

José Ruiz<sup>a,b</sup>, Antonio Ríos<sup>a,b,c,\*</sup>, José Manuel Rodríguez<sup>a,b,c</sup>,  
Santiago Llorente<sup>d</sup>, Luisa Jimeno<sup>d</sup>  
y Pascual Parrilla<sup>a,b,c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cirugía, Ginecología, Obstetricia y Pediatría,  
Universidad de Murcia, Murcia, España

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo, Hospital  
Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>c</sup> Instituto Murciano de Investigación Bio-Sanitaria Virgen de la  
Arrixaca (IMIB-Arrixaca), Murcia, España

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la  
Arrixaca, Murcia, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [arzrios@um.es](mailto:arzrios@um.es) (A. Ríos).

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.2016.10.021>

## Daño renal asociado a la administración intravítrea de ranibizumab

### Renal damage associated to intravitreal administration of ranibizumab

Sr. Director:

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEFG) es uno de los promotores más potentes de la angiogénesis y es producido por diferentes tumores, producción que está relacionada con su agresividad, potencial de diseminación y recidiva. Los inhibidores de la angiogénesis (anti-VEFG) son una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de pacientes con tumores metastásicos. Generalmente son fármacos bien tolerados, pero con su expansión se han empezado a describir efectos secundarios a nivel renal<sup>1,2</sup>.

Recientemente, el uso intravítreo de este tipo de terapias antiangiogénicas ha supuesto una revolución en el mundo de la Oftalmología<sup>3,4</sup>. La degeneración macular asociada a la edad, el edema macular diabético o el edema macular secundario a oclusión de vena retiniana son algunas de las entidades que más frecuentemente se han visto beneficiadas por el uso de los anti-VEFG. Sin embargo, existe poca información sobre los efectos adversos renales de estos fármacos cuando son administrados de forma intraocular.

Describimos el caso de un paciente con enfermedad renal crónica secundaria a nefropatía diabética que presentó un deterioro de la función renal y un incremento de la proteinuria después de la administración de varias dosis de ranibizumab para el tratamiento de su retinopatía diabética.

Paciente varón de 56 años de edad, obeso, fumador y diagnosticado de diabetes mellitus de tipo 2 con buen control glucémico (hemoglobina glicada < 7% Hb total) en tratamiento con insulina. El paciente presentaba una severa retinopatía diabética proliferativa con importante disminución de la agudeza visual y una insuficiencia renal crónica secundaria a una nefropatía diabética biopsiada (glomeruloesclerosis dia-

bética de clase IV). Durante su seguimiento en la consulta de Nefrología, a pesar de lo avanzado de su insuficiencia renal, se consiguió estabilizar la progresión de su enfermedad renal (creatinina sérica 2,6 mg/dl y una proteinuria 2,6 g/24 h) con la administración de bloqueantes del sistema-renal-angiotensina-aldosterona, un buen control de la presión arterial y un excelente control de la glucemia (hemoglobina glicada 6,3%). Sin embargo, en una de las revisiones, el paciente presentó un deterioro agudo de la función renal (creatinina sérica 4,1 mg/dl) con un importante incremento de la cuantía de la proteinuria (proteinuria 9,4 g/24 h) sin cambios en su medicación habitual y con buen control de su glucemia. El único hallazgo descrito fue la administración intravítrea de ranibizumab como tratamiento de su retinopatía diabética. La función renal ha continuado deteriorándose y está pendiente de iniciar tratamiento renal sustitutivo.

La cuestión que nos planteamos ante la tórpida evolución del paciente es si la administración intravítrea de los fármacos anti-VEFG pueden desencadenar los mismos efectos adversos renales que su administración sistémica. Es conocido que la administración sistémica de este tipo de fármacos puede producir hipertensión, proteinuria y microangiopatía trombótica como efectos adversos renales secundarios<sup>1,2</sup>. El tratamiento de la enfermedad neovascular vítreo-retiniana ha experimentado unos cambios vertiginosos a lo largo de las últimas 2 décadas, pasando de los tratamientos clásicos al uso de nuevos fármacos que bloquean el VEGF como ranibizumab, bevacizumab y pegaptanib. Entre los efectos adversos más comunes asociados a este tipo de terapia encontramos reacciones oculares locales y, con menor frecuencia, procesos sistémicos como la tromboembolia pulmonar o la

