



CASO CLÍNICO

Artículo bilingüe inglés/español

Un caso de pioderma gangrenoso asociado a bevacizumab: papel de la angiogénesis en su etiopatogenia

A case of pyoderma gangrenosum associated to bevacizumab, angiogenesis role in its etiology

Iván Maray-Mateos, Cristina Álvarez-Asteinza, Mónica Carbajales-Álvarez, Ana Lozano-Blázquez

Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España.

Autor para correspondencia

Iván Maray Mateos
UGC Farmacia
Hospital Universitario Central de Asturias
Avda. Roma, s/n
33011 Oviedo. España.

Correo electrónico:
ivanmaraymateos@gmail.com

Recibido el 6 de abril de 2021;
aceptado el 24 de junio de 2021.
Early Access date (09/16/2021).
DOI: 10.7399/fh.11705

Cómo citar este trabajo

Maray-Mateos I, Álvarez-Asteinza C, Carbajales-Álvarez M, Lozano-Blázquez A. Un caso de pioderma gangrenoso asociado a bevacizumab: papel de la angiogénesis en su etiopatogenia. *Farm Hosp.* 2021;45(6):340-1.

Introducción

El pioderma gangrenoso (PG) es una dermatosis neutrofílica inflamatoria. La incidencia estimada es de 3 a 10 casos por millón de habitantes al año y es más frecuente en adultos de entre 30-50 años¹. Existen varios subtipos dentro del PG, siendo el más conocido el ulcerativo, cuya localización más común es en los miembros inferiores y aparece una rápida progresión de las lesiones ulcerosas y la presencia de bordes violáceos¹.

El cáncer colorrectal comprende el 10% de los cánceres diagnosticados anualmente. El tratamiento sistémico de la enfermedad metastásica consiste en la combinación de quimioterapia más terapias dirigidas (inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF] e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico [EGFR])².

Bevacizumab pertenece al grupo de fármacos antiangiogénicos. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF-A, impidiendo su interacción con el receptor de VEGF e inhibiendo la ruta de señalización celular que induciría la neovascularización tumoral, promoviendo así la muerte tumoral. Entre sus efectos adversos constan hipertensión, proteinuria, perforaciones gastrointestinales, hemorragias y trombosis. Además, puede afectar a la cicatrización y formación de heridas.

La relación entre la aparición de PG y la angiogénesis no está descrita, aunque existen casos de manifestación de PG en pacientes en tratamiento

con fármacos inhibidores de la tirosina cinasa (ITK), enzima íntimamente ligada con la angiogénesis³ (Figura 1).

Actualmente existen 11 notificaciones de PG con bevacizumab como fármaco sospechoso en EudraVigilance⁴. Este trabajo es la primera descripción completa de la que tengamos conocimiento de un caso de PG en un paciente con cáncer colorrectal mientras estaba en tratamiento con bevacizumab.

Descripción del caso

Varón de 69 años, sin antecedentes relevantes, intervenido en 2013 de adenocarcinoma de sigma estadio II (T4, N0, M0). En octubre de 2018 es reintervenido por recidiva local. Ante la persistencia de la enfermedad, se decide instaurar tratamiento sistémico paliativo con el esquema fluorouracilo + oxaliplatino (FOLFOX6) + panitumumab en diciembre de 2018. En junio de 2019, se inicia una segunda línea por progresión, con capecitabina + bevacizumab a dosis de 1.000 mg/m² y 7,5 mg/kg, respectivamente.

Después de seis ciclos, con buena tolerancia y enfermedad estable, el paciente refiere lesiones en ambos miembros inferiores, de características atróficas y ulceradas, de 3-4 semanas de evolución y que no mejoraron a pesar de tratamiento con corticoide y antibiótico tópico. Ante la sospecha de posible toxicidad, se decidió interrumpir el tratamiento oncológico y derivar al paciente a consulta de dermatología.

PALABRAS CLAVE

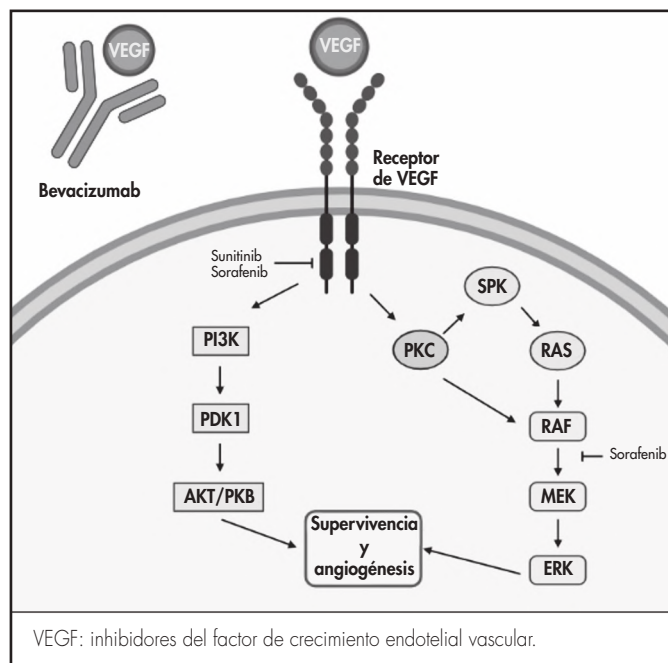
Bevacizumab; Inhibidores angiogénesis;
Pioderma gangrenoso; Neoplasias colorrectales;
Inhibidores de la proteína cinasa.

