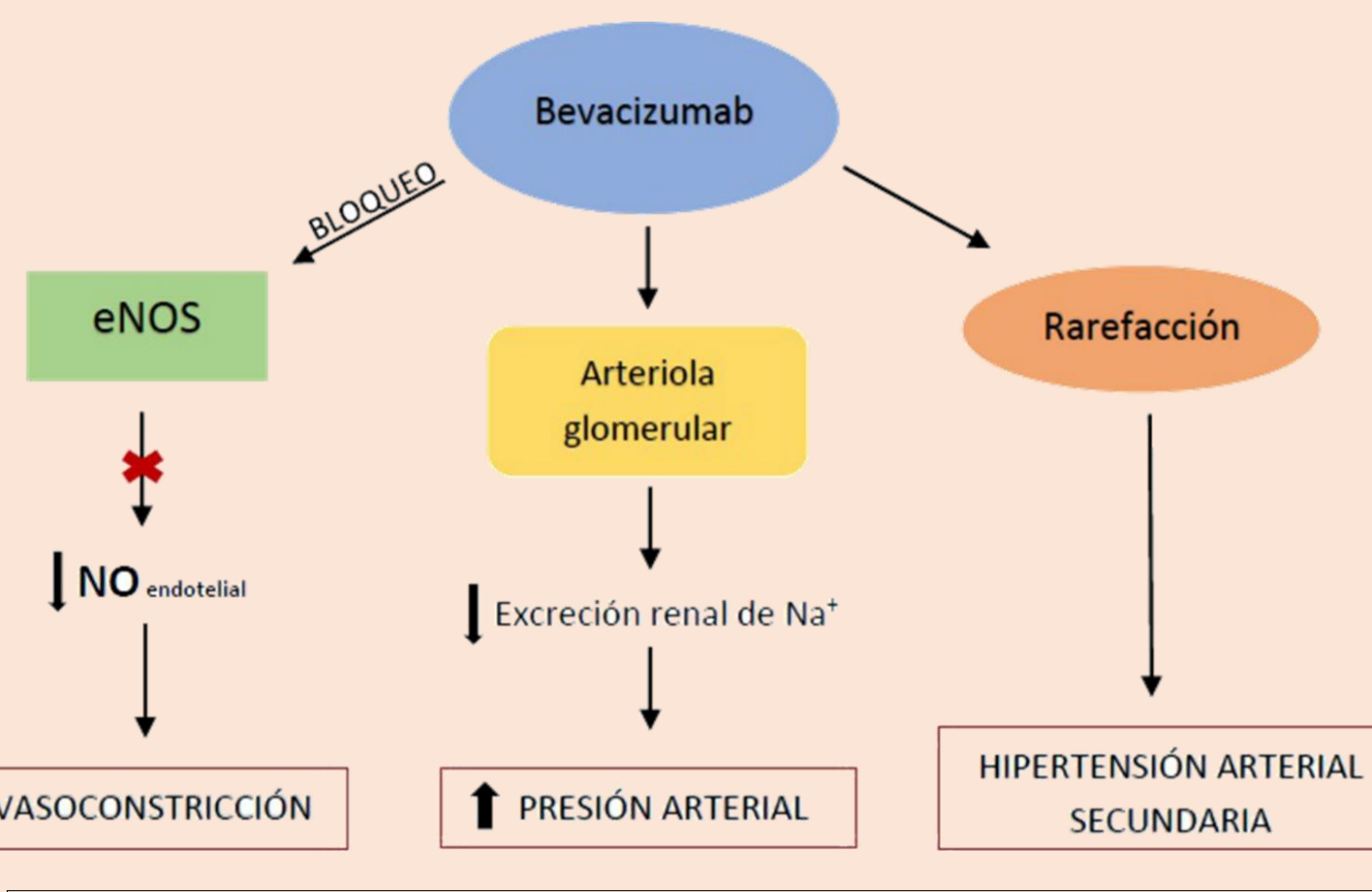


Figura 2. Mecanismo de cardiotoxicidad de bevacizumab.

##### Manejo de la cardiotoxicidad

- Monitorización y terapia profiláctica.
- IECA y antagonistas de los canales de calcio.
- Estrecho seguimiento para prevenir eventos CV.

### Conclusiones

Ambos anticuerpos producen cardiotoxicidad 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.

- **Trastuzumab** produce disfunción del ventrículo izquierdo y una cardiotoxicidad no dosis-dependiente, pero que revierte con un tratamiento adecuado y también con la interrupción del mismo.

