



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL
HOSPITAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RANIBIZUMAB
Y AFLIBERCEPT INTRAVÍTREOS SOBRE LA TASA DE FILTRADO
GLOMERULAR, PRESIÓN ARTERIAL Y PROTEINURIA
EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA
Y/O DIABETES MELLITUS ADMITIDOS AL SERVICIO
DE OFTALMOLOGÍA DEL CMN "20 DE NOVIEMBRE"
DEL ISSSTE DURANTE EL PERIODO 2019 A 2021**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
OFTALMOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. RAÚL RENTERÍA MARTÍNEZ

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. LEONOR HERNÁNDEZ SALAZAR



CIUDAD DE MÉXICO

2021

REGISTRO 297.2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A mi prometida Angélica, por estar a mi lado en todo momento y apoyarme en alcanzar mis metas. Espero que todo este esfuerzo nos permita construir pronto un futuro juntos.

A mis padres, Lupita y Raúl, por su amor y apoyo incondicionales, han sido parte fundamental en mi desarrollo profesional y en mi formación integral como individuo. Agradezco profundamente los valores que me inculcaron durante todos estos años.

A mis maestros y amigos, en especial a la Dra. Leonor Hernández, por apoyar mi formación quirúrgica y académica en todo momento.

A mi jefe, el Dr. Orozco, por permitir que realizara mi formación como especialista en esta institución, y por su enseñanza y consejo en cada año de mi formación académica.

**EFFECTOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE RANIBIZUMAB Y AFLIBERCEPT
INTRAVÍTREOS SOBRE LA TASA DE FILTRADO GLOMERULAR, PRESIÓN ARTERIAL
Y PROTEINURIA EN PACIENTES CON HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA
Y/O DIABETES MELLITUS ADMITIDOS AL SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
DEL CMN “20 DE NOVIEMBRE” DEL ISSSTE DURANTE EL PERIODO 2019 A 2021**

AUTORIZACIONES

Dr. Félix Octavio Martínez Alcalá

Subdirector de Enseñanza e Investigación

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Paul Mondragón Terán

Jefe de Investigación

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Luis Porfirio Orozco Gómez

Profesor titular del curso y Jefe del Servicio de Oftalmología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dra. Leonor Hernández Salazar

Profesor adjunto del Curso y Médico adscrito al Servicio de Oftalmología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

Dr. Raúl Rentería Martínez

Médico Residente del tercer año de la especialidad de Oftalmología

Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

REGISTRO 297.2021

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	7
JUSTIFICACIÓN	11
OBJETIVO GENERAL	12
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN	23
CONCLUSIONES	25
REFERENCIAS	27

INTRODUCCIÓN

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una proteína de señalización celular que se encuentra involucrada íntimamente con la función del endotelio vascular y del glomérulo (mediante la señalización y mantenimiento estructural del podocito). El VEGF envía señales tróficas al endotelio vascular y regula la señalización de diacilglicerol quinasa épsilon (DAG- ϵ) que puede inducir trombosis si no se regula de forma estricta. Los podocitos dependen de VEGF para la organización de su citoesqueleto a través de la proteína nefrina, además de recibir señales tróficas, cualquier alteración en los niveles óptimos de VEGF puede inducir apoptosis de los podocitos.^{1 y 2}

El bloqueo del sistema de señalización celular inducido por el VEGF tiene diversas aplicaciones farmacológicas, siendo la fundamental, la inhibición de la angiogénesis. En un inicio, los inhibidores de VEGF se emplearon como agentes quimioterapéuticos adjuntos para el bloqueo de la angiogénesis, teniendo su efecto terapéutico al limitar el crecimiento tumoral.³

Posteriormente, el uso de fármacos anti-VEGF se adaptó para su administración intravítrea en pacientes con neovascularización. Las enfermedades oftalmológicas para las cuales se prescriben estos medicamentos incluyen la degeneración macular asociada con la edad (DMAE), el edema macular diabético (EMD) y la obstrucción de la vena central de la retina (OVCR).⁴

El bloqueo sistémico del VEGF inducido por fármacos anti-VEGF produce efectos secundarios como el empeoramiento de la hipertensión arterial, proteinuria de novo, microangiopatía trombótica renal limitada y síndrome nefrótico.

Los medicamentos anti-VEGF aprobados para administración intravítrea por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) incluyen al aflibercept y el ranibizumab. Teóricamente los niveles séricos alcanzados por el fármaco tras su administración intravítrea son 200 veces más bajos que los niveles alcanzados tras la administración sistémica. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la absorción intravítrea podría ser significativa (a una concentración inhibitoria de 50% o superior) y producir una inhibición significativa del VEGF sistémico durante días o semanas después de las inyecciones intravítreas.⁵

Existen múltiples reportes de casos de daño renal inducido posterior a la administración de fármacos anti-VEGF por vía intravítrea, dicho daño ha sido más grave y frecuente en pacientes con deterioro previo de la función renal, ya sean pacientes con glomerulopatías preexistentes, hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus.

Existen autores que recomiendan un seguimiento con determinación de proteinuria y medición de la presión arterial en pacientes susceptibles a sufrir deterioro renal tras la administración de fármacos anti-VEGF por vía intravítrea.^{6 y 7}

El presente protocolo surge por la necesidad de identificar de forma oportuna los posibles efectos deletéreos que pudiera conllevar la administración de antiangiogénicos intravítreos en pacientes con hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, lo que permitirá diseñar un esquema de seguimiento clínico para pacientes tratados por vía intravítrea con este tipo de fármacos.

