

Respuesta a la carta al editor referida a «Mecanismos celulares y moleculares de la nefropatía diabética, rol del VEGF-A»

Reply to letter to editor comment on «Cellular and molecular aspects of diabetic nephropathy; the role of VEGF-A»

Sr. Director:

Agradecemos los valiosos comentarios de los autores de la carta al editor. Ellos aluden a los efectos adversos renales (EAR) de anticuerpos anti-VEGF-A (anti-VEGF-A) administrados de forma intra-vítrea. También comparten la historia de una paciente con retinopatía diabética (RD) que desarrolló síndrome nefrótico (SN) 10 días después de recibir anti-VEGF-A intra-vítrea. Desde una perspectiva multidisciplinaria los comentarios recuerdan a los nefrólogos la necesidad de atender los EAR generados por agentes usados globalmente con mayor frecuencia.

El caso clínico sugiere varios diagnósticos diferenciales: ¿Se tratará de una glomerulopatía *de novo*? ¿El SN fue causado por una glomerulopatía agregada a una nefropatía diabética (ND) pre-existente? ¿Los anti-VEGF-A gatillaron la ND? Una biopsia renal (microscopía óptica/electrónica) es indispensable para efectuar el diagnóstico de la enfermedad renal, y para indicar el tratamiento específico. En esta paciente, el VEGF-A glomerular/sistémico disminuido podría haber lesionado principalmente los podocitos y la membrana basal glomerular, si existiera compromiso del endotelio glomerular agregado, podría tratarse de una microangiopatía trombótica (MAT), lesión semejante a la preeclampsia. Notablemente fueron descriptas importantes alteraciones histológicas de MAT acompañadas de relativamente menores signos biológicos útiles para su diagnóstico clínico y adicionalmente hasta un 50% de pacientes presentaron MAT localizada exclusivamente al riñón¹⁻³. Respecto al tratamiento, en esta paciente está indicado interrumpir los anti-VEGF-A debido al SN, el tratamiento de la enfermedad renal inducida por los anti-VEGF-A, dependerá de la anatomía patológica renal.

Si bien los anti-VEGF-A son utilizados hace más de una década para tratar el cáncer, sus EAR han sido infraestimados y su exacta frecuencia es desconocida¹. Los EAR de los anti-VEGF-A reportados con mayor frecuencia incluyen: incidencia de HTA (20-42%) e incidencia de proteinuria (20-62%)². Otros EAR menos descriptos son MAT, SN, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFS), GEFS colapsante, glomerulopatía por inmunoglobulina A, glomerulonefritis extracapilar pauci-inmune, glomerulonefritis membranoproliferativa, enfermedad de cambios mínimos (ECM), insuficiencia renal aguda y crónica, nefritis intersticial, alteraciones vasculares y desórdenes hidro-electrolíticos¹⁻³.

Los EAR aumentaron de manera dosis-dependiente, y con la asociación de quimioterapia¹⁻³. El riesgo de EAR fue mayor en ancianos con múltiples complicaciones, alto riesgo cardiovascular, diabetes mellitus (DM), y altas dosis/ciclos de anti-VEGF-A².

La frecuencia de EAR, luego de la administración intra-vítrea de anti-VEGF-A fue menos definida, aunque pareciera ser menor⁴⁻⁸. Se describió HTA y proteinuria en el 0,2 y 0,6% de los casos, respectivamente⁴. Algunos casos clínicos individuales reportaron glomerulonefritis membranosa (GNM)⁵, recidiva de ECM⁶, deterioro severo de la función renal en personas con ND preexistente⁷. En riñones trasplantados, deterioro del filtrado glomerular (FG) y proteinuria relacionada a GNM, cambios compatibles con rechazo agudo y crónico, trombos glomerulares y glomerulopatía del trasplante⁸.

Los agentes que disminuyen la concentración, inhiben la actividad y la cascada de señales del VEGF-A, a nivel glomerular pueden inducir serias alteraciones renales^{1-3,9,10}. El primer anti-VEGF-A utilizado para tratar el cáncer fue bevacizumab, este anticuerpo también fue prescripto por los oftalmólogos globalmente¹⁻⁴. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, recombinante, que se une a todas las isoformas del VEGF-A. Su administración intra-vítrea reduce marcadamente el VEGF-A vítreo, incluidos los niveles previamente incrementados por la DM¹⁰. Bevacizumab tiene un tamaño propicio para mantenerse en el sitio de inyección (149 kD), pero puede alcanzar la circulación sistémica rápidamente, manteniendo una prolongada vida media⁹. Si bien las dosis intra-vítreas de bevacizumab (1-2,5 mg) son inferiores a las dosis utilizadas por vía sistémica para tratar enfermedades oculares (5 mg/kg) y cáncer (5-15 mg/kg), los niveles de VEGF-A libre circulante disminuyeron desde las 24 h siguientes hasta 4 semanas después a su administración intra-vítrea^{1-4,9,10}. En pacientes con RD, los niveles séricos de VEGF-A disminuyeron un día después de recibir bevacizumab intra-vítrea, y la máxima reducción ocurrió al séptimo día¹⁰. Adicionalmente, en pacientes con degeneración macular senil el bevacizumab intra-vítrea pasó rápidamente al torrente sanguíneo y se mantuvo en circulación provocando un marcado descenso del VEGF-A plasmático⁹. El VEGF-A plasmático decreció una semana después de la primera dosis, manteniéndose en valores menores a los basales, disminuyendo aún más la semana posterior a la tercera dosis⁹. En la paciente descripta en el caso clínico, el VEGF-A sistémico y glomerular

