

## Nefrotoxicidad inducida por antiangiogénicos (anti-VEGF) intravítreos: evidencia emergente

Inés Marcos García, María Mercedes Tabares Sánchez, María Eugenia de las Heras Gómez de Liaño. Oftalmología. Hospital Universitario de Burgos, Burgos

**PALABRAS CLAVE:** Anti-VEGF intravítreo, proteinuria, enfermedad renal crónica, microangiopatía trombótica, nefropatía diabética

**KEYWORDS:** *Intravitreal anti-VEGF, proteinuria, chronic kidney disease, thrombotic microangiopathy, diabetic nephropathy*

**Especialidades:** Nefrología y Urología, Medicina General, Oftalmología

Enlace a la revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31229276>

### ABSTRACT

Los inhibidores de los factores de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor inhibitors* o anti-VEGF) aparecieron como recurso para tratar patologías oculares como la retinopatía diabética, gracias a su capacidad de inhibir la angiogénesis. Datos recientes sugieren que la absorción sistémica de esta medicación dispensada de manera intravítrea se asocia a complicaciones en pacientes con patología renal crónica de base, como hipertensión, empeoramiento de la proteinuria, enfermedad glomerular, microangiopatía trombótica y disminución de la función renal.

Al final de este resumen se detallan sugerencias de actuación para el manejo de pacientes en terapia con anti-VEGF intravítreos cuando se detecten complicaciones potencialmente vitales.

Vascular endothelial growth factor inhibitor agents (anti-VEGF) aroused as a powerful tool to treat ophthalmologic diseases like diabetic retinopathy, due to its ability to inhibit angiogenesis. Recent data indicate that intravitreal injections of anti-VEGF can lead to significant systemic absorption with worsening of a patient's previous hypertension, proteinuria, glomerular disease, thrombotic microangiopathy and possible chronic renal function decline.

At the end of this briefing there are guidelines and suggestions for clinicians to better manage patients receiving anti-VEGF therapy when potentially serious complications are detected.

### RESUMEN

En la Tabla 1 se resumen las características farmacológicas y las aplicaciones oftalmológicas de los agentes anti-VEGF.

Los datos originales de la *Food and Drug Administration* (FDA) sobre aflibercept y ranibizumab mostraron que la administración intravítrea de estos anti-VEGF resultaba en niveles plasmáticos

“200 veces inferiores a la mínima concentración necesaria para inhibir sistémicamente el VEGF”, pero más tarde se consideraron las patologías oftalmológicas que afectan a la permeabilidad de los vasos retinianos como riesgo para alcanzar niveles séricos mayores y durante tiempo prolongado, en algunos casos hasta tres meses<sup>1</sup>.

Aunque los casos reportados cada vez son más numerosos<sup>2</sup>, aún no se ha reconocido de manera concluyente que el uso de anti-VEGF resulte en toxicidad endotelial y daño renal, y tampoco en el aumento de la morbimortalidad por otros eventos adversos.

Tschulakow et. al.<sup>3</sup> demostraron en un estudio en monos que la administración intravítrea de aflibercept podía ser detectada en los glomérulos una semana post inyección, demostrando también una reducción en el número de fenestraciones endoteliales, interrumpiendo la barrera de los podocitos, resultando en proteinuria.

Kameda et. al.<sup>4</sup> llevaron a cabo recientemente un estudio retrospectivo con 69 pacientes que no registró ningún daño renal agudo tras un seguimiento de 30 días tras la inyección de anti-VEGF. Este estudio sugirió la posibilidad de que hubiera una predisposición genética que modulase las diferencias en la toxicidad renal.

A pesar de las series de casos que sugieren lo contrario, un estudio publicado en el Journal of the American Medical Association (JAMA)<sup>5</sup>, reportó que no había aumento significativo del riesgo de infarto de miocardio ni de accidente cerebrovascular en pacientes recibiendo tratamiento intravítreo con anti-VEGF por edema macular diabético.

La guía de recomendaciones sugerida por este estudio (Tabla 2) está dirigida a tener en cuenta que los cambios en los parámetros renales habituales de los pacientes diabéticos con edema macular y nefropatía diabética pueden ser debidos al tratamiento intravítreo con anti-VEGF y no sólo al empeoramiento de su patología de base. Por tanto, deben mantenerse en seguimiento estrecho para detectar aumento de la proteinuria o exacerbación de la hipertensión, en cuyo caso deberían notificar al oftalmólogo que sería recomendable interrumpir la terapia, reducir la dosis o cambiar el principio activo a uno con menores efectos sistémicos, como ranibizumab o los aptámeros (oligonucleótidos de cadena sencilla obtenidos mediante ingeniería bioquímica capaces de reconocer diversas moléculas diana) intravítreos.

## CONCLUSIÓN

Se han publicado numerosos casos de enfermedad glomerular, daño renal, empeoramiento de la proteinuria y de la hipertensión de base en pacientes en tratamiento con anti-VEGF intravítreos. Originalmente la FDA no anticipó efectos sistémicos adversos de estos fármacos administrados por vía intravítrea, pues los niveles séricos en sus estudios eran mucho menores que los alcanzados realmente en pacientes con patologías que aumentan la permeabilidad de los vasos retinianos.

