

Hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos en el paciente oncológico

High blood pressure induced by antiangiogenic therapy in the oncologic patient

Eduardo Adiel Landrove-Escalona¹  , Lázaro Raidel Moreira-Díaz² 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas “Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta”. Las Tunas, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Hospital “Manuel Piti Fajardo Rivero”. Artemisa, Cuba.

Recibido: 22 de agosto de 2021 | Aceptado: 06 de septiembre de 2021 | Publicado: 28 de diciembre de 2021

Citar como: Landrove-Escalona EA, Moreira-Díaz LR. Hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos en el paciente oncológico. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado: Fecha de acceso]; [In Press]:e810. Disponible en: <http://www.revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/810>

RESUMEN

Introducción: la hipertensión arterial una enfermedad multifactorial; existe una alta gama de estímulos que pueden desencadenarla, entre ellos, los medicamentos.

Objetivo: describir los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos en pacientes oncológicos.

Métodos: se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y Scopus. Se seleccionaron 24 referencias bibliográficas.

Desarrollo: los mecanismos de elevación de la presión arterial en pacientes tratados con antiangiogénicos son multifactoriales. Los mecanismos implicados no se ven de forma aislada, sino que unos son causa y/o efecto de otros. Esta interrelación se muestra durante la inhibición del factor A del crecimiento endotelial vascular, que se asocia con una disminución de los niveles séricos de los metabolitos del óxido nítrico, el cual desencadena la retención de sodio y aumento de la presión arterial local y sistémica, mostrando cambios en la dinámica renal. Es necesaria una monitorización que permita un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado. Esto sugiere que el uso de medicamentos antihipertensivos apropiados puede ser necesario para la terapia de mantenimiento, a fin de evitar la interrupción/discontinuación de la dosis.

Conclusiones: existen varios mecanismos fisiopatológicos relacionados al desarrollo de hipertensión arterial durante el tratamiento con antiangiogénicos como la inducción del factor A de crecimiento endotelial vascular, las variaciones de la producción de óxido nítrico, aumento de la expresión de agentes prehipertensivos como la endotelina-1, la rarefracción microvascular, la activación del sistema renina-angiotensina y el estrés oxidativo.

Palabras clave: Hipertensión; Inhibidores de la Angiogénesis; Endotelina-1; Factor A de Crecimiento Endotelial Vascular; Neoplasias.

ABSTRACT

Introduction: high blood pressure is a multifactorial disease; there is a wide range of stimuli that can

trigger it, including drugs.

Objective: to describe the pathophysiological mechanisms involved in the development of hypertension induced by treatment with antiangiogenic drugs in oncological patients.

Methods: a search for information was carried out in the PubMed/MEDLINE, SciELO and Scopus databases. Twenty-four bibliographic references were chosen.

Development: the mechanisms of blood pressure elevation in patients treated with antiangiogenic agents are multifactorial. The mechanisms involved are not seen in isolation, but some are cause and/or effect of others. This interrelationship is shown during inhibition of vascular endothelial growth factor A, which is associated with a decrease in serum levels of nitric oxide metabolites, which triggers sodium retention and increased local and systemic blood pressure, showing changes in renal dynamics. Monitoring is necessary to allow early diagnosis and adequate treatment. This suggests that the use of appropriate antihypertensive drugs may be necessary for maintenance therapy to avoid dose interruption/discontinuation.

Conclusions: there are several pathophysiological mechanisms related to the development of hypertension during treatment with antiangiogenic drugs such as induction of vascular endothelial growth factor A, variations in nitric oxide production, increased expression of pre-hypertensive agents such as endothelin-1, microvascular rare- fraction, activation of the renin-angiotensin system and oxidative stress.

Keywords: Hypertension; Angiogenesis Inhibitors; Endothelin-1; Vascular Endothelial Growth Factor A; Neoplasm.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónicas no trasmisibles son responsables indirecta o directa de morbilidad, mortalidad, pérdida de calidad de vida y altos costos sanitarios en los adultos de todos los países, incluyendo los industrializados y con más desarrollo económico.⁽¹⁾ Entre ellos, la tensión arterial aumentada constituye el principal factor de riesgo, o el de mayor prevalencia.

