



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**“CRONOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y  
PROTEINURIA ASOCIADA A TRATAMIENTOS INHIBIDORES  
DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO  
DERIVADO DEL ENDOTELIO VASCULAR EN PACIENTES  
CON CÁNCER”**

Tesis presentada por

**Don JOSÉ FUENTES PRADERA**

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Sevilla, 2010

Don ANTONIO GRILO REINA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, JEFE DE SECCIÓN DE MEDICINA INTERNA Y DE LA UNIDAD DE FACTORES DE RIESGO VASCULAR DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “CRONOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DE LA PROTEINURIA ASOCIADA A TRATAMIENTOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DEL ENDOTELIO VASCULAR EN PACIENTES CON CÁNCER”, realizada bajo mi dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía Don JOSÉ FUENTES PRADERA, reúne las condiciones exigibles por la ley y la calidad científica necesaria, para ser defendida por el aspirante con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste donde proceda, firmo en Sevilla, a 10 de Diciembre de 2010.

Fdo: Prof. Antonio Grilo Reina

Don FRANCISCO JAVIER SALVADOR BOFILL, PROFESOR ASOCIADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA, FACULTATIVO ESPECIALISTA DE ÁREA Y JEFE DE SECCIÓN DE ONCOLOGÍA MÉDICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO VIRGEN DE VALME,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “CRONOLOGÍA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DE LA PROTEINURIA ASOCIADA A TRATAMIENTOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DEL ENDOTELIO VASCULAR EN PACIENTES CON CÁNCER”, realizada bajo mi dirección por el Licenciado en Medicina y Cirugía Don JOSÉ FUENTES PRADERA, reúne las condiciones exigibles por la ley y la calidad científica necesaria, para ser defendida por el aspirante con el fin de optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Para que conste donde proceda, firmo en Sevilla, a 10 de Diciembre de 2010.

Fdo: Dr. Francisco Javier Salvador Bofill

**A la memoria de mi abuelo José Ramón.**

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo no habría sido posible sin la colaboración y apoyo de un amplio número de personas a las que deseo expresar mi agradecimiento:

A mis directores Antonio Grilo Reina y Javier Salvador Bofill. Gracias a su ayuda, su ilusión y su estímulo constante ha sido posible la realización de esta Tesis Doctoral.

A mis compañeros de la Sección de Oncología Médica del Hospital de Valme: Amelia López, Reyes Bernabé, Eva Fernández y María Rodríguez por la colaboración en el reclutamiento de los pacientes del proyecto.

Al personal de enfermería, auxiliares y administrativos de Oncología Médica y Medicina Interna-HTA del Hospital Virgen de Valme. Sin su ayuda desinteresada no habría sido posible la elaboración de este trabajo.

A mi familia, por todo.

## **GLOSARIO**

## ABREVIATURAS

5FU	5 Fluoruracilo
AMPA	Automedida de la Presión Arterial
ARA	Antagonista Receptores Angiotensina
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BEV	Bevacizumab
CSF1R	Colony Stimulation Factor 1 Receptor
ECOG	European Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
FBR	Foundation for Blood Research
FDA	Food and Drug Administration
Gem/CDDP	Gemcitabina/Cisplatino
HTA	Hipertensión Arterial
IECAs	Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina
IMC	Índice de Masa Corporal
MALB	Microalbuminuria
MAPA	Monitorización Ambulatoria de la Presión Arterial
NSCLC	Non Small Cell Lung Cancer
PA	Presión Arterial
PAD	Presión Arterial Diastólica
PAS	Presión Arterial Sistólica
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PDGFR	Platelet Derived Growth Factor Receptor



RR	Riesgo Relativo
SUN	Sunitinib
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>14</b>
<b>1. La angiogénesis en el cáncer</b> .....	<b>15</b>
1.1 Historia .....	15
<b>2. Los factores de crecimiento derivados del endotelio vascular.</b> .....	<b>18</b>
<b>3. El tratamiento antiangiogénico en el cáncer. El VEGF como diana</b> .....	<b>20</b>
3.1. Bevacizumab (BEV).....	20
3.2. Sunitinib y sorafenib.....	21
3.3 Efectos antiangiogénicos de la quimioterapia metronómica. ....	23
<b>4. Efectos adversos de los antiangiogénicos</b> .....	<b>23</b>
4.1. HTA como efecto secundario de los antiangiogénicos.....	24
4.1.1. Fisiopatología de la HTA asociada al uso de fármacos anti-VEGF.....	27
4.1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de HTA.....	28
4.1.3. Tratamiento de la HTA asociada a fármacos anti-VEGF. ....	28
4.1.4. La HTA, asociada al tratamiento con antiangiogénicos, como marcador de actividad . ....	29
4.2. Toxicidades renales.....	31
4.2.1. Proteinuria.....	31
4.2.2. Fallo renal agudo.....	33
4.2.3. Factores de riesgo y manejo de la toxicidad renal.....	34
4.3. Otros efectos secundarios de los antiangiogénicos.....	34
<b>5. Determinación de la presión arterial</b> .....	<b>36</b>
5.1. Generalidades.....	36
5.2 Presión de pulso .....	36
5.3. Frecuencia cardiaca como factor de riesgo vascular. ....	37
<b>6. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).</b> <b>38</b>	
6.1. Definición y técnica.....	38
6.2 Indicaciones de la MAPA.....	39
<b>7. Automedida de la presión arterial en domicilio (AMPA).</b> .....	<b>41</b>
7.1 Definición y técnica: .....	41
7.2. Esquema de AMPA.....	45
7.3. Indicaciones.....	46
<b>8. Microalbuminuria (MALB) como factor de riesgo vascular.</b> .....	<b>46</b>
8.1. Definición.....	46
8.2. Técnica de medida de MALB.....	47
8.3. Relación de MALB con eventos cardiovasculares.....	48
8.3.1. Disfunción del ventrículo izquierdo.....	48
8.3.2. Isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio.....	49
8.3.3. Enfermedad cerebrovascular.....	49

8.4. Manejo del riesgo relacionado con la MALB. ....	49
<i>HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS</i> .....	<b>51</b>
<b>1. Objetivo principal.</b> ....	<b>52</b>
<b>2. Objetivos secundarios:</b> .....	<b>53</b>
<i>PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODO</i> .....	<b>54</b>
<b>1. Pacientes</b> .....	<b>55</b>
<b>2. Criterios de inclusión.</b> .....	<b>55</b>
<b>3. Criterios de exclusión.</b> .....	<b>56</b>
<b>4. Materiales y métodos.</b> .....	<b>57</b>
4.1. Recogida de datos: .....	57
4.2. Registro de la PA mediante MAPA .....	58
4.3. Registro de la PA mediante AMPA. ....	59
4.4. Determinaciones de proteínas en orina. ....	60
4.5 Metodología estadística. ....	60
4.6 Variables .....	61
<i>RESULTADOS</i> .....	<b>64</b>
<b>1. Características basales</b> .....	<b>65</b>
<b>2. Resultados de determinaciones de presión arterial.</b> .....	<b>66</b>
2.1 Datos MAPA.....	67
2.2 Datos AMPA.....	72
<b>3. Determinación de MALB/proteinuria.</b> .....	<b>77</b>
<i>DISCUSIÓN</i> .....	<b>81</b>
<i>CONCLUSIONES</i> .....	<b>89</b>
<i>ANEXOS</i> .....	<b>92</b>
<b>Anexo I. Consentimiento informado</b> .....	<b>93</b>
<b>Anexo II. Automedida de la presión arterial en domicilio</b> .....	<b>94</b>
<b>Anexo III. ECOG PERFORMANCE STATUS</b> .....	<b>95</b>
<b>Anexo IV. ALGORTIMO DE SEGUIMIENTO DE LA HTA EN TRATAMIENTOS CON INHIBIDORES DEL VEGFR</b> .....	<b>96</b>
<i>BIBLIOGRAFÍA</i> .....	<b>99</b>



## **INTRODUCCIÓN**

El proyecto de esta tesis doctoral surge de la necesidad de profundizar en los efectos secundarios renovasculares de los antiangiogénicos en pacientes con cáncer. No se conoce la evolución en el tiempo de estas toxicidades y frecuentemente se estudian por métodos poco precisos y pobremente reproducibles. Sin embargo, son potencialmente graves. Ante esta situación clínica no resuelta, ha sido necesario la creación de un grupo de trabajo entre Oncología Médica y Medicina Interna-HTA con vistas a incorporar las nuevas técnicas de diagnóstico y seguimiento de la HTA y la proteinuria a nuestros pacientes con cáncer avanzado.

## **1. La angiogénesis en el cáncer.**

### 1.1 Historia.

Las enfermedades malignas suponen hoy una de las primeras causas de muerte en el mundo. En España producen 96.907 defunciones al año<sup>1</sup>. El cáncer es la primera causa de muerte en el hombre y la segunda en la mujer; en este caso tras las enfermedades cardiovasculares. Los tumores más letales son el cáncer de pulmón (19.000 muertes/año) y el de colon (13.000 muertes/año)<sup>1</sup>. Aunque el número de casos nuevos aumenta, las tasas de mortalidad disminuyen. Esto es atribuible a los diagnósticos cada vez más precoces, y sin duda, a los nuevos tratamientos actúan tanto disminuyendo el número de recaídas tras la cirugía, como prolongando la supervivencia en enfermedad metastásica. Aproximadamente la mitad de los

casos de cáncer de colon desarrollan metástasis a lo largo de su evolución. Aunque este grupo es muy heterogéneo, desde la aparición de la poliquimioterapia y de los nuevos fármacos anti-diana, la supervivencia media se estima en más de 25 meses<sup>1</sup>. En el cáncer de pulmón el escenario de entrada es incluso más sombrío, dado que más del 80% de los casos son no operables. Aun así, la supervivencia se encontraba en el 6% a los 5 años para casos diagnosticados entre 1980-1985, y en la actualidad supera el 12% a los 5 años<sup>2</sup>. El cáncer de mama es el tumor más frecuente y la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres, representando el 20-30% de tumores de estas<sup>3</sup>. La edad máxima de incidencia está por encima de los 50 años y, si se engloba al total de pacientes, la supervivencia a los 5 años es del 77%.

La mejora de la supervivencia en los casos de los tumores más frecuentes se debe a diversos factores como son el diagnóstico precoz, la mejora en técnicas quirúrgicas y la radioterapia y, por supuesto, a la introducción de tratamientos sistémicos más eficaces y mejor tolerados. Una familia de nuevos fármacos de gran repercusión en el tratamiento del cáncer son los antiangiogénicos. Estas nuevas moléculas no son agentes de quimioterapia clásica, sino de terapias dirigidas contra las neovascularización tumoral, con inhibición del crecimiento y de la capacidad de diseminación hemática.

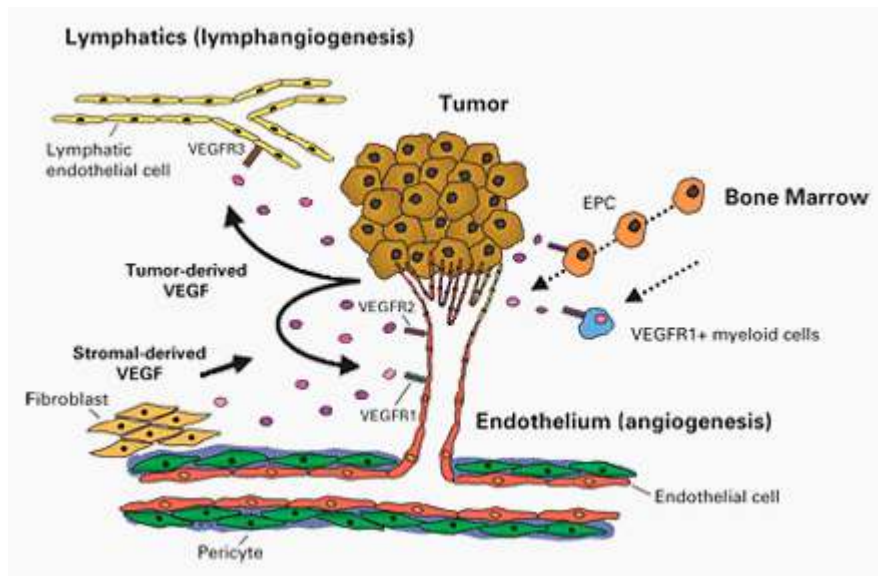
En 1971, Folkman propuso una teoría revolucionaria: el crecimiento tumoral y las metástasis dependen de la angiogénesis<sup>4</sup>. El autor postuló que la formación de nuevos vasos desde el lecho vascular preexistente es el paso clave en la progresión tumoral. Los nuevos capilares crecen y se introducen



en la neoplasia aportando los nutrientes necesarios para su crecimiento y también le permiten diseminarse a distancia. Dicho autor propuso que la célula tumoral se comunicaba con la célula endotelial a través de factores de crecimiento segregados por el estroma. Estos factores de crecimiento jugaban un papel importante en la señalización y regulación de la progresión tumoral. Discutió sobre la existencia de factores pro-angiogénicos y anti-angiogénicos postulando que su interacción regulaba la homeostasis vascular. En un microambiente neoplásico, los factores pro-angiogénicos se sobreexpresaban, favoreciendo el crecimiento de los tejidos adyacentes, incluido el tumor. El proceso de la angiogénesis (figura 1) consta de múltiples pasos. En primer lugar se degrada la membrana basal, después se produce la invasión del estroma de esa zona por células endoteliales circulantes. Dichas células endoteliales migran y proliferan formando redes tridimensionales de nuevos vasos sanguíneos. Además de ese proceso local, las células endoteliales también pueden generarse, a partir de progenitores ubicados en la médula ósea, mediante un proceso conocido como angiogénesis sistémica<sup>5</sup>.

Figura 1. Angiogénesis tumoral.

<http://www.biooncology.com/research/vegf/images/chart-tumorangio.gif>



## 2. Los factores de crecimiento derivados del endotelio vascular.

El factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGF) es uno de los promotores más potentes de la angiogénesis. Se preparó inicialmente en cultivos de células tumorales y líquido ascítico, posteriormente se comprobó la actividad mitogénica para células endoteliales en cultivo<sup>6,7</sup>. Se han identificado siete miembros de la familia VEGF: VEGF-A, -B, -C, -D, -E, receptores de crecimiento placentario 1 y 2, representando VEGF-A el papel fundamental en la angiogénesis<sup>8,9</sup>. VEGF-A es el ligando

del receptor del factor de crecimiento derivado del endotelio vascular (VEGFR), un receptor de la vía tirosina kinasa. Existen 3 tipos de VEGFR: VEGFR-1 o Flt-1, VEGFR-2 o KDR/Flk-1 y VEGFR-3. De la unión de VEGF a VEGFR se deriva la activación de una cascada intracelular que produce la estimulación de la angiogénesis fisiológica o patológica. El VEGF y sus receptores se encuentran expresados en gran cantidad de tejidos adultos incluido el endotelio de los capilares fenestrados del plexo coroideo, el glomérulo renal, varios tejidos de alto recambio metabólico como los miocitos de músculo esquelético y cardíaco, el hígado y el bazo<sup>10</sup>. En el riñón VEGF se expresa inicialmente en los podocitos del glomérulo y en las células epiteliales tubulares, mientras que VEGFR se encuentra en mesangio, glomérulo y capilares peritubulares. VEGF, fuera de su papel angiogénico, desempeña funciones muy importantes en el riñón, induciendo la fenestración capilar y regulando la permeabilidad vascular. Esto permite la supervivencia de la célula endotelial y la remodelación de la matriz intersticial, mediando la vasodilatación dependiente del endotelio<sup>10, 11</sup>.

El rápido crecimiento tumoral disminuye la cantidad de oxígeno que llega al tejido tumoral, lo que produce un estado de hipoxia que conlleva la activación de mecanismos fisiológicos compensadores. Uno de los más importantes es el factor inducible por hipoxia-1 (HIF-1)<sup>12</sup>. HIF-1 consta de dos unidades, alfa y beta, siendo la primera inducible por hipoxia.. En situaciones de falta relativa de oxígeno, la subunidad alfa se estabiliza y se heterodimeriza con la unidad beta, acumulándose en el núcleo e iniciándose el proceso de transcripción de varios genes implicados en procesos de angiogénesis, invasión y metástasis, entre ellos los que codifican la síntesis de VEGF y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF)<sup>13</sup>. Se han

descrito 4 cadenas polipeptídicas de PDGF que se pueden combinar con 5 isoformas distintas y que participan de las vías tirosina cinasa alfa y beta estimulando una serie de funciones vitales para el desarrollo de tumores, entre las que destacan el reclutamiento de células endoteliales, la secreción de VEGF o la regulación de la presión intersticial en el tejido tumoral.

