

Eduardo Terán Brage^{1,2}, Antonio Manuel González García³, Belén Cigaral García^{1,2}, Emilio Fonseca Sánchez^{1,2}, Rosario Vidal Tocino^{1,2}.

1. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca (HUSA).
2. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).
3. Servicio de Neurología. Hospital Universitario de Salamanca (HUSA).

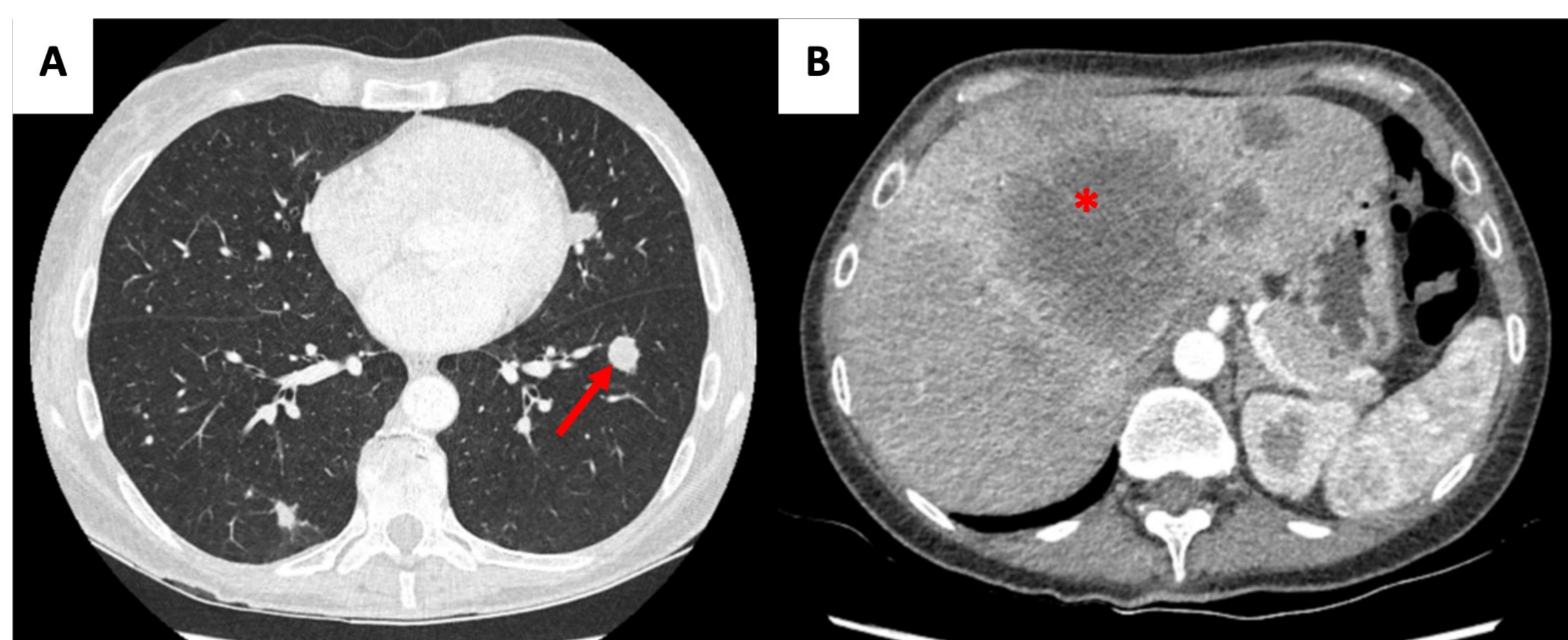
INTRODUCCIÓN

Aflibercept es una proteína de fusión que bloquea la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario; ha mostrado beneficio en combinación con FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) previamente tratados con un régimen basado en oxaliplatino¹. Se acompaña de **eventos adversos (EAs) de clase anti-VEGF**, así como un incremento de EAs atribuibles a la quimioterapia. Se ha descrito la asociación de agentes antiangiogénicos, aunque de manera excepcional, con el desarrollo del **Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)**², siendo la **hipertensión arterial un factor de riesgo** bien definido.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 48 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. En febrero de 2022 consulta por un cuadro de rectorragia y síndrome constitucional. Se realiza estudio mediante endoscopias y tomografía computarizada (TC) diagnosticándose de un **adenocarcinoma de recto superior estadio IV por afectación pulmonar y hepática múltiple irreseccable (Figura 1)**, inmunohistoquímica (IHQ) de **MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 con expresión conservada, KRAS mutado (Mutación Q61R/L), NRAS y BRAF nativos.**