La hipertensión arterial (HTA), constituye por sí misma una enfermedad y también un importante factor de riesgo para el resto de las enfermedades crónicas no trasmisibles (obesidad, tabaquismo, dislipidemias y diabetes mellitus). Esta constituye elemento de gran peso en la fisiopatología de de diferentes enfermedades como el infarto del miocardio, hipertrofia ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal crónica.⁽¹⁾

Se define la HTA como el aumento de las cifras de tensión arterial por encima de los 140 milímetros de mercurio (mmHg) de tensión arterial sistólica y 90 mmHg de tensión arterial diastólica en pacientes mayores de 18 años.^(1,2) Se clasifica en la práctica clínica en HTA sistólica aislada, HTA de bata blanca, HTA enmascarada y en HTA maligna.⁽²⁾

El diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad se basa en la correcta medición de la presión arterial. No obstante, la técnica de medición tiende a ser subvalorada y en muchas ocasiones efectuada incorrectamente. Actualmente se recomienda el monitoreo ambulatorio o autocontroles domiciliarios para así obtener un diagnóstico más certero.⁽³⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2019 reportó que la prevalencia más elevada corresponde a la región de África (27 %), mientras que la más baja es la de la Región de las Américas (18 %). En Cuba, se presenta en cerca del 30 % de los adultos, con mayor prevalencia en los portadores de diabetes mellitus.⁽⁴⁾

Las enfermedades oncohematológicas por su parte, son entidades responsables de alta morbilidad y mortalidad en la sociedad moderna. La constante transición poblacional, las radiaciones y otros agentes tóxicos han condicionado su extensión y constante modificación. Se estima que en los años venideros las cifras de pacientes con cáncer aumenten considerablemente.⁽⁵⁾ Los pacientes que padecen de estas neoplasias son tratados con diversas terapias oncológicas con el fin de mejorar su calidad de vida. Entre estas terapias se encuentran la quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y la terapia con antiangiogénicos^(5,6).

La angiogénesis es un proceso biológico por el cual se forman nuevos capilares a partir de vasos preexistentes; es controlada por el balance neto entre moléculas con actividad reguladora positiva y negativa.⁽⁶⁾ Es esencial en muchas condiciones fisiológicas (desarrollo embrionario, ovulación y reparación de heridas) y también ocurre en condiciones patológicas como artritis, retinopatía diabética y tumores.⁽⁷⁾

El crecimiento y la proliferación de las células cancerosas dependen principalmente de un suministro de sangre, que se proporciona a través de la angiogénesis. La angiogénesis es controlada por muchos factores de crecimiento a través de sus receptores específicos tirosina quinasa y la activación de múltiples vías de tirosina quinasa.⁽⁷⁾ El factor a de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés) y sus receptores (VEGFR) son una de las vías del factor de crecimiento más importantes y desempeñan un papel importante en la función de las células endoteliales.

La idea de que el bloqueo de la angiogénesis podría ser utilizado como una estrategia terapéutica en la biología del cáncer fue descrita en 1971 por Judah Folkman. La angiogénesis dirigida se ha convertido en un enfoque terapéutico atractivo para la comunidad científica internacional con amplias aplicaciones en la medicina, aunque el primer fármaco antiangiogénico estuvo disponible para su uso en el 2005.⁽⁷⁾

La señalización del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF) representa un paso crítico en el proceso de angiogénesis, y los fármacos dirigidos al VEGF se están investigando ampliamente como terapias contra el cáncer. El VEGF no solo impulsa la angiogénesis,⁽⁸⁾ sino que también sirve como factor de supervivencia para las células endoteliales y contribuye a la promoción de un fenotipo anormal de los vasos sanguíneos tumorales.