La cardiotoxicidad inducida por estos fármacos 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.

### Bibliografía más relevante

1. Ghosh S, Ansar W. Monoclonal Antibodies: A Tool in Clinical Research. Indian J Clin Med [Internet]. 2013;9.
2. Pichler WJ. Adverse side-effects to biological agents. Allergy Eur J Allergy Clin Immunol. 2006;61(8):912-20.
3. Europa Health. Avastin. Ficha técnica o resumen de las características del producto. 2014;1-41.
4. Ryanne Wu R, Lindenberger 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.
5. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. Front Oncol [Internet]. 2012;2(June):1-6.
6. Vu T, Claret FX. Trastuzumab: Updated Mechanisms of Action and Resistance in Breast Cancer. Front Oncol [Internet]. 2012;2(June):1-6.
7. Sandoo A, Kitas GD, Carmichael AR. Breast cancer therapy and cardiovascular risk: Focus on trastuzumab. Vasc Health Risk Manag. 2015;11:223-8.
8. 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.

#### Trastuzumab

##### Mecanismo de acción

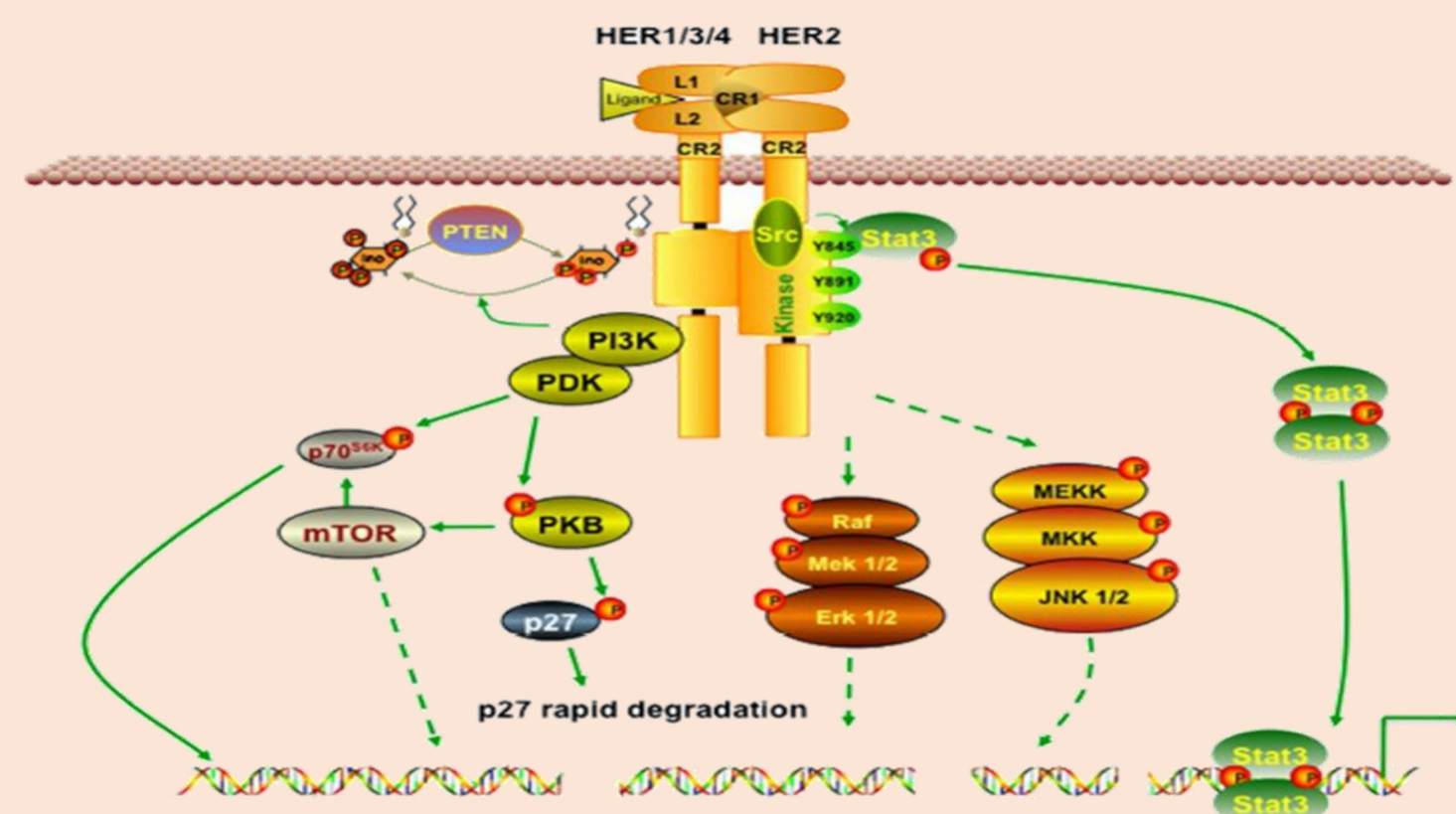


Figura 3. Vía de señalización de HER2. (Tomado de Thuyvu and francois x. Claret. 2012).