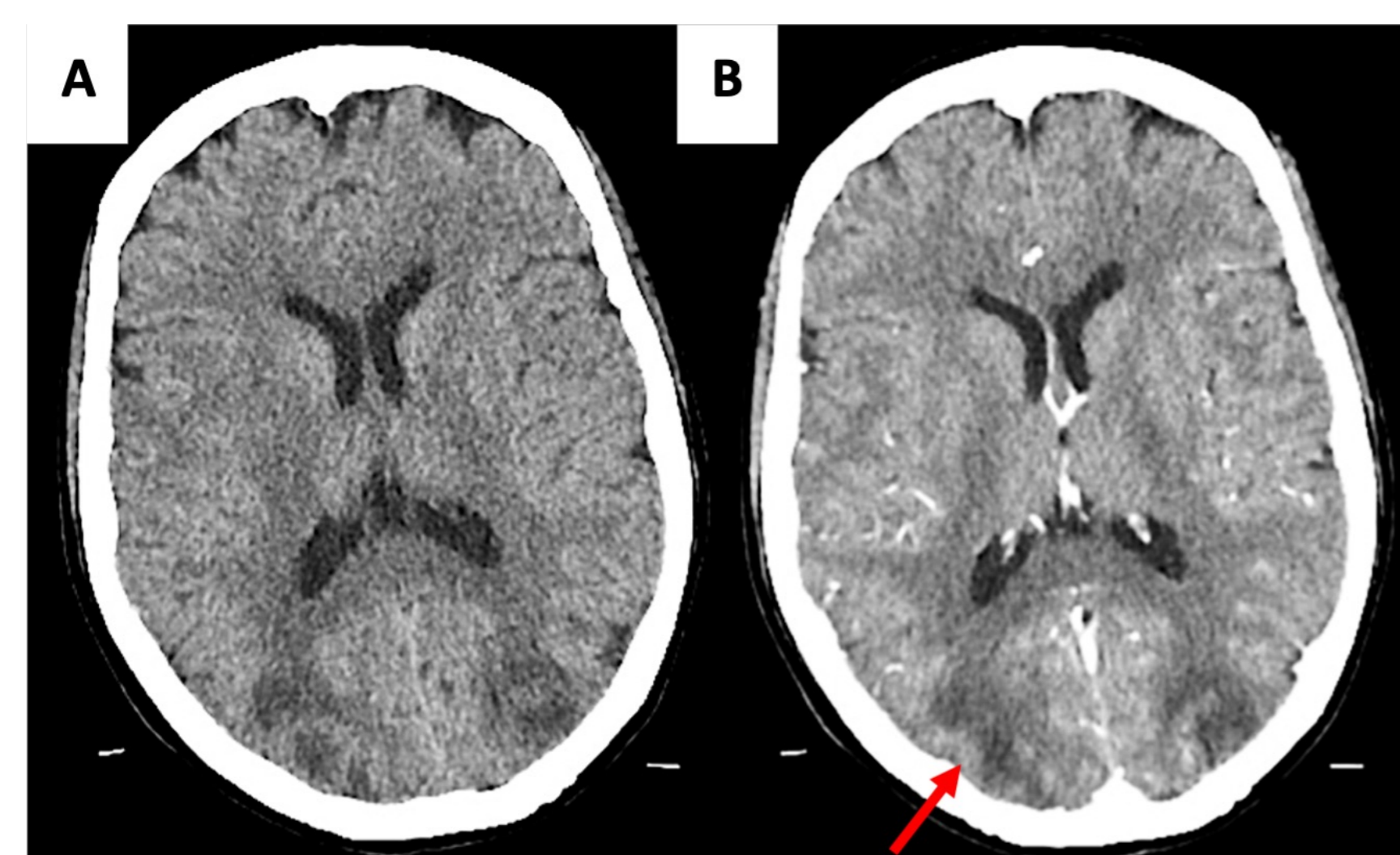
Figura 1. (A) TC torácico en plano axial. Lesiones pulmonares bilaterales compatibles con metástasis (flecha). **(B)** TC abdominal en plano axial. Metástasis hepáticas bilaterales (de hasta 8 cm) (asterisco).