La terapia antiangiogénica tiene como objetivo evitar que el tumor desarrolle su propio sistema de suministro de sangre, lo cual requiere para crecer. Actualmente, existen cuatro grandes anti angiogénicos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos, ellos son bevacizumab, ziv-aflibercept y regorafenib.⁽⁸⁾

Una vez establecido que VEGF podría desempeñar un papel crucial para la homeostasis vascular, es consecuente la hipótesis de que la microvasculatura existentes podrían verse perjudicada por las terapias dirigidas al VEGF.⁽⁸⁾ Esto puede provocar por ende, disfunción vascular e hipertensión en sujetos sin predisposición a la hipertensión. La hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos es un efecto notificado en los ensayos clínicos que prueban inhibidores de la angiogénesis, y especialmente inhibidores de la señalización VEGF/VEGF receptor-2 (VEGFR-2), con una incidencia que oscila entre el 11 % y el 43 %.⁽⁸⁾

Si bien se consideró que los efectos adversos de la terapia con antiangiogénicos serían mínimos, se ha hecho evidente que la hipertensión sistémica es un efecto secundario cardiovascular muy significativo. Por ello se realizó la presente investigación con el objetivo de describir los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos en pacientes oncológicos

MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de información durante mayo de 2021. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed/MEDLINE, SciELO y Scopus. La consultase se realizó mediante la combinación de términos, unidos mediante operadores booleanos. Se emplearon los términos: “Hipertensión”, “Hypertension”, “Inhibidores de la angiogénesis”, “Angiogenesis inhibitors”, “Neoplasias”, “Neoplasms”, “Factor A de crecimiento endotelial vascular” y “Factor Vascular endothelial growth factor A”.

La búsqueda resultó en 56 artículos, en español e inglés, a los cuales se realizó una lectura de los campos título “TITLE” y el resumen “ABSTRACT”; en el artículo que estos campos no fuesen determinantes se realizó la lectura a texto completo. Se siguió como criterios que se refiriesen a los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en el desarrollo de hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos en pacientes oncológicos y que se encontrasen publicados en el periodo 2017-2021; se excluyeron las editoriales y cartas al editor.

La criba resultó en 24 artículos, los cuales constituyeron la base de la presente investigación. Se emplearon métodos empíricos como la revisión documental y métodos del nivel teórico como el analítico - sintético.

DESARROLLO

El mecanismo de elevación de la presión arterial en pacientes tratados con antiangiogénicos es multifactorial. Los mecanismos implicados no se ven de forma aislada, sino que unos son causa y/o efecto de otros.

Según Touyz y col.⁽⁹⁾ la hipertensión arterial inducida por el tratamiento antiangiogénico se muestra estrechamente asociada a la disfunción endotelial y la rarefacción capilar, no solo en los vasos patológicos que alimentan el área tumoral, sino también en las arteriolas y capilares alejados. A diferencia de los vasos tumorales, para los cuales el VEGF es un factor protector, la vasculatura normal del paciente oncológico lo considera ampliamente independiente del VEGF en cuanto a supervivencia, estabilidad y función normal.⁽⁹⁾ La razón para usar inhibidores de VEGF para tumores se basa en la suposición de que los vasos tumorales pueden verse afectados sin dañar otros vasos.

El VEGF se une a tres receptores de tirosina quinasa (VEGFR-1 [Flt-1], VEGFR-2 [Flk-1/KDR] y VEGFR-3 [Flt-4]). El VEGFR-1 y el VEGFR-2 se expresan predominantemente en las células endoteliales, siendo el VEGF-A que se une al VEGFR-2 el que tiene los principales efectos biológicos. La unión de VEGF a VEGFR-2 inicia una señalización de tirosina quinasa que estimula la producción de factores que inducen vasodilatación, proliferación/supervivencia celular, migración y diferenciación en vasos sanguíneos maduros.⁽¹⁰⁾

Lankhorst y col.⁽¹¹⁾ plantean que el VEGF proporciona una señal de supervivencia a las células endoteliales y la inhibición del VEGF conduce a la apoptosis y al remodelado crónico de los lechos capilares, un proceso conocido como rarefacción capilar. La pérdida de células endoteliales dentro de los tumores se observa a los pocos días después del inicio de la terapia antiangiogénica. Después de la inhibición de la señalización de VEGF durante 1 a 3 semanas, se produce una regresión capilar significativa en islotes pancreáticos, tiroides, corteza suprarrenal, hipófisis, vellosidades del intestino delgado, plexo coroideo, tejido adiposo y tráquea; todos estos tejidos evidenciaron una alta tasa de génesis capilar y regresión en condiciones fisiológicas normales.

