



Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab

María del Rocío Montes-Vera,* Osvaldo Garrido-Acosta,†
Liliana Anguiano-Robledo,† Jaime Sánchez-Navarrete,‡ Elizabeth Pérez-Cruz,§
Ulises Rodríguez-Wong,|| Jorge Cruz-Rico,* Nancy Jannet Ruiz-Pérez‡

RESUMEN

Angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de vasos preexistentes. El principal regulador de la formación de estos nuevos vasos es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a VEGF, inhibiendo el proceso de angiogénesis. Esta revisión tiene como finalidad exponer algunos aspectos farmacocinéticos de bevacizumab.

Palabras clave: Angiogénesis, VEGF, bevacizumab.

ABSTRACT

Angiogenesis is a process that involves the growth of new blood vessels from pre-existing vasculature. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is the key signal used to promote growth of blood vessels. Bevacizumab is a humanized monoclonal antibody that inhibits the angiogenesis process. This review has the purpose to expose some pharmaceutical aspects of bevacizumab.

Key words: Angiogenesis, VEGF, bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud, el cáncer causa siete millones de muertes al año en el mundo.¹

Cáncer es un término que se usa para enfermedades en donde las células anormales se dividen sin control y pueden invadir otros tejidos. Las células cancerosas pueden diseminarse a otras partes del cuerpo por el sistema sanguíneo y por el sistema linfático.

La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos a partir de vasos preexistentes. Mediante este importante proceso los vasos son capaces de acomodar su crecimiento al del organismo y aportar sangre a tejidos que quedan ocasionalmente desprovistos de aporte sanguíneo. No obstante, la angiogénesis también puede estar implicada en procesos patológicos. Al igual que los tejidos sanos, los tumores sólidos dependen de una extensa red de vasos sanguíneos para crecer y sobrevivir. Además, la capacidad de un tumor para producir metástasis depende del desarrollo de su propio aporte sanguíneo. Por ello, la angiogénesis patológica es esencial para la progresión maligna de los tumores sólidos.²

Una estrategia potencial para luchar contra el cáncer puede ser la de inhibir la angiogénesis, evitando el crecimiento y la diseminación del tumor. En la actualidad son varios los fármacos que se utilizan con este fin.

El exceso de crecimiento angiogénico está detrás de patologías como la retinopatía diabética, la psoriasis o la artritis reumatoide. En otros casos el estímulo de la angiogénesis resultaría deseable, como sucede en procesos de cicatrización o en la isquemia, cuyos efectos pueden atenuarse promoviendo el crecimiento vascular.

Dada la importancia clínica de la angiogénesis, es evidente que el conocimiento de los mecanismos que la regulan resulta del mayor interés.

Dada su importancia fisiológica, la angiogénesis es un proceso finamente regulado por un equilibrio entre señales y factores promotores e inhibidores. La angiogénesis fisiológica suele iniciarse debido a la hipoxia del tejido. En las células hipoxicas se produce una estabilización de la proteína HIF1alfa (factor inducible por hipoxia) que en condiciones normales es degradada rápidamente. HIF1alfa se asocia con otros cofactores actuando como un complejo que activa la transcripción de múltiples genes, entre ellos, el que codifica el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). Este factor angiogénico promueve la activación del endotelio de los vasos cercanos. De forma sucesiva, las células endoteliales activadas degradan la lámina

* Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN.

† Doctor en Ciencias, Escuela Superior de Medicina, IPN.

‡ Adscrito a la Unidad de Investigación.

§ Jefa de Apoyo Nutricio.

|| Adscrito a Cirugía General.

basal y la matriz extracelular subyacente, proliferan y migran en dirección al estímulo angiogénico. Posteriormente las células endoteliales se reorganizan en túbulos, reconstituyen la lámina basal, reclutan células perivasculares y forman nuevos vasos que restablecen el suministro de oxígeno² (Figura 1).

Todas las etapas de la angiogénesis están controladas por un gran número de moléculas³ (Figura 2).