### **3. El tratamiento antiangiogénico en el cáncer. El VEGF como diana.**

La angiogénesis se ha convertido en una de las principales dianas terapéuticas en la oncología<sup>14</sup>. El conocimiento de las vías basadas en VEGF ha llevado al desarrollo de fármacos dirigidos a bloquear este factor de crecimiento, encontrándose alguno de ellos en primera línea de tratamiento de los tumores mas frecuentes.

#### **3.1. Bevacizumab (BEV)**

Esta proteína ha sido el primer agente antiangiogénico en aplicarse en la oncología clínica y por tanto es el más estudiado. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el VEGF. Se compone de una cadena G de inmunoglobulina humana y de una porción murina de unión a antígeno, conformando un anticuerpo monoclonal. El VEGF se sobreexpresa frecuentemente en tumores malignos. Aquellos mas vascularizados, con mayor expresión de VEGF, presentan una mayor densidad de VEGFR y por tanto mas posibilidades de responder a anticuerpos anti-VEGF. En modelos preclínicos, bevacizumab bloquea la unión de VEGF con su receptor,

interrumpiendo la señalización de la angiogénesis tumoral, e inhibiendo el crecimiento del tumor<sup>15</sup>.

La primera indicación clínica del BEV fue el cáncer de colon metastático. En combinación con 5-fluorouracilo e irinotecan consiguió un aumento de 6 meses en la supervivencia media<sup>16</sup>. Posteriormente, se publicaron datos en primera línea de tratamiento de cáncer de mama metastático. La combinación con paclitaxel semanal mostró una mediana de supervivencia libre de progresión de 11.8 meses frente a 5.9 meses en este escenario<sup>17</sup>. Esto llevó a la aprobación por la Food and Drugs Administration y la European Medicines Agency de bevacizumab para el tratamiento del cáncer de mama metastático. Posteriormente el uso del fármaco se ha ampliado a las terapias del cáncer de pulmón no epidermoide avanzado<sup>18</sup>, del cáncer renal, en este caso en combinación con citocinas<sup>19</sup>, de tumores cerebrales<sup>20</sup> y del cáncer de ovario<sup>21</sup>. Su desarrollo continúa y se considera diana terapéutica de multitud de tumores, incluidos los hematológicos<sup>22</sup>

### 3.2. Sunitinib y sorafenib.

Los inhibidores de la tirosina-cinasa multidiana son otra familia de fármacos antitumorales que actúan a través de la vía VEGF. En este caso el mecanismo de acción es intracelular, bloqueando los receptores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR $\alpha$  y PDGFR $\beta$ ), VEGF A, B y C, CKIT, el factor estimulante de colonias CSF-1R y el receptor del factor neurotrófico derivado de la línea celular glial)<sup>23</sup>. Su inclusión en el tratamiento del cáncer metastático de células renales ha supuesto una revolución en el

tratamiento de esta enfermedad. En un ensayo randomizado fase III, sunitinib mostró ser superior a interferón  $\alpha$  en cáncer renal metastásico, prolongando la supervivencia libre de progresión (11 vs 5 meses) y mejorando la calidad de vida<sup>24</sup>. Así mismo el sunitinib también se encuentra aprobado para el tratamiento del sarcoma del estroma gastrointestinal tras progresión a imatinib<sup>25</sup>. En un ensayo randomizado fase III el tratamiento con sorafenib mostró un aumento de supervivencia libre de progresión respecto a placebo en pacientes con cáncer renal metastásico en progresión a citocinas<sup>26</sup>.

Existen multitud de fármacos (ver tabla 1) que actúan en las vías del VEGF, algunos de ellos en uso asistencial y otros en uso experimental.

**Tabla 1. Antiangiogénicos**

Tipo de molécula	Nombre	Situación EMEA
Anticuerpos monoclonales	Bevacizumab	Aprobado 2004
Pequeñas moléculas	Axitinib	Fase III
(Inhibidores de la tirosina cinasa)	Sorefenib	Aprobado 2007
	Sunitinib	Aprobado 2007
	Valatanib	Fase II
Receptor recombinante compuesto soluble	VEGF trap	Fase III

### 3.3 Efectos antiangiogénicos de la quimioterapia metronómica.

No solo los fármacos que actúan a través del VEGF tienen como objetivo los neovasos tumorales, sino también la quimioterapia clásica usada a dosis bajas (dosis metronómicas) ha mostrado actividad en enfermos con cáncer de mama o próstata politratados. La teoría es “las dosis necesarias para inhibir el crecimiento de los neovasos son menores que las necesarias para destruir las células tumorales”. Kathy Miller publicó en *Journal Clinical Oncology* un editorial donde desarrolla esta opción terapéutica<sup>27</sup> y recientemente el grupo del Dr. Alba<sup>21</sup> ha publicado datos de bevacizumab en combinación con quimioterapia metronómica, en pacientes con cáncer de ovario, con prometedores resultados.

## 4. Efectos adversos de los antiangiogénicos.

La introducción de estos tratamientos no citotóxicos, ha requerido, por parte del oncólogo, de un aprendizaje del manejo de algunas toxicidades nuevas y típicas del bloqueo de VEGFR. La quimioterapia clásica se relaciona con efectos secundarios propios de la citotoxicidad como son alopecia, mucositis, náuseas y depresión de medula ósea. Los antiangiogénicos tienen un perfil de efectos adversos propio, algunos de clase, y que varían según los distintos ensayos, como son sangrado, hipertensión arterial, proteinuria, trombosis, perforaciones de víscera hueca y alteración en la cicatrización<sup>28</sup>. Estos efectos habitualmente son leves y manejables pero pueden ser potencialmente graves o desencadenar descompensaciones de

enfermedades preexistentes, por lo que su rápida identificación y su tratamiento precoz son fundamentales. A continuación nos centraremos en las toxicidades objeto de este proyecto, que son la hipertensión arterial (HTA) y la proteinuria.

#### 4.1. HTA como efecto secundario de los antiangiogénicos.

La HTA es frecuente en el tratamiento con antiangiogénicos y su frecuencia oscila entre el 16 y el 43% según los ensayos<sup>16,17</sup>. Recientemente Zhu<sup>29</sup> ha publicado un metanálisis sobre HTA asociada a BEV. En este metanálisis se incluyeron 1850 pacientes de 7 ensayos clínicos (tabla 2). Se encontró un aumento significativo del riesgo relativo de HTA para cualquiera de las dosis de BEV. Para dosis bajas el RR para cualquier grado de HTA fue 3,0 (95%IC 2,2-4,2;  $p < 0,001$ ) y para dosis altas el RR fue de 7,5 (IC 4,2-13,4  $p < 0,001$ ).



**Tabla 2. Ensayos incluidos en el metanálisis de Zhu.**

Ensayo	Centros	n	Cáncer	Quimioterapia concurrente	Edad media
Kabbinavar et al <sup>30</sup>	Multicentrico	104	Colorrectal	5FU	--
Yang et al <sup>19</sup>	Unicentrico	116	Renal	Ninguna	53
Hurwitzlet al <sup>16</sup>	Multicentrico	813	Colorrectal	IFL	59
Johnson et al <sup>31</sup>	Multicentrico	99	NSCLC	Carbo/paclitaxel	--
Miller <sup>17</sup>	Multicentrico	462	Mama	Capecitabina	51,5
Kabbinavaret al <sup>32</sup>	Multicentrico	209	Colorrectal	5FU	71
Kindler <sup>33</sup>	Multicentrico	121	Mesotelioma	Gem/CDDP	63

Los autores del metanálisis concluyen que dado que el 20% de los pacientes con cáncer metastático de mama, colon o riñón viven más de 3 años, el manejo estrecho de estos efectos secundarios es fundamental para prolongar la supervivencia. También se han publicado<sup>34</sup> datos recientes sobre la asociación de BEV con HTA grave (grados 3 o 4). Sobre 12.656 pacientes la incidencia de HTA grados 3-4, es del 7.9% (95% IC 6.1-10.2), con un RR de desarrollar esta toxicidad en pacientes tratados con BEV de 5.28 (95% IC 4.15-6.71,  $P < 0.001$ ). Así mismo este metanálisis muestra una tendencia que sugiere que BEV se asocia a un aumento de crisis hipertensivas, de forma estadísticamente no significativa. Sin embargo, los métodos utilizados para medir presión arterial (PA) en estos estudios, son habitualmente poco fiables, puntuales y rudimentarios. En los distintos ensayos se usa para la

cuantificación de la HTA la escala del National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version III ([http://Cte.cancer.gov/reporting/ctc\\_archive.html](http://Cte.cancer.gov/reporting/ctc_archive.html)), que se recoge en la tabla 3.

**Tabla 3. grados de HTA.**

Grado	Definición
I	Aumento asintomático y transitorio (<24 h) de más de 20 mm Hg (diastólica) o mayor de 150/100 con límite previo normal.
II	Aumento recurrente, persistente o sintomático de más de 20 mm Hg (diastólica) o más de 100/150 mm Hg con límite previo normal. Puede requerir tratamiento con monoterapia.
III	Se requiere más de un hipotensor para controlar un grado previo.
IV	Crisis hipertensiva.

En los principales ensayos, tanto en el estudio pivotal de cáncer de mama<sup>17</sup> como en el de colon<sup>16</sup> únicamente se hace referencia a la incidencia de HTA por grados sin mencionar método de cuantificación, frecuencia en la determinación, momento de aparición, duración, o repuesta al tratamiento de la PA. Un estudio retrospectivo de una serie de 154 pacientes tratados con BEV, publicada en forma de abstract en ASCO de 2006<sup>35</sup>, describió un inicio medio de la hipertensión de 11 semanas (rango 3-33). El National Cancer Institute ha publicado las siguientes recomendaciones de manejo la HTA en pacientes en tratamiento antiangiogénico<sup>36</sup>.

- Documentar el riesgo de complicaciones vasculares por comorbilidades preexistentes.
- Diagnosticar la HTA existente antes del inicio del tratamiento.
- Monitorizar la PA durante el primer ciclo de tratamiento (visita semanal a consulta de enfermería).
- La PA objetivo es 140/90 mm Hg en la mayoría de los casos.

El artículo recalca que no existen, en esta población, estudios prospectivos diseñados para el estudio<sup>37</sup> de la HTA como objetivo primario. Solamente, se ha publicado un estudio sobre 14 pacientes con cáncer renal, en tratamiento con sunitinib, en el que mediante dispositivos de toma de PA ambulatoria se detectó un aumento precoz de la PAS (13.6+/-8.4 mm Hg) y PAD (10.9+/-4.7 mm Hg). Este aumento resultó mayor en los pacientes hipertensos conocidos.

#### 4.1.1. Fisiopatología de la HTA asociada al uso de fármacos anti-VEGF.

La fisiopatología de la HTA asociada al uso de fármacos antiangiogénicos no es bien conocida y se supone multifactorial. Una de las teorías con más respaldo actual es la inhibición de la vía del óxido nítrico, que es un potente vasodilatador. Shen et al<sup>38</sup> mostraron que la exposición a VEGF en tejido de corteza adrenal bovina aumentaba 5 veces la expresión de la enzima óxido nítrico sintasa, lo que conlleva el aumento de óxido nítrico y la consiguiente vasodilatación. Otra posibilidad es la rarefacción capilar causada por el bloqueo de VEGF. Este fenómeno provocaría una disminución del número de arteriolas y capilares con un aumento de las

resistencias vasculares periféricas<sup>39</sup>. Por último, el estrés oxidativo se ha relacionado con la HTA esencial, maligna y renovascular. La exposición a agentes oxidantes se relaciona con el aumento de VEGF, al que se le supone un efecto de protección endotelial en este contexto<sup>40</sup>. El bloqueo del VEGF conllevaría una pérdida de esa protección frente al estrés oxidativo, posible causa de HTA.

#### 4.1.2. Factores de riesgo para el desarrollo de HTA.

No se ha conseguido identificar factores asociados a la aparición de este tipo de hipertensión arterial secundaria. Existe un estudio retrospectivo sobre 60 pacientes con cáncer de colon metastásico donde se encontró una diferencia en la HTA, estadísticamente no significativa, para pacientes mayores de 75 años (> 75 años 29%; 70-74 años 11%; 65-69 años 10%)<sup>41</sup>. Otro factor de riesgo sería ser afroamericano<sup>42</sup> o padecer cáncer renal, donde la incidencia de HTA es mayor (26-36%)<sup>19</sup>. En una carta al editor, publicada en *Journal Clinical Oncology*, Bamias et al<sup>43</sup> proponen la realización de un MAPA de 24 horas previo al inicio de tratamiento con sunitinib, en pacientes con cáncer renal, con vistas a identificar pacientes de riesgo y corregir la posible HTA. Todo ello con el objetivo de disminuir las complicaciones cardiovasculares asociadas al fármaco.

#### 4.1.3. Tratamiento de la HTA asociada a fármacos anti-VEGF.

Ningún fármaco antihipertensivo se ha mostrado más eficaz que otro, para controlar la HTA asociada al tratamiento con antiangiogénicos. Los más

usados son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del calcio<sup>16,17</sup>. Otras opciones incluirían a los  $\beta$ -bloqueantes y a los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II). Existe un beneficio adicional para el tratamiento con IECA en la HTA inducida por BEV; esta droga no solo inhibe a la enzima convertidora de angiotensina, sino que previene la expresión del inhibidor-activador del plasminógeno 1 (PAI-1). Dicho mediador de la fibrinólisis se encuentra sobreexpresado en presencia de BEV y podría mediar en la aparición de HTA<sup>44</sup>.

4.1.4. La HTA, asociada al tratamiento con antiangiogénicos, como marcador de actividad .

Recientemente se ha postulado una teoría que relaciona la HTA con la actividad de los fármacos antiangiogénicos<sup>45</sup>. Dreves et al<sup>46</sup> mostraron en un estudio Fase I de un inhibidor de la tirosina cinasa (AZD2171) una correlación entre la farmacocinética de AZD2171 y perturbaciones del aporte sanguíneo al tumor. Así mismo la HTA fue la toxicidad limitante de dosis, incluyendo 3 crisis hipertensivas, con lo que se postula la aparición de HTA con la dosis adecuada del fármaco y quizás con un aumento de eficacia del mismo. Recientemente, se han publicado revisiones sobre este enfoque en cáncer de colon y pulmón. En cáncer de colon se ha encontrado una diferencia de supervivencia libre de progresión de 14,5 meses frente a 3,1 meses ( $p=0,04$ ) en 39 pacientes tratados con BEV, según apareciese HTA grados 2-3 o grado  $\leq 1$ <sup>47</sup>. Este mismo año se ha publicado una revisión de los pacientes que

desarrollaron HTA en el estudio pivotal de bevacizumab en cáncer de pulmón. En un análisis multivariante se comparaban los pacientes que desarrollaron HTA con los que no lo hacían. Se obtuvo una razón de riesgo para supervivencia global de 0.6 en el caso de los primeros (95% CI 0.43-0.81;  $p=0.001$ ) vs 0.86 (95% CI 0.74-1.00;  $p=0.05$ ) para los no HTA. En cuanto a la supervivencia libre de progresión también favorecía a los pacientes HTA con un razón de riesgo 0.54 (95% CI 0.41-0.73;  $p<0.0001$ ) vs 0.72 (95% CI 0.62-0.84;  $p<0.0001$ )<sup>48</sup>. Estos datos hace referencia a 4.599 pacientes de un estudio fase III aleatorizado y controlado. Se concluye que el papel de la HTA como biomarcador, o incluso como factor para titular la dosis es de excepcional interés en el uso de antiangiogénicos.

**Figuras 2 y 3.** Cáncer de colon con metástasis pulmonares y hepáticas (paciente nº 4 de nuestro estudio).



## 4.2. Toxicidades renales.

### 4.2.1. Proteinuria.

La proteinuria es frecuente en el uso de antiangiogénicos y, a diferencia de la HTA, se ha demostrado como dosis-dependiente<sup>49</sup>. En la tabla 4 se recogen los grados de proteinuria como toxicidad.

La frecuencia de proteinuria en dosis bajas de BEV oscila entre 21-42% y en altas dosis la incidencia es mayor, hasta el 63% (ver tabla 5). El metanálisis de toxicidades de Zhu<sup>29</sup> muestra una frecuencia para proteinuria grave (grado 3) de 0.1-1.8%.