ANTECEDENTES

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por Vascular Endothelial Growth Factor) es una proteína señalizadora implicada en la vasculogénesis y en la angiogénesis, que ejerce efectos en varios tipos celulares, incluyendo los podocitos renales y las células endoteliales.

Numerosos estudios han demostrado que tanto el exceso como la deficiencia en la señalización de VEGF afectan negativamente la estructura y función de los podocitos.

En el podocito, la señalización de VEGF adecuada participa en la organización del citoesqueleto de actina y nefrina, permite una función adecuada del ciclo celular, inhibe la inflamación mediada por células B activadas y suprime la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona.^{8 y 9}

En el endotelio, la señalización de VEGF está involucrada en la producción de óxido nítrico y la vasodilatación, una señal trófica para la supervivencia endotelial y el funcionamiento adecuado e inhibición de la trombosis microangiopática.

Los inhibidores de VEGF (también conocidos como fármacos antiangiogénicos) inhiben un sistema de señalización celular involucrado en el crecimiento celular, la función endotelial y la función de los podocitos. Por lo tanto, la inhibición significativa de la señalización celular mediada por VEGF puede condicionar apoptosis de los podocitos, inflamación y síndrome nefrótico por alteraciones en el citoesqueleto del podocito. Además, la interrupción prolongada de la señalización por VEGF puede condicionar disfunción de las células endoteliales, desregulación en la coagulación

y alteraciones en la síntesis de óxido nítrico que en conjunto pueden condicionar trastornos tromboticos e hipertensión arterial sistémica.¹⁰

Existen dos fármacos inhibidores del VEGF aprobados por la FDA para el tratamiento de enfermedades oftálmicas: aflibercept y ranibizumab. Dichos fármacos se encuentran indicados para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa (RDP), el edema macular diabético (EMD), la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y la degeneración macular asociada con la edad (DMAE).

En términos generales, el régimen terapéutico incluye la administración intravítrea cada mes en cada ojo. Un régimen terapéutico intensivo implicaría inyecciones en ojos alternos cada dos semanas con una duración de un mes entre inyecciones en el mismo ojo. La dosis por administrar de aflibercept es de 2 a 4 mg administrados por vía intravítrea por dosis. La dosis de ranibizumab es de 0.3 a 0.5 mg administrados por vía intravítrea por dosis.¹¹

De forma comparativa, el aflibercept se administra a una dosis sistémica de 2 a 7 mg/kg cada 2 semanas, mientras que el ranibizumab no se utiliza de forma sistémica. Los niveles de fármaco con administración sistémica se estiman entre 100 y 200 veces más altos que los que se alcanzan con la inyección intravítrea.

Se ha confirmado que la administración intravítrea de fármacos inhibidores de VEGF da como resultado niveles séricos del fármaco cercanos o superiores a la concentración inhibidora de 50% (IC50), dichos niveles son lo suficientemente altos como para dar como resultado la supresión de más de 50% de los niveles intravasculares de VEGF.¹²

El nivel sérico alcanzado tras la administración de aflibercept intravítreo oscila entre 0.04 y 0.76 nMol, mientras que la IC50 es de 0.06 a 0.07 nMol. La vida media sérica se estima en 11.4 días después de inyecciones con intervalos de tres meses y, por lo tanto, este agente puede permanecer por encima de la IC50 como máximo durante 22 a 33 días después de la inyección.

El nivel sérico alcanzado con ranibizumab intravítreo oscila entre 0.0015 nMol y 0.08 nMol, la IC50 es de 0.06–0.07 nMol. La vida media sérica es de 5.8 días, sin evidencia de acumulación de fármaco entre inyecciones posteriores. Este agente se encuentra solo de forma transitoria (de uno a dos días) en concentraciones más altas que la IC50. El ranibizumab tiene una vida media más corta en el humor vítreo y se elimina más rápidamente porque es una molécula de cadena ligera, lo que explica su menor absorción sistémica. La eliminación sérica rápida explica la vida media más baja, la concentración sistémica más baja y, por ende, tiene un riesgo reducido de inhibición intravascular del VEGF y los efectos sistémicos resultantes.¹³

En dos estudios se demostró que la administración de fármacos inhibidores del VEGF por vía intravítrea aumentaba la presión arterial, hasta 14.3% de los pacientes sufrían un empeoramiento de la presión arterial sistólica. Otro estudio encontró que 45% de los pacientes con nefropatía diabética mostraron un aumento de albuminuria después de que se inició el bloqueo del VEGF.¹⁴

Una revisión retrospectiva de 90 pacientes, incluidos 45 con enfermedad renal diabética, mostró un empeoramiento de la proteinuria y la función renal en pacientes con retinopatía diabética y nefropatía diabética durante 31 meses, pero no pudo vincular esta progresión con un mayor número de inyecciones de anti-VEGF administradas.¹⁵

Esto puede indicar que la proteinuria y la enfermedad glomerular son efectos observados dentro de un subgrupo particular de pacientes más que un efecto secundario observado en todos los pacientes que reciben estos agentes.

JUSTIFICACIÓN

La administración de fármacos antiangiogénicos por vía intravítrea no está exenta de absorción sistémica y, por ende, puede llevar a la aparición de efectos secundarios indeseables como descontrol de la presión arterial sistémica, proteinuria o disminución de la tasa de filtrado glomerular, sobre todo en aquellos pacientes con hipertensión arterial sistémica preexistente o con algún grado de deterioro previo de la función renal, como los pacientes con diabetes mellitus o con hipertensión arterial sistémica.