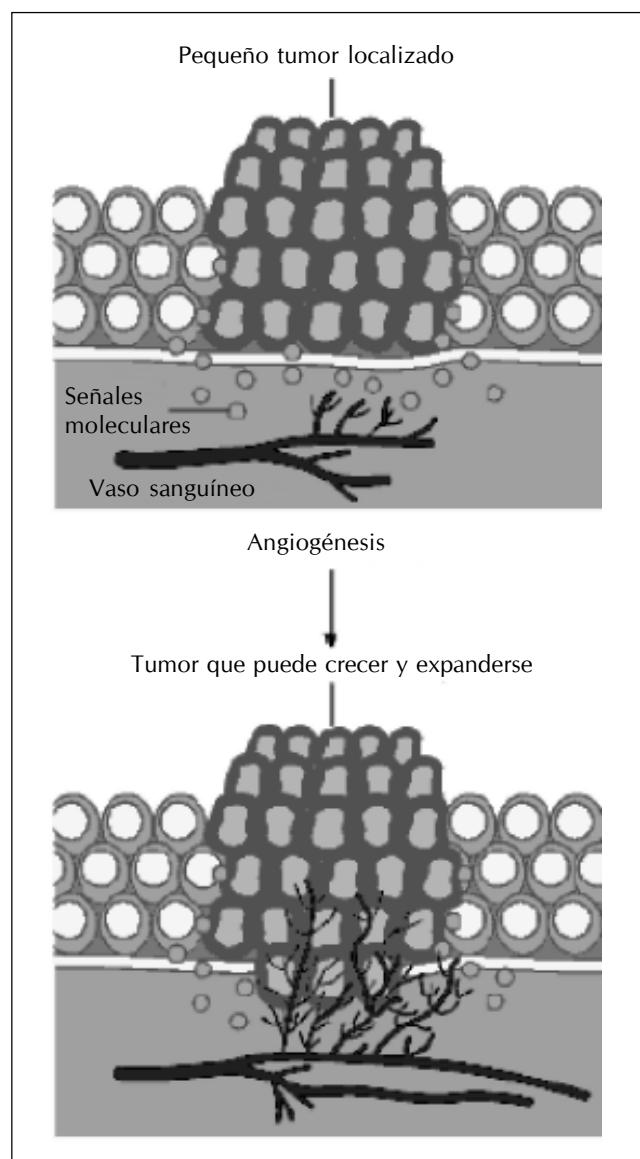


Figura 1. La angiogénesis tumoral es la proliferación de un grupo de vasos sanguíneos que penetran en el interior del tumor, aportándole oxígeno y nutrientes. El proceso de la angiogénesis está regulado por moléculas activadoras e inhibidoras.²

En 2004, la aprobación de bevacizumab en los Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) se aplicó para el tratamiento del cáncer metastásico colorrectal; desde esa fecha recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de otros tumores sólidos como el carcinoma metastásico de células renales, cáncer metastásico de pulmón y glioblastoma progresivo.

Los ensayos clínicos están en curso para evaluar su uso en otros tumores, incluyendo cáncer de páncreas y cáncer de ovario avanzado.

Mecanismo de acción de bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor (Figura 3).

DESARROLLO

El bevacizumab fue aceptado en Estados Unidos desde 2004, y en 2005 por la Agencia Europea de Medicamentos. La buena tolerancia indica que tiene actividad positiva en el tratamiento de cáncer de células renales, cáncer de páncreas y cáncer de mama metastásico. Existen estudios en donde el aumento de la expresión de VEGF es significativo, como en el cáncer de próstata y el cáncer de ovario, por lo que se sugiere que puede ser eficaz en cáncer no sólido como neoplasias hematológicas, como la leucemia y el linfoma no Hodgkin, pero aún se investiga el potencial de estas nuevas terapias antiangiogénicas.

Cabe señalar que la aplicación del antiangiogénico (anti VEGF) siempre va acompañado de otra terapia de elección como es la aplicación de antineoplásicos o antiinflamatorios.

La mayoría de los artículos relacionados a estudios de bevacizumab describen enfermedades de degeneración macular, esto debido a que VEGF fue descubierto por primera vez como un mediador fundamental de la angiogénesis en retina patológica y la terapia anti-VEGF efectiva para la degeneración macular húmeda, siendo una de las causas fundamentales de ceguera en los ancianos.

