



## Perforación gastrointestinal secundaria a tratamiento con bevacizumab en carcinoma de cuello uterino

### *Gastrointestinal perforation induced by bevacizumab treatment in cervix carcinoma*

#### Introducción

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que bloquea el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), produciendo la reducción de la vascularización del tumor y, consecuentemente, inhibiendo su crecimiento. Está indicado junto con quimioterapia para el tratamiento de diversas neoplasias, como colon, mama, pulmón u ovario. Las reacciones adversas más frecuentes incluyen hipertensión, proteinuria, hemorragias y dehiscencia de sutura y heridas. La perforación gastrointestinal (PGI) es una reacción adversa poco frecuente, descrita en los ensayos clínicos, pero potencialmente mortal, sobre todo debido a la peritonitis grave que puede provocar<sup>1</sup>.

#### Descripción del caso

Paciente de 51 años, fumadora, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de colon irritable, síndrome depresivo y migrañas, diagnosticada de un carcinoma de cuello uterino aparentemente localizado en julio de 2012. Se realizó histerectomía, doble anexectomía y estadificación ganglionar quirúrgica retroperitoneal. La estadificación final mostró un pT3N1 (ganglios pélvicos). A continuación recibió tratamiento con cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup> semanales) concomitante a radioterapia. Por alta probabilidad de recaída recibió posteriormente quimioterapia con el esquema carboplatino (5 mg/AUC) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), recibiendo cinco ciclos en total con varias reducciones de dosis por diferentes toxicidades (plaquetopenia grado IV, oclusión intestinal y neurotoxicidad grado II). Permaneció libre de enfermedad hasta octubre de 2014, fecha en la que se detecta progresión de la enfermedad en forma de implantes peritoneales e implantes metastásicos espléni-

cos. Inicia tratamiento quimioterápico con el esquema bevacizumab (15 mg/kg), cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) y paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>), cada 21 días. El día posterior a la primera administración acude a urgencias con cuadro de dolor abdominal agudo y náuseas sin vómitos, no presentado fiebre. En la exploración física se detecta abdomen doloroso a la palpación, diseminado tanto a nivel superficial como profundo, con signos de peritonismo. En las pruebas de imagen se observa perforación de implante peritoneal a nivel de sigma, con presencia de burbujas aéreas en hemiabdomen superior e inferior, y signos de peritonitis fecaloidea. Se procede a intervención quirúrgica urgente (sigmoidectomía y colostomía a nivel de ciego).

#### Comentario

La aprobación del esquema de tratamiento de cisplatino, paclitaxel y bevacizumab ha incrementado la supervivencia global en los pacientes con carcinoma de cérvix avanzado respecto a la quimioterapia sola. El tratamiento es generalmente bien tolerado; sin embargo, la terapia con bevacizumab se ha asociado a efectos adversos graves, particularmente relacionados con el tracto gastrointestinal<sup>2</sup>. En concreto, la necrosis intestinal y la perforación han sido notificadas como un efecto adverso potencialmente grave que puede llevar a abscesos intrabdominales, peritonitis, sepsis y muerte<sup>3</sup>. Existen diversas revisiones de la literatura que notifican una incidencia de entre el 1,7-4% en los pacientes tratados con bevacizumab<sup>2</sup>. La variabilidad de la incidencia reside en diversos factores. Por una parte, la localización de la neoplasia primaria, siendo los tumores colorrectales, ginecológicos y prostáticos los de mayor riesgo, debido a que los pacientes que sufren estas neoplasias presentan habitualmente carcinomatosis abdominal difusa, antecedentes de intervenciones quirúrgicas, exposición a radioterapia e invasión de células tumorales del tracto gastrointestinal. Por otra parte, se ha detectado un aumento mayor de la incidencia de este efecto adverso en los pacientes que reciben triple terapia y que contiene un platino o taxano. Por último, otros factores potenciales que pueden llevar a la aparición de PGI son altas dosis de bevacizumab, tratamientos quimioterápicos previos y edad avanzada<sup>4</sup>. En la paciente de nuestro caso se cumplen diversos factores de riesgo de PGI, ya que había recibido quimioterapia y radioterapia anteriormente, la localización del tumor primario era ginecológica y recibió tratamiento concomitante con bevacizumab, platino y taxanos.

Sin embargo, los datos comentados provienen de estudios muy heterogéneos y a día de hoy no existen claros marcadores clínicos que permitan seleccionar/descartar de una forma clara a los pacientes candidatos. En resumen, antes de iniciarse un tratamiento quimioterápico asociado a bevacizumab debe tenerse en cuenta la extensión de la enfermedad y los antecedentes terapéuticos para garantizar el mejor balance beneficio-riesgo para el paciente, aunque son necesarios más estudios sobre factores de riesgo clínicos para poder seleccionar mejor a los pacientes candidatos.

## Bibliografía

1. BC Cancer Agency Cancer Drug Manual. Bevacizumab monograph. Vancouver: BC Cancer Agency; 2013 [Acceso el 20 de Abril de 2015]. Disponible en: <http://www.bccancer.bc.ca>
2. Penson RT, Huang HQ, Wenzel LB, Monk BJ, *et al.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomized, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Oncology Group protocol 240). *Lancet Oncol.* 2015;16:301-11.
3. Borofsky SE, Levine MS, Rubesin SE, Tanyi JL, Chu CS, Lev-Toaff AS. Bevacizumab-induced perforation of the gastrointestinal tract: clinical and radiographic findings in 11 patients. *Abdom Imaging.* 2013;38:265-72.
4. Qi W-X, Shen Z, Tang L-N, Yao Y. Bevacizumab increases the risk of gastrointestinal perforation in cancer patients: a meta-analysis with a focus on different subgroups. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70:893-906.

Elisabet Nogué-Pujadas<sup>1</sup>, Clara Lezcano-Rubio<sup>2</sup>,  
David López-Sisamón<sup>2</sup> y Margarita Romeo-Marín<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>2</sup>Unidad Farmacia Oncológica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. <sup>3</sup>Servicio de Oncología Médica. Institut Català Oncologia. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, Barcelona. España.

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [elisanp@hotmail.com](mailto:elisanp@hotmail.com)  
(Elisabet Nogué Pujadas).

Recibido el 17 de julio de 2015; aceptado el 21 de octubre de 2015.  
DOI: 10.7399/fh.2015.39.6.9651