Muchos de estos efectos no son bien documentados durante los tratamientos con fármacos antiangiogénicos intravítreos, por lo que se requiere verificar qué grado de alteraciones pueden propiciar dichos tratamientos sobre la presión arterial y la función renal de pacientes vulnerables.

Lo anterior resulta fundamental para poder diseñar un protocolo de seguimiento con estudios de laboratorio y mediciones seriadas de la presión arterial en pacientes que se encuentran bajo un régimen de tratamiento con fármacos antiangiogénicos administrados por vía intravítrea sin importar la indicación oftalmológica que justifique su uso.

Identificar los efectos sobre la presión arterial sistémica, proteinuria y tasa de filtrado glomerular en pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus sometidos a tratamientos con fármacos antiangiogénicos por vía intravítrea resulta fundamental ya que no se sigue ningún protocolo para identificar oportunamente la aparición de cambios en dichos parámetros en los pacientes admitidos al servicio de oftalmología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

OBJETIVO GENERAL

Identificar si la administración intravítrea de fármacos antiangiogénicos conlleva algún efecto deletéreo para el control de la presión arterial o deterioro de la función renal en pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus mediante la revisión sistemática de los casos valorados por el servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los cambios producidos por la administración de ranibizumab o aflibercept intravítreos sobre la presión arterial sistémica en pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus.
- Identificar los cambios producidos por la administración de ranibizumab o aflibercept intravítreos sobre la proteinuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus.
- Identificar los cambios producidos por la administración de ranibizumab o aflibercept intravítreos sobre la tasa de filtrado glomerular en pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus.
- Identificar qué fármaco (aflibercept o ranibizumab) se asocia con menor incidencia de aumento de la presión arterial, disminución de la tasa de filtrado glomerular y/o proteinuria en pacientes con hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en el que se estudiaron 75 expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus tipo 2 y/o hipertensión arterial sistémica tratados con ranibizumab o aflibercept intravítreos bajo cualquier indicación médica y que se encontraron bajo seguimiento por el servicio de oftalmología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE durante el periodo de enero de 2019 a octubre de 2021 con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes hombres o mujeres de cualquier edad con diagnóstico confirmado de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial sistémica.
- Pacientes tratados con aplicación intravítrea de ranibizumab o aflibercept bajo cualquier indicación médica.
- Pacientes que cuenten con medición de la presión arterial al inicio y posterior al tratamiento con ranibizumab o aflibercept intravítreos.
- Pacientes que cuenten con determinación por laboratorio de proteinuria y creatinina sérica al inicio y posterior al tratamiento con ranibizumab o aflibercept intravítreos.
- Pacientes que reciben tratamiento por el servicio de oftalmología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.
- Pacientes a los que se les realizó evaluación oftalmológica en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes sin diagnóstico confirmado de diabetes mellitus y/o hipertensión arterial sistémica.
- Pacientes que no cuenten con medición de la presión arterial al inicio y posterior al tratamiento con ranibizumab o aflibercept intravítreos.

- Pacientes que no cuenten con determinación por laboratorio de proteinuria y creatinina sérica al inicio y posterior al tratamiento con ranibizumab o aflibercept intravítreos.
- Pacientes que no continuaron con el seguimiento por parte del servicio de oftalmología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.
- Pacientes no tratados en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del ISSSTE.

Se recabaron las siguientes variables: tasa de filtrado glomerular (TFG) medida en mililitros/minuto (ml/min), creatinina sérica (CrS) medida en miligramos/decilitro (mg/dl), cociente proteinuria creatinuria (P/C) medido en miligramos/gramos (mg/g), presión arterial sistólica y presión arterial diastólica, ambas medidas en milímetros de mercurio (mmHg). Estas variables se obtuvieron antes de iniciar la administración de ranibizumab o aflibercept intravítreo y al finalizar el tratamiento y mediante estadística descriptiva y analítica se determinó la asociación existente entre dichas variables (mediante una prueba t student para dos muestras emparejadas).

Además, se incluyen las variables: género, edad, número de inyecciones intravítreas administradas y duración del tratamiento en meses, así como el diagnóstico motivo de la indicación terapéutica de ranibizumab o aflibercept intravítreo. Las variables fueron analizadas mediante estadística descriptiva.

Los resultados fueron analizados con los programas Office Excel y SPSS.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 75 expedientes de pacientes que fueron tratados con ranibizumab o aflibercept por el servicio de oftalmología del CMN “20 de Noviembre” durante el periodo establecido. Se excluyeron 36 expedientes que no cumplieron con los criterios de inclusión o presentaron algún criterio de eliminación.

De los 39 expedientes incluidos para este estudio, 21 pertenecieron a pacientes tratados con ranibizumab y 18 fueron de pacientes tratados con aflibercept.

El número de inyecciones promedio para el grupo de pacientes tratados con ranibizumab fue de 4.33 con una desviación estándar de 1.53 y la duración promedio del tratamiento fue de 6.86 meses con una desviación estándar de 5.53. La edad promedio de los pacientes de este grupo fue de 65 años con una desviación estándar de 10.47, 10 pacientes fueron hombres y 11 mujeres. Las características de este grupo se resumen en la tabla 1, además se muestra el diagnóstico que indicó el tratamiento con ranibizumab intravítreo en estos pacientes.

