



## 608 - EVOLUCIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE VEGF DURANTE EL TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB EN PACIENTES CON TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Raquel Torres Iglesias<sup>1,2</sup>, Bernat Villanueva Cutillas<sup>1,2</sup>, Pau Cerdà Serra<sup>1,2</sup>, Enric Gamundí Grimalt<sup>3</sup>, Sara Moreno Lopes<sup>4</sup>, Adriana Iriarte Fuster<sup>1,2</sup>, José María Mora Luján<sup>1,2</sup> y Antoni Riera Mestre<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de la Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>2</sup>Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>3</sup>Laboratorio de Citología Hematológica, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). <sup>4</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona).

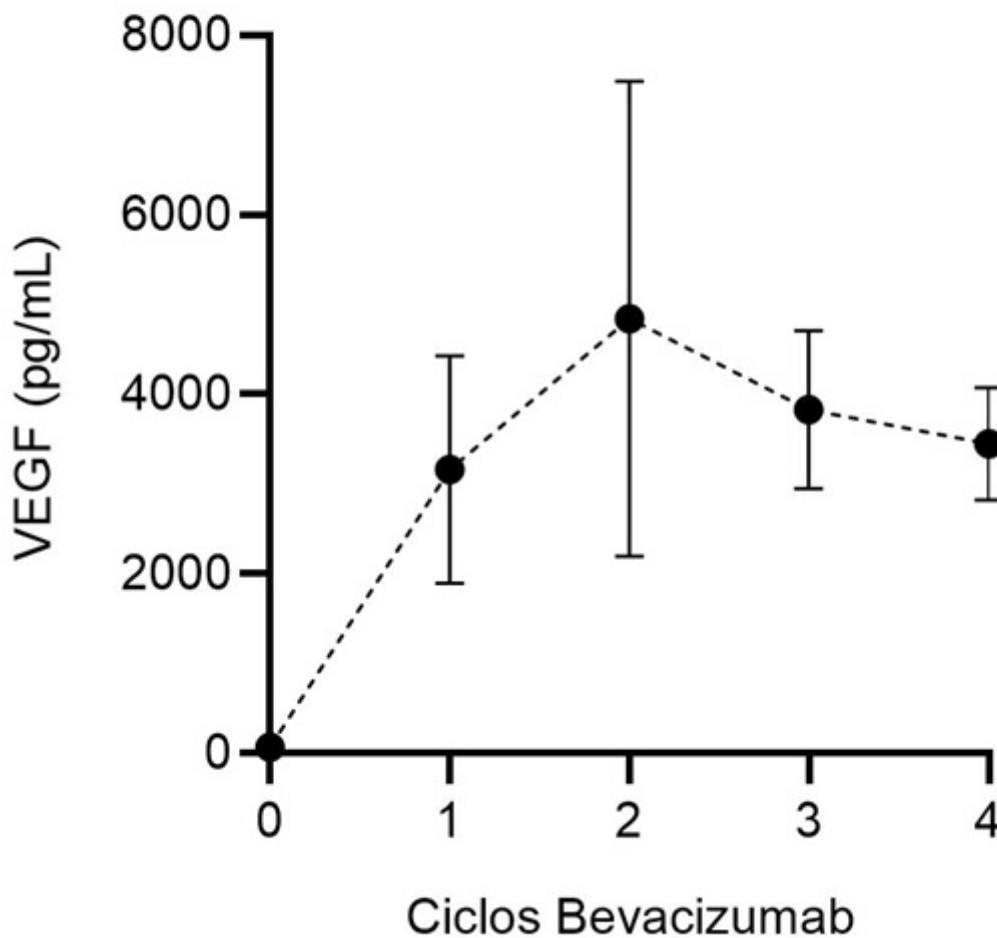
### Resumen

**Objetivos:** La telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) es una enfermedad minoritaria, de herencia autosómica dominante, caracterizada por la presencia de telangiectasias y malformaciones vasculares (MV) viscerales. El VEGF (*vascular endothelial growth factor*) es un potente factor proangiogénico que tiene un papel crítico en la modulación de la angiogénesis. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal anti-VEGF, ha demostrado reducir la frecuencia de epistaxis, mejorar la anemia por afectación gastrointestinal y disminuir el índice cardíaco secundario a las MV hepáticas en pacientes con HHT. Se desconocen biomarcadores útiles para monitorizar este tratamiento. Con este estudio, pretendemos describir la evolución de los niveles plasmáticos de VEGF durante el tratamiento con bevacizumab en pacientes con HHT.

**Métodos:** Se trata de un estudio exploratorio, observacional y prospectivo realizado en una unidad de referencia de HHT en un hospital universitario de tercer nivel. Se han incluido los pacientes con HHT que han iniciado tratamiento con bevacizumab durante el período 2020-2022 y que tenían una determinación de VEGF basal (el subtipo determinado fue el VEGF-A, considerando rango normal 129,0 pg/ml). Se recogieron variables demográficas y clínicas. El tratamiento con bevacizumab se ha realizado a dosis de 5 mg/kg durante 4 ciclos (C1, C2, C3, C4) de 4 dosis cada uno: durante el C1 se administra cada 2 semanas, durante el C2 cada 3, durante el C3 cada 4 y durante el C4 cada 4-6 semanas según respuesta clínica. Se recogieron los niveles de VEGF-A antes de una de las dosis de cada ciclo.

**Resultados:** Se incluyeron 13 pacientes con una edad media de 65,1 (DE  $\pm$  11,2) años, siendo 10 (77%) mujeres. Seis (46%) pacientes presentaban variante patogénica en ENG, cinco (39%) en ACVRL1 y dos (15%) sin estudio genético. Nueve (69%) pacientes tenían MV pulmonares, 12 (92%) MV hepáticas y 12 (92%) afectación digestiva por HHT. La indicación de tratamiento con bevacizumab fue por anemia grave debido a afectación gastrointestinal en siete pacientes (54%), por insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado secundaria a afectación hepática en cinco (38%) y por colangitis isquémica en una (8%) paciente. La mediana de VEGF-A basal fue de 31,2 pg/ml [IQR 32,5-96] y las medias de los niveles de VEGF-A fueron de 3.164,27 pg/ml (DE  $\pm$  1.268,95 pg/ml) para el C1, 4.843,57 pg/ml (DE  $\pm$  2.651,66 pg/ml) para el C2, 3.993,15 pg/ml (DE  $\pm$  881,55 pg/ml) para el C3 y 3.450,80 pg/ml (DE  $\pm$  630,46 pg/ml) para el C4 (fig.).

## Evolución niveles VEGF



*Discusión:* A diferencia de lo previamente descrito, no hemos encontrado niveles plasmáticos basales de VEGF-A elevados. Al iniciar tratamiento con bevacizumab hemos observado un aumento considerable de los niveles que se mantiene a lo largo del tratamiento. Aunque no se había descrito antes en la HHT, este fenómeno se ha observado previamente en pacientes oncológicos y se ha postulado que sea secundario a una disminución del *clearance* de VEGF unido a bevacizumab unido a un componente de *biofeedback* positivo.

*Conclusiones:* Los niveles de VEGF-A se elevan de forma mantenida durante el tratamiento con bevacizumab en pacientes con HHT. Esta cinética pone en entredicho la utilidad del VEGF-A como biomarcador para monitorizar y optimizar el tratamiento con bevacizumab en pacientes con HHT.