Inicia **tratamiento sistémico mediante esquema XELOX-Bevacizumab**, del que recibe 4 ciclos con aceptable tolerancia. En estudio de reevaluación tras 4º ciclo se objetiva **progresión a nivel pulmonar y hepática**. Inicia 2ª línea de tratamiento con **FOLFIRI-Aflibercept**.

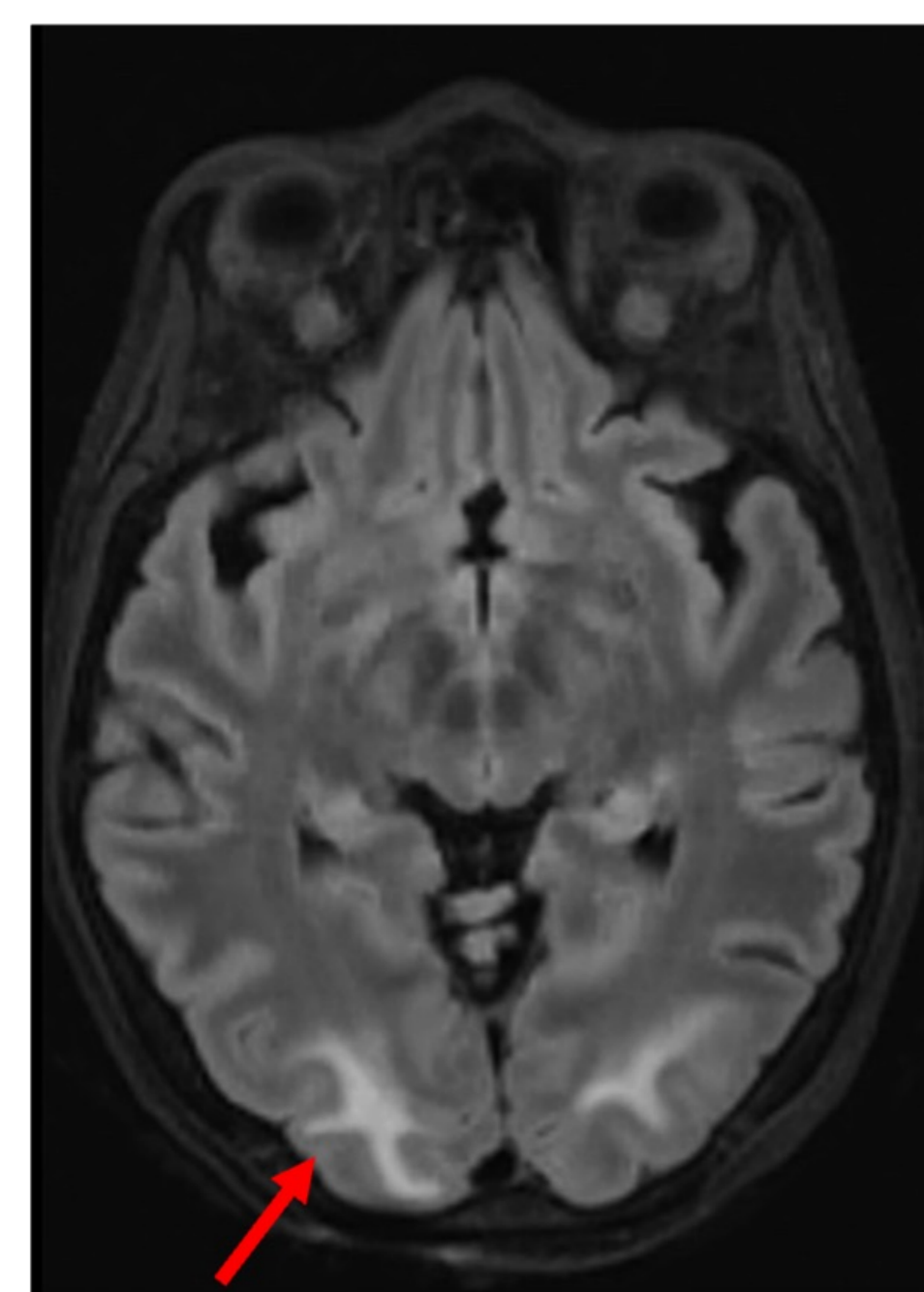
Tras el primer ciclo acude a Urgencias después de presentar **disminución del nivel de conciencia en domicilio y crisis comicial tónico-clónica generalizada** de 30 segundos de duración, con período postcrítico. A la exploración destaca estado de somnolencia y desorientación (Glasgow 14/15) con cifras elevadas de presión arterial (172/81mmHg). No se objetiva focalidad neurológica, rigidez meníngea o alteraciones sensitivas. En control analítico, ausencia de parámetros de infección. Se realiza TC craneal urgente con evidencia de **hipodensidad córtico-subcortical en región occipital bilateral** y ausencia de realces patológicos sugerentes de metástasis (Figura 2).