**Tabla 4. Grados de proteinuria tóxica**

Grado	Definición
I	1+ en tira reactiva o 0.1-1 gr/ orina 24h
II	2++-3+++ en tira reactiva o 1-3.5 gr/ orina de 24h
III	4++++ en tira reactiva o > 3.5 gr/orina de 24 h
IV	Síndrome nefrótico

**Tabla 5. Proteinuria según dosis de BEV.**

	Riesgo relativo de proteinuria	Intervalo confianza 95%		p
		Inferior	Superior	
Dosis bajas	1.4	1.1	1.7	0.003
Dosis altas	2.2	1.6	2.9	<0.001

Al igual que la HTA, la fisiopatología de la proteinuria no es bien conocida. VEGF se expresa normalmente en los podocitos<sup>39</sup> y se le supone una importante función en la regulación de la permeabilidad capilar. La barrera de filtración glomerular está formada por las células endoteliales, la membrana basal y los podocitos. En estudios preclínicos, el bloqueo farmacológico de VEGF conlleva una disminución de la fenestración capilar en el glomérulo renal, con una disminución de la secreción de la proteína nefrina y una disrupción de la barrera de filtrado glomerular, con la consecuente pérdida de proteínas por orina<sup>50</sup>. En animales, la lesión glomerular que ocasionan los anti-VEGF es muy similar a la descrita en la preeclampsia (endoteliosis glomerular)<sup>40</sup>. Otro mecanismo más simplista relaciona la proteinuria con la hiperpresión glomerular secundaria a la HTA



inducida por BEV<sup>29</sup>. Desafortunadamente no existen biopsias renales de pacientes que desarrollan proteinuria leve o moderada en este contexto.

#### 4.2.2. Fallo renal agudo.

En casos poco frecuentes, están descritos la proteinuria en rango nefrótico y el fallo renal. Se ha publicado<sup>51</sup> una serie de datos sobre seis pacientes tratados con BEV, que desarrollaron proteinuria y mostraron, en biopsia renal, microangiopatía trombótica. La anatomía patológica mostró mesangiolisis, hinchazón de las células endoteliales, engrosamiento del espacio subendotelial de los capilares glomerulares y depósito de material electrón-lucente. No se relacionaron estos hallazgos con HTA maligna y sí hubo un caso de anemia hemolítica microangiopática. La mitad de los pacientes desarrollaron fallo renal reversible con la interrupción del tratamiento con el fármaco. Estos datos también apoyan el papel fundamental de la expresión de VEGF en los podocitos. Otro hallazgo anatomopatológico, en otro caso con biopsia renal y tratamiento con BEV, es la nefritis intersticial<sup>52</sup>.

#### 4.2.3. Factores de riesgo y manejo de la toxicidad renal.

No se han establecido factores de riesgo para desarrollar proteinuria por antiangiogénicos. Se postulan como tales, la raza afroamericana<sup>42</sup>, el presentar cáncer renal (que se excluye de las principales series), la diabetes *mellitus* y el uso de fármacos nefrotóxicos concomitantes como el pamidronato<sup>39</sup>.

Dado lo heterogéneo y poco preciso del diagnóstico con tira reactiva, resulta difícil de estandarizar el tratamiento de la proteinuria. La mayor parte de los protocolos contemplan la interrupción temporal del tratamiento en caso de tira reactiva ++ o +++ y la medición de proteinuria en orina de 24 horas, continuando el tratamiento si esta es menor de 2 gr. Por asimilación de la proteinuria asociada a la diabetes *mellitus*, en la mayor parte de los centros se usan IECAs como tratamiento de primera línea<sup>39</sup>. Basándose en un trabajo del Memorial Sloan Kettering Cáncer Center algunos centros acortan el tiempo de la infusión del BEV cuando aparece toxicidad renal<sup>53</sup>, dada la menor exposición del fármaco al glomérulo renal, siendo desconocida la utilidad real de estas “infusiones cortas”.

#### 4.3. Otros efectos secundarios de los antiangiogénicos.

Existen otras toxicidades propias de esta familia de fármacos aunque son menos frecuentes, y no forman parte del objetivo del proyecto de tesis, que enunciamos a continuación.

- Sangrado o hemorragia: el riesgo de sangrado fatal aumenta 5 veces cuando se usa BEV<sup>28</sup>. Esta toxicidad es especialmente grave en el

cáncer del pulmón y ha llevado a la selección de pacientes candidatos al tratamiento con BEV según el tipo histológico no epidermoide y a la localización no central del tumor<sup>18</sup>. En el estudio pivotal de Hurwitz en cáncer de colon se reportó un 24% de sangrado digestivo<sup>16</sup>. El sangrado de metástasis a nivel del sistema nervioso central es controvertido.

- Alteraciones en la cicatrización: la angiogénesis es vital en el proceso de cicatrización. Los antiangiogénicos deben interrumpirse 60 días antes de una intervención y no administrarse hasta 28 días después<sup>28</sup>.
- Perforación gastrointestinal: esta toxicidad, de patogenia incierta, es previsible dado que se asocia a situaciones de riesgo como presencia de carcinomatosis peritoneal, tumor primario no operado, procesos inflamatorios intraabdominales, irradiación pélvica y al uso de antiagregantes/anticoagulantes<sup>28,23</sup>.
- Tromboembolismo arterial: en un metanálisis sobre esta toxicidad se ha documentado una incidencia de fenómenos trombóticos arteriales del 3,8 % en pacientes tratados con BEV frente al 1.7 en pacientes tratados con quimioterapia<sup>54</sup>. El uso en pacientes con enfermedad arterial severa debe ser individualizado.
- Insuficiencia cardiaca congestiva: En el ensayo pivotal de cáncer de mama se comprobó un 0.5% mas de incidencia de fallo cardíaco en la población que recibía BEV<sup>17</sup>. Se recomienda la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo previa al tratamiento.
- Otras toxicidades son, hipotiroidismo, astenia, decoloración del pelo, aparición de fístulas y reacciones alérgicas<sup>23,28</sup>.

## **5. Determinación de la presión arterial.**

### 5.1. Generalidades.

La PA se caracteriza por presentar variaciones espontáneas durante el día y entre distintos días, meses, estaciones o temporadas<sup>55</sup>. Por lo tanto, el diagnóstico de HTA se debe basar en determinaciones múltiples de la PA. El intervalo entre determinaciones vendrá definido por el riesgo cardiovascular del paciente y la presencia de lesiones en órganos diana. Normalmente se necesitan entre 2 y 3 determinaciones, pero en casos especialmente graves el diagnóstico se puede establecer en una sola visita.

La PA puede determinarse por el médico o por el personal de enfermería, en la consulta, mediante el método oscilométrico. Este método consiste en el uso de un mango inflado sobre el brazo, a presión superior a la PAS, que gradualmente se desinfla. El aparato detecta la oscilación arterial. Un súbito incremento en la amplitud de la oscilación es la PAS y una súbita disminución es la PAD. Hoy en día existen métodos de monitorización de la PA en domicilio, o de forma automática durante 24 horas, que predicen el riesgo vascular de forma más precisa y que detallaremos mas adelante.

### 5.2 Presión de pulso

Otra determinación a tener en cuenta es la presión de pulso (sistólica menos diastólica)<sup>56</sup>. El valor predictivo para el evento vascular de la presión de pulso, varía según las características clínicas de los individuos. El

metanálisis más importante existente, es el realizado en población principalmente europea sobre más de 1 millón de pacientes, los resultados no fueron estadísticamente significativos de forma global. Sin embargo, en pacientes hipertensos conocidos de mediana edad y en los ancianos con factores de riesgo conocidos, la presión de pulso mostró un importante valor predictivo de episodios vasculares<sup>57</sup>. Es preciso reconocer que en la presión de pulso se suman los errores de las dos medidas originales y, aunque se ha propuesto un límite de 55 mm Hg, no se han definido valores de corte prácticos que separen la normalidad de lo patológico para diferentes edades<sup>58</sup>. Por lo tanto, aunque las decisiones fundamentales a la hora de instaurar tratamiento se basan en las presiones sistólica y diastólica, en pacientes ancianos con aumento de la presión sistólica, la presión de pulso alta es un indicador de un aumento pronunciado de la rigidez de las grandes arterias y por lo tanto de una lesión avanzada de órgano<sup>58</sup>.

### 5.3. Frecuencia cardíaca como factor de riesgo vascular.

Otro factor de riesgo cardiovascular independiente y muy fácil de controlar es la frecuencia cardíaca. Su aumento se ha relacionado con la mortalidad vascular y la mortalidad por cualquier causa<sup>59</sup>. En una población de 4530 pacientes hipertensos un incremento de la frecuencia cardíaca de 40 sístoles por minuto se asoció a un riesgo relativo de muerte de 2,18 (95% IC: 1,68-2,83) para hombres y 2.14 (IC 95%: 1,59-2,88) para mujeres<sup>60</sup>.

## **6. Monitorización ambulatoria de la presión arterial (MAPA).**

### 6.1. Definición y técnica.

Existen varios dispositivos validados de peso, inferior a 500 gr y fáciles de portar (figura 4), diseñados para medir la presión arterial en determinaciones sucesivas durante 24 horas. El paciente realiza su vida normal durante la determinación y esta prueba aporta información de las PAS medias diurna y nocturna. Estos datos no sustituyen a las determinaciones puntuales, pero aportan una importante información añadida, ya que existen datos contrastados en estudios longitudinales que muestran la poca relación entre la determinación de la PA en consulta y las variaciones de la PA en la vida real<sup>61</sup>. La MAPA se correlaciona mejor que la determinación puntual de la PA con:

- Lesiones en órganos diana y sus cambios con el tratamiento<sup>62</sup>.
- Predicción de eventos cardiovasculares<sup>63</sup>.
- Exactitud en la cuantificación de los cambios de PA con el tratamiento<sup>64</sup>.

Por lo tanto, resulta de utilidad la realización de la MAPA para establecer el diagnóstico de HTA y de forma sucesiva en el tiempo para controlar la evolución de la PA. La tabla 6 muestra los valores umbrales de PAS y PAD en distintas circunstancias.

Así mismo, resulta de utilidad, dado que el valor pronóstico de la PA nocturna es mayor que el de la PA diurna<sup>63</sup>. Las variaciones fisiológicas de la PA durante el sueño (debe disminuir la media de la PAS y de la PAD un 10%

durante el sueño) nos permiten etiquetar a los pacientes como *dipper*, (si disminuye un 10%), *non-dipper* (si no disminuye un 10%) y *riser* (si aumenta por la noche). Los pacientes *non-dipper* presentan una mayor prevalencia de lesiones de órganos y una evolución menos favorable<sup>65</sup>. También hay evidencia de una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares por la mañana, probablemente por el aumento brusco de la PA al despertar<sup>66</sup>. En la tabla 6 se recogen las cifras umbrales para el diagnóstico de HTA en distintas circunstancias.

**Tabla 6. Valores umbrales de PA.**

	PAS	PAD
Consulta o clínica	140	90
24 h	125-130	80
Diurna	130-135	85
Nocturna	120	70
Domiciliaria	130-135	85

## 6.2 Indicaciones de la MAPA.

Aunque como hemos dicho antes la MAPA puede predecir de forma precisa el riesgo cardiovascular en todos los casos hay unas indicaciones de especial utilidad<sup>67</sup>.

- Efecto de bata blanca: se define como el incremento de la PA que se induce por la presencia del sanitario. Debe existir un aumento entre la PA en domicilio y en consulta de más de 20 mm Hg para la PAS y

de 10 para la PAD. Si al detectar este fenómeno de bata blanca la PA por MAPA o AMPA es normal, se etiquetaría de HTA clínica aislada, o HTA de bata blanca.

- HTA enmascarada: se define como la situación en la que se presentan cifras de PA clínicas normales pero elevadas mediante MAPA. Este fenómeno se asocia con un incremento de la morbimortalidad cardiovascular<sup>68</sup> y se debe sospechar cuando exista afectación de órganos diana con cifras de PA normales.
- Sospecha de hipotensión en pacientes tratados farmacológicamente.
- HTA resistente al tratamiento farmacológico.
- Como guía para determinar la eficacia del tratamiento a lo largo de 24 horas.

**Figura 4. Dispositivo MAPA de uso asistencial en el Hospital de Valme (Spacelab 90207;Space Labs Medical; Redmond ,WA)**



En la tabla 7 se indican algunas condiciones para que medidas MAPA sean correctas.



**Tabla 7. Consideraciones técnicas de la MAPA**

---

- Usar solo dispositivos validados.
  - Manguitos de tamaño apropiado.
  - Programar lecturas en intervalos no superiores a 30 min.
  - Deshinchado automático a velocidad < 2 mm Hg.
  - Vida normal, sin ejercicios extenuantes.
  - Mantener el brazo estirado y quieto mientras se hincha el manguito.
  - Al menos un 70% de valores válidos (en proporción similar diurno y nocturno).
  - Las decisiones clínicas se tomarán por los valores medios, diurnos, nocturnos y de 24 horas
- 

## **7. Automedida de la presión arterial en domicilio (AMPA).**

### **7.1 Definición y técnica:**

Basándose en las limitaciones descritas anteriormente para las determinaciones de PA en consulta, se han desarrollado dispositivos validados y automáticos, manejado por el paciente, para la fácil determinación de la PA en el domicilio,. Los potenciales beneficios se recogen en la tabla 8.

**Tabla 8. Ventajas y limitaciones de AMPA.**

Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibilidad de medidas repetidas, en días semanas o meses.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesita un entrenamiento por parte del paciente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comprobar la eficacia del tratamiento a distintas horas.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible uso de dispositivos poco precisos.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reproducible.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Errores de medida.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Con valor pronóstico.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genera ansiedad en el paciente.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativamente barata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posible cambio en la medicación por parte del paciente, sin consulta médica. En debate el umbral y el objetivo de PA.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cómoda para el paciente.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausencia de determinaciones nocturnas.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implica al paciente en la HTA.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posibilidad de almacenamiento digital, teletransmisión y edición por PC.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la adherencia al tratamiento.</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejora la tasa de control de HTA.</li> </ul>	

Existen una serie de aspectos metodológicos, fundamentales para reducir al mínimo la probabilidad de error, a tener en cuenta en una técnica que realiza el paciente sin control directo sanitario<sup>69</sup>.

- Postura del brazo. Apoyado en una mesa, con la palma de la mano hacia arriba, a la altura del corazón (existe una posibilidad de error de 10 mm Hg en posturas no adecuadas).
- Selección del brazo. Se recomienda la determinación de la PA en ambos brazos en la consulta, para excluir enfermedades arteriales oclusivas. Debe usarse para futuras medidas el brazo con mayores cifras de PA.
- La posición debe ser de sentado, con la espalda apoyada y sin cruzar las piernas.
- Sin fumar, ni ingerir excitantes, en los 30 minutos previos.
- Banda hinchable: debe cubrir el 80-100% del perímetro del brazo.
- Capacidad del paciente. No todos los pacientes serán candidatos a recoger la PA en domicilio. Habrá que tener en cuenta las características psicosociales.
- Los datos de PA deben ser recogidos de forma manual o digital.

Frecuentemente este tipo de dispositivos son adquiridos por iniciativa propia del paciente sin consejo médico previo. Esto conlleva multitud de problemas, con frecuentes errores en las mediciones de PA. Está demostrado que el asesoramiento por personal sanitario reduce el riesgo de errores de medida<sup>70</sup>.

El dispositivo seleccionado debe haber sido validado por una sociedad Médica reconocida. Los más usados en investigación y en asistencia clínica son los de la parte superior del brazo (arteria braquial). Existen dispositivos de muñeca pero estos quedan para casos en los que los no se pueden usar los anteriores, como en obesidad mórbida y en ancianos<sup>71</sup>. Existen protocolos para validación publicados por la Asociación Americana para el Avance de la Instrumentación Médica y por la Sociedad Británica de Hipertensión<sup>72</sup>. La figura 5 muestra el dispositivo usado en nuestro estudio.

**Figura 5. Dispositivo AMPA OMRON M6 Comfort**



## 7.2. Esquema de AMPA.

El número de determinaciones de AMPA en cada paciente debe ser individualizado. Existen ensayos clínicos desde 5 a 30 medidas en días sucesivos<sup>73</sup>. Se recomiendan al menos 2 determinaciones matutinas y 2 por la tarde durante siete días<sup>71</sup>. Este esquema debe repetirse para establecer el diagnóstico de HTA y en el seguimiento de la misma, cuando se considere necesario. Esquemas de monitorización más prolongados están en debate, recomendándose por algunos expertos para el control más exhaustivo<sup>74</sup>. No existen recomendaciones de esquemas AMPA en hipertensión secundaria a fármacos. En la tabla 9 se muestra condiciones para medida de AMPA correcta.

### **Tabla 9. Consideraciones en AMPA.**

---

Cinco minutos de descanso. 30 min. sin fumar ni tomar alcaloides excitantes.

Sentado, con la espalda apoyada, y el brazo descansando en una mesa.

Manguito colocado correctamente.

Inmóvil, sin cruzar las piernas, sin hablar.

Repetir las lecturas en 1-2 min.

Recoger los resultados.

Al menos 7 días, 2 medidas en cada sesión.

Lecturas matutinas y por la tarde (sin comer ni tomar medicación).

El primer día de cada sesión debe ser desechado.

En el seguimiento a largo plazo, 1-2 medidas a la semana.

El umbral de diagnóstico de HTA en AMPA es 135/85<sup>75</sup>.

