



## Utilidad del bevacizumab en sangrado gastrointestinal crónico en telangiectasia hemorrágica hereditaria

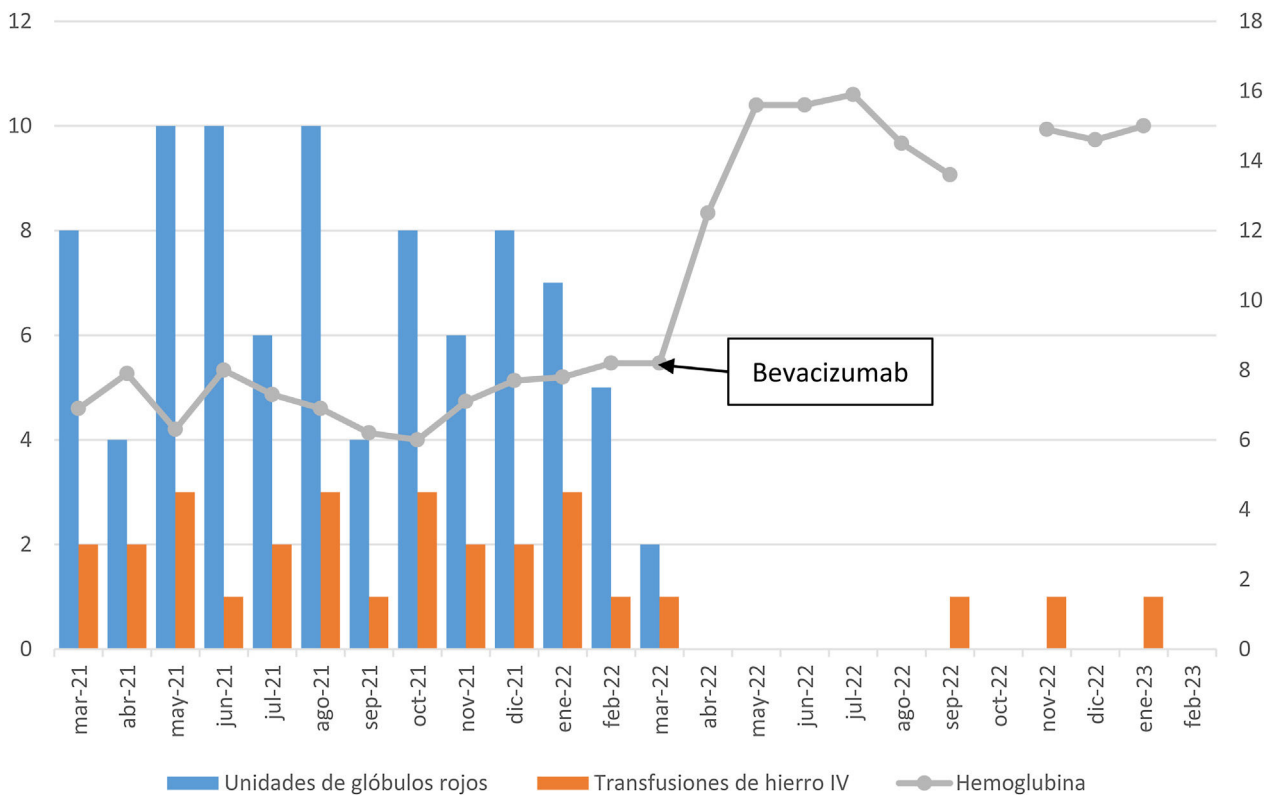
### Utility of bevacizumab in chronic gastrointestinal bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia

La telangiectasia hemorrágica hereditaria (THH) es una enfermedad autosómica dominante asociada principalmente con mutaciones de los genes codificadores de endoglin (ENG) y del receptor ALK1 (ACVRL1), los cuales tienen diferentes papeles en las rutas de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta, por sus siglas en inglés) y de la proteína morfogenética ósea (BMP, por sus siglas en inglés). La pérdida de función de dichas proteínas resulta en un desequilibrio de la angiogénesis, lo cual lleva a una excesiva neoangiogénesis y/o al fallo de la estabilización vascular durante su curso<sup>1</sup>. Clínicamente, se caracteriza por la presencia de malformaciones vasculares (MV) en piel, mucosa nasal y del tubo digestivo, cerebro, pulmones e hígado<sup>1</sup>. El sangrado gastrointestinal

es una complicación frecuente de la THH: ocurre en hasta el 30% de los casos y ocasionalmente es considerablemente grave, con requerimientos muy elevados de transfusiones, mortalidad y morbilidad altas y con deterioro de la calidad de vida<sup>2</sup>.

Un hombre de 61 años fue diagnosticado con THH debido a epistaxis, historia familiar y la delección heterocigota del exón2 de ENG en el estudio molecular. En el transcurso de la enfermedad se realizaron ecocardiografía de contraste, angiotomografía abdominal y angiografía cerebral por resonancia magnética, sin revelar MV. Durante un periodo de 20 años el paciente presentó episodios de anemia asociados con sangrado digestivo, con requerimientos frecuentes de terapia de hierro parenteral, transfusiones regulares durante los últimos 8 años y dependencia de transfusiones en los 2 últimos. En estudios gastroscópicos y de videocápsula endoscópica se observaron telangiectasias gástricas y duodenales, ocasionalmente con sangrado activo, tratadas con electrocoagulación con argón.