La administración de bevacizumab puede ser por vía tópica, intracameral o intravítreo para el tratamiento de la

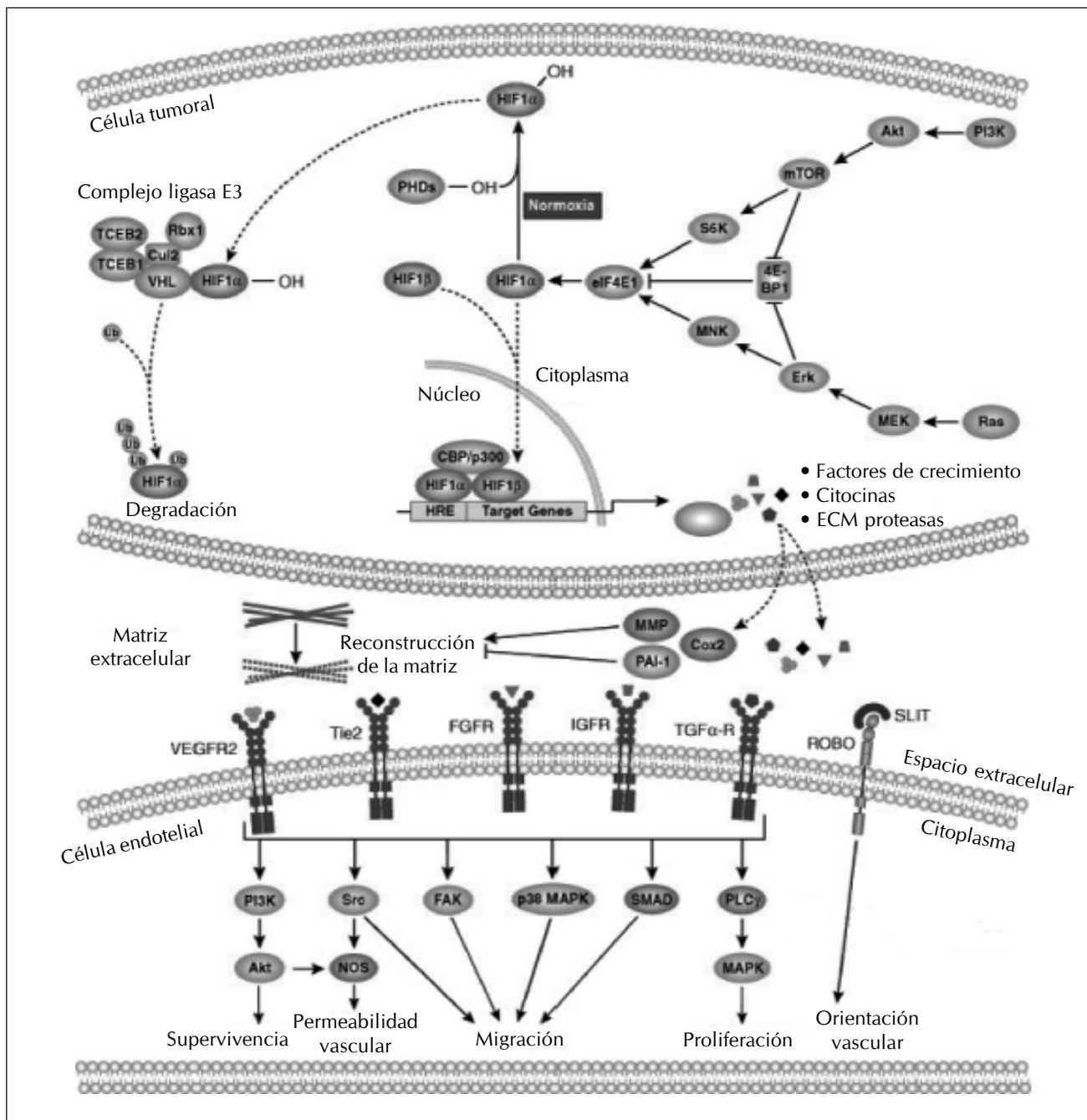


Figura 2. Mecanismo de señalización de VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular).¹⁴

neovascularización ocular. La consecuencia del aumento de células endoteliales corneales es una transparencia corneal y subsecuentemente la ceguera.

La aplicación de bevacizumab intravítreo es un tema muy estudiado, en donde diversos autores buscan ensayos clínicos para la introducción de fármacos de uso clínico.

Bevacizumab entra generalmente a la circulación y se queda allí durante semanas o meses. También llega al ojo, pero en concentraciones potencialmente terapéuticas. En pacientes con retinopatía diabética las concentraciones de bevacizumab intravítreo reducen los niveles séricos de VEGF en adultos. La inyección intravítreo de bevacizumab