Tabla 1. Características del grupo tratado con ranibizumab intravítreo				
EDAD	GÉNERO	DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE INYECCIONES	DURACIÓN (MESES)
57	Masculino	EMD (OD)	3	3
54	Femenino	TM (OI)	3	8
54	Femenino	TM (AO)	5	8
71	Masculino	EMD (AO)	3	4
61	Masculino	DMAE (OI)	5	8
61	Masculino	EMD (AO)	3	2
46	Femenino	EMD (AO)	3	1
59	Femenino	EMD (AO)	4	11
67	Masculino	OVCR (OD)	4	7
76	Masculino	DMAE (AO)	7	3
83	Femenino	DMAE (OD)	9	27
66	Femenino	DMAE (OI)	3	4
73	Femenino	DMAE (OD)	6	7
71	Masculino	MNVM (OI)	5	4
82	Femenino	OVCR (OI)	4	5
60	Masculino	EMD (AO)	4	6
53	Femenino	MNVM (OD)	5	4
84	Masculino	DMAE (OD)	4	3
59	Masculino	EMD (OI)	4	11
69	Femenino	OVCR (OD)	4	12
66	Femenino	MNVM (OI)	3	6

EMD: edema macular diabético; TM: telangiectasia macular; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; OVCR: oclusión de vena central de la retina; MNVM: membrana neovascular miópica; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: ambos ojos.

El grupo de pacientes tratados con aflibercept intravítreo tuvo una edad promedio de 71 años con una desviación estándar de 8.33, 9 pacientes fueron mujeres y 9 hombres. El número de inyecciones promedio en este grupo fue de 4.5 con una desviación estándar de 1.82, la duración media del tratamiento fue de 7.78 meses con una desviación estándar de 4.5. Las características de los pacientes, así como el diagnóstico por el que se indicó la administración de aflibercept intravítreo se resumen en la tabla 2.

Tabla 2. Características del grupo tratado con aflibercept intravítreo				
EDAD	GÉNERO	DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE INYECCIONES	DURACIÓN (MESES)
74	Femenino	DMAE (AO)	9	17
74	Femenino	DMAE (AO)	5	15
76	Femenino	DMAE (OI)	3	4
70	Masculino	OVCR (OD)	4	12
72	Masculino	DMAE (AO)	7	11
73	Femenino	DMAE (OI)	5	9
86	Masculino	DMAE (AO)	7	7
63	Femenino	EMD (OD)	3	3
81	Masculino	DMAE (AO)	7	12
76	Femenino	DMAE (OD)	4	8
59	Masculino	EMD (AO)	4	3
69	Masculino	DMAE (OI)	4	7
76	Masculino	DMAE (OI)	4	3
64	Masculino	EMD (OD)	3	4
63	Femenino	DMAE (OI)	3	12
76	Femenino	EMD (OD)	3	6
68	Femenino	DMAE (OD)	3	5
51	Masculino	MNVM (OD)	3	2

EMD: edema macular diabético; DMAE: degeneración macular asociada a la edad; OVCR: oclusión de vena central de la retina; MNVM: membrana neovascular miópica; OD: ojo derecho; OI: ojo izquierdo; AO: ambos ojos.

Dentro del grupo de pacientes tratados con ranibizumab intravítreo, 15 pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, 3 pacientes fueron diagnosticados solo con hipertensión arterial sistémica y 3 pacientes solo con diabetes mellitus tipo 2. La dosis acumulada promedio de ranibizumab intravítreo de los pacientes de este grupo fue de 2.17 mg con una desviación estándar de 0.76, entendiéndose por dosis acumulada a la multiplicación de la dosis individual de 0.5 mg de ranibizumab por el número de inyecciones intravítreas administradas durante todo el tratamiento.

Previo al inicio del tratamiento con ranibizumab intravítreo, la creatinina sérica (CrS) media fue de 1.05 mg/dl y al término del tratamiento fue de 1.06 mg/dl, lo que supone un incremento de 0.01 mg/dl; sin embargo, este incremento no fue estadísticamente

significativo ($p = 0.62$). La tasa de filtrado glomerular (TFG) inicial tuvo una media de 72.91 ml/min y la final fue de 71.04 ml/min, lo que supone un decremento 1.87 ml/min al finalizar el tratamiento con ranibizumab intravítreo, esta asociación no fue estadísticamente significativa ($p = 0.51$). La media del cociente proteína/creatinina en orina (P/C) fue de 108.86 mg/g inicial y 116.67 mg/g final, lo que representa un aumento de 7.81 mg/g que no es estadísticamente significativo ($p = 0.21$).

La media de la presión arterial sistólica (PAS) inicial fue de 129.9 mmHg y la final fue de 130.19 mmHg, lo que supone un incremento en la media de 0.29 mmHg, que no es estadísticamente significativo ($p = 0.84$). La presión arterial diastólica (PAD) tuvo una media inicial de 83.52 y una final de 83.71, con un incremento entre media de 0.19 mmHg que no es estadísticamente significativo ($p = 0.84$).

La CrS, PAS, PAD, TFG y P/C iniciales y al finalizar el tratamiento se muestran en la tabla 3 para cada paciente, además se especifica la edad, género, comorbilidad, número de intravítreos administrados y duración del tratamiento. En la tabla 5 se muestra la media inicial y final de cada variable, su desviación estándar y el valor de p .

Del grupo de pacientes tratados con aflibercept intravítreo, 14 pacientes tenían diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica, 3 pacientes fueron diagnosticados solo con hipertensión arterial sistémica y solamente 1 paciente con diabetes mellitus tipo 2. La dosis acumulada promedio de aflibercept intravítreo de los pacientes de este grupo fue de 9 mg con una desviación estándar de 3.65, entendiéndose por dosis acumulada a la multiplicación de la dosis individual de 2.0 mg de aflibercept por el número de inyecciones intravítreas administradas durante todo el tratamiento.

