

# ***Hipertensión relacionada con inhibidores VEGF (sutent-stivarga)***

**TEXTOS DE VARIOS AUTORES**



**Los mecanismos de la hipertensión inducida por los inhibidores- VEGF (sutent, stivarga) necesitan ser mejor comprendidos y desarrollar pautas para mejorar la gestión**

Las nuevas terapias contra el cáncer, en particular los agentes que bloquean el **factor de crecimiento endotelial vascular de señalización (VEGF)**, han mejorado las perspectivas para los pacientes con algunos tipos de cáncer y ahora se utilizan como un tratamiento de primera línea para algunos tumores. Sin embargo, casi el 100% de los pacientes que toman inhibidores de VEGF (VEGFIs) desarrollan presión arterial elevada, y un subconjunto desarrolla hipertensión grave. Los mecanismos que subyacen a la hipertensión inducida por inhibidores- VEGF necesitan ser mejor comprendidos y hay una necesidad de directrices claras para una mejor gestión, así lo afirman investigadores en un artículo publicado en el Canadian Journal of Cardiology.



**¿Un efecto secundario del tratamiento o un mecanismo de la toxicidad dependiente de la actuación del fármaco en el tumor?**

“Se desconoce exactamente cómo los VEGFIs causan la hipertensión. Sin embargo, lo que está claro es que la inhibición de VEGF en el sistema vascular aumenta directamente la presión arterial debido a la hipertensión que se desarrolla de forma aguda en respuesta a los inhibidores- VEGFIs; volviendo la presión arterial a la normalidad una vez que se detiene el tratamiento”, así lo entiende el investigador principal, Dr. Rhian Touyz del Instituto de Cardiovascular y Ciencias Médicas de la Universidad de Glasgow, Escocia.

Cuando el VEGF y otros factores de crecimiento endoteliales se unen a sus receptores en las células endoteliales, se inician señales dentro de estas células que promueven el crecimiento y la supervivencia de los nuevos vasos sanguíneos, que son necesarios para el crecimiento tumoral. Los Inhibidores de la angiogénesis (sutant, stivarga, etc.) interfieren con varios pasos de este proceso.

El aumento de la presión arterial se ha observado en cada ensayo con VEGFIs y es la complicación cardiovascular más frecuente. Cuenta con un aumento del riesgo de eventos cardiovasculares asociados adversos. **La hipertensión inducida por VEGFI es un fenómeno dependiente de la dosis.**

De acuerdo con algunos estudios, la hipertensión inducida por VEGFI no es un efecto secundario del tratamiento, sino más bien un mecanismo de la toxicidad dependiente de la actuación del fármaco en el tumor. **Esto ha llevado al concepto de que la hipertensión podría ser indicativa de la eficaz inhibición de VEGF y una respuesta antiangiogénica positiva, y como tal podría ser un biomarcador de un resultado favorable del tratamiento VEGFI.** “Esto añade a nuevos desafíos, porque la mejora de la capacidad de respuesta frente al cáncer , podría estar asociada con potencialmente mayor riesgo cardiovascular”, señala el Dr. Touyz.



## Mecanismos moleculares y los factores de riesgo para la hipertensión inducida por VEGFI

Los mecanismos moleculares que subyacen a la hipertensión inducida por VEGFI no están claros, pero la disfunción endotelial y el aumento de la resistencia vascular, debido a la alteración de la señalización de óxido nítrico, la reducción de la producción de prostaciclina, la regulación positiva de la endotelina-1 (ET-1), el estrés oxidativo, y rarefacción están implicados en este proceso.

Los factores exactos que predisponen a la hipertensión inducida por VEGFI aún no se han establecido, según los autores del artículo. Sin embargo, los factores de riesgo que han sido asociados con la hipertensión inducida por VEGFI son pacientes con antecedentes de hipertensión arterial **y el tratamiento combinado con más de un anti-VEGFI**, será necesario en pacientes con más de 65 años de edad, fumadores y, posiblemente, con el colesterol alto.

El índice de masa corporal, la función renal, la raza, los antecedentes familiares de hipertensión o enfermedad cardiovascular no parecen predecir el desarrollo de la hipertensión arterial con el tratamiento VEGFI.