##### Mecanismo de cardiotoxicidad

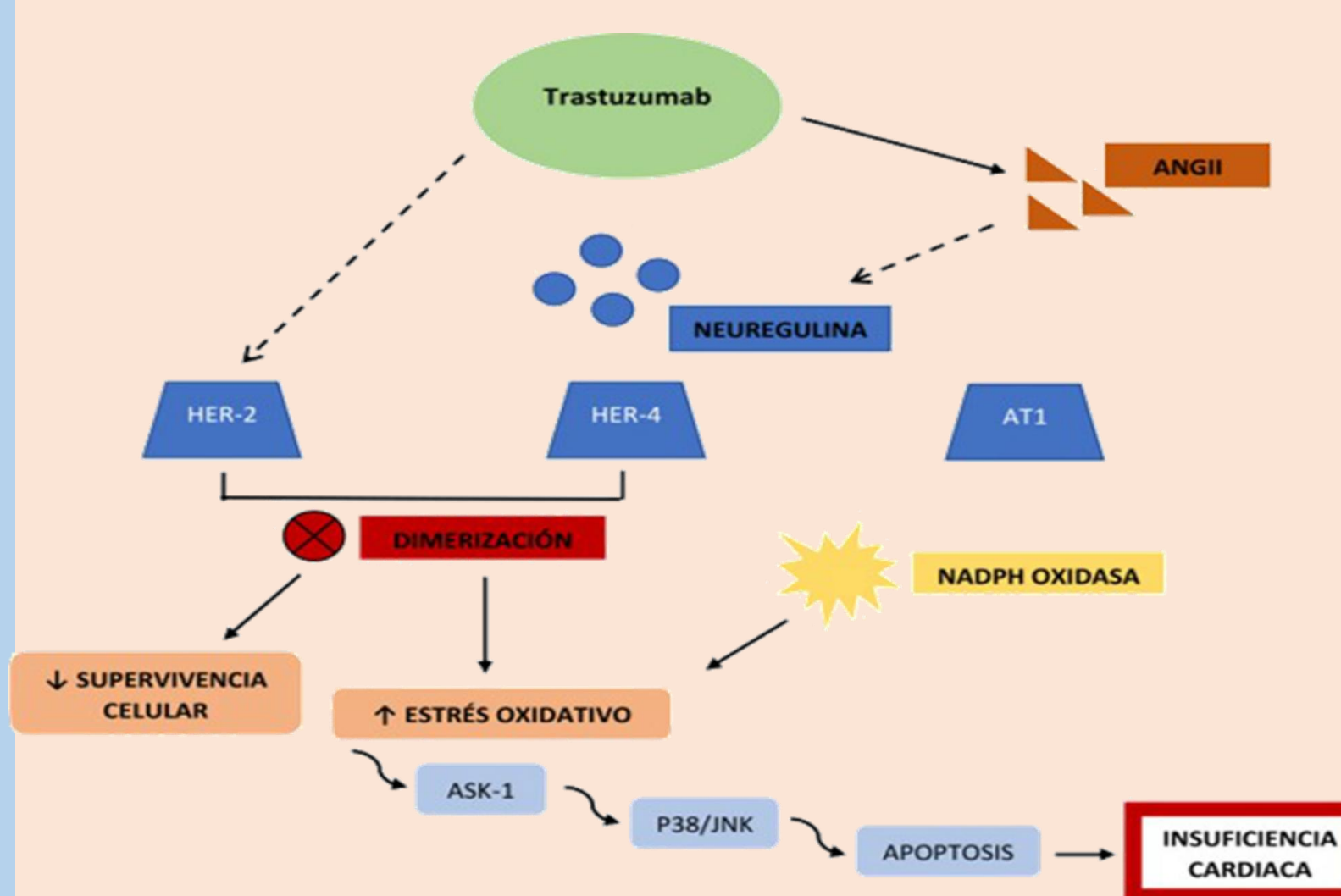


Figura 5. Cardiotoxicidad inducida por trastuzumab: vía her2/neuregulina.