Previo al inicio del tratamiento con aflibercept intravítreo, la creatinina sérica (CrS) media fue de 1.12 mg/dl y al término del tratamiento fue de 1.32 mg/dl, lo que supone un incremento de 0.2 mg/dl que es estadísticamente significativo (<0.001). La tasa de filtrado glomerular (TFG) inicial tuvo una media de 74.55 ml/min y la final fue de 62.72 ml/min, lo que supone una disminución de 11.83 ml/min al finalizar el tratamiento con aflibercept intravítreo, esta asociación fue estadísticamente significativa (<0.05). La media del cociente proteína/creatinina en orina (P/C) fue de 163.28 mg/g inicial y 206.61 mg/g final, lo que representa un aumento de 43.33 mg/g que es estadísticamente significativo (<0.001).

La media de la presión arterial sistólica (PAS) inicial fue de 128.17 mmHg y la final fue de 132.94 mmHg, lo que supone un incremento en la media de 4.77 mmHg, que es estadísticamente significativo (<0.001). La presión arterial diastólica (PAD) tuvo una media inicial de 81.39 y una final de 86.44, con un incremento entre media de 5.05 mmHg que es estadísticamente significativo (<0.001).

La CrS, PAS, PAD, TFG y P/C iniciales y al finalizar el tratamiento se muestran en la tabla 4 para cada paciente, además se especifica la edad, género, comorbilidad, número de intravítreos administrados y duración del tratamiento. En la tabla 6 se muestra la media inicial y final de cada variable, su desviación estándar y el valor de p.

Tabla 3. Variables (CrS, TFG, PAS, PAD y P/C) iniciales y al finalizar la administración de ranibizumab intravítreo para cada paciente, así como el género, edad, comorbilidades, número de inyecciones, duración del tratamiento y dosis acumulada de cada paciente															
GEN	EDAD	COM	No. INY	TX (MESES)	DOSIS (MG)	CrS (l)	CrS (F)	TFG (l)	TFG (F)	PAS (l)	PAS (F)	PAD (l)	PAD (F)	P/C (l)	P/C (F)
M	57	DM2/HAS	3	3	1.5	1.1	1.12	73.33	77.82	135	140	85	80	82	102
F	54	HAS	3	8	1.5	0.7	0.68	92.68	95.84	120	120	80	80	55	40
F	54	DM2	5	8	2.5	0.5	0.6	136.66	110.73	115	110	70	75	20	16
M	71	DM2/HAS	3	4	1.5	1.1	1.2	70.14	63.44	130	130	85	85	42	68
M	61	HAS	5	8	2.5	1.3	1.32	59.65	58.61	142	142	95	95	220	324
M	61	DM2/HAS	3	2	1.5	0.90	0.89	67.65	68.53	135	132	85	80	43	40
F	46	DM2/HAS	3	1	1.5	0.8	0.9	82.08	71.64	140	135	90	90	51	43
F	59	DM2/HAS	4	11	2	0.78	0.68	80.62	94.13	120	125	82	80	65	54
M	67	DM2/HAS	4	7	2	1.8	1.72	40.2	42.37	128	120	80	78	162	152
M	76	DM2/HAS	7	3	3.5	2.2	2.3	31.09	29.53	142	160	95	90	420	430
F	83	DM2/HAS	9	27	4.5	1.1	1.0	50.67	56.28	138	145	92	90	160	178
F	66	DM2	3	4	1.5	0.83	0.9	73.10	66.58	110	115	70	70	85	92
F	73	DM2/HAS	6	7	3	0.67	0.78	91.70	76.95	125	130	80	85	43	46
M	71	DM2/HAS	5	4	2.5	1.23	1.3	61.65	57.84	135	125	75	85	124	144
F	82	DM2/HAS	4	5	2	0.5	0.5	125.55	125.55	120	120	80	80	15	10
M	60	DM2/HAS	4	6	2	0.92	0.98	89.19	82.92	125	125	70	80	24	38
F	53	HAS	5	4	2.5	0.78	0.6	82.11	111.15	128	130	80	80	38	68
M	84	DM2/HAS	4	3	2	1.56	1.54	45.29	45.97	130	130	95	90	148	168
M	59	DM2/HAS	4	11	2	1.3	1.38	60.26	56.05	140	140	90	90	64	54
F	69	DM2/HAS	4	12	2	1.1	1.12	52.50	21.27	150	140	93	95	341	302
F	66	DM2	3	6	1.5	0.92	0.78	64.91	78.54	120	120	82	80	84	81

GEN: género; COM: comorbilidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; No. INY (número de inyecciones intravítreas); TX (MESES): duración del tratamiento en meses; CrS: creatinina sérica; TFG (tasa de filtrado glomerular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; P/C: cociente proteína/creatinina en orina; (l): inicial; (F): final.