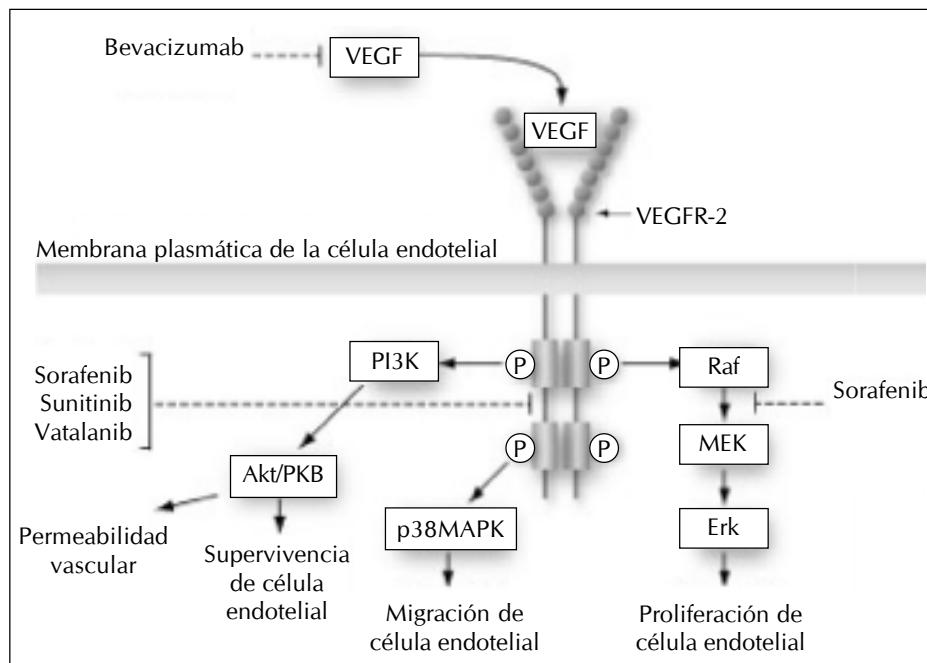


Figura 3. Mecanismo de acción de bevacizumab.

puede conducir a una disminución de las concentraciones intraoculares y sistémicas de VEGF, lo que sugiere que su efecto potencialmente es local; con ayuda de un biomarcador inflamatorio (apelina) se realiza un estudio en donde se concluye que la apelina puede asociarse con el desarrollo de membranas epirretinianas en la retinopatía diabética proliferativa y no se correlaciona directamente con VEGF.²

La aplicación de bevacizumab intravitreal en pacientes prematuros con retinopatía incrementa a pesar de la falta de estudios sobre la seguridad, la farmacocinética y la dosis en estos individuos. La absorción sistémica se ha considerado insignificante. La inyección intravítreos de bevacizumab entra en la circulación general, suprime los niveles plasmáticos de VEGF y permanece en la sangre por más de ocho semanas en los primates. Los posibles efectos adversos sobre el desarrollo de VEGF siguen inconclusos hasta el día de hoy.⁴

El VEGF es crítico para el crecimiento y el desarrollo de los órganos vitales como los riñones, los pulmones y el cerebro durante el tercer trimestre de gestación. Después de las debidas investigaciones de los efectos sistémicos, la farmacocinética y la dosis, anti-VEGF podría ser una oportunidad para la retinopatía del prematuro grave.

En el feto el VEGF se expresa en la mayoría de los tejidos. En la angiogénesis normal, la actividad del VEGF a menudo representa un paso limitante. En un estudio, la mediana de las concentraciones plasmáticas de VEGF en los bebés prematuros mostró una gran variación, pero sin diferencias significativas entre niños con y sin retinopatía,

del prematuro a las 32 semanas de edad (mediana 0.658 ng/mL, rango de 0.049-2.152 y la mediana de 0,904, rango de 0.142-2.349, respectivamente) y a las 36 semanas de gestación (mediana de 0.437, rango de 0.089-2.367 y 0.344, rango de 0.066-1.334 ng/mL, respectivamente).⁵ En el riñón humano, el VEGF es altamente expresado durante el desarrollo glomerular en fetos; en el adulto es responsable de la glomerulogénesis normal y el control de la permeabilidad vascular.

