

3. Miller CD, Robbin ML, Allon M. Gender differences in outcomes of arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2003;63:346-52.
4. García Cortés MJ, Viedma G, Sánchez Perales MC. Acceso vascular permanente en pacientes de edad avanzada que inician hemodiálisis: ¿Fístula o catéter? *Nefrología.* 2005;3:307-14.
5. Tonelli M, Hirsch DJ, Chan CT. Factors associated with access blood flow in native vessel arteriovenous fistulae. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2559-63.
6. Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Determinants of native arteriovenous fistula blood flow. *Nephrology.* 2004;9:205-11.
7. Kim HS, Park JW, Chang JH. Early vascular access blood flow as a predictor of long-term vascular access patency in incident hemodialysis patients. *J Korean Med Sci.* 2010;25:728-33.
8. Torregrosa JV, Bover J, Cannata Andía J, Lorenzo V, De Francisco A, Martínez I. Recomendaciones de la Sociedad Española de Nefrología para el manejo de las alteraciones del metabolismo óseo-mineral en los pacientes con enfermedad renal crónica (S.E.N.-MM). *Nefrología.* 2011;3:3-32.
9. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71:438-41.
10. Suki WN, Zabaneh R, Cangiano JL, Reed J, Fischer D, Garrett L. Effects of sevelamer and calcium-basel phosphate binders on mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;72:1130-7.

Enoc Merino García*, M. José García Cortés, M. Mar Biechy Baldán, Sonia Ortega Anguiano, Manuel Polaina Rusillo y M. Carmen Sánchez Perales

UGC de Nefrología, Complejo Hospitalario de Jaén, Jaén, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: enocmerino@gmail.com
(E. Merino García).

0211-6995/© 2017 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/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.013>

Fracaso renal agudo y neurotoxicidad severa tras sobredosis accidental por valaciclovir en población geriátrica: a propósito de un caso

Acute renal failure and severe neurotoxicity after unintentional overdose of valacyclovir in a geriatric population: A case report

Sr. Director:

El valaciclovir, profármaco del aciclovir con mayor biodisponibilidad oral, está siendo muy empleado en los últimos años para el tratamiento de infecciones por virus de la familia herpes. Tras su metabolización hepática, se elimina a través de filtración glomerular y secreción tubular activa¹. La edad avanzada y la insuficiencia renal aumentan la probabilidad de efectos secundarios, como la neurotoxicidad^{2,3}. Si se sospecha, es fundamental el diagnóstico precoz y la discontinuación del medicamento. En casos seleccionados, la hemodiálisis podría acelerar el aclaramiento del fármaco y la recuperación del cuadro⁴.

Mujer de 87 años, sin antecedentes relevantes, salvo hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con metformina. Acude a su médico de atención primaria por presencia de lesiones vesiculosas en el trayecto de la rama V1 del v par craneal izquierdo, iniciando tratamiento con valaciclovir oral según pauta habitual (1 g/8 h). Presenta cuadro confusional progresivo y alteraciones del comportamiento, siendo trasladada al servicio de urgencias al quinto día tras el inicio del fármaco. No ha presentado fiebre, clínica infecciosa, ni movimientos tónico-clónicos. La exploración física

no muestra datos relevantes salvo una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 7/15 (E1V2M4), sin datos de focalidad y signos meníngeos negativos. En analítica destaca hiponatremia moderada, fracaso renal con hiperpotasemia leve sin repercusión electrocardiográfica y acidosis metabólica con anión GAP normal. El sistemático de orina es normal, y los iones en orina no muestran signos de prerrenalidad. No presenta disminución del ritmo de diuresis, y la ecografía renal muestra riñones sin signos de cronicidad ni dilatación del sistema excretor. Se solicitan radiografía de tórax y tomografía computarizada craneal sin contraste intravenoso, ambas sin hallazgos patológicos. Se realiza punción lumbar, que descarta meningoencefalitis viral.

Tras la administración inicial de 100 cc de suero salino hipertónico (3%), no se producen cambios en el nivel de consciencia, a pesar de la práctica corrección de la natremia. Ante la sospecha de neurotoxicidad por valaciclovir, se pauta una primera sesión de hemodiálisis convencional de 2,5 h, evidenciándose leve mejoría en la situación neurológica (escala de coma de Glasgow de 11/15). Se realiza nueva sesión de hemodiálisis, en esta ocasión de 4 h, con franca mejoría clínica. A los pocos días, la paciente es dada de alta con función renal normal y recuperación neurológica completa (fig. 1).