**Tabla 1 – Pacientes reportados en la literatura con afectación renal después de la administración intravítrea de fármacos anti-VEFG**

Ref	Edad/sexo	Antecedentes	Presentación clínica	Afectación ocular	Fármaco administrado	Evolución
3		Diabetes mellitus (3 pacientes)	Deterioro de función renal	Retinopatía diabética	Bevacizumab	
6	77/V	Hipertensión (CrS 0,99 mg/dl)	MAT (biopsia renal)	Degeneración macular	Ranibizumab	Recuperación de función renal
7		Diabetes mellitus (1 paciente)	Deterioro de función renal	Retinopatía diabética proliferativa		
8	16/M	Cambios mínimos	Recidiva del síndrome nefrótico	Neovascularización coroidal secundaria a miopía	Bevacizumab	Remisión completa
9	68/M 59/V	Nefropatía diabética (FGR: 21 ml/min) Nefropatía diabética (FGR: 25 ml/min)	Incremento de proteinuria Deterioro de función renal Deterioro de función renal	Retinopatía diabética proliferativa Retinopatía diabética proliferativa	Ranibizumab Bevacizumab	Hemodiálisis Hemodiálisis
10	67/V 52/V	Trasplante renal (CrS 1,7 mg/dl) Trasplante renal (CrS 2,8 mg/dl)	Incremento de proteinuria GNM (biopsia renal) Incremento de proteinuria Deterioro de la función renal	Degeneración macular Degeneración macular	Bevacizumab Ranibizumab	

CrS: creatinina sérica; FGR: filtrado glomerular renal; GNM: glomerulonefritis membranosa; M: mujer; MAT: microangiopatía trombótica; V: varón.

hipertensión<sup>5</sup>. Sin embargo, existe poca información sobre los efectos adversos renales por la administración intravítrea de estos anticuerpos monoclonales anti-VEFG<sup>4</sup>. Una posible explicación podríamos encontrarla en la mínima dosis empleada en la enfermedad oftalmológica (400 veces menor) y en que la barrera ocular supone un secuestro local del fármaco y un retraso en su absorción sistémica. Sin embargo, no debemos olvidar que, aunque se trate de una administración local, esta barrera sanguínea retiniana se ve alterada en los procesos oftalmológicos y que la eliminación de estos agentes antiangiogénicos es por vía sistémica<sup>5</sup>. La afectación renal por la administración intravítrea de los fármacos antiangiogénicos queda reflejada en diversos casos clínicos reportados durante estos años<sup>6-10</sup> (tabla 1). Pelle et al. reportaron el caso de un paciente hipertenso con función renal normal que desarrolló un fracaso renal agudo en el seno de una microangiopatía trombótica después de la administración de ranibizumab durante el tratamiento de la degeneración macular<sup>6</sup>. Sin embargo, las consecuencias pueden ser de mayor trascendencia, como los casos de 2 pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica avanzada que precisaron diálisis después de la administración de un anti-VEFG<sup>9</sup>. Estos efectos adversos renales también han llegado al mundo del trasplante renal: recientemente ha sido publicado que 2 pacientes desarrollaron deterioro de la función renal e incremento de la proteinuria después de la administración intravítrea de un anti-VEFG<sup>10</sup>.

En conclusión, debido al uso generalizado de este tipo de fármacos en una población tan importante como la diabética, se deberían establecer protocolos de seguimiento más estrictos entre oftalmólogos y nefrólogos (medición de la presión arterial, determinación de proteinuria y creatinina sérica) antes y después de la administración de los antiangiogénicos para establecer un diagnóstico precoz de las posibles complicaciones renales.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Eremita V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weisstuch J, et al. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. *N Engl J Med.* 2008;358:1129-36.
2. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy: Update for the internist. *Am J Med.* 2009;122:322-8.
3. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Scott IU, Edwards AR, Beck RW, Bressler NM, Chan CK, Elman MJ, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2007;114:1860-7.
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. Semeraro F, Morescalchi F, Parmeggiani F, Arcidiacono B, Costagliola C. Systemic adverse drug reactions secondary to