En los adultos con retinopatía diabética proliferativa (RDP), los pacientes tratados mediante la inyección intravítreos de 1.25 mg de bevacizumab en un ojo antes de la vitrectomía tuvieron una disminución significativa de los niveles séricos de VEGF siete días después del tratamiento.⁴ En otro estudio de adultos con RDP, diferentes dosis de bevacizumab intravítreos fueron inyectados (0.0062, 0.0125, 0.062, 0.125, 0.625 y 1.25 mg), y los efectos biológicos consistentes se observaron en todas las dosis.⁶ No se encontraron estudios de bevacizumab o su efecto sobre el VEGF en suero o plasma en los recién nacidos prematuros o en animales inmaduros, excepto el de las crías de conejo, por Wu y cols.⁷

Los neonatos en tratamiento anti-VEGF pueden tener la capacidad de reducir sus reservas aún más. Estos efectos pueden no ser evidentes, sino hasta décadas después del tratamiento. Los experimentos de investigación básica en animales están obligados a evaluar su seguridad para revelar los efectos adversos potenciales del medicamento.⁸



En ensayos clínicos fase II, la aplicación de bevacizumab más el tratamiento habitual de quimioterapia (doce-taxel), es aplicado en pacientes humanos con cáncer metastásico de próstata con niveles de PSA elevado, concluyendo que la aplicación del antiangiogénico disminuye los niveles de PSA, y no se encuentran efectos farmacocinéticos al combinar la terapia antineoplásica.⁹

La farmacocinética de bevacizumab después de una inyección intracameral no es muy conocida. La administración por esta vía puede ser metabolizada más rápido en la cámara anterior en comparación con una inyección intravítre a y, por lo tanto, puede ser menos citotóxica para el endotelio corneal.

El estudio de Raluca y cols. concluyó en que no existe toxicidad de bevacizumab a diferentes dosis en células de córnea; la comparación de la aplicación por vía intravítre a e intracameral tienen el mismo efecto en la regresión de la vascularización del iris, por lo tanto, es igualmente eficaz en las dos tipos de administración.

La administración intracameral de bevacizumab neutraliza a VEGF de las células endoteliales corneales.

La enfermedad más estudiada respecto a bevacizumab es el cáncer colorrectal, pero no todos los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal metastásico se benefician del tratamiento con el anticuerpo anti-VEGF. Actualmente no existen marcadores biológicos disponibles para la predicción de la eficacia de las terapias antiangiogénicas.

Ferrara y cols. sugirieron, previo a sus estudios de investigación, que el bevacizumab en combinación con la quimioterapia intravenosa se debe considerar como una nueva opción estándar para el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico de primera línea.

Los datos preliminares de un estudio de fase III indican que bevacizumab confiere una ventaja de supervivencia para pacientes con cáncer colorrectal metastásico, incluso como segundo tratamiento de línea, en combinación con la quimioterapia FOLFOX4 (5-fluorouracilo, leucovorina y oxíplatino) relativo a la quimioterapia sola. El papel de bevacizumab en otros tipos de tumores está actualmente bajo investigación; patologías como cáncer de pulmón y cáncer de mama metastásico se estudian en ensayos clínicos de fase III. Un ensayo de fase III de cáncer de mama metastásico demostró que añadir bevacizumab a la quimioterapia de capecitabina no mejoró la progresión del tumor. Sin embargo, un análisis provisional de un estudio de fase III con cáncer de mama metastásico no tratado, donde se aplicó bevacizumab en combinación con la quimioterapia paclitaxel, demostró eficacia en la progresión de la enfermedad, en comparación con la quimioterapia sin bevacizumab.¹⁰

Hipotéticamente, la hipertensión podría ser un predictor, como la inhibición de la vía de señalización VEGF,

eliminando la señal de supervivencia de las células endoteliales que conduce a la apoptosis. También reduce la cantidad de células endoteliales derivadas de óxido nítrico, causando la constricción del músculo liso vascular, el aumento de la resistencia vascular y la presión arterial elevada.¹¹

Recientemente, el bevacizumab, asociado a la HTA, se ha sugerido para predecir la eficacia del tratamiento en pacientes con metástasis de cáncer de células renales tratados con bevacizumab como agente único o sunitinib.

Österlund y cols. estudiaron un total de 101 pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con quimioterapia estándar en combinación con bevacizumab en dosis de 2.5 mgkg^{-1} por semana. Al medir la presión arterial concluyeron que 56% de los pacientes presentaron hipertensión grado 1 y 44% se mantuvo normotensio cuando fueron tratados con quimioterapia y bevacizumab, respectivamente.

La hipertensión puede predecir el resultado de la quimioterapia con bevacizumab en cáncer colorrectal metastásico, pero finalmente se sugiere el análisis farmacocinético, y debe ser confirmada mediante estudios prospectivos.¹²

La más reciente publicación relata dos casos clínicos con cáncer de ovario recurrente estadio IIIA; se les administró bevacizumab, junto con su tratamiento habitual a los ocho días después de la quinta dosis, presentaron síntomas muy similares a la preeclampsia.