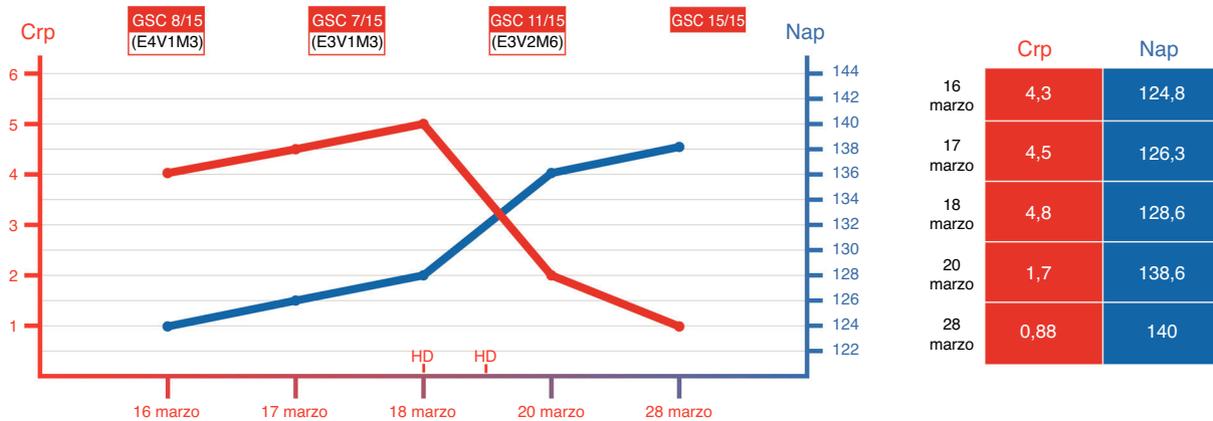


Figura 1 – Evolución de cifras de creatinina plasmática, natremia y nivel de consciencia.
Crp: creatinina plasmática (mg/dL); **GSC:** Escala de coma de Glasgow; **Nap:** sodio plasmático (mEq/L).

El valaciclovir es el éster L-valina de aciclovir, activo frente a virus de la familia herpes. Presenta una mejor biodisponibilidad oral, convirtiéndose rápida y casi completamente en aciclovir por un marcado efecto de primer paso, principalmente hepático¹. La semivida de eliminación es de aproximadamente 3 h, incrementándose significativamente en presencia de insuficiencia renal. Los pacientes ancianos parecen más vulnerables a los efectos adversos del fármaco, fundamentalmente a las alteraciones neurológicas, por lo que debe ser empleado con precaución, y requiere vigilancia estrecha y asegurar una adecuada hidratación.

La neurotoxicidad por valaciclovir fue descrita por primera vez en 1998 por Linszen-Schuurmans². Desde entonces más de 20 casos han sido reportados. Habitualmente acontece a las 72 h del inicio del fármaco, y suele resolverse a los 4 días tras la discontinuación del mismo, aunque en ocasiones puede demorarse hasta 2 semanas. La mayoría de los casos se presenta en el seno de una insuficiencia renal, ya sea crónica (presente al inicio del fármaco) o aguda, por precipitación tubular de cristales de aciclovir y/o nefritis tubulointersticial aguda. El espectro clínico incluye desde síntomas leves, como confusión, fotofobia o disartria, hasta otros de extrema gravedad, tales como alucinaciones, convulsiones y coma. El diagnóstico diferencial de la neurotoxicidad por valaciclovir debe establecerse con entidades como la encefalitis viral, trastornos mentales o enfermedades cerebrovasculares. En el caso de nuestra paciente, se realizaron punción lumbar y tomografía computarizada craneal que descartaron la etiología infecciosa, así como la presencia de lesiones ocupantes de espacio o enfermedad vascular aguda. Si fuera posible, deben solicitarse niveles de valaciclovir (rango terapéutico: 2-4 mcg/ml). Y en los casos dudosos, pueden incluso analizarse niveles séricos y/o en líquido cefalorraquídeo de 9-carboxymethoxymethylguanina, encontrándose elevados en caso de intoxicación por valaciclovir^{5,6}. El tratamiento se basa en la discontinuación del fármaco, con recuperación del fracaso renal agudo y las alteraciones neurológicas en un período que suele oscilar entre las 48 h y las 2 semanas, en la mayoría de los casos. El tratamiento con hemodiálisis en casos seleccionados ha demostrado una reducción significativa en

los niveles séricos del medicamento, y mejoría consecutiva de la sintomatología^{3,4}. La diálisis peritoneal, sin embargo, no parece efectiva.

En conclusión, el valaciclovir es un fármaco que debe ser prescrito con precaución en la población anciana, ya que puede dar lugar a un fracaso renal agudo que retrase su eliminación, incrementando el riesgo de efectos adversos, como la neurotoxicidad. Debe asegurarse una adecuada hidratación y, si es posible, monitorizar la función renal. Ante la aparición de sintomatología neurológica, se recomienda suspender el fármaco y descartar otras entidades que cursan con clínica similar. En casos seleccionados, el tratamiento con hemodiálisis puede acelerar la recuperación cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valaciclovir. Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS).
2. Linszen-Schuurmans CD, van Kan EJ, Feith GW, Uges DR. Neurotoxicity caused by valacyclovir in a patient on hemodialysis. *Ther Drug Monit.* 1998;20:385-6.
3. Asahi T, Tsutsui M, Wakasugi M, Tange D, Takahashi C, Tokui K, et al. Valacyclovir neurotoxicity: Clinical experience and review of the literature. *Eur J Neurol.* 2009;16:457-60.
4. Kambhampati G, Pakkivenkata U, Kazory A. Valacyclovir neurotoxicity can be effectively managed by hemodialysis. *Eur J Neurol.* 2011;18:e33.
5. Helldén A, Odar-Cederlof I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanina in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18:1135-41.
6. Helldén A, Lycke J, Vander T, Svensson JO, Odar-Cederlof I, Stahle L. The acyclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during acyclovir and valacyclovir treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:945-9.

