

29/10/2020

## FARMACOVIGILANCIA

### Información destinada a los profesionales de la salud

#### **Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular. Riesgo de aneurisma y disección arterial**

*Se han notificado casos de aneurisma o disección arterial con el uso de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), como bevacizumab, utilizados para tratar el cáncer. La administración sistémica y la hipertensión (un efecto adverso conocido de estos fármacos anti-angiogénicos), son factores de riesgo.*

*En la práctica, se debe controlar a los pacientes tratados con inhibidores del VEGF, especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular.*

Los medicamentos que tienen como blanco el VEGF, inhiben la angiogénesis y son utilizadas principalmente para el tratamiento de enfermedades que involucran la proliferación vascular, en particular cáncer y ciertas afecciones oculares (por administración intravítrea). Ellos pueden provocar trastornos cardiovasculares como hipertensión, insuficiencia cardíaca y eventos tromboembólicos arterial o venoso.

En 2019, el Comité de Evaluación de Riesgo de Farmacovigilancia (PRAC, siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, siglas en inglés) notificó casos de disecciones o aneurismas arteriales relacionados con el uso de inhibidores del VEGF.

*Cientos de casos, a veces fatales.* A finales de 2018, la base de datos europea de farmacovigilancia contenía varios cientos de casos registrados de disección o aneurisma arterial desde la introducción en el mercado de los diversos inhibidores del VEGF: se notificaron 256 casos con bevacizumab, 249 con ranibizumab, 79 con sunitinib y 43 con sorafenib. Menos casos fueron descritos con otros inhibidores del VEGF.

Un informe del PRAC publicado a finales de 2018 mencionaba 26 casos fatales de disección o aneurisma aórticos atribuidos a sunitinib.

Mediante la búsqueda bibliográfica se identificó alrededor de 15 informes de casos de aneurisma arterial, pseudoaneurisma o disección en pacientes tratados con un inhibidor del VEGF. Ellos ocurrieron en varios sitios: el tronco celíaco, arteria pancreaticoduodenal inferior, arteria aorta o cervical. En la mayoría de los casos, el inhibidor del VEGF se había utilizado para tratar cáncer. Algunos pacientes no tenían antecedentes de enfermedades cardiovasculares pero al menos dos pacientes tenían hipertensión antes de la exposición al inhibidor del VEGF. El tiempo hasta el diagnóstico de los trastornos osciló entre 20 días a varios meses después de comenzar la terapia con el inhibidor del VEGF; en varios casos, los trastornos se resolvieron después de suspender el inhibidor del VEGF.

*Riesgo 20 veces mayor de disección aórtica.* En un estudio realizado con información de una base de dato de farmacovigilancia japonesa, 91.055 pacientes fueron identificados como sometidos a tratamiento para el cáncer; 16.441 de estos pacientes habían sido tratado con al menos un inhibidor del VEGF, 74.614 de ellos no habían estado expuestos a este tipo de droga. El riesgo de disección aórtica fue aproximadamente 20 veces mayor (IC95%: 10-41) en pacientes expuestos a inhibidores del VEGF (49 casos) que en los pacientes no expuestos (10 casos). El tiempo medio para el inicio fue de 105 días (rango: 4 días a 1363 días).

En un estudio retrospectivo realizado en América Latina en 1173 pacientes tratados con bevacizumab intravítreo para trastornos oculares, se identificó 2 casos de aneurisma de la arteria ilíaca.

*Interrupción de la remodelación de vasos.* El VEGF induce la formación de nuevos vasos sanguíneos por estimulación de la proliferación de células endoteliales. Los inhibidores del VEGF por otro lado, contribuyen a

la apoptosis de las células endoteliales (muerte celular programada genéticamente). Los inhibidores del VEGF por tanto, pueden alterar la estructura del endotelio vascular, exponer a los pacientes al riesgo de hemorragia y complicaciones trombóticas.

La hipertensión, que puede ser causada por inhibidores del VEGF, es otro factor de riesgo importante para la disección aórtica.

**En la práctica**, los inhibidores del VEGF pueden causar aneurisma y disección arterial.

Este riesgo debe tenerse en cuenta y garantizar un seguimiento cuidadoso a los pacientes, especialmente aquellos con factores de riesgo cardiovascular. Se requiere una investigación urgente cuando el paciente que recibe un inhibidor del VEGF, desarrolla dolor de pecho o signos de isquemia.

**Fuente:** *Rev Prescrire* May 2020. Vol 40 N° 439. Pag 353

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas mediante **la hoja amarilla**. Puede solicitarse en el DAP o acceder a la misma a través de la página web del Colegio [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar) en el apartado **Profesionales > Farmacovigilancia > Comunicación de Eventos Adversos**