Los inhibidores del VEGF han ayudado a esclarecer el mecanismo de algunos acontecimientos adversos encontrados en la clínica y considerados como consecuencias de las acciones de bloqueo del VEGF en la fisiología normal. Se han identificado acciones del VEGF en órganos normales de adultos, especialmente en la función y supervivencia de los vasos sanguíneos normales y la regulación de la presión arterial.⁽¹¹⁾

La inhibición del VEGF se asocia con una disminución de los niveles séricos de los metabolitos del óxido nítrico (NO). El VEGF aumenta la transcripción de la sintasa endotelial de NO, y conlleva al aumento de la producción de NO, un potente vasodilatador. Como las moléculas anti-VEGF bloquean la producción de NO endotelial arterial, se produce vasoconstricción sistémica y, por lo tanto, hipertensión. Asimismo, el NO tiene efecto directo en el riñón, donde participa en la homeostasis del sodio al controlar el tono vascular de las arteriolas glomerulares, la natriuresis por presión y la retroalimentación tubuloglomerular. La disminución de la síntesis de NO resulta en la retención de sodio y aumento de la presión arterial local y sistémica.⁽¹²⁾

La supresión de la relación nitrato/creatinina muestran que la hipertensión inducida por inhibidores del VEGF está mediada por la supresión de la producción de NO,⁽¹²⁾ por lo que es un sello distintivo de la disfunción endotelial. La bioactividad del NO parece ser deficiente en la hipertensión. El NO no solo es un vasodilatador, sino que también es necesario para la brotación vascular adecuada en la cicatrización de heridas y estimula la expresión de factores de crecimiento vascular, especialmente el VEGF vascular. En las anomalías en el control a largo plazo de la angiogénesis y la presión arterial juegan un papel crucial el NO y el sistema renina-angiotensina.⁽¹²⁾

Los efectos renales de la inhibición del VEGF, como la microangiopatía trombótica o la desregulación renovascular, también pueden contribuir a la hipertensión. El estrés oxidativo (aumento de la biodisponibilidad de especies reactivas de oxígeno) podría también contribuir al desarrollo de hipertensión durante la terapia antiangiogénica a través de la oxidación del NO, disminuyendo así el tono vasodilatador mediado por el NO.⁽¹³⁾

Sanallah y col.⁽¹⁴⁾ refieren que la hipertensión resulta del aumento de los niveles del potente vasoconstrictor endotelina-1 (ET-1) y también considera otro mecanismo de hipertensión inducida por la terapia antiangiogénica, la reducción de la densidad de los lechos microvasculares, fenómeno denominado "rarefacción".

La rarefacción puede ser estructural (asociada con disminución de la angiogénesis y/o aumento de la apoptosis capilar) o funcional (asociada con vasoconstricción local de la arteriola y, por lo tanto, con deterioro del reclutamiento de capilares no fusionados). En consecuencia, la rarefacción y la presencia de un número disminuido de microvasos se ha propuesto con frecuencia como un mecanismo de hipertensión asociada a inhibidores de vía de señalización.⁽¹⁴⁾

Sanallah y col.⁽¹⁴⁾ identificó una disminución significativa de la densidad capilar dérmica y una disminución de la respuesta dilatatoria capilar después del tratamiento con inhibidores de la vía de señalización, lo que implica una atenuación funcional y anatómica de la densidad de los vasos. El estudio comprobó que la rarefacción ocurre en varios tejidos de pacientes con hipertensión esencial. Esta reducción en la densidad del microvaso, aumenta la resistencia vascular y elevar la presión arterial, puede ser otro mecanismo por el cual los medicamentos anti-VEGF promueven la hipertensión. Debido a que los microvasos son un contribuyente importante a la resistencia vascular periférica total, la rarefacción funcional o la rarefacción estructural pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo de la hipertensión.