KEYWORDS

Bevacizumab; Angiogenesis inhibitors;
Pyoderma gangrenosum; Colorectal neoplasms;
Protein kinase inhibitors.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

Figura 1. Vía de señalización celular de la angiogénesis.

En la exploración se observan múltiples úlceras dolorosas con borde violáceo, confluentes en muslos, rodillas, codos y pies, que resultan malolientes. Se decide realizar una biopsia para el diagnóstico, recoger cultivos e iniciar tratamiento con antibiótico y corticoide tópicos, y ciprofloxacino y corticoide oral en pauta descendente.

En el cultivo de las úlceras se observa crecimiento de *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecalis* y en la biopsia no se recogió material suficiente para el diagnóstico. Ante la sospecha de PG, se añade al tratamiento colchicina/papaverina y dapsona, según recomendaciones de las guías clínicas, y se repite la biopsia¹.

En la siguiente revisión se confirma mediante el resultado de anatomía patológica que se trata de PG, observándose en la muestra necrosis y células inflamatorias, con infiltrado linfocitario superficial e intenso infiltrado neutrofílico. Pasados siete meses de tratamiento inmunomodulador para el PG, se considera que las úlceras han curado correctamente.

Para evaluar la relación entre la reacción adversa y bevacizumab, se aplicó el algoritmo de causalidad de Naranjo, obteniendo una puntuación de 3 puntos (asociación posible)⁵, por lo que bevacizumab no se reinició. Capecitabina se reintrodujo al mes del inicio de las lesiones y se mantuvo

hasta progresión cuatro ciclos después, sin reaparición o empeoramiento del PG.

La reacción adversa fue notificada al Centro Autónomo de Farmacovigilancia, con el número de identificación NR10590.

Discusión

Aunque la etiología y la fisiopatología del PG no están claramente establecidas, se conocen varios factores en la patogenia del PG: alteración del sistema inmune del paciente, quimiotaxis excesiva de citoquinas proinflamatorias y migración anormal de neutrófilos¹. Con respecto al origen, se ha demostrado que más de la mitad de los pacientes con PG presentan una enfermedad sistémica concomitante, entre ellas la coexistencia de tumores sólidos, con una incidencia entre el 7,4-18%. En una revisión sistemática se encontraron 8 casos de PG asociado a pacientes con cáncer colorrectal⁶.

Los pacientes con cáncer avanzado pueden tener neutrofilia y aumento de la producción de interleucina 1, ambos presentes en las lesiones del PG⁷. El paciente mostraba valores de neutrófilos de 9.190/ml tres semanas antes de la aparición de lesiones ulcerosas.

Chua *et al.* describieron una relación entre el PG y el VEGF, y demostraron que existe sobreexpresión de VEGF, del factor inducible por hipoxia alfa-2 y de angiopoetina-2 en las lesiones causadas por el PG⁸. Estos mediadores son pro-angiogénicos, cuya síntesis podría haberse visto aumentada como respuesta al bevacizumab.

De otra forma, se han descrito casos de PG en relación con ITK, en concreto sunitinib, imatinib y gefitinib. Los ITK inhiben mecanismos de señalización celular involucrados en el crecimiento tumoral, entre ellos la angiogénesis mediada por el VEGF³ (Figura 1). En una revisión se aplicó el algoritmo de causalidad de Naranjo⁵ en todos los PG debidos a ITK publicados y se obtuvo una correlación entre los fármacos y el PG de probable⁹.

La relación entre PG y bevacizumab ha sido reseñada tan solo en una ocasión¹⁰. Aquí se ha descrito un caso de PG en el que han confluído varios factores, la presencia de un cáncer colorrectal metastásico, que puede dar lugar al PG por un mecanismo paraneoplásico, y el tratamiento concomitante con bevacizumab, que interactúa con mediadores de señalización celular que están sobreexpresados en las lesiones del PG.

Aunque un síndrome paraneoplásico pueda explicar la aparición de PG, el hecho de que se hayan referido casos con fármacos de parecido mecanismo de acción, que esté demostrada la sobreexpresión de VEGF en el PG y la previa descripción de un caso similar, induce a pensar que bevacizumab pudo tener un papel en el desarrollo del PG.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ahn C, Negus D, Huang W. Pyoderma gangrenosum: a review of pathogenesis and treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(3):225-33.
- Dekker E, Tanis P, Vleugels J, Kasi P, Wallace M. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467-80.
- Ara M, Pastushenko E. Antiangiogenic Agents and the Skin: Cutaneous Adverse Effects of Sorafenib, Sunitinib, and Bevacizumab. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105(10):900-12.
- European Medicines Agency. Eudravigilance, European database of suspected adverse drug reactions [Internet] [consultado 19/06/2021]. Disponible en: <https://www.adrreports.eu/>
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor PM, Ruiz I, Roberts EA, *et al.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
- Kridin K, Cohen A, Amber K. Underlying Systemic Diseases in Pyoderma Gangrenosum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19(4):479-87.
- Gupta A, Ortega-loayza A. Pyoderma gangrenosum: a too often overlooked facultative paraneoplastic disease. *Ann Hematol.* 2019;98(9):2247-8.
- Chua R, Mackelfresh J, Cohen C, Varma V, Fried L, Arbib J. Disseminated pyoderma gangrenosum: Role for vascular endothelial growth factor and hypoxia inducible factor-2. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(4):730-2.
- Wang JY, French LE, Shear NH, Amiri A, Alavi A. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:67-77.
- Ellis C, Morrison M, LaFond A, Fivenson D. An interesting case of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5 Supl):AB292.