La dosis administrada fue tóxica, provocando interferencia de la señalización VEGF, pero induciendo el síndrome de preeclampsia. El autor concluyó que la señalización de VEGF es central en la patogénesis de la preeclampsia, y ofrece un potencial biomarcador para la predicción, preventión y tratamiento de este trastorno peligroso.¹³

La evidencia de que las terapias antiangiogénicas extienden la supervivencia de los pacientes de cánceres avanzados ha impulsado el interés en el desarrollo clínico de nuevos inhibidores de la angiogénesis. Hoy en día, el desarrollo clínico de las terapias antiangiogénicas es imparable, no sólo en oncología, sino también en oftalmología, dermatología, etc., para el tratamiento de un número creciente de otras enfermedades dependientes de angiogénesis.

Hay diferentes estrategias terapéuticas para la intervención terapéutica de la angiogénesis, basadas en la modulación de los diferentes pasos del proceso. Dado el relevante papel del VEGF en el control de la angiogénesis, buena parte de las terapias antiangiogénicas de mayor éxito en la clínica tienen como diana la inhibición de dicho factor o sus receptores.

La acción de bevacizumab requiere de una concentración adecuada en el medio que baña el órgano diana; la

intensidad y duración del efecto se relaciona con el tiempo entre el aumento y la disminución en la concentración en tejido diana.

Para la administración de bevacizumab se deben considerar factores determinantes como el flujo regional, velocidad de administración, factores galénicos, factores químicos y factores individuales, como es el estado patológico.

CONCLUSIÓN

El estudio de la angiogénesis como nueva terapia en el tratamiento de tumores crece cada vez más; el número de publicaciones relacionadas con este tema se incrementó en los últimos diez años.

REFERENCIAS

1. Lauro S, Gomez G, Margarita L, Martínez F, Valeria Alcántara A, Rocío Ortiz L, Martínez RT, et al. Population based prostate cancer screening in north Mexico reveals a high prevalence of aggressive tumors in detected cases. *BMC Cancer* 2009; 9: 1-10.
2. Martínez-Esquerro y Herrera. Angiogénesis: VEGF/VEGFRs como blancos terapéuticos en el tratamiento contra el cáncer. *Cancerología* 2006; 83:96.
3. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669-76.
4. Qian J, Lu Q, Tao Y, Jiang YR. Vitreous and plasma concentrations of apelin and vascular endothelial growth factor after intravitreal bevacizumab in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2011; 31: 161-8. [PubMed].
5. Pihl C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte-Mönting J, Zirrgiebel U, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 689-93 [PubMed].
6. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006; 113: 1695.e1-15 [PubMed].
7. Wu WC, Lai CC, Chen KJ, Chen TL, Wang NK, Hwang YS, et al. Long-term tolerability and serum concentration of bevacizumab (avastin) when injected in newborn rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 3701-8 [PubMed].
8. Hård AL, Hellström A. On safety, pharmacokinetics and dosage of bevacizumab in ROP treatment - a review. *Acta Paediatr* 2011; 100(12): 1523-7.
9. Yang-Min Ning, Gulley JL, Arlen PM, Woo S, Seth M. *J Clin Oncol* 2010; 28(12).
10. Ferrara N, Hillan KJ, Novotny W. Bevacizumab (avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2005; 333: 328-35.
11. Rusovici R, Sakhalkar M, Chalam KV. Evaluation of cytotoxicity of bevacizumab on VEGF-enriched corneal endothelial cells. *Molecular Vision Biology and Genetics in Vision Research. Mol Vis* 2011; 17: 3339-46 [PubMed].
12. Österlund P, Soveri LM, Isoniemi H, Poussa T, Alanko T, Bono P. Hypertension and overall survival in metastatic colorectal cancer patients treated with bevacizumab-containing chemotherapy. *Br J Cancer* 2011; 104(4): 599-604 [Epub 2011 Feb 8].
13. Cross SN, Ratner E, Rutherford TJ, Shwartz PE, Norwitz ER. Bevacizumab-mediated interference with VEGF signaling is sufficient to induce a preeclampsia-like syndrome in non-pregnant women. *Rev Obstet Gynecol* 2012; 5(1): 2-8.
14. Disponible en: <http://www.cellsignal.com/reference/pathway/Angiogenesis.html>
15. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/entendiendo/angiogenesis/page8search> Communications 2005; 333: 328-35.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Liliana Anguiano-Robledo
Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n
Col. Casco de Santo Tomás
Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11340, México D.F.
Correo electrónico:
languijanorobledo@yahoo.com.mx