---

El objetivo del tratamiento hipotensor monitorizado por AMPA debe ser cifras menores de 135/85 mm Hg. Hay que destacar que las variaciones de PA con el tratamiento en la consulta suelen ser mayores que las detectadas en AMPA. Se estima que una disminución de 2 mm Hg en PAS en AMPA es equivalente a una reducción de 3 mm Hg en PAS determinada en consulta. Estas variaciones, aunque parezcan menores, suponen una reducción del riesgo de ictus del 20%<sup>76</sup>.

### 7.3. Indicaciones.

Cabe destacar como indicaciones mayores de la AMPA.

- Todos los pacientes en tratamiento antihipertensivo.
- Evaluación de HTA de bata blanca.
- Evaluación de hipertensión enmascarada.
- Evaluación de hipertensión resistente.
- Mejora de la adherencia al tratamiento.
- Mejora de la tasa de control de hipertensión.

## 8. Microalbuminuria (MALB) como factor de riesgo vascular.

### 8.1. Definición.

La MALB, definida como la presencia de niveles de bajos pero anormales de albúmina en orina, es el marcador más precoz de daño renal asociado principalmente a la diabetes *mellitus*<sup>77</sup>. Estudios más recientes, han

establecido una relación entre la MALB y el riesgo cardiovascular en pacientes no diabéticos<sup>77,78</sup>. La asociación de MALB con HTA provoca alteraciones del perfil lipídico, reduce la sensibilidad a la insulina, altera la función endotelial, relacionándose por todo ello con un estado protrombótico<sup>79</sup>.

Existen puntos de corte definidos para excreción normal de albúmina, micro y macroalbuminuria (ver tabla 10). Estas cifras deben valorarse como un todo dentro de un aumento progresivo del riesgo vascular y renal<sup>80</sup>.

**Tabla 10. Definiciones de excreción de albuminuria**

Categoría	Albúmina urinaria-creatinina		Ratio de excreción urinaria de albúmina	
	mg/mmol creat	mg/gr creat	mg/24 h	µg/min
Normal	Hombre < 2.5	< 25	< 30	<20
	Mujer < 3.5	< 35		
Microalbuminuria	Hombre 2.5-30	<25-299	30-299	20-199
	Mujer 2.5-30	<35-299		
Albuminuria	> 30	>300	>300	>200

## 8.2. Técnica de medida de MALB.

La excreción urinaria de albúmina normal varía entre 1.5 y 20 µg/min. En pacientes que progresan de MALB a albuminuria clínica, esta excreción aumenta a un ritmo de 25 µg/min por año<sup>80</sup>. La determinación cuantitativa de

albúmina es un método fiable pero requiere equipamiento específico de laboratorio, no siempre disponible en atención primaria. El método de medida que relaciona excreción de albúmina con la creatinina urinaria tiene una excelente sensibilidad y especificidad<sup>81</sup>. Dado que la excreción urinaria de creatinina es relativamente constante, cambios en el volumen urinario, que afectan a la concentración de albúmina pueden ser corregidos relacionando la excreción de albúmina con la de creatinina.

La mayor parte de los expertos proponen la determinación de MALB/creatinina en la primera orina de la mañana. Una vez establecido el diagnóstico de presunción, se debe confirmar con la medida cuantitativa de la albuminuria en tres determinaciones<sup>82</sup>.

Las cifras de MALB varían en presencia de distintos factores. Sexo, índice de masa corporal, ejercicio y una comida rica en proteínas pueden modificar la MALB. También hay que tener en cuenta la fiebre, la insuficiencia cardiaca y las infecciones del tracto urinario<sup>78</sup>. El uso de fármacos también influye en las mediciones de MALB<sup>83</sup>.

### 8.3. Relación de MALB con eventos cardiovasculares.

#### 8.3.1. Disfunción del ventrículo izquierdo.

Se ha relacionado la MALB con disfunción ventricular en pacientes con HTA e hipertrofia del ventrículo izquierdo<sup>84</sup>. El grado de MALB se relaciona con el grado de disfunción ventricular, aunque la naturaleza de esta relación no es clara<sup>84</sup>.



### 8.3.2. Isquemia miocárdica e infarto agudo de miocardio.

La MALB es un marcador de isquemia miocárdica evidenciada por cambios electrocardiográficos en el segmento ST. En pacientes no diabéticos, estos cambios en el ST se han relacionado con aumento de mortalidad cardiovascular comparada con pacientes con cambios en el ST y sin MALB<sup>85</sup>. La MALB se detecta tanto inmediatamente tras un infarto agudo de miocardio, como a la semana y constituye un importante factor de predicción de muerte tanto hospitalaria como al año<sup>86, 87</sup>.

### 8.3.3. Enfermedad cerebrovascular.

MALB es un hallazgo frecuente en pacientes con ictus y constituye un factor de riesgo independiente de esta enfermedad<sup>88</sup>. También se ha encontrado una relación entre la presencia de MALB y el grosor de la íntima de la arteria carótida, proponiendo a la MALB como marcador de diagnóstico precoz de arteriosclerosis carotídea e ictus aterotrombótico<sup>89</sup>.

### 8.4. Manejo del riesgo relacionado con la MALB.

La finalidad del tratamiento es la de revertir la MALB y frenar el daño renal. El control de la HTA y los IECAs son las bases de en el manejo de la MALB. Basándose en estudios observacionales en diabéticos se ha establecido un umbral de PA de 125/75 para frenar el avance de la MALB<sup>90</sup>. Un metanálisis de tratamiento con IECAs en pacientes con diabetes tipo 1 concluye que estos fármacos disminuyen el riesgo de progresión de MALB a

macroalbuminuria 62% y aumentan la probabilidad de regresión a normoalbuminuria 3 veces más que placebo<sup>91</sup>. El estudio HOPE mostró que el ramipril a dosis de 10 mg al día, disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares sobre un 30 % en pacientes con diabetes y MALB y un 15% en sujetos diabéticos sin MALB, sugiriendo un efecto cardioprotector de los IECAs<sup>92</sup>.

Aunque es difícil dilucidar si los efectos renoprotectores de los IECAs, están ligados a la bajada en la PA o actúan directamente sobre el riñón. Parece claro que otros fármacos hipotensores, disminuyendo la PA de forma parecida, no influyen en la excreción de proteínas.

Como resumen, la MALB es un factor de riesgo de morbimortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos, hipertensos y en la población general, siendo el manejo con IECAs la estrategia más eficaz.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS**

## HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

La PA y la proteinuria se elevan en los pacientes con cáncer metastásico en tratamiento antiangiogénico con inhibidores del VEGFR.

La cronología de esta elevación de PA es desconocida en cuanto a su momento de aparición, sus oscilaciones en días sucesivos y su duración. Estos pacientes requieren un tratamiento hipotensor óptimo, desconocido y empírico hasta la fecha.

La MAPA y el AMPA son métodos de registro objetivos validados cuya eficacia en el diagnóstico y seguimiento de esta HTA secundaria no está estudiada.

La MALB es un factor de riesgo vascular independiente y con un tratamiento concreto. En los pacientes en tratamiento antiangiogénico con riesgo de desarrollar proteinuria tóxica, la determinación de MALB podría constituir un marcador precoz de daño renal. Esta determinación no se ha realizado en estudios previos de tratamientos antiangiogénicos

Basándonos en estos hechos e hipótesis, planteamos la realización de un estudio, cuyos objetivos son:

### **1. Objetivo principal.**

Definir los cambios que se producen en la PA mediante MAPA en pacientes diagnosticados de cáncer metastásico y tratados con antiangiogénicos inhibidores del VEGFR.

## 2. Objetivos secundarios:

- Definir el momento de aparición y la evolución (fluctuación en el tiempo) de la PA mediante monitorización ambulatoria con dispositivos AMPA durante el tratamiento con antiangiogénicos.
- Cuantificar en estos pacientes, en tratamiento con anti VEGFR, la proteinuria y MALB, mediante monitorización y cuantificación basal en orina de 24 horas. La cuantificación debe ser seriada durante los ciclos de terapia para detectar la aparición o agravamiento de la proteinuria/MALB y su evolución en el tiempo.
- Definir variaciones de frecuencia cardíaca y presión de pulso entre los registros de MAPA.
- Relacionar estas variables con los factores de riesgo cardiovascular conocidos como la edad, sexo, dosis del fármaco, índice de masa corporal, perímetro de cadera, perímetro de cintura, insuficiencia renal y diabetes *mellitus*.

## **PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODO**

## PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODO

### 1. Pacientes.

Se estudian un total de 18 pacientes consecutivos con diagnóstico de cáncer metastásico y que reciban SUN o BEV, en monoterapia o en combinación con la quimioterapia que proceda dentro de sus indicaciones.

### 2. Criterios de inclusión.

- a. Ser mayor de edad.
- b. Diagnóstico de neoplasia maligna confirmado mediante técnicas anatomopatológicas (citología o biopsia).
- c. ECOG<2 (ver anexo 3).
- d. Adecuada función :
  - a) Hepática: definida como bilirrubina < de 1.5 veces el límite superior de referencia o GOT y GPT > de 2.5 el límite superior de referencia (se admite hasta 5 veces el límite superior de referencia si existen metástasis hepáticas).
  - b) Renal: definida como aclaramiento de creatinina de 60 ml/min o superior.
- e. Esperanza de vida mayor de tres meses.
- f. Ser candidatos a tratamiento con SUN (dosis 50 mg al día durante 4 semanas con dos semanas de descanso) o BEV (dosis quincenal de 5 o 10 mg/Kg de peso) dentro de sus

indicaciones oficiales aprobadas por el Ministerio de Sanidad que se indican a continuación.

a) BEV;

1. Cáncer de mama metastásico. Tratamiento en combinación con taxanos.
2. Cáncer de colon metastático. Tratamiento en combinación con quimioterapia basada en fluoropirimidinas.
3. Cáncer de pulmón avanzado de histología no escamosa. Tratamiento en combinación con quimioterapia basada en platino.

b) SUN:

1. Cáncer renal metastático.
2. Sarcoma del estroma gastrointestinal en progresión a tratamiento con imatinib.

g. Firmar consentimiento informado por escrito (anexo 1).

**3. Criterios de exclusión.**

- a. Alergia al látex del dispositivo MAPA.
- b. Diagnóstico de HTA no controlada.
- c. No aceptar formar parte del estudio.
- d. Existir una contraindicación absoluta para recibir SUN o BEV.



#### 4. Materiales y métodos.

##### 4.1. Recogida de datos:

Visita basal. Se realizó.

1.- Anamnesis: centrándose en la existencia de HTA previa, diabetes *mellitus* y comorbilidades cardiacas, renales, hepáticas y otras.

2.- Exploración física completa con medidas antropométricas: peso, talla, índice de masa corporal (calculado por la formula de Quetelet, peso en Kg partido por talla en metros al cuadrado y expresada en  $\text{Kg/m}^2$ ), perímetro abdominal y de cadera.

3.- Estudio analítico basal incluyendo glucemia, iones, creatinina, ALT, AST. Hemograma y estudio de coagulación con tiempo de protrombina. Se recogerá el diagnóstico oncológico, el fármaco antiangiogénico que recibe, día y hora de administración de cada ciclo y su dosis.

Se realizará el adiestramiento del paciente por parte de enfermería para la toma de PA y se le suministrarán unas instrucciones sencillas por escrito con los datos básicos para la automedida (Anexo II) de la PA en domicilio (ver apartado AMPA más adelante) con toma de PA basal en ambos brazos.

Visitas sucesivas:

Los pacientes fueron revisados periódicamente cada 15 a 21 días, anotándose las variaciones de peso y perímetros, la analítica básica, las

dosis de antiangiogénico y valorándose la necesidad de tratamiento hipotensor.

#### 4.2. Registro de la PA mediante MAPA.

La monitorización ambulatoria de la presión arterial se realizó con un dispositivo registrador, no invasivo, validado por la Sociedad Europea de HTA (Spacelab 90207: SpaceLabs Medical; Redmond,WA). Consiste en un manguito de presión, adecuado a la circunferencia del brazo del paciente y se tomó como referencia el brazo con mayor PA en la toma de la primera consulta del paciente. La medida se llevó a cabo por personal de enfermería especializado de la Unidad de HTA del Servicio de Medicina del Hospital Nuestra Señora de Valme, con mas de 1000 registros de MAPA realizados previamente. El paciente se remite a su domicilio y regresa al día siguiente aconsejándosele realizar una actividad normal. El monitor se programa para recoger la PA cada 20 minutos durante el día y cada 30 minutos durante la noche y los datos se consideran válidos si el dispositivo recogía al menos un 80% de determinaciones correctas en 24 horas. Los datos de la PA se procesaron automáticamente con el software del dispositivo (SpaceLabs Medical; Redmond,WA). Se definió como patrón *non dipper* la reducción de la media de las medidas de PA sistólicas o diastólica durante la noche en mas de un 10 % en relación a las tomas de PA diurnas. Se definirá como *riser* aquellos pacientes en los que la media de PA nocturna superaba a las diurna.

Basados en las cifras de PA recogida en el MAPA se consideró como hipertensión arterial o hipertensión no controlada con tratamiento, cuando las cifras de PA medias sistólicas y diastólicas de estos pacientes sobrepasaron

las cifras de 130/80 mm Hg en el registro de 24 horas, de 135/85 mm Hg en la mañana y 120/75 mm Hg en la noche.

Teniendo en cuenta que el metabolismo del bevacizumab es similar al de otras inmunoglobulinas endógenas, es decir se elimine principalmente por degradación proteolítica sin depender de vía hepática o renal y conociendo que la semivida de eliminación terminal es de alrededor de 20 días, se realizó un registro de MAPA previo al inicio del tratamiento (basal) y después de un mes tratamiento con anti VEGFR (ya sea BEV, SUN o sorafenib). Si se precisó tratamiento antihipertensivo se inició enalapril, 20 mg al día cuando las PA resulten superiores a 150/100 o la PAD aumente más de 20 mm Hg y durante varios días consecutivos o se presente HTA sintomática. Se individualizó el tratamiento según controles de AMPA para conseguir PA óptimas < de 140/90 mm Hg.

#### 4.3. Registro de la PA mediante AMPA.

Se proporcionará a los pacientes un tensiómetro OMRON M-6, (<http://www.omron-healthcare.com/sitepreview.php?SiteID=219>) homologado por la Sociedad Europea de Hipertensión, para recoger las cifras de PA diaria según normas estándar (ver introducción) y siguiendo las instrucciones que se facilitarán por escrito (anexo II). Con el tensiómetro se recogerá la presión arterial a diario por la mañana y antes de acostarse. Se tomarán dos medidas, anotándolas en un diario de paciente. Se establecerá un punto de corte tras dos meses de tratamiento (120 tomas, dos al día durante 60 días). Las tomas se continuarán durante toda la fase del seguimiento del paciente

en la consulta de Oncología o hasta que las condiciones generales del paciente lo permitan.

#### 4.4. Determinaciones de proteínas en orina.

Se determina la proteinuria y la MALB en orina de 24 horas, expresada en mg/L y en mg/gr de creatinina, previa al inicio de tratamiento antiangiogénico y a los 30 días de la primera dosis.

Previo a cada nueva dosis de BEV, o cada 15 días en el caso de SUN, se determinará proteinuria y MALB expresada en mg/L y en mg/gr de creatinina durante dos meses.

#### 4.5 Metodología estadística.

- Tamaño muestral. Para detectar una diferencia esperada de 16 mm Hg o superior entre los valores de PA basal y post tratamiento, se considera una variabilidad máxima de las diferencias de PA de 60 mm Hg, un error  $\alpha$  del 5% y una potencia del 80%, resultando un tamaño muestral mínimo necesario de 18 pacientes en una población finita de 20 pacientes/año. El cálculo se realiza con el programa nQuery Advisor 4.0.
- Análisis estadístico. En primer lugar se realizará una exploración de la base de datos para corregir errores y caracterizar diferencias, para después proceder a la descripción de los mismos. Las variables

cuantitativas se resumirán con medias y desviaciones típicas o, en el caso de distribuciones asimétricas, con medianas y percentiles ( $P_{25}$  y  $P_{75}$ ), mientras que las variables cualitativas se expresarán con tablas de frecuencias y porcentajes.

Se estimarán intervalos de confianza al 95% para el porcentaje de pacientes que sufren hipertensión arterial post tratamiento y para la media de tiempo, en días, transcurrido desde el día de inicio del tratamiento hasta la observación de la hipertensión arterial.

Así mismo, para la comparación de parámetros numéricos (PA, MALB, etc) entre dos momentos de tiempo diferentes, en los mismos individuos, se realizará la prueba t-Student para muestras apareadas o en su defecto, la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

Finalmente, para estudiar si hay diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los valores de PA, MALB, etc. se realizará un modelo Anova de medidas repetidas ajustado por la edad.

- El análisis de los datos se realizará con el paquete estadístico SPSS 17.0 para Windows<sup>93</sup>.

#### 4.6 Variables

Presión arterial basal medida por MAPA:

- PAS media de 24 horas.
- PAD media de 24 horas.