- anti-VEGF intravitreal injection in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Curr Vasc Pharmacol*. 2011;9:629-46.
6. Pellé G, Shweke N, Duong van Huyen JP, Tricot L, Hessaïne S, Frémeaux-Bacchi V, et al. Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis*. 2011;57:756-9.
  7. Jamroz-Witkowska A, Kowalska K, Jankowska-Lech I, Terelak-Borys B, Nowosielska A, Grabska-Liberek I. Complications of intravitreal injections-own experience. *Klin Oczna*. 2011;113(4-6):127-31.
  8. Sato T, Kawasaki Y, Waragai T, Imaizumi T, Ono A, Sakai N, Hosoya M. Relapse of minimal change nephrotic syndrome after intravitreal bevacizumab. *Pediatr Int*. 2013;55:e46-8.
  9. Georgalas I, Papaconstantinou D, Papadopoulos K, Pagoulatos 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.
  10. Cheungpasitporn W, Chebib FT, Cornell LD, Brodin ML, Nasr SH, Schinstock CA, et al. Intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy may induce proteinuria and antibody mediated injury in renal allografts. *Transplantation*. 2015;99:2382-6.

Enrique Morales, Candela Moliz  
y Eduardo Gutierrez

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario 12 de Octubre,  
Madrid, España

Correo electrónico: emoralesr@senefro.org (E. Morales).

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.2016.10.011>

## Trasplante exprés: un tratamiento audaz en el fallo técnico precoz del injerto

### Immediate re-transplantation: An audacious approach to early vascular renal transplant failure

Sr. Director:

El trasplante renal es el tratamiento de elección en la enfermedad renal crónica (ERC) ya que mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes<sup>1</sup>.

Las complicaciones vasculares del trasplante renal representan una fuente importante de morbimortalidad, y condicionan frecuentemente la pérdida precoz del injerto<sup>2</sup>. En las series más recientes, su incidencia se ha establecido en torno a un 5%<sup>3</sup>. El 4-10% de los pacientes que comienzan diálisis son portadores de un injerto renal no funcionando y hasta en el 32% de los casos se requiere la realización de trasplantectomía por diversas causas<sup>4</sup>. La mortalidad de estos pacientes es significativamente mayor que la de aquellos con injerto funcionando o en terapia renal sustitutiva sin injerto previo<sup>5</sup>. Las indicaciones actuales de trasplantectomía son la pérdida precoz del injerto, el síndrome de intolerancia al mismo, la presencia de proteinuria grave, pielonefritis recurrentes, neoplasia y el síndrome de inflamación crónica<sup>6</sup>. Las complicaciones vasculares precoces del trasplante conllevan la pérdida del mismo y la necesidad de trasplantectomía.

La realización de un trasplante exprés busca conseguir el beneficio de realizar una trasplantectomía inevitable junto a la implantación de otro injerto en el mismo acto

quirúrgico, consiguiendo una mejor calidad de vida y supervivencia del paciente<sup>5</sup>, además de resolver el problema psicológico que supone la pérdida de un injerto de forma precoz.

En pacientes con enfermedad hepática terminal, el retrasplante tras la pérdida precoz del injerto es frecuente por el mal pronóstico asociado a su no realización<sup>7</sup>. En el trasplante renal no existe el mismo grado de urgencia debido a la disponibilidad de otras técnicas de reemplazo de la función renal<sup>1</sup> y el retrasplante no se efectúa de forma precoz.

El término exprés lo acuñamos por la definición que realiza la Real Academia Lengua Española; con la máxima velocidad<sup>8</sup>.

Hemos realizado un total de 4 trasplantes exprés a lo largo de un periodo de 2 años, describiendo sus características y evolución en la [tabla 1](#).

La pérdida inmediata del injerto está incluida entre las indicaciones de trasplantectomía y en este caso debe ser precoz, ya que esta intervención realizada de forma casi inmediata puede prevenir las complicaciones previsibles como son la intolerancia al injerto, la rotura del mismo, las infecciones y la formación de anticuerpos con la consiguiente hiperinmunización del paciente<sup>6,9</sup>.

La realización del trasplante exprés conlleva varias ventajas: evita la morbimortalidad de la trasplantectomía como acto necesario pero aislado, ya que en el mismo acto se va