Victorovich-Garbuzenko y col.⁽¹⁵⁾ argumentan que los pacientes hipertensos presentan un número anormalmente bajo de pequeños vasos conjuntivales. Utilizando la capilaroscopia de oclusión venosa, también se notificó que la densidad capilar de las uñas era significativamente menor en pacientes no diabéticos con hipertensión esencial nunca tratada que en sujetos de control sanos normotensos emparejados por edad, sexo y perfil lipídico. En pacientes hipertensos, tratados o no, el score de Framingham para riesgo cardiovascular puede correlacionarse negativamente con la densidad capilar; esto sugiere una incapacidad del crecimiento vascular para mantener el ritmo del crecimiento de los órganos.

De acuerdo con Rees y col.⁽¹⁶⁾ los pacientes con genotipo GG tienen mayor probabilidad de ser hipertensos durante el tratamiento en comparación con los pacientes con genotipo CC. Conjuntamente con la presión arterial, se recomiendan varios parámetros cardíacos para la monitorización basal y periódica, ya que los efectos cardiovasculares adversos también pueden incluir una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, insuficiencia cardíaca, edema periférico, eventos trombóticos venosos e isquemia miocárdica lo que refiere el perfil genético y hereditario implicado en el desarrollo de la hipertensión.

En la hipertensión arterial, primero las arteriolas experimentan rarefacción funcional y luego rarefacción estructural. De ahí deriva que la ausencia de flujo sanguíneo y estrés de cizallamiento endotelial en un vaso no perfundido, resulta en pocos días en la activación de la vía de apoptosis.^(17,18) Un inhibidor de la cinasa del factor de crecimiento múltiple, telatinib, causa hipertensión, rarefacción microvascular y características microvasculares alteradas en pacientes con tumores sólidos avanzados.⁽¹⁹⁾ En el tratamiento con Pazopanib, se interrumpe la angiogénesis *in vivo* inhibiendo la fosforilación VEGFR-2 inducida por VEGF. Entre las complicaciones cardiovasculares de Pazopanib, se ha reportado hipertensión de grado 3 y 4 con una incidencia de aproximadamente del 40 %.⁽²⁰⁾

Neves y col.⁽²¹⁾ describieron la toxicidad vascular asociadas a varios fármacos, donde la hipertensión fue un efecto secundario frecuente, junto con insuficiencia cardíaca, disfunción cardíaca e intervalo de síndrome de QT prolongado. El estudio observó también presencia de hipertensión en pacientes que recibieron Bevacizumab. Se recomendó además una monitorización estrecha y un tratamiento adecuado del aumento de la presión arterial para disminuir las complicaciones cardiovasculares. Los fármacos empleados inhibieron la señalización del VEGF, bloqueando las funciones del ligando VEGF o del receptor VEGF y sugirió una inhibición de otras proteínas importantes de la tirosina quinasa.⁽²¹⁾

Bæk-Møller y col.⁽²²⁾ señalaron que en el tratamiento con los antiangiogénicos sunitinib y sorafenib se observó una presión arterial elevada y se asoció a un aumento significativo del riesgo con el esquema de dosificación; la hipertensión pudo ocurrir durante el segundo ciclo y dentro del primer año de tratamiento. El aumento se observó al final de la primera semana, continuó aumentando en la semana 4 y disminuyó dentro de 1-2 semanas después de la retirada de sunitinib. La hipertensión inducida por

Sunitinib fue parcialmente abolida por el antagonista de los receptores ETA y ETB macitentan. El estudio señaló que un aumento de ET-1 con toxicidad renal concomitante, secundaria a la inhibición de la vía de señalización causan hipertensión, proteinuria y endoteliosis glomerular.