Tabla 4. Variables (CrS, TFG, PAS, PAD y P/C) iniciales y al finalizar la administración de aflibercept intravítreo para cada paciente, así como el género, edad, comorbilidades, número de inyecciones, duración del tratamiento y dosis acumulada de cada paciente

GEN	EDAD	COM	No. INY	TX (MESES)	DOSIS (MG)	CrS (l)	CrS (F)	TFG (l)	TFG (F)	PAS (l)	PAS (F)	PAD (l)	PAD (F)	P/C (l)	P/C (F)
F	74	DM2/HAS	9	17	18	2.3	2.8	22.09	17.56	135	140	85	90	380	520
F	74	DM2/HAS	5	15	10	1.02	1.04	56.46	55.06	125	130	80	85	240	285
F	76	DM2/HAS	3	4	6	0.89	0.93	65.54	62.3	130	132	80	86	112	135
M	70	DM2/HAS	4	12	8	1.0	0.9	78.75	88.67	115	120	80	80	102	121
M	72	DM2/HAS	7	11	14	0.7	1.1	118.16	69.94	120	120	80	80	56	175
F	73	DM2/HAS	5	9	10	0.72	0.84	84.39	70.64	125	130	85	90	154	186
M	86	DM2/HAS	7	7	14	2.5	2.8	26.16	22.95	135	140	80	85	425	510
F	63	DM2/HAS	3	3	6	0.92	1.1	65.53	53.32	135	140	85	90	125	155
M	81	DM2/HAS	7	12	14	1.8	2.5	38.78	26.48	140	142	80	90	340	480
F	76	DM2/HAS	4	8	8	0.81	1.3	73.07	42.33	130	140	80	90	112	142
M	59	DM2/HAS	4	3	8	0.82	0.93	102.21	88.39	135	140	85	90	62	78
M	69	HAS	4	7	8	0.8	0.78	101.87	104.89	120	120	80	80	58	32
M	76	DM2/HAS	4	3	8	1.8	2.3	39.19	29.53	140	155	90	95	320	374
M	64	DM2/HAS	3	4	6	1.2	1.3	64.79	59.07	130	145	85	95	142	158
F	63	HAS	3	12	6	0.8	0.72	77.25	86.95	120	120	80	80	86	74
F	76	DM2/HAS	3	6	6	0.5	0.65	127.5	94.19	118	124	78	90	30	62
F	68	DM2	3	5	6	0.6	0.8	105.66	75.81	115	110	70	75	85	96
M	51	HAS	3	2	6	0.9	1.03	94.55	80.92	139	145	82	85	110	136

GEN: género; COM: comorbilidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HAS: hipertensión arterial sistémica; No. INY (número de inyecciones intravítreas); TX (MESES): duración del tratamiento en meses; CrS: creatinina sérica; TFG: tasa de filtrado glomerular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; P/C: cociente proteína/creatinina en orina; (l): inicial; (F): final.

Tabla 5. Media, desviación estándar y valor de p de las variables (CrS, TFG, PAS, PAD y P/C) iniciales y al finalizar la administración de ranibizumab intravítreo

	CrS (I)	CrS (F)	TFG (I)	TFG (F)	PAS (I)	PAS (F)	PAD (I)	PAD (F)	P/C (I)	P/C (F)
MEDIA	1.05	1.06	72.91	71.04	129.9	130.19	83.52	83.71	108.86	116.67
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.42	0.43	25.62	26.54	10.27	11.61	8.17	6.57	105.93	111.46
P	0.62		0.51		0.84		0.84		0.21	

CrS: creatinina sérica; TFG: tasa de filtrado glomerular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; P/C: cociente proteína/creatinina en orina; (I): inicial; (F): final

Tabla 6. Media, desviación estándar y valor de p de las variables (CrS, TFG, PAS, PAD y P/C) iniciales y al finalizar la administración de aflibercept intravítreo

	CrS (I)	CrS (F)	TFG (I)	TFG (F)	PAS (I)	PAS (F)	PAD (I)	PAD (F)	P/C (I)	P/C (F)
MEDIA	1.12	1.32	74.55	62.72	128.17	132.94	81.39	86.44	163.28	206.61
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	0.58	0.73	30.6	26.47	8.62	11.89	4.19	5.63	122.17	158.11
P	<0.001		<0.05		<0.001		<0.001		<0.001	

CrS: creatinina sérica; TFG: tasa de filtrado glomerular; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; P/C: cociente proteína/creatinina en orina; (I): inicial; (F): final

DISCUSIÓN

Con la investigación realizada se encontró que la administración intravítrea de aflibercept se asocia a disminución de la tasa de filtrado glomerular, aumento de la presión arterial sistémica e incremento en la proteinuria (medida mediante el cociente de proteína/creatinina en una muestra de orina al azar), lo anterior coincide con lo reportado en la literatura. Shye, Hanna y colaboradores¹ indican que la administración de aflibercept intravítreo a dosis de 2 mg administrados cada mes durante tres meses puede alcanzar concentraciones sistémicas cercanas o superiores a la concentración inhibitoria 50% (IC50) tras 22 a 33 días después de la última inyección, esto resulta importante ya que los efectos deletéreos a la absorción sistémica de aflibercept pueden presentarse y condicionar descontrol en las cifras de presión arterial y deterioro de la función renal.^{1,4,5 y 6}

Resulta de particular importancia la vigilancia de los pacientes que se encuentren bajo tratamiento antiangiogénico por vía intravítrea, sobre todo, aquellos pacientes con algún grado de disminución de la función renal, que puede ser condicionado por comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica. Wynsberghe, Flejeo y colaboradores sugieren seguimiento con toma de presión en cada consulta, y cuantificación de proteinuria, empleando como alternativa práctica la determinación del cociente proteína/creatinina (P/C) en orina.³ Este protocolo de seguimiento se vuelve fundamental en pacientes que se encuentren con una tasa de filtración glomerular inferior a 30 ml/min o que presenten proteinuria superior a 500 mg/g en una muestra de orina al azar determinada por el P/C.^{3, 5 y 8}