La literatura sugiere, pero no consigue demostrar, que en algunos grupos de pacientes la absorción sistémica de estos fármacos induce nefrotoxicidad clínicamente significativa.

No existen estudios aleatorizados controlados que realicen un seguimiento a largo plazo de pacientes en tratamiento prolongado con monitorización de niveles séricos del fármaco y que tengan en cuenta los factores de confusión relacionados a patologías de base. No es posible en este momento establecer una clara relación causal con el fármaco, pero se abre la puerta a nuevos estudios que puedan ayudar a predecir, previo al inicio del tratamiento, el riesgo individual de un paciente a sufrir daño renal.

Por el momento, se recomiendan una serie de medidas de prudencia para poder realizar un seguimiento estrecho de pacientes con terapias prolongadas con estos agentes para prevenir toxicidad renal inadvertida.

**Tabla 1. Características farmacológicas de los anti-VEGF y aplicaciones oftalmológicas**

	<b>Ranibizumab</b>	<b>Aflibercept</b>	<b>Bevacizumab</b>	<b>Pegaptanib</b>
<b>Nombre comercial</b>	Lucentis © (Novartis)	Eylea © (Bayer Hispania SL)	Avastin © (Roche Farma)	Macugen ©
<b>Estructura y mecanismo de acción</b>	Anticuerpo monoclonal recombinante humanizado contra VEGF-A	Anticuerpo de fusión contra VEGF y PIGF	Anticuerpo monoclonal contra VEGF	Aptámero contra VEGF
<b>Dosis terapéutica intravítrea</b>	0,5mg (0,05mL)	2mg (0,05mL)	1,25mg (0,05mL)	0,3mg (0,05mL)
<b>Concentraciones séricas (Cmax 1-4 días posterior a administración)</b>	0,79-2,90 ng/mL	0,054mcg/mL	*	>10ng/mL
<b>Vida media vítrea (t1/2)</b>	10 días	5-6 días	*	10-14 días
<b>Aplicaciones oftalmológicas</b>	Degeneración macular húmeda (o exudativa) asociada a la edad, edema macular diabético, obstrucción de vena central de la retina (o rama), neovascularización coroidea miópica			

Fuente: elaboración propia basada en Hanna RM, Barsoum M, Arman F, Selamet U, Hasnain H, Kurtz I, Nephrotoxicity Induced by Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitors: Emerging Evidence, Kidney International (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>.

\* El bevacizumab (Avastin ©) constituye un antineoplásico usado en primera línea como tratamiento coadyuvante del cáncer de colon, de mama, de pulmón y de riñón. Su uso intravítreo para tratamiento de patologías oftalmológicas no aparece en ficha técnica (uso off-label) y no se ha estudiado su farmacocinética intravítrea

**Tabla 2. Recomendaciones clínicas para el ajuste del tratamiento intravítreo con anti-VEGF**

Documentar la fecha y la dosis de las inyecciones cuando sean necesarias inyecciones recurrentes
Sospechar del tratamiento con anti-VEGF como agente causal si aumenta la presión arterial, aparece proteinuria, aumenta la creatinina en suero, empeora una enfermedad glomerular de base o aparece microangiopatía trombótica
Hay controversia sobre si el tratamiento con anti-VEGF puede causar insuficiencia renal aguda (IRA)
Se realizará despistaje de cualquier otra causa de IRA antes de atribuirla al tratamiento con anti-VEGF
Deben monitorizarse la tensión arterial, la función renal, la urea, la albúmina y la creatinina en sangre
La aparición de HTA, proteinuria o aumento de creatinina en sangre puede requerir una disminución de la dosificación en el tratamiento con anti-VEGF, una pausa terapéutica o el uso de ranibizumab (menor vida media)
La hipertensión descontrolada puede ser manejada mediante el bloqueo del eje Renina Angiotensina Aldosterona u otros antihipertensivos
Los aptámeros pueden ser de utilidad en el futuro ya que no presentan absorción sistémica ni efectos secundarios a nivel renal

Fuente: Hanna RM, Barsoum M, Arman F, Selamet U, Hasnain H, Kurtz I, Nephrotoxicity Induced by Intravitreal Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) inhibitors: Emerging Evidence, Kidney International (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.042>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Avery RL. What is the evidence for systemic effects of intravitreal anti-VEGF agents, and should we be concerned? Br J Ophthalmol 2014; 98 Suppl 1: i7-10

2. Hanna RM, Lopez E, Hasnain H, et al. Three patients with injection of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and subsequent exacerbation of chronic proteinuria and hypertension. *Clin Kidney J* 2018.
3. Tschulakow A, Christner S, Julien S, et al. Effects of a single intravitreal injection of aflibercept and ranibizumab on glomeruli of monkeys. *PLoS One* 2014; 9: e113701
4. Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, et al. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 937-939.
5. Dalvin LA, Starr MR, AbouChehade 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.