- PAS media diurna.
- PAD media diurna.
- PAS media nocturna.
- PAD media nocturna.
- Presión de pulso (diferencia entre PAS y PAD).

Presión arterial postratamiento por MAPA :

Idem parámetros.

Frecuencia cardiaca mediante MAPA pre- y postratamiento

- Frecuencia cardiaca 24 horas.
- Frecuencia cardiaca diurna.
- Frecuencia cardiaca nocturna.

Presión arterial mediante AMPA.

- PAS diaria matutina y semanal (medias).
- PAD diaria tarde y semanal (medias).
- Días hasta la aparición de HTA.

Proteinuria y microalbuminuria en:

- Orina de 24 horas basal pretratamiento.
- Orina de 24 horas postratamiento.

Proteinuria y microalbuminuria en orina de la mañana, en cada ciclo de tratamiento, expresada en mg/L y mg/gr creatinina.

Medidas antropométricas (determinadas cada 15 días).

- Peso.
- Talla.
- Perímetro de cadera.
- Perímetro de cintura.

Creatinina sérica (determinada cada 15 días).

## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

Entre Junio de 2009 y Abril de 2010 participaron en el proyecto 21 pacientes consecutivos de los cuales 12 eran mujeres y 9 hombres. La edad media era de 57 años (rango 26-79). Se excluye el paciente nº1 por exitus de forma aguda debido a una insuficiencia hepática tras 4 días de tratamiento con SUN 25.

## 1. Características basales.

Las características basales de los pacientes se recogen en la tabla 10.

**Tabla 10. n= 21. IMC: índice de masa corporal**

	Media	Desv. típ.	rango		Percentiles		
			Min	Max	25	Mediana	75
EDAD	57,00	13,528	26	79	52,00	56,00	69,50
TALLA (cm)	160,25	12,341	154	181	150,50	161,00	170,00
PESO (Kg)	75,30	15,845	52	115	64,25	73,00	85,00
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	29.32	13.254	21.9	35.1	22.3	26.5	28.3
PERÍMETRO CADERA (cm)	106,00	9,291	93	130	99,25	104,00	113,00
PERÍMETRO CINTURA (cm)	96,45	10,855	79	116	88,00	94,00	105,00
CREATININA SÉRICA (mg/dl)	0,916	0,2986	0,5	1,6	0,700	0,900	1,000

Las medidas antropométricas no se modificaron de forma significativa durante el periodo de estudio (ver tabla 11).

**Tabla 11. Evolución de medidas antropométricas. Expresado en medias**

	Basal	Día 15	Día 30	Día 45	Día 60
PESO (Kg)	75,30	75,76	77,00	77,81	79,93
PERÍMETRO CADERA (cm)	106,00	107,71	107,35	108,13	110,14
PERÍMETRO CINTURA (cm)	96,45	98,71	98,65	99,38	99,93
CREATININA SÉRICA (cm)	0,916	0,84	0,871	0,900	0,821

**n=21.**

Las dosis y el fármaco empleado se exponen en la tabla 12.

**Tabla 12. Dosis y fármaco empleado,**

<b>Antiangiogénico</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
BEV 10 mg/kg quincenal	6	28,6
BEV 5 mg/kg quincenal	12	57,2
SUNITINIB 25 mg	1	4,8
SUNITINIB 50 mg	2	9,5
Total	21	100,0

## 2. Resultados de determinaciones de presión arterial.

Tres pacientes estaban diagnosticados de HTA esencial con buen control al inicio del protocolo y se mantuvieron los tratamientos hipotensores

que recibían previamente (quinapril 40 mg/24h, valsartan 160 mg/24h y enalapril/hidroclorotiacida 20/12.5 mg/24h). Ninguno presentaba diferencias significativas en la PA diferencial medida en ambos brazos.

## 2.1 Datos MAPA.

No se excluyó ningún registro MAPA por número bajo de lecturas válidas ni se instauró ningún tratamiento hipotensor entre las dos determinaciones MAPA.

En todos los pacientes (n=20) se realizaron las dos determinaciones MAPA pre y post tratamiento separadas una media de 37.25 días.

La intensidad de dosis de BEV recibida entre ambas MAPA fue de 3.9 mg/Kg/semana y la de SUN fue de 44,4 mg/día.

En la tabla 13 se recogen las diferencias de PA encontradas entre ambas MAPA diurnas, nocturnas y globales.

Tabla 13. Medidas MAPA

	Media	Desv. típ.	IC 95%		p
			Inferior	superior	
Días entre mapas	37.9	80,750			
PAS 24H PRE	121,24	14,628			
PAS 24H POST	126,45	14,791			
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS 24 H</b>	<b>+4,9000</b>	<b>9,23893</b>	<b>+0,576</b>	<b>+9,224</b>	<b>0.028</b>
PAD MED 24H PRE	73,24	7,886			
PAD MED 24H POST	77,05	7,944			
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD 24 H</b>	<b>+3,9500</b>	<b>4,08431</b>	<b>+3,00</b>	<b>+5,50</b>	<b>0.001</b>
PAS DIURNA PRE	125,29	16,873			
PAS DIURNA POST	129,15	14,723			
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS DIURNA</b>	<b>+3,4500</b>	<b>11,18022</b>	<b>-1.78</b>	<b>+8,68</b>	<b>0.184</b>
PAD DIURNA PRE	76,43	8,801			
PAD DIURNA POST	79,65	7,802			
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD DIURNA</b>	<b>+3,3500</b>	<b>4,88041</b>	<b>+1.50</b>	<b>+5.50</b>	<b>0.007</b>
PAS NOCTURNA PRE	114,62	12,323			
PAS NOCTURNA POST	121,20	16,340			
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS NOCTURNA</b>	<b>+6,5500</b>	<b>9,39471</b>	<b>+1.50</b>	<b>+5.50</b>	<b>0.006</b>
PAD NOCTURNA PRE	68,14	7,255			
PAD NOCTURNA POST	72,15	9,449			
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD NOCTURNA</b>	<b>+4,2500</b>	<b>4,76694</b>	<b>+2.00</b>	<b>+6.00</b>	<b>0.001</b>

Las tablas 14 y 15 muestran datos de presión arterial por sexos. La tabla 14 para mujeres y la tabla 15 para hombres.

**Tabla 14. Medida MAPA en mujeres.**

	Media	Desv. típ.	95% IC		p
			Inferior	superior	
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS 24 H</b>	<b>+3,8333</b>	<b>9,0737</b>	<b>9,5985</b>	<b>-1,9318</b>	<b>0,171</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD 24 H</b>	<b>+4,5000</b>	<b>2,5045</b>	<b>6,0913</b>	<b>2,9086</b>	<b>0,000</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS DIURNA</b>	<b>+2,3333</b>	<b>11,7111</b>	<b>9,7746</b>	<b>-5,1079</b>	<b>0,504</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD DIURNA</b>	<b>+3,9166</b>	<b>3,9186</b>	<b>6,4068</b>	<b>1,4268</b>	<b>0,005</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS NOCTURNA</b>	<b>+5,6666</b>	<b>8,9679</b>	<b>11,3646</b>	<b>0,0313</b>	<b>0,051</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD NOCTURNA</b>	<b>+4,6666</b>	<b>4,4991</b>	<b>7,5225</b>	<b>1,8080</b>	<b>0,004</b>
<b>n=12</b>					

**Tabla 15. Medida MAPA en hombres.**

	Media	Desv. típ.	95% IC		p
			Inferior	superior	
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS 24 H</b>	<b>+6,1250</b>	<b>9,6427</b>	<b>14,1865</b>	<b>-1,9365</b>	<b>0,115</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD 24 H</b>	<b>+3,1250</b>	<b>5,8416</b>	<b>8,0087</b>	<b>-1,7587</b>	<b>0,174</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS DIURNA</b>	<b>+4,7500</b>	<b>10,7404</b>	<b>13,7292</b>	<b>-4,2292</b>	<b>0,272</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD DIURNA</b>	<b>+2,6250</b>	<b>6,2321</b>	<b>7,8351</b>	<b>2,5851</b>	<b>0,272</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAS NOCTURNA</b>	<b>+7,2500</b>	<b>9,9247</b>	<b>15,5472</b>	<b>-1,0472</b>	<b>0,078</b>
<b>DIFERENCIA ENTRE PAD NOCTURNA</b>	<b>+3,3750</b>	<b>5,2627</b>	<b>7,7747</b>	<b>-1,0247</b>	<b>0,113</b>
<b>n=8</b>					

La tabla 16 recoge las variaciones en las frecuencias cardíacas medias diurnas y nocturnas y la tabla 17 las variaciones de PA respecto del sueño.

**Tabla 16. Frecuencia cardíaca MAPA.**

	Media	Desv Tip	Mínimo	Máximo
FRECUENCIA CARDIACA BASAL	81,38	10,646	60	99
FRECUENCIA CARDIACA POST- TTO	77,45	15,264	54	113
<b>DIFERENCIAS ENTRE FRECUENCIAS CARDÍACAS (24H)</b>	<b>-3,7500</b>	<b>14,60669</b>	<b>-28,00</b>	<b>36,00</b>
FRECUENCIA CARDIACA BASAL DIURNA	83,10	11,260	54	100
FRECUENCIA CARDIACA POST- TTO DIURNA	80,25	15,376	59	119
<b>DIFERENCIA DE FRECUENCIAS DIURNAS</b>	<b>-2,5000</b>	<b>15,45622</b>	<b>-34,00</b>	<b>32,00</b>
FRECUENCIA CARDIACA BASAL NOCTURNA	78,00	11,225	57	98
FRECUENCIA CARDIACA POS- TTO NOCTURNA	72,50	15,374	45	105
<b>DIFERENCIA DE FRECUENCIAS NOCTURNAS</b>	<b>-5,3500</b>	<b>14,58649</b>	<b>-18,00</b>	<b>43,00</b>

**P > 0.05**

**Tabla 17. Variaciones en el descenso porcentual de la PA durante el sueño antes y después del tratamiento**

	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
PAS	8.50%	6.1%
PAD	10.67%	9.2%

**Diferencias no estadísticamente no significativas**

Los datos MAPA de la presión de pulso (sistólica menos diastólica) se recogen en la tabla 18.

**Tabla 18. Presión de pulso en mm Hg según los intervalos temporales del MAPA (diurno, nocturno y de 24h).**

	Media	Desviación típica	p
PRESIÓN DE PULSO DIFERENCIAL 24H	-0,95	7,49	0,57
PRESIÓN DE PULSO DIFERENCIAL DIURNA	-0,10	8,69	0,96
PRESIÓN DE PULSO DIFERENCIAL NOCTURNA	-2,30	6,30	0,11

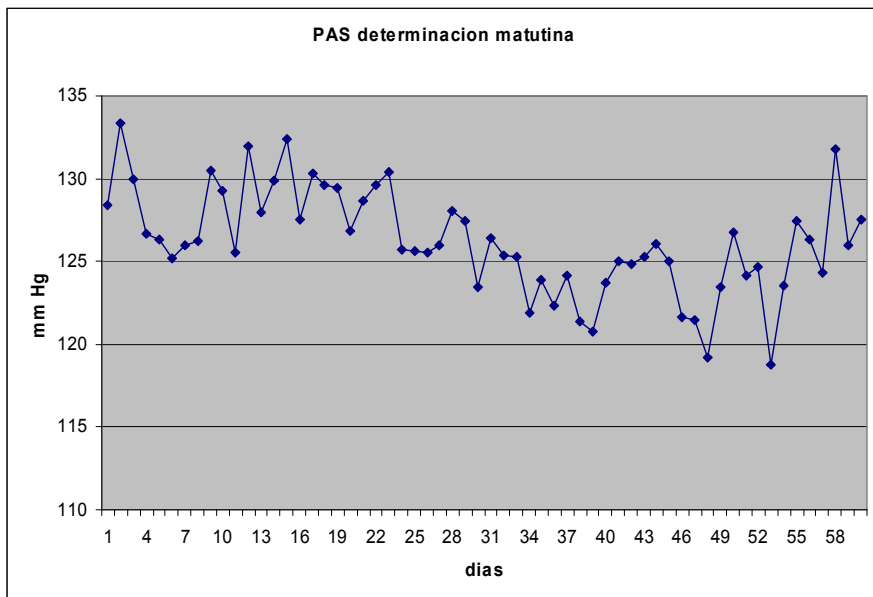
**Diferencias no estadísticamente no significativas.**

## 2.2 Datos AMPA

Los 21 pacientes recibieron adiestramiento AMPA según el anexo II previo al inicio de las determinaciones. No se registraron eventos cardiacos durante el periodo del estudio.

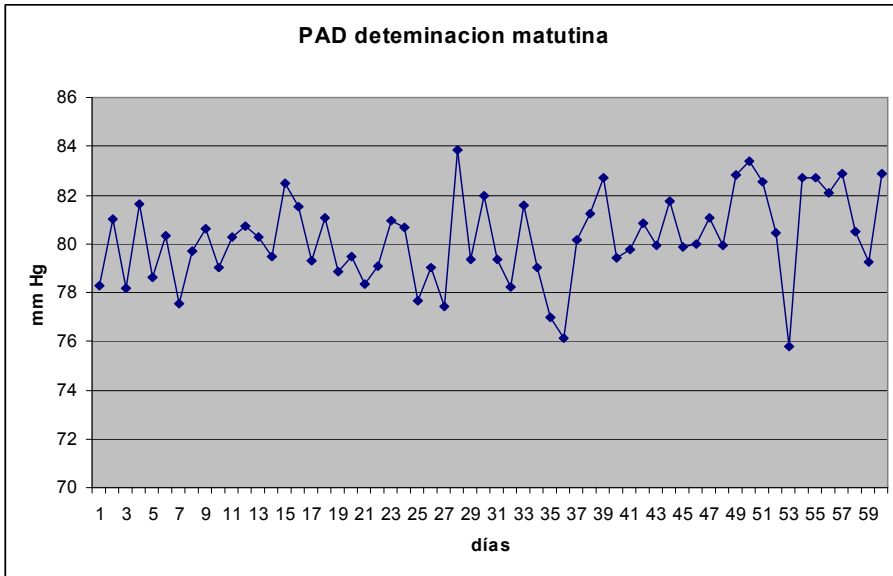
Se recogieron un total de 6.568 determinaciones AMPA válidas. Se usan para el análisis la segunda determinación de cada toma. Los datos evolutivos de las medias diarias (n=21) durante los 60 días del periodo de estudio se recogen a continuación (gráficos 1-4).

**Gráfico 1.**

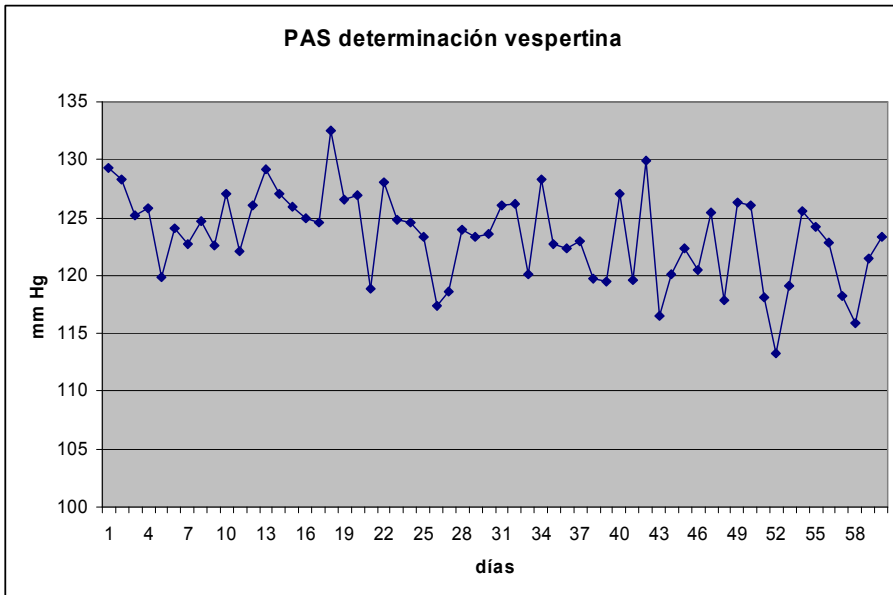


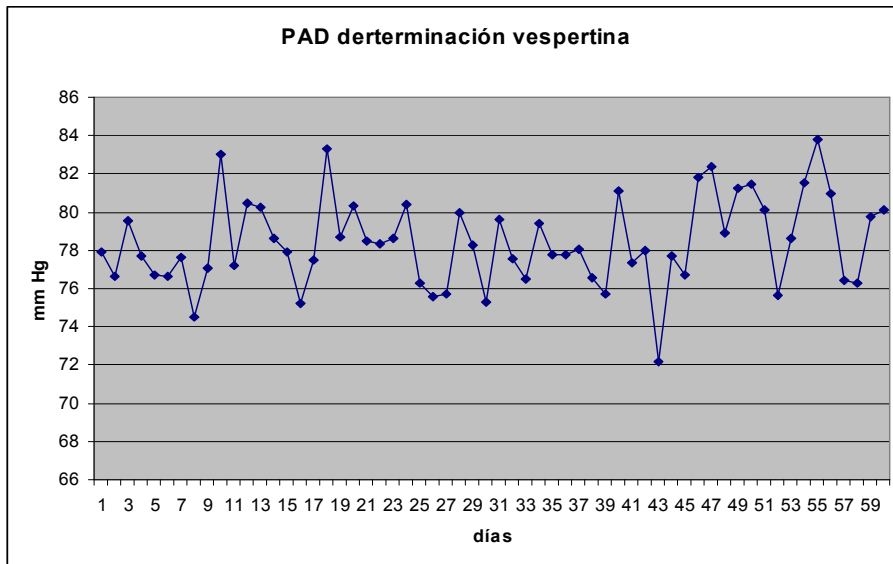


**Grafico 2.**



**Gráfico 3.**



**Gráfico 4.**

En las tablas 19 y 20 se recogen los datos AMPA referidos al momento de aparición y la determinación de PAS y PAD máxima. El gráfico 5 recoge estos datos en forma de diagrama de barras

Tabla 19. Datos AMPA

N	Primer día con criterios de HTA*	PAS máxima**	Día PAS máxima	PAD máxima**	Día PAD máxima
1	24	112 (+30)	52	76 (+23)	24
2 (SUN)	2	152 (+35)	9	118 (+25)	15
3	---	139 (+10)	2	88 (+10)	9
4	4	173 (+34)	9	96 (+22)	9
5	13	160 (+38)	13	95 (+22)	13
6	5	145 (+39)	9	97 (+32)	4
7	15	154 (+20)	15	103 (+19)	15
8	5	131 (+25)	5	90 (+26)	18
9	---	148 (+30)	42	---	---
10	4	157 (+21)	4	94 (+10)	4
11	2	145 (+15)	12	111 (+23)	60
12	4	173 (+57)	42	97 (+26)	26
13	2	185 (+58)	5	100 (+29)	24
14 (SUN)	7	188 (+69)	45	101 (+30)	44
15	---	128 (+23)	3	92 (+7)	5
16	---	123 (+10)	50	82 (+11)	48
17	2	179 (+23)	2	79 (+13)	18
18	2	175 (+30)	5	100 (+15)	6

\*Primer día que se alcanzasen cifras de PAS >150 mm Hg, PAD >100 mm Hg o incremento de 20 mm Hg en PAD respecto la determinación de PAD basal.