La administración de ranibizumab intravítreo constituye una mejor alternativa para administrar a pacientes con hipertensión arterial sistémica de difícil control o para pacientes con deterioro de la función renal, ya que de acuerdo a las investigaciones realizadas por Hanna, López y colaboradores,⁵ el ranibizumab tiene una vida media

sérica de 5.8 días, y solo alcanza una concentración inhibitoria 50% durante 1 a 2 días posteriores a su administración intravítrea, esto se debe a que el ranibizumab es una molécula de cadena ligera que rápidamente sufre aclaramiento, lo que limita su vida media y el riesgo de una absorción sistémica alta. Además, no existe evidencia de que el ranibizumab se acumule tras la administración de inyecciones subsecuentes.^{10, 12 y 13}

CONCLUSIONES

El uso de fármacos antiangiogénicos se ha convertido en una herramienta terapéutica fundamental para la práctica oftalmológica moderna, estos medicamentos constituyen la primera línea de tratamiento para gran cantidad de patologías que involucran el segmento posterior del ojo. La vía habitual de administración de estos fármacos es la intravítrea; sin embargo, esta vía no se encuentra exenta de la absorción sistémica de estos fármacos.

Los efectos sistémicos de los antiangiogénicos constituyen un riesgo alto para pacientes con enfermedad renal crónica y padecimientos cardiovasculares, como la cardiopatía isquémica o la hipertensión arterial sistémica, es sumamente importante contar con un protocolo de vigilancia durante la administración de estos fármacos para pacientes con comorbilidades e identificar los factores que pudieran relacionarse con aumento en los efectos adversos sistémicos condicionados por la administración de fármacos antiangiogénicos.

La presencia de enfermedad renal crónica, comorbilidades como la diabetes mellitus y la hipertensión arterial sistémica, la edad avanzada y una dosis acumulada alta de antiangiogénico con una duración de tratamiento corta son factores a considerar para el inicio de un tratamiento con fármacos antiangiogénicos, sobre todo de fármacos con mayor absorción sistémica, como es el caso del aflibercept.

Un protocolo de seguimiento adecuado para pacientes bajo régimen terapéutico con fármacos antiangiogénicos intravítreos debe incluir medición de la presión arterial en cada consulta, estimación de la tasa de filtrado glomerular y determinación de la proteinuria, ya sea en una recolección de orina de 24 horas o de forma más práctica,

mediante la cuantificación del cociente proteína/creatinina en orina de una muestra al azar.

La presente investigación resulta relevante para permitir diseñar un protocolo adecuado para vigilancia y para identificar los factores de riesgo que pudieran conllevar un deterioro en la salud del paciente; sin embargo, se requiere la realización de un estudio prospectivo y que incluya factores como el control glicémico, para poder identificar otros factores que pudieran relacionarse con deterioro de la función renal y que sean independientes de la administración de fármacos antiangiogénicos por vía intravítrea. Además, resulta importante identificar el fármaco que ofrezca un mayor perfil de seguridad para los pacientes vulnerables.

REFERENCIAS

1. Shye M, Hanna RM, Patel SS, Tram-Tran N, Hou J, Mccannel C, Khalid M, Hanna M, Abdelnour L, Kurtz I. Worsening proteinuria and renal function after intravitreal vascular endothelial growth factor blockade for diabetic proliferative retinopathy. *Clin Kidney J.* 2020 Jun 28;13(6):969-980. doi: 10.1093/ckj/sfaa049. PMID: 33391740; PMCID: PMC7769550.
2. Hanna RM, Barsoum M, Arman F, Selamet U, Hasnain H, Kurtz I. Nephrotoxicity induced by intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: emerging evidence. *Kidney Int.* 2019 Sep;96(3):572-580. doi: 10.1016/j.kint.2019.02.042. Epub 2019 Apr 9. PMID: 31229276.
3. Van Wynsberghe M, Flejeo J, Sakhi H, Ollero M, Sahali D, Izzedine H, Henique C. Nephrotoxicity of anti-angiogenic therapies. *Diagnostics (Basel).* 2021 Apr 1;11(4):640. doi: 10.3390/diagnostics11040640. PMID: 33916159; PMCID: PMC8066213.
4. Hanna RM, Tran NT, Patel SS, Hou J, Jhaveri KD, Parikh R, Selamet U, Ghobry L, Wassef O, Barsoum M, Bijol V, Kalantar-Zadeh K, Pai A, Amin A, Kupperman B, Kurtz IB. Thrombotic microangiopathy and acute kidney injury induced after intravitreal injection of Vascular Endothelial Growth Factor inhibitors VEGF Blockade-Related TMA after intravitreal use. *Front Med (Lausanne).* 2020 Oct 7;7:579603. doi: 10.3389/fmed.2020.579603. PMID: 33117836; PMCID: PMC7577346.
5. Hanna RM, Lopez EA, Hasnain H, Selamet U, Wilson J, Youssef PN, Akladeous N, Bunnapradist S, Gorin MB. Three patients with injection of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors and subsequent exacerbation of chronic proteinuria and hypertension. *Clin Kidney J.* 2019

Feb;12(1):92-100. doi: 10.1093/ckj/sfy060. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30746134; PMCID: PMC6366143.