Marta Ferreira*, Cristina Vega, Begoña Rivas y Rafael Selgas

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: martaferreirabermejo@gmail.com

(M. Ferreira).

0211-6995/© 2017 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/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.05.007>

Estenosis de arteria ilíaca tras trasplante renal como causa de hipertensión arterial refractaria y claudicación

Stenosis of the iliac artery after kidney transplantation as a cause of refractory hypertension and intermittent claudication

Sr. Director:

Las enfermedades vasculares en los pacientes trasplantados renales están aumentando en frecuencia debido al aumento de la supervivencia de los pacientes, el trasplante en individuos más añosos con más riesgo cardiovascular y por provenir muchos injertos de donantes con criterios expandidos¹. La hipertensión arterial (HTA) postrasplante secundaria a la disminución del flujo sanguíneo renal, bien por afectación del segmento aorto-ilíaco proximal o bien de la arteria renal, es una forma corregible de HTA. La afectación proximal a la anastomosis de la arteria renal se debe sospechar cuando se asocian datos de nefropatía isquémica, HTA renovascular resistente y claudicación del miembro ipsilateral al injerto renal, aunque estos hallazgos no son constantes².

Presentamos el caso de una mujer trasplantada renal que a los 13 años del trasplante comienza con un deterioro progresivo de función renal asociado a HTA resistente y claudicación a corta distancia del miembro inferior izquierdo. Como antecedentes relevantes destacan poliquistosis renal y ser exfumadora (20 paquetes/año). En la exploración física presentaba una disminución de la temperatura del pie izquierdo con palidez y ausencia de pulsos distales.

En la analítica se objetiva deterioro de la función renal desde una creatinina basal de 1,1 mg/dl a 2,86 mg/dl sin proteinuria.

Tanto la ecografía abdominal como el eco-Doppler del injerto renal no fueron patológicos (índices de resistencia de 0,7-0,8). Se realizó un índice tobillo-brazo que fue de 0,60 (normal: 0,9-1,2).

Se solicitó un angio-TC que demostró una gran lesión calcificada intraluminal (*coral reef*) que condicionaba una lesión preoclusiva a nivel de la arteria ilíaca común izquierda, inmediatamente tras la bifurcación aorto-ilíaca. Tanto la arteria del injerto como la anastomosis y la arteria hipogástrica receptora estaban permeables (*fig. 1*).

Se optó por un tratamiento endovascular mediante punción femoral bilateral eco-guiada con anestesia local. Se

implantó *stent* bilateral recubierto balón-expandible Advanta[®] V12 8 × 38 mm (Atrium, Hudson, NH, EE.UU.) en la bifurcación aorto-ilíaca sin presencia de estenosis residual en la arteriografía de control postimplante (*fig. 2*). Se utilizó esta disposición en *kissing* para cubrir toda la lesión evitando comprometer el *ostium* del eje ilíaco contralateral.

El postoperatorio cursó sin complicaciones. A los 30 días la presión arterial estaba controlada y la función renal había mejorado (creatinina de 2,17 mg/dl y FGE por MDRD 23 ml/min/1,73 m²). A los 6 meses se realizó un nuevo angio-TC en el que persistía permeabilidad del *kissing stent* sin lesiones asociadas.

Por el deterioro de la función renal se descartaron rechazo agudo, necrosis tubular aguda, toxicidad farmacológica y estenosis de la arteria renal en sus 2 presentaciones, proximal y distal. El desarrollo de circulación colateral en los miembros inferiores hace que la presencia de claudicación intermitente no sea constante³ (únicamente el 50% de los casos) y diversos grupos destacan la presencia de HTA resistente como el dato clave para diagnosticar la estenosis del segmento aorto-ilíaco proximal⁴.

El eco-Doppler es la técnica de *screening* de elección^{5,6} seguida del angio-TC como prueba de confirmación⁷.

Los hallazgos ecográficos característicos de la estenosis arterial, tanto de la forma proximal como de la propia arteria renal son índices de resistencia bajos intraparenquimatosos y un gradiente de velocidad entre los segmentos estenótico y preestenótico de 2:1⁸. En nuestro caso fue necesario recurrir al angio-TC para el diagnóstico definitivo.

El tratamiento de elección es la angioplastia percutánea con/sin *stent* siempre y cuando la estenosis de la arteria renal sea corta y distal a la anastomosis o también cuando la estenosis se sitúe en la arteria ilíaca proximal al injerto⁴. La angioplastia es eficaz en un 80% de los casos, aunque se ha visto una recurrencia del 20%. La cirugía se utiliza en casos complejos, en casos con *kinking* arterial, lesiones largas y estenosis en la anastomosis.