\*\*Entre paréntesis reflejado el incremento en mm Hg respecto de la determinación basal. Presiones en mm Hg

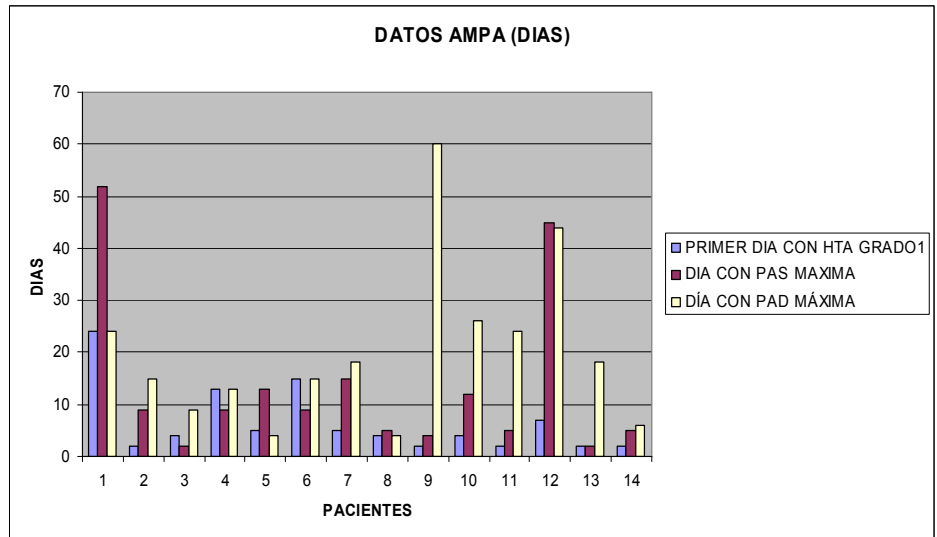
**Tabla 20: Resumen de datos AMPA. Expresado en medias**

<b>Primer día con criterios de HTA</b>	<b>PAS máxima</b>	<b>Incremento máximo de PAS</b>	<b>Día PAS máxima</b>	<b>PAD máxima</b>	<b>Día PAD máxima</b>	<b>Incremento máximo de PAD</b>
5,68 (2-24)	153.72 (112-188)	29.2 (10-69)	18.00 (2-52)	95.23 (76-111)	20.11 (4-60)	20.17 (7-32)

**Rango entre paréntesis. Presiones en mm Hg**

Un total de 3 pacientes cumplieron criterios de HTA grado II (cifras mantenidas de mas de 150/100 mm Hg o sintomáticos), iniciándose tratamiento individualizado con hidroclorotiacida e indapamida por ser pacientes hipertensos conocidos con tratamiento hipotensor previo al periodo de estudio. No se iniciaron otros tratamientos hipotensores dado que en todos los casos se controló la PA, pudiéndose continuar el tratamiento.

Gráfico 5. Datos AMPA



### 3. Determinación de MALB/proteinuria.

La diferencia entre las determinaciones de MALB y proteinuria en orina de 24 horas se recogen en la tabla 21. La determinación se hizo coincidir con los MAPA de PA por lo que la media de días entre determinaciones y la intensidad de dosis de fármaco es la misma que en el apartado anterior.

**Tabla 21.**

	MICROALBUMINURIA		PROTEINURIA	
	mg/L	mg/ gr creat	mg/L	mg/gr creat
Pretratamiento	40.88	51.36	113.15	171.35
Postratamiento	65.60	60.78	159.17	182.17
Diferencia	+24.72	+9.46	+46.02	+10.82
Aumento (%)	60.4	18.4	40.6	6.3
P	NS	NS	NS	NS

**NS: estadísticamente no significativa**

La evolución, durante el tratamiento de MALB y proteinuria en determinaciones de orina (muestra primera de la mañana) seriados en el tiempo se refleja a continuación (gráficos 6-9)

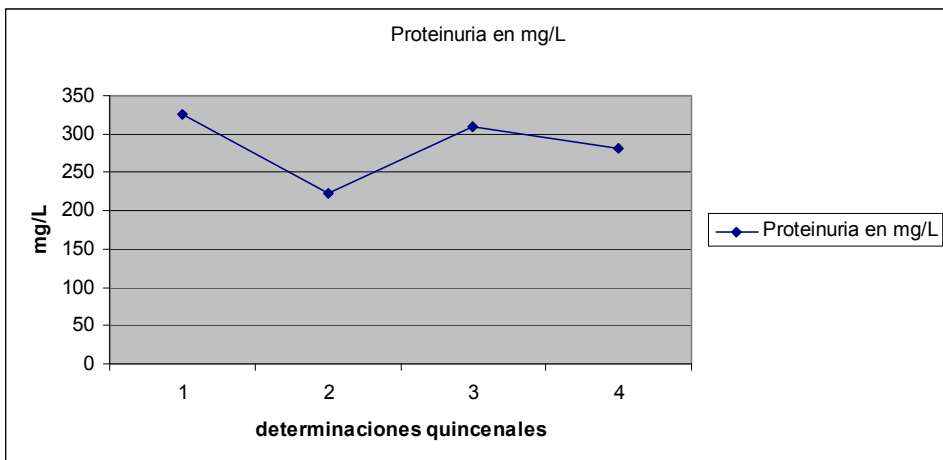
**Gráfico 6.**

Gráfico 7.

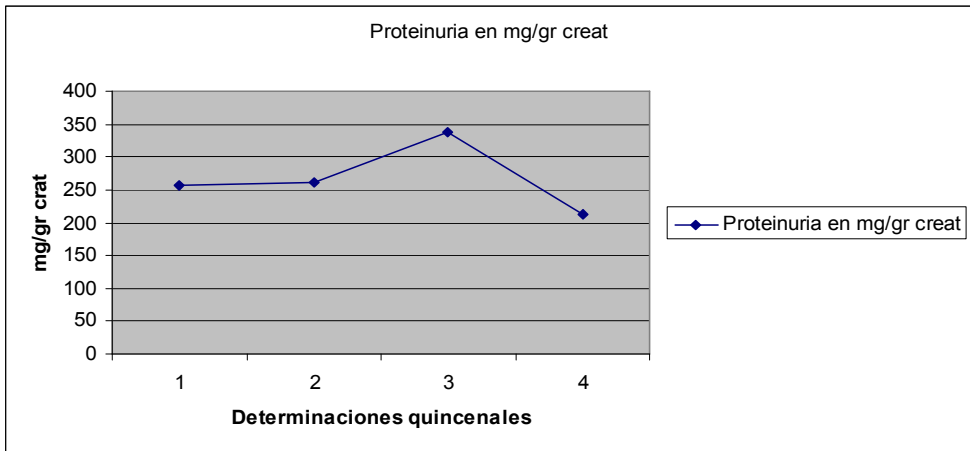


Gráfico 8.

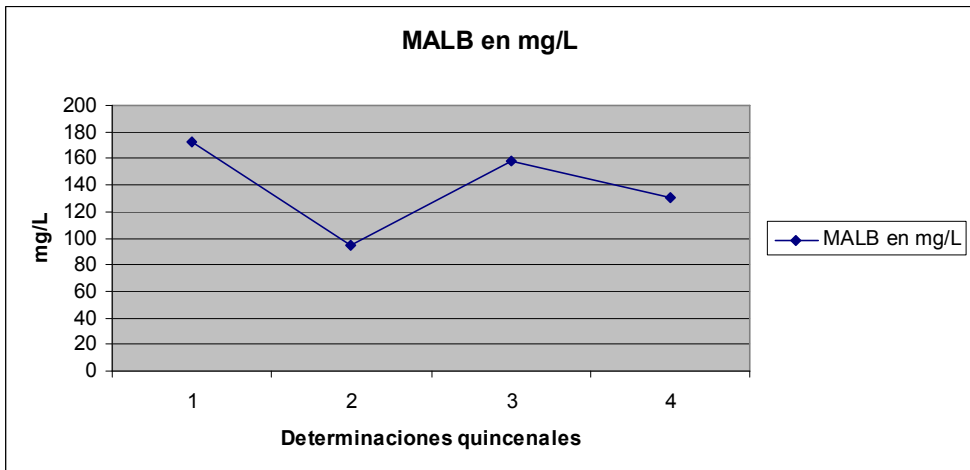
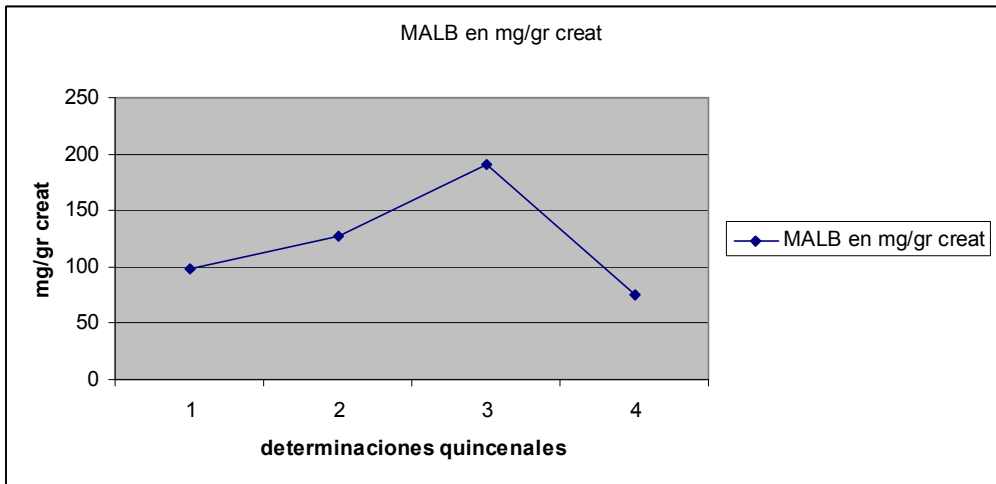


Gráfico 9.





## **DISCUSIÓN**

## DISCUSIÓN

En nuestra serie, la determinación de PA mediante MAPA muestra un aumento de la cifras de PA estadísticamente significativo y una variación del ritmo circadiano de PA no descrito previamente en la literatura. Dicho aumento se ha producido en pacientes seleccionados en cuanto a sus comorbilidades, con buena función de órgano y que recibían una densidad de dosis moderada (3.9 mg/Kg/semana) de antiangiogénicos, dado que las dosis altas de BEV son de 5mg/Kg/semana. No existen series previas de control de PA por MAPA en pacientes en tratamiento antiangiogénico. Solamente en la serie de Azizi<sup>37</sup> se planteaba el uso de MAPA antes de iniciar el tratamiento con sunitinib con vistas a normalizar la PA previa al comienzo del tratamiento. Durante la exposición al fármaco el control de la PA se realizaba con AMPA.

Todas las diferencias entre determinaciones MAPA han resultado estadísticamente significativas excepto la PAS diurna pre- y postratamiento, debiéndose probablemente al tamaño muestral reducido (tabla 13)

Las alteraciones en ritmo circadiano tipo *nondipper* están establecidas como un factor de riesgo vascular añadido, presentando frecuentemente lesiones de órgano<sup>64</sup>. Durante el transcurso de esta tesis se ha publicado un estudio sobre 14 pacientes hipertensos conocidos tratados con BEV intravítreo por neovascularización coroidea o retiniana (dosis de BEV 1.25 mg intravítreo), que se estudiaron con MAPA previa y a las 72 horas de la dosis ocular<sup>94</sup>. No se encontraron diferencias en la PA o frecuencias cardíacas. Si hallaron una reducción en descenso fisiológico, de la PA nocturna estadísticamente significativo ( $p=0.006$ ), tras la inyección intraocular de BEV. El hecho de que nuestra serie de pacientes tratados con BEV

intravenoso coincida con este hallazgo (tabla 17), mostrando un aumento relativamente mayor de la PA durante el periodo de descanso nocturno (fundamentalmente en la PAD), es de especial interés como generador de nuevas hipótesis y habrá que indagar en si estos pacientes presentan una peor evolución de su HTA, un deterioro del sueño y si sería más útil administrar el tratamiento hipotensor al acostarse. La fisiopatología de este fenómeno, por supuesto, es desconocida y debe plantearse el tratamiento para normalizar no solo las cifras de PAS y PAD sino también el ritmo circadiano de la PA a lo largo de 24 horas.

Cuando se analizan los datos por sexos (tablas 14 y 15), las determinaciones del sexo femenino son las únicas estadísticamente significativas. Este no era un análisis planificado en nuestro estudio y por tanto el tamaño muestral no es el adecuado. Tampoco hay datos en la literatura a este respecto. Una posible explicación de este echo radica en la dosis de BEV usada en cáncer de mama (en nuestro estudio todos los cánceres de mama eran mujeres) es mayor (5 mg/Kg/semana)<sup>17</sup> a la usada en otros tumores como el cáncer de colon<sup>16</sup> o pulmón<sup>18</sup> (2.5 mg/kg/semana). Los metanálisis a los que hemos hecho referencia muestran una mayor incidencia de HTA cuando se usan dosis altas de BEV respecto al uso de dosis bajas<sup>29,34</sup>.

Nuestros datos MAPA referidos a la presión de pulso muestran variaciones mínimas, no significativas y por lo tanto sin interés clínico (tabla 18). La utilidad de esta determinación puede residir en la relación entre presión de pulso elevada y enfermedad de órgano, sobre todo en pacientes ancianos. Cifras previas al inicio del tratamiento por encima de 55 mm Hg son

indicativas de rigidez de las grandes arterias y debemos sospechar lesión de órgano<sup>58</sup>.

Nuestro estudio sugiere una disminución de la frecuencia cardiaca medida por MAPA (tabla 16) tras iniciar el tratamiento antiangiogénico, en las determinaciones diurnas y nocturnas. No están descritos efectos bradicardizantes relacionados con estos fármacos. Dado que su aumento constituye un factor de riesgo cardiovascular independiente debería controlarse, especialmente en tratamientos prolongados.

La monitorización intensiva de la PA mediante AMPA no pasa de ser una aproximación experimental en pacientes tratados con BEV o SUN. En algunos casos de nuestra serie, la frecuencia elevada de determinaciones (cuatro al día) resultaba tediosa asociada a los síntomas derivados de la enfermedad y tratamientos asociados.

En cuanto a la aparición de la HTA en relación al inicio de tratamiento no hay datos en la literatura referidos a bevacizumab. En nuestra serie, la aparición de la HTA es precoz ocurriendo a los 5,6 días de media respecto al inicio de tratamiento. Estos datos coinciden con lo descrito para otros antiangiogénicos como SUN<sup>37</sup>.