6. Tao QR, Chu YM, Wei L, Tu C, Han YY. Antiangiogenic therapy in diabetic nephropathy: A double-edged sword (Review). *Mol Med Rep.* 2021 Apr;23(4):260. doi: 10.3892/mmr.2021.11899. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33655322; PMCID: PMC7893700.
7. Morales E, Moliz C, Gutierrez E. Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab. *Nefrologia.* 2017 Nov-Dec;37(6):653-655. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nefro.2016.10.011. PMID: 29122213.
8. Cheungpasitporn W, Chebib FT, Cornell LD, Brodin ML, Nasr SH, Schinstock CA, Stegall MD, Amer H. Intravitreal antivasular endothelial growth factor therapy may induce proteinuria and antibody mediated injury in renal allografts. *Transplantation.* 2015 Nov;99(11):2382-6. doi: 10.1097/TP.0000000000000750. PMID: 25905984.
9. Pellé G, Shweke N, Duong Van Huyen JP, Tricot L, Hessaïne S, Frémeaux-Bacchi V, Hiesse C, Delahousse M. Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis.* 2011 May;57(5):756-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.030. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21295897.
10. Xu Y, Tan CS. Safety and complications of intravitreal injections performed in an Asian population in Singapore. *Int Ophthalmol.* 2017 Apr;37(2):325-332. doi: 10.1007/s10792-016-0241-4. Epub 2016 May 28. PMID: 27236451.
11. Touzani F, Geers C, Pozdzik A. Intravitreal injection of Anti-VEGF antibody induces glomerular endothelial cells injury. *Case Rep Nephrol.* 2019 Dec

21;2019:2919080. doi: 10.1155/2019/2919080. PMID: 31934470; PMCID: PMC6942715.

12. Estrada CC, Maldonado A, Mallipattu SK. Therapeutic inhibition of VEGF signaling and associated nephrotoxicities. *J Am Soc Nephrol.* 2019 Feb;30(2):187-200. doi: 10.1681/ASN.2018080853. Epub 2019 Jan 14. PMID: 30642877; PMCID: PMC6362621.

13. Keir LS, Firth R, Aponik L, Feitelberg D, Sakimoto S, Aguilar E, Welsh GI, Richards A, Usui Y, Satchell SC, Kuzmuk V, Coward RJ, Goult J, Bull KR, Sharma R, Bharti K, Westenskow PD, Michael IP, Saleem MA, Friedlander M. VEGF regulates local inhibitory complement proteins in the eye and kidney. *J Clin Invest.* 2017 Jan 3;127(1):199-214. doi: 10.1172/JCI86418. Epub 2016 Dec 5. PMID: 27918307; PMCID: PMC5199702.

14. Kameda Y, Babazono T, Uchigata Y, Kitano S. Renal function after intravitreal administration of vascular endothelial growth factor inhibitors in patients with diabetes and chronic kidney disease. *J Diabetes Investig.* 2018 Jul;9(4):937-939. doi: 10.1111/jdi.12771. Epub 2018 Jan 1. PMID: 29108104; PMCID: PMC6031523.

15. O'Neill RA, Gallagher P, Douglas T, Little JA, Maxwell AP, Silvestri G, McKay G. Evaluation of long-term intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on renal function in patients with and without diabetic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2019 Dec 26;20(1):478. doi: 10.1186/s12882-019-1650-1. PMID: 31878889; PMCID: PMC6933625.

16. Baillif S, Levy B, Girmens JF, Dumas S, Tadayoni R. Tolérance systémique des injections intravitréennes d'anti-VEGF [Systemic safety following intravitreal injections of anti-VEGF]. *J Fr Ophtalmol.* 2018 Mar;41(3):271-276. French. doi: 10.1016/j.jfo.2017.11.006. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29567019.

17. Lai IP, Huang WL, Yang CM, Yang CH, Ho TC, Hsieh YT. Renal biomarkers for treatment effect of ranibizumab for diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2020 Aug 18;2020:7239570. doi: 10.1155/2020/7239570. PMID: 32908935; PMCID: PMC7450296.
18. Huang YF, Chen SJ, Hsu MY, Hwang DK. Acute renal failure after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *J Formos Med Assoc.* 2017 Jun;116(6):490-492. doi: 10.1016/j.jfma.2016.09.010. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27816404.
19. Hwang H, Lee H, Kim JY, Lee S, Seo EJ, Chae JB, Kim DY. Systemic factors and early treatment response to intravitreal injection for diabetic macular edema: the role of renal function. *Retina.* 2021 Jun 1;41(6):1275-1282. doi: 10.1097/IAE.0000000000003012. PMID: 33141788.
20. Chung YR, Kim YH, Byeon HE, Jo DH, Kim JH, Lee K. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on proteinuria in patients with diabetes. *Transl Vis Sci Technol.* 2020 Mar 9;9(4):4. doi: 10.1167/tvst.9.4.4. PMID: 32818092; PMCID: PMC7396195.
21. Gupta A, Sun JK, Silva PS. Complications of intravitreal injections in patients with diabetes. *Semin Ophthalmol.* 2018;33(1):42-50. doi: 10.1080/08820538.2017.1353811. PMID: 29420143.
22. Khneizer G, Al-Tae A, Bastani B. Self-limited membranous nephropathy after intravitreal bevacizumab therapy for age-related macular degeneration. *J Nephropathol.* 2017 Jul;6(3):134-137. doi: 10.15171/jnp.2017.23. Epub 2017 Feb 5. PMID: 28975092; PMCID: PMC5607973.

23. Tournon N, Bertrand L, Bagheri H, Amar J. Severe hypertensive flare-up after intravitreal injection of ranibizumab for retinal venous branch occlusion. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Nov 23. doi: 10.1111/fcp.12632. Epub ahead of print. PMID: 33226681.
24. Glassman AR, Liu D, Jampol LM, Sun JK; Diabetic retinopathy clinical research network. Changes in blood pressure and urine albumin-creatinine ratio in a randomized clinical trial comparing aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab for diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018 Mar 1;59(3):1199-1205. doi: 10.1167/iovs.17-22853. PMID: 29625440; PMCID: PMC5837671.