***Tratamiento de la hipertensión inducida por VEGFI***

***El tratamiento de la hipertensión debe estar dirigido a la reducción del riesgo de morbilidad a corto plazo asociada con***

***la hipertensión, mientras se está en el tratamiento óptimo con la dosificación eficaz de la terapia antiangiogénica.***

***Aunque las directrices específicas aún no están disponibles para el manejo de la hipertensión inducida por VEGFI, se utilizan comúnmente inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores de los canales de calcio dihidropiridínicos.***

***La hipertensión grave puede requerir la reducción de la dosificación con VEGFI, o en algunos casos, la interrupción del tratamiento.***

***A medida que se desarrollaron VEGFIs más potentes y a medida que más pacientes con cáncer son tratados con VEGFIs, la carga de la toxicidad de la hipertensión aumentará. Esto se complica aún más cuando el uso de fármacos antiangiogénicos se amplía para incluir a pacientes de edad avanzada y aquellos con enfermedad cardiovascular preexistente.***



## Referencia

Pequeño HY, Montezano AC, Ríos FJ, et al. Hipertensión Debido a Terapia antiangiogénica Cáncer Con Vascular Endotelial Growth Factor Inhibidores: Descripción y administración de un nuevo síndrome .Can J Cardiol 2014; 30 (5) :534-543. doi: 10.1016/j.cjca.2014.02.011.

## Fuente



<http://www.esmo.org/>

**La hipertensión como un biomarcador potencial de la eficacia en pacientes con tumor del estroma gastrointestinal tratados con sunitinib**

---



**Sunitinib- SUTENT**– *asociado a la hipertensión se correlacionó con la mejora de las tasas de respuesta objetiva, el tiempo hasta*

*la progresión del tumor, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.*

*La incidencia la hipertensión asociada a acontecimientos adversos es en general bajo y manejable.*

*La hipertensión, no solamente la produce sunitinib, sino también otros inhibidores multikinasa como Nexavar, Regorafenib y pazopanib.*

*La hipertensión, por desgracia, va a ser un efecto de la terapia anti-angiogénesis para TODOS los fármacos que bloquean los receptores de VEGF. La hipertensión puede ser un marcador sustituto de lo bien que el medicamento bloquea los receptores de VEGF inhibiendo y bloqueando así la angiogénesis. La clave está en controlar los síntomas con medicamentos para la presión arterial.*

## **ABSTRACTO**

Ann Oncol. 2012 Aug 2. Hypertension as a potential biomarker of efficacy in patients with gastrointestinal stromal tumor treated with sunitinib.

George S, Reichardt P, Lechner T, Li S, Cohen DP, Demetri GD. SourceDepartment of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, USA.

## **Abstract**

**Background** Reliable biomarkers of sunitinib response in gastrointestinal stromal tumor (GIST) are lacking. Hypertension (HTN), an on-target class effect of vascular endothelial growth factor signaling-pathway inhibitors, has been shown to correlate with clinical outcome in advanced renal cell carcinoma treated with sunitinib. **Patients and methods** This retrospective analysis examined correlations between sunitinib-associated HTN and antitumor efficacy (N = 319) and safety (N = 1565) across three advanced GIST studies. Blood pressure (BP) was measured on days 1 and 28 of each treatment cycle at a minimum. Time-to-event endpoints were estimated using Kaplan-Meier methods, and patient subgroups with and without HTN (maximum systolic BP  $\geq$  140 mmHg and/or diastolic BP  $\geq$  90 mmHg) were compared using Cox proportional hazards models. Landmark analyses evaluated associations between early HTN and efficacy endpoints.

**Adverse events (AEs)** were compared between groups.

## **Results**

Sunitinib-associated HTN correlated with improved objective response rates, time to tumor progression, progression-free survival, and overall survival. Almost all benefits remained significant in multivariate and landmark analyses. Overall incidences of HTN-

related AEs were low and similar between groups; incidences of cardiovascular AEs were somewhat higher in patients with HTN.

## **Conclusion**

Sunitinib-associated HTN appeared to correlate with improved clinical outcomes in GIST, while incidences of HTN-associated AEs were generally low and manageable.

## **INFORMA**



*“punto de encuentro y de información de los pacientes de gist”*