El máximo aumento de la PA medido por AMPA en el periodo de estudio (60 días) ocurre en torno al día 20 (PAS 18.0 y PAD 20.11 días) aunque el rango es amplio y por lo tanto el valor medio puede no ser representativo.

Si se analizan los primeros 15 días de tratamiento, el 72,2% de los pacientes experimentaron ascensos de la PA con criterios de HTA grado 1. También durante las dos primeras semanas en el 72,2% de los casos se alcanzaron las cifras de PAS máxima y en el 50% de los pacientes las de

PAD máxima (ver tablas 19, 20 y gráfico 5). Por lo tanto, y aunque la fisiopatología de este tipo de HTA secundaria es desconocida, los fenómenos ligados a la vía del óxido nítrico<sup>38</sup> o a la rarefacción capilar<sup>39</sup> ocurren de forma precoz en relación al inicio del tratamiento. Por ello consideramos que el control de la PA debe ser especialmente minucioso en las 2-3 primeras semanas de tratamiento.

Nosotros proponemos el AMPA como método útil de control de la PA en pacientes de alto riesgo vascular. El esquema de medias de 3-5 días periódicas<sup>71</sup> es más cómodo e igualmente fiable que la determinación intensiva, para diagnóstico de HTA y monitorización de la PA cuándo proceda, sobre todo las primeras semanas.

La tendencia actual en el tratamiento antiangiogénico es la de prolongar la exposición al fármaco durante largos periodos de tiempo, ya sea en combinación con otros fármacos citotóxicos en distintas líneas de tratamiento, o bien en monoterapia de mantenimiento entre líneas de quimioterapia. Todo esto lleva a prolongar muchos meses e incluso años la inhibición del VEGFR. En este contexto, y si no existe un control estricto de las toxicidades vasculares, pueden producirse aumentos mantenidos de la PA. Recientemente, se ha descrito, en un nuevo metanálisis de toxicidades graves asociadas a BEV<sup>95</sup>, que existe un riesgo cuatro veces mayor para desarrollar HTA si se recibe BEV. Nuestros datos muestran un incremento de la PA determinada por MAPA de menos de 10 mm Hg. Cabe recordar que los umbrales de diagnóstico de HTA por MAPA son menores al ser un método más preciso y que variaciones pequeñas (2-3 mm Hg) en medias de PA tiene un gran impacto sobre el riesgo de eventos cardiovasculares graves como el

ictus<sup>76</sup>, sobre todo si, como decimos, estas diferencias se mantienen en el tiempo.

El uso de la MALB en nuestra serie no ha aportado diferencias sobre la determinación de proteinuria. En la comparación de muestras de 24 horas existe un aumento de la proteinuria y la MALB ( $p > 0.05$ ) Tampoco la determinación en mg/L o mg/gr de creatinina ha proporcionado diferencias estadísticamente significativas. Recientemente se ha cuestionado la necesidad de la monitorización exhaustiva de la proteinuria en pacientes tratados con BEV<sup>96</sup>. En un estudio retrospectivo llevado a cabo en la Universidad de Washington, sobre 243 pacientes tratados con BEV, en los que se determinaba la proteinuria por tira reactiva, proteinuria/gr ceatinina y/o proteinuria de 24 horas, solo se realizaron cambios en el tratamiento achacables a proteinuria en el 1% de pacientes. Se facturaron 130.000 dólares por mediciones de proteinuria en dicho Hospital. Los autores concluyen que la monitorización de proteinuria en estos pacientes es cara y poco eficaz, lo que coincide con nuestros datos.

Parece lógico no recomendar, dados los datos de nuestra serie y tras la revisión de la literatura, la monitorización de MALB en estos pacientes, en ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular.

No existe un fármaco hipotensor de primera elección establecido para la HTA secundaria a antiangiogénicos. Como mencionábamos en la introducción de esta Tesis, el enalapril, por su inhibición del PAI 1, puede ser de especial interés en el tratamiento de la HTA inducida por BEV. Durante la redacción final de este texto, se ha publicado una serie de 187 pacientes tratados con BEV a dosis de 2,5 mg/kg/semana (dosis bajas), que recibían amlodipino (5mg al día) en el caso de presentar HTA grado 2 o mayor. Un

total de 36 pacientes recibieron amlodipino, con un control de la PA en 7 días superior al 80%<sup>97</sup>. Los autores concluyen que el amlodipino es eficaz para el tratamiento de la HTA relacionada con BEV a dosis bajas. Sería necesario diseñar ensayos clínicos controlados y aleatorizados enfocados a encontrar el hipotensor de elección en esta indicación.

La HTA asociada a antiangiogénicos es una toxicidad poco definida, recogida por medios no estandarizados y poco reproducibles. Además, los datos de los metanálisis derivan de ensayos clínicos con pacientes muy seleccionados y probablemente no sean aplicables a la población general<sup>29,34</sup>. Todo esto lleva a minusvalorar la importancia de esta forma de HTA secundaria y es conocido que el mal manejo de las comorbilidades puede afectar a la supervivencia tanto o más que el estadio de tumor al diagnóstico<sup>98</sup>. Nuestro estudio se ha realizado utilizando un único instrumento de medida MAPA y AMPA y aunque el tamaño de la muestra es pequeño, la validez de los resultados para generar algoritmos de seguimiento y tratamiento e hipótesis de nuevos estudios nos parece de interés clínico.

Siguiendo las directrices recientemente publicadas por el National Cancer Institute<sup>36</sup>, es fundamental el manejo de estos pacientes en relación con otros factores de riesgo de vascular. Nuestros pacientes no presentaban factores de riesgo vascular añadidos graves. El índice de masa corporal medio era de 29.9 Kg/m<sup>2</sup>, lo que indica sobrepeso y tres de ellos presentaban diabetes *mellitus* con buen control. El perímetro de cadera y el de cintura medios se encontraban en el rango de la normalidad y no presentaban enfermedades cardíacas, renales o hepáticas asociadas, por lo que no hemos encontrado relación posible entre comorbilidades vasculares y HTA o proteinuria. En el anexo 4 se recogen los parámetros a tener en

cuenta para estratificar el riesgo vascular previo al inicio del tratamiento antiangiogénico<sup>36</sup>.

En el anexo 4 proponemos un algoritmo de seguimiento de HTA asociada a inhibidores del VEGFR. Los valores umbrales utilizados para la definición de los grados de HTA se han establecido tomando como método de medida de PA la toma clásica en consulta. Los umbrales de HTA cuando se usan métodos más fiables como MAPA y AMPA son menores<sup>67,68,70,71</sup>. Por lo tanto en nuestro algoritmo diferenciamos los valores umbrales de HTA, y por tanto de necesidad de tratamiento en función del método de medida empleado.

En la actualidad el cáncer metastásico se está convirtiendo en una enfermedad crónica. Los pacientes reciben múltiples líneas de tratamiento a lo largo de periodos de tiempo que ya medimos en años. Las toxicidades asociadas a los tratamientos empeoran la calidad de vida y frecuentemente inciden en la supervivencia de forma negativa. Los médicos que nos enfrentamos a este reto debemos estar formados y preparados para el manejo de estas toxicidades, actualizando nuestros conocimientos e incorporando métodos de diagnóstico y tratamiento, de estos efectos secundarios, más fiables y precisos. En el caso de los tratamientos inhibidores del VEGF nosotros proponemos el MAPA y el AMPA como método sencillo, fiable y preciso para el manejo de esta HTA secundaria.



## **CONCLUSIONES**

## CONCLUSIONES

1. La PA determinada por MAPA, aumenta de forma estadísticamente significativa tras el tratamiento con BEV o SUN.
2. El aumento es mayor en las determinaciones diastólicas y nocturnas.
3. El aumento de la PA, medido por AMPA, ocurre en el 72,2% de los casos en los primeros 15 días de tratamiento. Se recomienda un estrecho control de la PA durante este tiempo.
4. La monitorización intensiva (diaria matutina y vespertina) de la PA por AMPA no aporta un beneficio en este tipo de pacientes. Sin embargo, si es recomendable en pacientes de riesgo alto, usando esquemas de medias de 3-5 días cada semana.
5. La monitorización de la excreción de MALB no debe considerarse estándar en pacientes en tratamiento con antiangiogénicos, recomendándose la proteinuria en tira reactiva.
6. La presión de pulso se considera un factor secundario y las decisiones se tomarán en función de la PAS y la PAD.
7. La frecuencia cardíaca determinada por MAPA tiende a disminuir de forma leve. Su evolución a largo plazo es desconocida y se recomienda su control.
8. El aumento de la PA es relativamente mayor en el sexo femenino se considera un hallazgo casual en relación con la dosis de BEV empleada.
9. No hemos encontrado relación de la HTA ni de la proteinuria con el resto de factores de riesgo vascular analizados.

10. Se recomienda la optimización del control de los factores de riesgo cardiovascular previo al inicio de tratamiento antiangiogénico y la monitorización de los mismos en función del riesgo cardiovascular individual según el algoritmo sugerido.

## **ANEXOS**

Anexo I. Consentimiento informado

Yo.....autorizo a la realización de pruebas dirigidas a la toma de la presión arterial y determinaciones analíticas de orina para ver proteínas. Estas determinaciones se encuentran en relación a efectos secundarios propios de los tratamientos oncológicos prescritos y no interferirán con dicho tratamiento.

En cualquier momento puedo revocar este consentimiento sin perjuicio alguno en el tratamiento o seguimiento de mi enfermedad.

En Sevilla, a .....de .....de 20

Fdo: El Paciente

Fdo: El Medico

## Anexo II. Automedida de la presión arterial en domicilio.

- El paciente deberá estar sentado, con la espalda apoyada, sin cruzar las piernas,
- El brazo a la altura del corazón (apoyado en una mesa).
- En un ambiente tranquilo. Sin haber fumado en los 30 minutos anteriores.
- Se recogerá en la consulta la PA en ambos brazos para descartar diferencias significativas y a continuación siempre se usará el mismo brazo para AMPA.
- La banda hinchable debe cubrir un 80-100% del perímetro del brazo.
- Se usará un tensiómetro automático y validado que le facilitaremos.
- Siguiendo las guías de la European Society of Hipertension, se realizarán dos determinaciones por la mañana y dos por la tarde (antes de tomar fármacos o comer). Se desechará la toma del primer día.
- Se tomará la PA recién levantado y antes de acostarse.
- El paciente anotará las tensiones reflejadas en la pantalla en el diario facilitado.

### Anexo III. ECOG PERFORMANCE STATUS<sup>99</sup>

- Grado 0: Actividad plena. Capaz de realizar toda la actividad, sin restricciones, como era previa a la enfermedad.
- Grado 1: Existen restricciones para la actividad física pero hay capacidad para realizar un trabajo ligero de naturaleza sedentaria (ej: trabajo de oficina, tareas domésticas leves).
- Grado 2: Ambulatorio. Capacidad de realizar cuidados básicos pero incapacidad de trabajar. Más del 50% de las horas levantado excluyendo el descanso nocturno.
- Grado 3: Individuo capaz solo de realizar autocuidados básicos. Confinado en cama o silla mas del 50% de las horas fuera del descanso nocturno.
- Grado 4: Individuo incapaz de cuidarse. Confinado en cama o silla.
- Grado 5: Muerte

## Anexo IV. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO DE LA HTA EN TRATAMIENTOS CON INHIBIDORES DEL VEGFR

### Estratificación del riesgo<sup>36</sup>.

1. PAS >160 o PAD >100.
2. Diabetes mellitus.
3. Diagnóstico establecido de enfermedad cardiovascular.
  - 3.1. Cardiopatía isquémica.
  - 3.2. Enfermedad cerebrovascular.
  - 3.3. Arteriopatía periférica.
  - 3.4. Retinopatía hipertensiva.
  - 3.5. Suturas vasculares recientes.
4. Diagnóstico establecido de enfermedad renal clínica o subclínica.
  - 4.1. Microalbuminuria o proteinuria (>30 mg/24h).
  - 4.2. Creatinina mayor de 1.5 mg/dl en hombres o 1.4 mg/dl en mujeres.
  - 4.3. Aclaramiento de creatinina < 60 ml/min.
5. Daño vascular subclínico documentado en ecocardiografía, ECG o ecografía de carótidas.
6. Tres o más factores de riesgo cardiovascular.
  - 6.1. Edad >55 años en hombres o >65 años en mujeres.
  - 6.2. Fumador.
  - 6.3. Dislipemia.
    - 6.3.1. Colesterol total > 190 mg/dl.



- 6.3.2. LDL > 130 mg/dl.
- 6.3.3. HDL < 40 mg/dl en hombres o <45 mg/dl en mujeres.
- 6.4. Glucemia >100 mg/dl.
- 6.5. Historia familiar de enfermedad cardiovascular precoz (familiar en primer grado con diagnóstico antes de 55 años en hombres o antes de 65 años en mujeres).
- 6.6. Obesidad con perímetro abdominal > 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.

A cada ítem se asigna 1 punto.

RIESGO BAJO: 0 PUNTOS

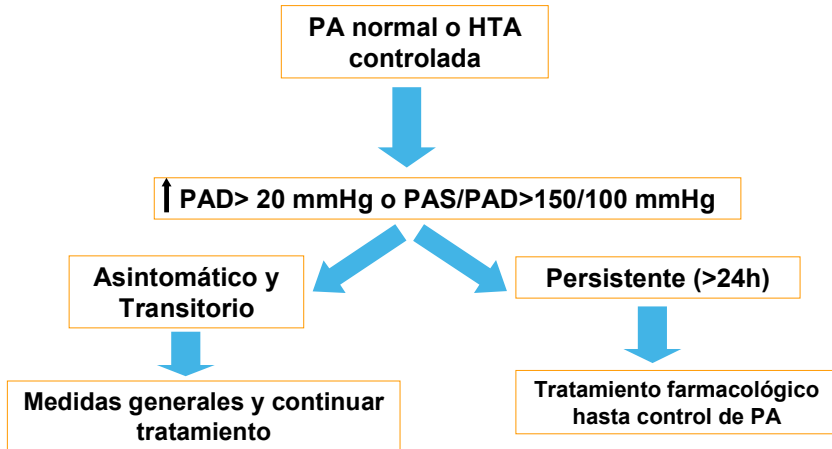
RIESGO ALTO: 1 PUNTO

RIESGO MUY ALTO : 2 O MAS PUNTOS

Previo al inicio del tratamiento recomendar siempre hábitos higiénico-dietéticos cardiosaludables y control óptimo de la HTA si existe.

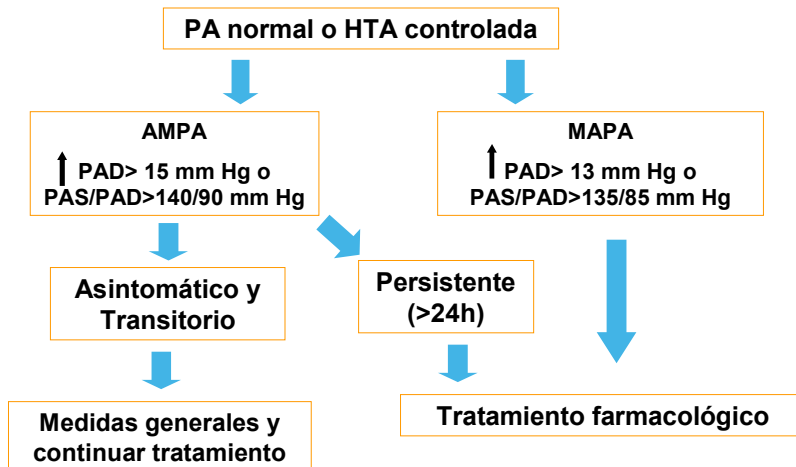
### RIESGO BAJO

- Determinación de la PA en 2-3 veces a la semana y posteriormente semanal



### RIESGO ALTO Y MUY ALTO

- Determinación de la MAPA basal y a los 30 días de inicio de tratamiento
- Control mediante AMPA semanal (medias de 3-5 días) previo al inicio de tratamiento y durante el primer mes. Seguidamente se individualizará la periodicidad según control.



Proponemos como tratamiento hipotensor inicial (salvo contraindicación) enalapril a dosis de 20 mg al día en toma única al acostarse.