##### Manejo de la cardiotoxicidad

- FEVI menor del 40% y disfunción sintomática del VI: IECA + beta-bloqueante.
- Disfunción asintomática del VI pero con una FEVI menor del 40%: IECA + beta-bloqueante (si infarto de miocardio previo).

##### Tipo de cardiotoxicidad y consecuencias

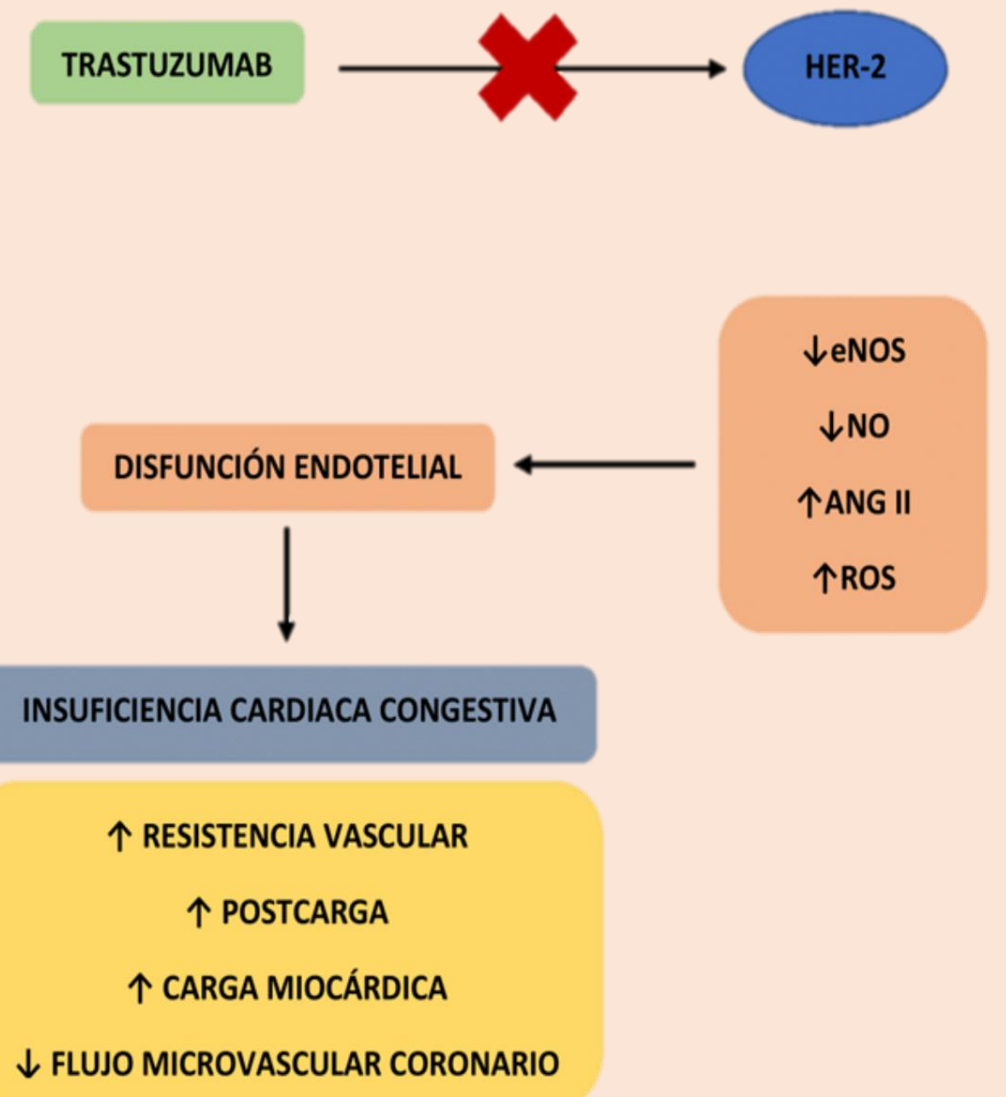


Figura 4. Cardiotoxicidad inducida por trastuzumab: de disfunción endotelial a insuficiencia cardíaca congestiva.

No hay evidencia de que la cardiotoxicidad sea dosis-dependiente.

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es el efecto más común inducido por el tratamiento con trastuzumab

Factores de riesgo: hipertensión, diabetes, tratamiento previo con antraciclinas, historia familiar de enfermedad cardíaca y edad.