Figura 2. TC craneal sin (A) y con (B) contraste en plano axial. Se visualizan hipodensidades occipitales en territorio frontera de forma bilateral, sin realces patológicos (flecha).



Atendiendo a las cifras tensionales elevadas, alteración neurológica asociada y hallazgos en pruebas de imagen, se etiqueta el **cuadro clínico de PRES**, que se confirma, posteriormente, mediante resonancia magnética (RM) cerebral (Figura 3).

Figura 3. RM cerebral en secuencia T2/FLAIR en plano axial. Se visualizan hiperintensidades localizadas en sustancia blanca en lóbulos parietal y occipital de forma bilateral y simétrica (flecha).



Se inicia **tratamiento antimicrobial y antihipertensivo** (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y calcioantagonistas) con resolución de la clínica en los días siguientes. La paciente recibe el alta hospitalaria, reanudando tratamiento sistémico con FOLFIRI, sin adición de antiangiogénico. Tras 3 ciclos, ingresa por mal control analgésico y obstrucción intestinal con hallazgos en TC abdominal de progresión hepática difusa (Figura 4); la evolución es tórpida, siendo **exitus letalis** días más tarde.

Figura 4. A) TC abdominal en plano axial. Progresión de afectación metastásica hepática con datos de obliteración parcial de vena cava inferior y repermeabilización umbilical sugerente de hipertensión portal.



DISCUSIÓN

La **combinación de aflibercept con FOLFIRI** ha mostrado una **mejora significativa en supervivencia global y libre de progresión** en pacientes con CCRm que han progresado a un esquema con oxaliplatino¹, incluyendo aquellos pretratados con bevacizumab, como el caso aquí expuesto.

Se ha observado **mayor beneficio en pacientes con ECOG≤1, menor número de localizaciones metastásicas³ y RAS nativo⁴**. Los EAs reportados con la combinación incluían aquellos derivados de la quimioterapia y los **efectos característicos del VEGF**; **hipertensión grados 3-4** en el 19%. Ésta suele ser bien controlada con fármacos antihipertensivos⁵, por lo que rara vez acontecen graves complicaciones cardíacas y neurovasculares.

Se ha reportado la existencia de **PRES en pacientes que reciben bevacizumab^{2,6} u otros inhibidores de la vía del VEGF⁷**. Se desconocen los factores de riesgo o precipitantes de PRES en pacientes que reciben anti-VEGF, si bien la mayoría son mujeres con antecedentes de hipertensión. Su tratamiento incluye el control de la presión arterial, utilizando varias clases de fármacos, con resolución en la mayoría de casos.

Por tanto, **el PRES surge como un efecto de clase, infrecuente, pero potencialmente grave de los agentes anti-VEGF**, requiriendo una **monitorización y manejo adecuados** de los pacientes en tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.
2. Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Ropert S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol*. 2011 Dec;6(4):253-8.
3. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*. 2014 Aug 20;14:605.
4. Vera R, Mata E, González E, Juez I, Alonso V, Iranzo P, et al. Is aflibercept an optimal treatment for wt RAS mCRC patients after progression to first line containing anti-EGFR? *Int J Colorectal Dis*. 2020 Apr;35(4):739-746.
5. Mir O, Coriat R, Ropert S, Cabanes L, Blanchet B, Camps S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs*. 2012 Apr;30(2):702-7.
6. Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):980-2; discussion 980-2.
7. Martin G, Bellido L, Cruz JJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by sunitinib. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3559.