Un estudio realizado por Collins y col.⁽²³⁾ identificó que el VEGF SNP-634 (potencialmente implicado en la eficiencia traslacional del VEGF) constituyó un predictor independiente de la prevalencia y duración de la hipertensión durante el tratamiento con sunitinib para el carcinoma metastásico de células renales claras, incluso después del ajuste de la presión arterial basal y el uso de fármacos antihipertensivos.

No obstante, Boursiquot y col.⁽²⁴⁾ que utilizó en su estudio la monitorización de la presión arterial en el hogar, confirmó que esta aumenta con la administración de sunitinib con un patrón dependiente del tiempo. En particular, los pacientes que desarrollaron hipertensión con bevacizumab o sorafenib mejoraron significativamente la supervivencia sin progresión y general. Esto sugiere que la hipertensión podría representar un marcador de resultados clínicos favorables durante el tratamiento con bevacizumab y/o sorafenib.

Aunque los informes preliminares indicaron que después de la cesantía de la terapia antiangiogénica la presión arterial tendía a normalizarse, la hipertensión arterial inducida por el tratamiento con antiangiogénicos representa un peligro para la integridad del paciente oncológico, ocasionando trastornos fisiopatológicos de variable intensidad.⁽²⁴⁾ Por ello, es necesaria una monitorización que permita un diagnóstico temprano y tratamiento adecuado. Esto sugiere que el uso de medicamentos antihipertensivos apropiados puede ser necesario para la terapia de mantenimiento, a fin de evitar la interrupción/discontinuación de la dosis.

CONCLUSIONES

Existen varios mecanismos fisiopatológicos relacionados al desarrollo de hipertensión arterial durante el tratamiento con antiangiogénicos como la inducción del factor A de crecimiento endotelial vascular, las variaciones de la producción de óxido nítrico, aumento de la expresión de agentes prehipertensivos como la endotelina-1, la rarefacción microvascular, la activación del sistema renina-angiotensina y el estrés oxidativo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

EALE y LRMD se encargaron de la conceptualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, et al. Hypertension in older adults:

Assessment, management, and challenges. *Clinical Cardiology* [Internet]. 2019 [citado 11/05/21]; 43(2):99-107. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/clc.23303>

2. American Heart Association. High Blood Pressure [Internet]. www.heart.org. 2019. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/high-blood-pressure>

3. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterial Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*[Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 115(33-34):557-568. Disponible en: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018.0557>

4. OMS. Hipertensión [Internet]. 2019 [citado 11/05/21]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hypertension#>

5. Hausman DM. What Is Cancer? *Perspect Biol Med* [Internet]. 2019 [citado 11/05/21]; 62(4):778-784. Disponible en: <https://muse.jhu.edu/article/740322>

6. Winter MP, Sharma S, Altmann J, Seidl V, Panzenböck A, Alimohammadi A, et al. Interruption of vascular endothelial growth factor receptor 2 signaling induces a proliferative pulmonary vasculopathy and pulmonary hypertension. *Basic Res Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 11/05/21]; 115(6):58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7471204/>

7. Li T, Kang G, Wang T, Huang H. Tumor angiogenesis and anti-angiogenic gene therapy for cancer (Review). *ONCOLOGY LETTERS* [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 16(1):687-702. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6019900/#!po=0.304878>

8. Touyz RM, Lang NN, Herrmann J, van den Meiracker AH, Danser AHJ. Recent Advances in Hypertension and Cardiovascular Toxicities With Vascular Endothelial Growth Factor Inhibition. *Hypertension* [Internet]. 2017 [citado 11/05/21]; 70(2):220-226. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5509510/>

9. Touyz RM, Herrmann SMS, Herrmann J. Vascular toxicities with VEGF inhibitor therapies-focus on hypertension and arterial thrombotic events. *J Am Soc Hypertens* [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 12(6):409-425. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.03.008>.

10. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic Inhibition of VEGF Signaling and Associated Nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 [citado 11/05/21]; 30(2):187-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080853>

11. Lankhorst S, Severs D, Markó L, Rakova N, Titze J, Müller DN, et al. Salt Sensitivity of Angiogenesis Inhibition-Induced Blood Pressure Rise: Role of Interstitial Sodium Accumulation? *Hypertension* [Internet]. 2017 [citado 11/05/21]; 69(5):919-926. Disponible en: https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08565?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

12. Caletti S, Paini A, Coschignano MA, Ciuceis Cd, Nardin M, Zulli R, et al. Management of VEGF-Targeted Therapy-Induced Hypertension Current Hypertension Reports [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 20(8):1-68. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0871-1>

13. Guverich F, Perazella MA. Renal effects anti-angiogenesis therapy: update for the internist. *Am J Med* [Internet]. 2009 [citado 11/05/21]; 122(4):332-8. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343\(09\)00006-0](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002-9343(09)00006-0)
14. Sanaullah S, Fatema TZ, Michail SL, Nadezhda AG, Constantinos MM. Mechanisms of angiogenesis in microbe-regulated inflammatory and neoplastic conditions. *Angiogenesis* [Internet] 2017 [citado 11/05/21]; 21(1):1-14. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10456-017-9583-4>
15. Victorovich-Garbuzenko D, Olegovich-Arefyev N, Leonidovich-Kazachkov E. Antiangiogenic therapy for portal hypertension in liver cirrhosis: Current progress and perspectives. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 24(33):3738-3748. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127663/>
16. Rees ML, Khakoo AY. Molecular mechanisms of hypertension and heart failure due to antiangiogenic cancer therapies. *Heart Fail Clin*. [Internet] 2011 [citado 11/05/21]; 7(3):299-311. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551-7136\(11\)00024-9](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1551-7136(11)00024-9)
17. Foy MC, Vaishnav J, Sperati CJ. Drug-Induced Hypertension. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2019 [citado 11/05/21]; 48(4):859-873. Disponible en: [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529\(19\)30067-2](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889-8529(19)30067-2)
18. Pandey AK, Singhi EK, Arroyo JP, Ikizler TA, Gould ER, Brown J, et al. Mechanisms of VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) Inhibitor-Associated Hypertension and Vascular Disease. *Hypertension* [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 71(2):e1-e8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127663/>
19. Li M, Kroetz DL. Bevacizumab-induced hypertension: Clinical presentation and molecular understanding. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 182:152-160. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6127663/>
20. Gadd M, Pranavan G, Malik L. Association between tyrosine-kinase inhibitor induced hypertension and treatment outcomes in metastatic renal cancer. *Cancer Rep (Hoboken)* [Internet]. 2020 [citado 11/05/21]; 3(5):e1275. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cnr2.1275>
21. Neves KB, Montezano AC, Lang NN, Touyz RM. Vascular toxicity associated with anti-angiogenic drugs. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. 2020 [citado 11/05/21]; 134(18):2503-2520. Disponible en: <https://doi.org/10.1042/CS20200308>
22. Bæk-Møller N, Budolfsen C, Grimm D, Krüger M, Infanger M, Wehland M, et al. Drug-Induced Hypertension Caused by Multikinase Inhibitors (Sorafenib, Sunitinib, Lenvatinib and Axitinib) in Renal Cell Carcinoma Treatment. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [citado 11/05/21]; 20(19):e4712. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms20194712>
23. Collins T, Gray K, Bista M, Skinner M, Hardy C, Wang H, et al. Quantifying the relationship between inhibition of VEGF receptor 2, drug-induced blood pressure elevation and hypertension. *Br J Pharmacol* [Internet]. 2018 [citado 11/05/21]; 175(4):618-630. Disponible: <https://doi.org/10.1111/bph.14103>

24. Boursiquot BC, Zabor EC, Glezerman IG, Jaimes EA. Hypertension and VEGF (vascular endothelial growth factor) receptor tyrosine kinase inhibition: effects on renal function. *Hypertension*. [Internet]. 2017 [citado 11/05/21]; 70(3):552-558. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09275>.