podría haber disminuido marcadamente al momento de desarrollar el SN, por lo tanto, definir los rangos peligrosos sería relevante.

En síntesis, realizar ensayos clínicos para caracterizar los EAR inducidos por los anti-VEGF-A, es una tarea pendiente. Cuantificar antes y durante el tratamiento con anti-VEGF-A el FG y la microalbuminuria/proteinuria podría detectar precozmente los EAR. Ante el diagnóstico de EAR severos consideramos clave realizar una biopsia renal. Cuantificar antes y después de cada ciclo/inyección de anti-VEGF-A el FG, la microalbuminuria/proteinuria y el VEGF-A plasmático proporcionaría datos útiles para la prevención, diagnóstico y tratamiento de los EAR. Más aun el VEGF-A libre circulante podría utilizarse como biomarcador temprano de EAR secundarios al tratamiento con anti-VEGF-A.

Financiación

Secretaría de Ciencia Tecnología e Innovación de Ecuador (Senescyt), Proyecto Prometeo. Universidad Estatal de Milagro (UNEMI-OCAS-SO-03072014-N8-DV, UNEMI-OCAS-SO-30052016-N5-DV).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vigneau C, Lorcy N, Dolley-Hitze T, Jouan F, Arlot-Bonnemains Y, Laguerre B, et al. All anti-vascular endothelial growth factor drugs can induce "pre-eclampsia-like syndrome": A RARE study. *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:325-32.
2. Cosmai L, Gallieni M, Liguigli W, Porta C. Renal toxicity of anticancer agents targeting vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (VEGFRs). *J Nephrol*. 2016 [Epub ahead of print] Review. PMID: 27154025.
3. Izzedine H, Escudier B, Lhomme C, Pautier P, Rouvier P, Gueutin V, et al. Kidney diseases associated with anti-vascular endothelial growth factor (VEGF): An 8-year observational study at a single center. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93:333-9.
4. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:647-56.

5. Anto HR, Hyman GF, Li JP, Spitalewitz S, Thomas D. Membranous nephropathy following intravitreal injection of bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2012;47:84-6.
6. Pérez-Valdivia MA, López-Mendoza M, Toro-Prieto FJ, Cabello-Chaves V, Toro-Ramos M, Martín-Herrera MC, et al. Relapse of minimal change disease nephrotic syndrome after administering intravitreal bevacizumab [Article in English, Spanish]. *Nefrologia*. 2014;34:421-2.
7. Georgalas I, Papaconstantinou D, Papadopoulos K, Pagoulas D, Karagiannis D, Koutsandrea C. Renal injury following intravitreal anti-VEGF administration in diabetic patients with proliferative diabetic retinopathy and chronic kidney disease—a possible side effect? *Curr Drug Saf*. 2014;9:156-8.
8. Cheungpasitporn W, Chebib FT, Cornell LD, Brodin ML, Nasr SH, Schinstock CA, et al. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy may induce proteinuria and antibody mediated injury in renal allografts. *Transplantation*. 2015;99:2382-6.
9. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:1636-41.
10. Davidović SP, Nikolić SV, Curić NJ, Latinović SL, Drašković DO, Cabarkapa VS, et al. Changes of serum VEGF concentration after intravitreal injection of Avastin in treatment of diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:792-8.

Delma Veron^{a,*} y Alda Tufro^b

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal de Milagro, Milagro, Ecuador

^b Department of Pediatrics, Yale University School of Medicine, Connecticut, EE.UU.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: delveron@gmail.com, proyectond@hotmail.com (D. Veron).

0211-6995/© 2016 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.08.001>

Reacción a membranas sintéticas en hemodiálisis

Reaction to synthetic membranes in hemodialysis

Sr. Director:

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad en hemodiálisis (HD) es baja y su gravedad variable, pero no son una rareza y pueden resultar letales¹. Recientemente se han publicado varios casos asociados al uso de membranas sintéticas². Se trata de reacciones, bien de carácter leve-moderado con mínima repercusión clínica que pasan inadvertidas, bien de

reacciones graves con gran cortejo sintomático, potencialmente letales^{1,2}.

Presentamos el caso de un varón de 80 años con enfermedad renal crónica de etiología vascular, en programa de HD desde enero de 2016.

Se trata de un paciente exfumador, con antecedentes personales de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, hiperuricemia, anemia e hiperparatiroidismo secundario a