## **BIBLIOGRAFÍA**

## **BIBLIOGRAFÍA**

- <sup>1</sup> Instituto Nacional de Estadística. Atlas de la mortalidad por cáncer en España en 2004.
- <sup>2</sup> Asociación española contra el cáncer. El cáncer de pulmón en cifras. 2004
- <sup>3</sup> Epidemiología y factores de riesgo en el cáncer de mama. [www.seom.org](http://www.seom.org).
- <sup>4</sup> Folkman J. Tumor angiogenesis. Therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1182-1186.
- <sup>5</sup> Kerbel R, Folkman J: Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 727-739.
- <sup>6</sup> Senger DR, Galli SJ, Dvorak AM. Tumour cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983; 219: 983-985.
- <sup>7</sup> Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res.* 2000; 60: 203-212.
- <sup>8</sup> Izzedine H, Rixe O, Billefont B, Baimelou A, Deray G. Angiogenesis inhibitor therapy: focus on kidney toxicity and hypertension. *Am J Kid Dis* 2007; 50(2): 203-218.
- <sup>9</sup> Ferrera N. Molecular and biological properties of vascular endothelial growth factor. *J Mol Med* 1999; 77: 527-543.
- <sup>10</sup> Maharaj ASR, Saint-Geniez M, Maldonado AE, D'Amore P. Vascular endothelial growth factor localization in the adult. *AM J Pathol* 2006; 168: 639-648.

- 
- <sup>11</sup> Esser S, Wolburg K, Wolburg H, Breier G, Kurzchalia T, Isau W. Vascular endothelial growth factor induces fenestrations in vivo. *J Cell Biol* 1998; 140(4): 947-959.
- <sup>12</sup> Pugh CW, Ratcliffe PJ: Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat Med* 2003; 9: 677-684.
- <sup>13</sup> Harris AL: Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:38-47.
- <sup>14</sup> Rosen L. Antiangiogenic strategies and agents in clinical trials. *Ocologist* 2000; 5(Suppl 1) : 20-27.
- <sup>15</sup> Lin YS, Nguyen C, Mendoza JL, Escandon E, Fei D, Men YG et al. Preclinical pharmacokinetics interspecies scaling, and tissue distribution of humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288(1): 371-378.
- <sup>16</sup> Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluoruracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-2342.
- <sup>17</sup> Miller K, Wang M, Gralow J, Dickler M, Cobleigh M, Perez EA et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 2666-2676.
- <sup>18</sup> Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Shiller JH, Dowlati A, et al . Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (24): 2542-2550.
- <sup>19</sup> Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schartzentruber, DJ, Topalian SL, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth

factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Eng J Med* 2003; 349: 427-434.

<sup>20</sup> Vredenburgh JJ, Desjardins A, Rendón JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4722-4729.

<sup>21</sup> Sanchez-Muñoz A, Mendiola C, Pérez Ruiz E, Rodríguez Sánchez CA, Jurado JM, Alonso Carrión L, E. Alba. Bevacizumab plus low dose metronomic oral cyclophosphamide in heavily pre-treated patients with recurrent ovarian cancer. *Oncology* 2010 Nov. 15; 79(1-2): 98-104.

<sup>22</sup> Rodríguez-Ariza A, López Pedrera C, Aranda E, Barbarroja N. VEGF targeted therapy in acute myeloid leukaemia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; Oct 27 [Epub ahead of print].

<sup>23</sup> Ficha técnica de sunitinib. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)

<sup>24</sup> Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson D, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib vs interferon alfa in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 256(2): 115-124.

<sup>25</sup> Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-1338.

<sup>26</sup> Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylic C, Oudard S, Siebels M. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Eng J Med* 2007; 356 (2): 125-134.

<sup>27</sup> Miller K, Sweeney CJ, Sledge GW. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics, *J Clin Oncol* 2001; 19: 1195-1206.

- 
- <sup>28</sup> Ficha técnica de bevacizumab. [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu)
- <sup>29</sup> Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risk of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against Vascular Endothelial Growth Factor: systematic Review and meta –analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 186-193.
- <sup>30</sup> Kabbinar F, Hurtwitz HI, Feherenbacher L. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluoruracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 60-65.
- <sup>31</sup> Johnson DH, Feherenbacher L, Novotny WF. Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untrated locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2184-2191.
- <sup>32</sup> Kabbinar FF, Shultz J, Mc Cleod M. Addition bevacizumab to bolus fluoruracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-3705.
- <sup>33</sup> Kindler HL, Harrison T, Gandara Dr. A multicenter, doble-blind, placebo controlled randomized phase II trial of gemcitabine/cisplatin (GC) plus bevacizumab (B) or placebo in patients (pts) with malignant mesothelioma. Presented at the 41<sup>st</sup> Annual Meeting of the ASCO, Orlando, FI, May 13-17, 2005 (abstr 7019).
- <sup>34</sup> Rampura V , Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2010; 23: 460-468.
- <sup>35</sup> Pande AU, Lombardo JC, Fakih M, Wong MK, Iyer RV, Kuvshinoff BW et al. Bevacizumab induced hypertension: a manageable toxicity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 135-139.

- 
- <sup>36</sup> Maitland LM, Bakris GL, Black HR, Chen HX, Durand JB, William JE, et al. Initial assessment, surveillance, and management of blood pressure in patients receiving vascular endothelial growth factor signaling pathway inhibitors. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 596-604.
- <sup>37</sup> Azizi M, Chedid A, Oudard S. Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib. *New Eng J Med* 2008; 358(1): 95-97.
- <sup>38</sup> Shen BQ, Lee DY, Zioncheck TF. Vascular endothelial growth factor governs endothelial nitric-oxide synthase expression via a KDR/Flk-1 receptor and a protein kinase C signaling pathway. *J Biol Chem* 1999; 274: 33057-33063.
- <sup>39</sup> Gresset SM, Shah SR. Intricacies of Bevacizumab-related toxicities and their management. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 490-501.
- <sup>40</sup> Castilla MA, Caramelo C, Gazapo RM, Martin O, González Pacheco FR, Tejedor A, et al. Role of vascular endothelial growth factor in endothelial cell protection against cytotoxic agents. *Life Sci* 2000; 67: 1003-1013.
- <sup>41</sup> Raman AK, Lobardo JC, Chandrasekhar G. Bevacizumab related adverse events among various age groups in elderly patients with advanced colorectal cancer *J Clin Oncol* 2007; 25: 1446.
- <sup>42</sup> Choy IM, Shord S, Cuellar S, Villano J. Examining ethnic differences for bevacizumab induced hypertension and proteinuria. *J Clin Oncol* 2007; 25: 211-218.
- <sup>43</sup> Bamias A, Lainikis G, Manios E, Koroboki E, Karadimou A, Zakopoulos N, et al. Could rigorous diagnosis and management of hypertension reduce cardiac events in patients with renal cell carcinoma treated with tyrosine kinase inhibitors? *J Clin Oncol* 2009; 30: 2567-2569.



- <sup>44</sup> Dincer M, Altundag K. Angiotensin converting enzyme inhibitors for bevacizumab-induced hypertension (letter). *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2278-2279.
- <sup>45</sup> Van Heeckeren WJ, Ortiz J, Cooney MM, Remick SC. Hypertension, proteinuria, and antagonism of vascular endothelial growth factor signaling: clinical toxicity, therapeutic target or novel biomarker. *J Clin Oncol* 25; 21: 2993-2995.
- <sup>46</sup> Dreys J, Siegert P, Medinger M, Mross K, Strecker R, Zirrgiebel U. Phase I clinical study of AZD2171, an oral, highly potent VEGF signaling inhibitor, in patients with advanced solid tumours. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3045-3054.
- <sup>47</sup> Scartozzi M, Galicia E, Chiorrini S, Giamperi R, Berardi R, Pierantoni C, et al. Arterial hypertension correlates with clinical outcome in colorectal cancer patients treated with first-line bevacizumab. *Ann Oncol* 2009; 20: 227-230.
- <sup>48</sup> Dahlberg SE, Sandler AB, Brahmer JR, Shiller JH, Jonson DH. Clinical course of advanced non-small-cell lung cancer patients experiencing hypertension during treatment with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel on ECOG 5499. Epub *J Clin Oncol* 2010; 28: 1-6.
- <sup>49</sup> Guverich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Medicine* 2009; 122: 322-328.
- <sup>50</sup> Kamba T, Mc Donald DM. Mechanism of adverse events of anti VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer* 2007; 96: 1788-1795.
- <sup>51</sup> Eremita V, Jefferson A, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathic. *N Eng J Med* 2008; 358: 1129-1136.

- <sup>52</sup> Barakat R, Singh N, Lal R, Verani RR, Finkel, KW, Foringer JR. Interstitial nephritis secondary to bevacizumab treatment in metastatic leiomyosarcoma. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (4): 707-710.
- <sup>53</sup> Reidy DL, Cheng KY, Timoney JP, Park VJ, Hollywood E, Sklarin NT. Bevacizumab 5 mg/kg can be infused safely over 10 minutes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2691-2695.
- <sup>54</sup> Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, Gerber HP, Miller K, Kabbinavar F, et al. Arterial thromboembolism events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 1232-1239.
- <sup>55</sup> Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, et al. Blood Pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circ Res* 1983; 53: 96-104.
- <sup>56</sup> Darne B, Gired X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross sectional analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension* 1989; 13: 392-400.
- <sup>57</sup> Gasowsky J, Fagard RH, Staessen JA, Grodziki T, Pocock S, Boutitie F, et al. INDANA Project Collaborators. Pulsatile blood pressure component as predictor of mortality in Hypertension: A meta-analysis of clinical trials control groups. *J Hypertens* 2002; 20: 145-151.
- <sup>58</sup> Laurent S, Crockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Ayos D, et al. On behalf of the European network for non invasive investigation of large arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* 2006; 27: 2588-2605.

- <sup>59</sup> Palatini P. Heart rate as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence and basic mechanism. *Drugs* 2007; 67 (suppl2): 3-13.
- <sup>60</sup> Gillman MW, Kannel WB, Belanger A. influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham study. *Am Heart J* 1993; 125: 1148-1154.
- <sup>61</sup> Mancia G, Omboni, S, Parati G, Clement DL, Haley WE, Rahman SN, et al. Twenty four hour ambulatory blood pressure in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens* 2001; 19: 1755-63.
- <sup>62</sup> Fagard RH, Staessen JA, Thijs L. Relationships between changes in left ventricular mass and in clinic and ambulatory blood pressure. Data from ELSA study. *J Hypertens* 2007; 25: 1087-94.
- <sup>63</sup> Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, De Leuw PW et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-546.
- <sup>64</sup> Mancia G, Omboni S, Parati G, Ravogli A, Villani A, Zanchetti A. Lack of placebo effect on ambulatory blood pressure. *Am J Hypertens* 1995; 8: 311-315.
- <sup>65</sup> O'Brian E, Sheridan J, O'Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13; 397.
- <sup>66</sup> Willich SN, Goldberg RJ, Maclure M, Perriello L, Muller JE. Increased onset of sudden cardiac death in the first three hours after awakening. *Am J Cardiol* 1992; 70: 65-68.

- <sup>67</sup> Guía práctica sobre hipertensión arterial. Actualización 2007. Guías de práctica clínica de Osakidetza.
- <sup>68</sup> Bobrie G, Chatellier G, Genes N, Clerson P, Vaur L, Vaisse B, et al. Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA* 2004; 291 (11): 1342-1349.
- <sup>69</sup> Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leewe P, Imai Y, et al. European society hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the second international consensus conference on home blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2008; 26: 1505-1530.
- <sup>70</sup> Stryker T, Wilson M, Wilson TW. Accuracy of home blood pressure reading. Monitors and operators. *Blood Press Monit* 2004; 9: 143-147.
- <sup>71</sup> Parati G, Asmar R, Stergiou GS. Self blood pressure monitoring at home by wrist devices: a reliable approach? *J Hipertens* 2002; 20: 573-578.
- <sup>72</sup> Obrian E, Petrie J Littler W, de Swiet M, Padfield PL, O'Malley K, et al. The British Hypertension Society protocol for the evaluation of automated and semi-automated blood pressure measuring devices with special reference to ambulatory systems. *J Hypertens* 1990; 8: 606-619.
- <sup>73</sup> Stergiou GS, Skeva II, Zourbahi AS, Mountokalakis TD, Self monitoring of blood pressure at home: how many measurements are needed? *J Hypertens* 1998; 16: 725-731.
- <sup>74</sup> Imai Y, Obara T, Ohkubo T. How many times should we ask subjects to measure blood pressure at home oneach ocasión. *J Hypertens* 2007; 25: 1987-1991.

<sup>75</sup> Thies L, Staessen JA, Celis H, Fagard R, De Cort P, De Gaudemaris R, et al. The international database of self recorded blood pressure in normotensive and untreated hypertensive subjects. *Blood Press Monit* 1999; 4: 77-86.

<sup>76</sup> Saito S, Asayama K, Okhubo T, Kikuya M, Metoki H, Obara T, et al. The second progress report on hypertension objective treatment based on measurement by electrical devices of blood pressure (HOMED-BP) study. *Blood Press Monit* 2004; 9: 243-247.

<sup>77</sup> Gerstein HC, Mann JF, Pogue J, Dinneen SF, Halle JPHoogwef B, et al. Prevalence and determinations of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study. *Diabetes Care* 2000; 23 (suppl 2): B35-B39.

<sup>78</sup> Romundstad S, Holmen J, Kvenild K, Hallan H, Ellekjaer H. Microalbuminuria and all causes mortality in 2089 apparently healthy individuals: 4,4 years follow up study. *Am J Kidney Disease* 2003; 42: 466-473.

<sup>79</sup> Yip J, Mattock MB, Morocutti A, Sethi M, Trevisan R, Viberti G. Insuline resistance in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Lance* 1993; 342: 883-887.

<sup>80</sup> Karalliedde J, Viberti G. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2004; 17: 986-993.

<sup>81</sup> Collins AC, Vincent J, Newall RG, Mitchell KM, Viberti GC. An aid to the early detection and management of diabetic nephropaty: assessment of a new point of care microalbuminuria system in the diabetic clinic. *Diabet Med* 2001; 18: 928-932.

- <sup>82</sup> National Institute for Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes: renal disease, prevention and early management. Available at [www.nice.org.uk/pdf/diabetesrenalguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/pdf/diabetesrenalguideline.pdf). Accessed December 11, 2003
- <sup>83</sup> Lydakis C, Lyp GY. Microalbuminuria and cardiovascular risk. *Q J Med* 1998; 91: 381-391.
- <sup>84</sup> Watchell K, Palmieri V, Olsen MH, Bella JN, Aalto T, Dahlof B, et al. Urine albumine/creatinina ratio and echocardiographic left ventricular structure and function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Am Heart J* 2002; 143: 319-326.
- <sup>85</sup> Diercks GF, Van Boven AJ, Hillege HL, Janssen WM, Kors JA, de Jong PE, et al. Microalbuminuria as independently associated with ischaemic electrocardiographic abnormalities in large non-diabetic population: the PREVEND study. *Eur Heart J* 2000; 21: 1922-1927.
- <sup>86</sup> Bretón G, Cordiano R, Mbaso S, De Toni R, Mormino P, Palatini P. Prognostic significance of hipertensión and albuminuria for early mortality after acute myocardial infarction. *J Hypertens* 1998; 16: 525-530.
- <sup>87</sup> Gosling P Huges EA, Reynolds TM, Fox JP. Microalbuminuria is an early response following acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1991; 12: 508-513.
- <sup>88</sup> Beamer MB, Coull BM, Clark WM, Wynn M. Microalbuminuria in ischemic stroke. *Arch Neurol* 1999; 56: 699-702.
- <sup>89</sup> Mykkanen L, Zaccaro DJ, O'Leary DH, Howard G, Robbins DC, Haffner SM. Microalbuminuria and carotid artery media-intima thickness in non diabetic and NIDDM subjects: the insuline resistance Atherosclerosis study (IRAS). *Stroke* 1997; 28: 1710-1716.

<sup>90</sup> Morgensen CE, Keane WF, Bennett PH, Jermus G, Parving HH, Passa P, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *Lancet* 1995; 346: 1080-1084.

<sup>91</sup> ACE inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group: Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria received angiotensin converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patients data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-379.

<sup>92</sup> Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators: Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-259.

<sup>93</sup> IBM SPSS statics 17.0. IBM corporation, Somer, NY 10489. Disponible en [www.spss.com/es](http://www.spss.com/es)

<sup>94</sup> Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreal injection of bevacizumab: preliminary findings of a pilot study. Ziemssen F, Zhu Q, Peters S, Grisanti S, El Wardani M, Szurman P, et al. *Int Ophthalmol* 2009; Aug 29 (4): 213-224.

<sup>95</sup> Geiger-Gritsch S, Stollenwerk B, Miksad R, Guba B, Wild C and Siebert U. Safety of bevacizumab in patients with advanced cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2010; Nov (15): 1179-1191.

<sup>96</sup> Yeh J, Frieze D, Martins R, Carr L. Clinical Utility of routine proteinuria evaluation in treatment decisions of patients receiving bevacizumab for metastatic solid tumors. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 1010-1015.

<sup>97</sup> Mir O, Coriart R, Ropert S, Cabanes L, Camps S, Billefont B, et al. Treatment of bevacizumab-induced hipertensión by amlodipine. *Invest New Drugs* 2010 Sep 29 [epub ahead of print]

<sup>98</sup> Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004; 291(20): 2441–2447.

<sup>99</sup> Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, Mc Fadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5: 649-655.