Se comenzó tratamiento con bevacizumab 5 mg/kg/2semanas hasta un total de 6 dosis pasando posteriormente a 5 mg/kg/6 semanas. La **figura 1** muestra los requerimientos de transfusión y terapia de hierro parenteral en los 12 meses previos al comienzo de bevacizumab



**Figura 1** Evolución de los requerimientos de unidades de concentrado de hematíes, infusiones de hierro parenteral y niveles de hemoglobina antes y después del tratamiento con bevacizumab. El eje de las ordenadas a la izquierda refleja el número de unidades de concentrado de hematíes y las dosis de hierro intravenoso administrado. El eje de la derecha refleja los niveles de hemoglobina expresados en g/dL.

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rgmexn.2023.04.015>

y los 12 meses posteriores. La tolerancia al tratamiento fue buena, aunque se observaron, como efectos secundarios, cefalea, artromialgia y creatinina en plasma elevada. Todos estos síntomas mejoraron con el espaciamiento de las dosis de bevacizumab. No se observó hipertensión arterial ni proteinuria en los controles realizados.

En años recientes, el reconocimiento de la angiogénesis en la patogénesis de la THH ha apoyado el uso de diferentes tratamientos antiangiogénicos. Entre ellos, el estudiado más extensamente es el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que se liga selectivamente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) y neutraliza su actividad biológica, inhibiendo así la angiogénesis. La evidencia para su uso se deriva de estudios observacionales que muestran una reducción en la gravedad de la epistaxis o del sangrado digestivo, la mejoría de la anemia y de los requerimientos de transfusiones y del avance de enfermedad hepática. Por lo tanto, su uso está indicado en pacientes con epistaxis y sangrado digestivo crónico graves e insuficiencia cardiaca con alto gasto cardiaco relacionado con MV hepáticas<sup>3,4</sup>.

El bevacizumab está contraindicado en pacientes con arteriopatía o hipertensión arterial graves y enfermedad tromboembólica venosa reciente, infección o cirugía<sup>5</sup>. Se debe utilizar con cautela en pacientes con riesgo tromboembólico elevado y se debe prestar atención a la cicatrización de heridas. Su administración debe ser interrumpida en casos de cirugía<sup>1,5</sup>. La dosificación más comúnmente aceptada consiste de una fase de inducción de 6 dosis de 5 mg/kg cada 2 semanas, seguida de una fase de mantenimiento en la cual el bevacizumab se administra ya sea bajo un programa fijo con intervalos programados o bajo demanda, dependiendo de los episodios de sangrado y niveles de hemoglobina<sup>1</sup>. La decisión entre estas opciones debe realizarse caso por caso, según la gravedad del sangrado previo y de la respuesta y de la tolerancia al tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes son hipertensión arterial, astenia, proteinuria, artromialgia, dolor de cabeza y enfermedad tromboembólica venosa, los cuales en general no requieren de la interrupción del fármaco<sup>3</sup>. Otros fármacos antiangiogénicos utilizados en la THH son pazopanib, un inhibidor de tirosina cinasa que bloquea el receptor VEGF, y talidomida, aunque existe menos evidencia sobre su uso<sup>5</sup>.

En conclusión, el bevacizumab fue extremadamente efectivo para controlar el sangrado gastrointestinal de nuestro paciente, en línea con los resultados reportados en la literatura. A la espera de la finalización de ensayos clínicos controlados para confirmar los datos mencionados, el bevacizumab debería ser considerado una alternativa útil en pacientes con THH y epistaxis o sangrado gastrointestinal de difícil control.

## Consideraciones éticas

Los autores han obtenido el consentimiento informado del paciente del artículo; este documento se encuentra en posesión

del autor de correspondencia. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo para la publicación de datos de los pacientes y declaran también que este artículo no contiene información personal que permita identificar al paciente.

## Financiación

No se recibieron apoyos específicos con relación al presente artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Referencias

1. Dupuis-Girod S, Shovlin CL, Kjeldsen AD, et al. European reference network for rare vascular diseases (VASCEM): When and how to use intravenous bevacizumab in hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT)? *Eur J Med Genet.* 2022;65:104575, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.10575>.
2. Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, et al. Gastrointestinal manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT): A systematic review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2017;62:2623–30, <http://dx.doi.org/10.1007/s10620-017-4719-3>.
3. Al-Samkari H, Kasthuri RS, Parambil JG, et al. An international, multicenter study of intravenous bevacizumab for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: The InHIBIT-Bleed study. *Haematologica.* 2021;106:2161–9, <http://dx.doi.org/10.3324/haematol.2020.261859>.
4. Albitar HAH, Almodallal Y, Gallo de Moraes A, et al. Intravenous bevacizumab in hereditary hemorrhagic telangiectasia-related bleeding and high-output cardiac failure: Significant interindividual variability in the need for maintenance therapy. *Mayo Clin Proc.* 2020;95:1604–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.03.001>.
5. Al-Samkari H. Systemic antiangiogenic therapies for bleeding in hereditary hemorrhagic telangiectasia: A practical, evidence-based guide for clinicians. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48:514–28, <http://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1743467>.

A. Gutiérrez-Macías\*, I. Barroso-Benayos  
y A. Burzako-Sánchez

*Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Basurto, Bilbao, España*

\* Autor para correspondencia. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Basurto, Avenida de Montevideo, 18, 48013 Bilbao (Bizkaia), España.

Correo electrónico: [alguma6725@outlook.es](mailto:alguma6725@outlook.es)  
(A. Gutiérrez-Macías).

<https://doi.org/10.1016/j.rgmx.2023.04.005>

0375-0906/ © 2023 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).