

Agentes inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular, ¿Asocian mortalidad?

Renzo Renato Portilla Blanco, Ian Roberts Martínez-Aguirre, José Manuel Alonso Maroto, Idoia Domínguez Arroyo. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

PALABRAS CLAVE: terapia anti-VEGF intravítrea, mortalidad

KEYWORDS: intravitreal anti-VEGF therapy, mortality

Especialidades: Calidad y política sanitaria, Farmacología, Medicina General, Medicina Preventiva, Oftalmología y Toxicología

Enlace revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31750861>

ABSTRACT

La terapia intravítrea inhibidora del factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) representa el tratamiento de primera línea para muchas enfermedades retinianas. Sin embargo su seguridad sistémica es discutible. El objetivo de este metanálisis y revisión sistémica fue evaluar si esta terapia anti-VEGF podría asociar un mayor riesgo de mortalidad y valorar las variables implicadas.

El metanálisis analizó la frecuencia de cada causa de mortalidad, incluyó a 8887 pacientes de 34 estudios, con seguimiento superior a 6 meses. Los análisis secundarios incluyeron las siguientes variables: tipo de fármaco, número de inyecciones, tiempo de seguimiento, diagnóstico y riesgo cardiovascular.

Como conclusión, no se encontraron diferencias en la tasa de mortalidad entre el tratamiento intravítreo anti-VEGF y los grupos de control. Se requieren más estudios para determinar si la tasa de mortalidad aumenta en pacientes que reciben un mayor número de inyecciones.

Although intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) treatment represents the first-line therapy for many retinal diseases, the issue of their systemic safety is debatable. This meta-analysis evaluated whether anti-VEGF therapy could be associated with an increased risk of mortality and which variables are involved.

The meta-analysis analyzed the frequency of all-cause mortality, it included 8,887 patients from 34 studies, with a follow-up of at least 6 months. Secondary analysis included the following variables: type of drug, number of injections, follow-up time, diagnosis and cardiovascular risk.

In conclusion, no differences were found in the mortality rate between intravitreal anti-VEGF treatment and control groups. Further studies are required to determine if the mortality rate increases in patients receiving a greater number of injections.

ARTÍCULO

La terapia anti-VEGF intravítrea representa el avance más notable en el tratamiento de muchas enfermedades de la retina durante los últimos 25 años, con más de 20 millones de inyecciones administradas en todo el mundo en 2016.¹ A pesar de la eficacia clínica, preocupa su perfil de seguridad, aunque los ensayos clínicos aleatorios (ECA), no han evidenciado un aumento significativo de eventos sistémicos adversos, incluida la tasa de mortalidad.²

Evaluar el riesgo de mortalidad asociado con la terapia intravítrea anti-VEGF es un desafío. Aunque, recientemente se ha informado un aumento en la tasa de mortalidad tras la terapia anti-VEGF en la población general y pacientes con factores de riesgo adicionales, las revisiones sistemáticas y los metanálisis muestran resultados controvertidos.²

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis de ECA con el fin de estudiar si había mayor riesgo de mortalidad asociada a la terapia anti-VEGF en pacientes con patología retiniana, que incluía la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), oclusión venosa retiniana (OVR) y edema macular diabético (EMD), comparando con controles y se evaluaba qué variables clínicas pueden estar correlacionadas con la mortalidad.

Los resultados no revelaron diferencias en la tasa de mortalidad entre el tratamiento intravítreo anti-VEGF y el control. A pesar de encontrarse un incremento en la mortalidad en estudios con seguimiento de 24 meses en vez de 6 meses, este efecto parece deberse a una terapia intravítrea intensiva mensual durante 2 años. Este hallazgo sugiere la necesidad de estudios adicionales para determinar si el riesgo de muerte aumenta con el mayor número de inyecciones, seguimientos más prolongados, o ambos. No se detectaron diferencias entre los fármacos empleados.

COMENTARIO

Desde la introducción de estos agentes antiangiogénicos intravítreos para el manejo de patologías retinianas se ha debatido un tema tan controvertido como lo es su asociación con accidentes cardiovasculares, incluida la muerte vascular y la muerte por todas las causas. Sin embargo, no se ha encontrado una asociación significativa con eventos cardiovasculares arteriales y mortalidad en estudios retrospectivos con base poblacional y ECA recientes^{4,5}, pero al parecer estos estudios no tienen la potencia suficiente para mostrar un riesgo significativamente mayor debido a su baja incidencia (0.4%).⁶

También hay estudios como el de Avery et al³ que mostraron una tasa de mortalidad significativamente más alta en pacientes que recibieron tratamiento intravítreo intensivo anti-VEGF para el EMD. Por otro lado, los autores incluyeron ECAs con terapia mensual anti-VEGF intravítrea durante 2 años para el EMD. Esto coincide con los hallazgos del metaanálisis presentado en este artículo, generando preocupación sobre el tratamiento prolongado intravítreo anti-VEGF en diabéticos.

Este metanálisis no encontró diferencias en la tasa de mortalidad entre el tratamiento intravítreo anti-VEGF y el grupo control. Sin embargo, este análisis no puede determinar si el mayor riesgo de muerte sugerido por los trabajos en los que se administraron inyecciones mensuales durante un período de hasta 2 años se asoció con un mayor número de inyecciones

o un seguimiento más prolongado. Se requieren más estudios comparativos no aleatorizados que utilicen bases de datos existentes (base poblacional) y ajustados para factores de confusión para poder aclarar este problema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin DF. Evolution of intravitreal therapy for retinal diseases—from CMV to CNV: the LXXIV Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol.* 2018;191:xli-xlvi.
2. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-1431.
3. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(1):21-29.
4. Dalvin LA, Starr MR, Abouchehad JE et al. Association of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy With Risk of Stroke, Myocardial Infarction, and Death in Patients With Exudative Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol.* 2019 May 1;137(5):483-490.
5. Cheng JW, Cheng SW, Lu GC, Wei RL. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy on the risk of arterial thromboembolic events: a meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(7):e41325.
6. WU L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H et al. for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Jan; 246(1): 81-7.
7. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and strokes by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [published correction appears in *BMJ.*1994;308(6943):SF1540].