

Elevación de reactantes de fase aguda tras el trasplante renal de causa no infecciosa

Increase of acute-phase reactants after kidney transplantation of non-infectious cause

Sr. Director:

Aunque se ha observado un aumento de los reactantes de fase aguda en pacientes receptores de trasplante renal que han recibido tratamiento con OKT3, no hay mucha información sobre si otros fármacos inmunosupresores pueden producir alteraciones similares. El objetivo de este estudio es explorar si el tratamiento con timoglobulina podría inducir en estos pacientes un aumento de procalcitonina (PCT) de tipo no infeccioso.

Para responder a esta pregunta, se ha realizado un estudio observacional prospectivo incluyendo 33 pacientes consecutivos, receptores de trasplante renal de donante cadáver. En 14 de estos pacientes se añadió al protocolo de inmunosupresión timoglobulina, para tratar el rechazo agudo (4 pacientes), como profilaxis de este en pacientes hiperinmunizados (5 pacientes) o para reducir la dosis de inhibidores de la calcineurina en pacientes con alto riesgo de rechazo del injerto (5 pacientes). Se ha realizado una monitorización de los pacientes entre los días 7 y 30 tras el trasplante. Se han determinado los niveles cuantitativos de PCT y proteína C reactiva antes del tratamiento inmunosupresor y a las 12 h, 24 h, 72 h y 7 días de su inicio. Se ha observado que el tratamiento con timoglobulina aumenta considerablemente los niveles de PCT en estos pacientes (figs. 1 y 2). Es destacable que solo uno de estos pacientes tuvo una infección del tracto urinario por *Enterococcus* spp. y que en 2 pacientes se sospechó inicialmente un

cuadro de sepsis debido a la presencia de niveles de PCT > 100, que se descartó ya que ninguno de ellos mostró alteraciones hemodinámicas ni ningún otro signo o síntoma de infección activa. El resto de los pacientes tratados con timoglobulina presentó niveles elevados de PCT sin clínica infecciosa ni elevación de otros parámetros que pudieran indicar infección (leucocitosis, velocidad de sedimentación elevada, alteración de la coagulación, etc.). Por el contrario, los niveles de PCT fueron normales en los 19 pacientes restantes que no recibieron timoglobulina.

La PCT es uno de los biomarcadores más valiosos y evaluados en casos de sepsis de origen bacteriano o fúngico¹. Durante las infecciones, sus niveles plasmáticos pueden superar los valores determinados como normales en incluso más de 1.000 veces², de modo que, en los cuadros de sepsis, se ha establecido una correlación entre el valor de la PCT y la gravedad de esta³.

Los esquemas inmunosupresores de alta dosis (terapia antirrechazo, terapia de inducción) y, en particular, la administración de anticuerpos de células pan-T (timoglobulina) utilizados en pacientes trasplantados se asocian con un mayor riesgo de infecciones causadas por bacterias y hongos cuyo diagnóstico es, en muchas ocasiones, difícil⁴. La monitorización de la PCT en estos pacientes también ha demostrado ser de gran interés, pues, de forma similar a lo que se observa en la población general, se observa en ellos un aumento de la PCT en el caso de infecciones bacterianas o fúngicas, a pesar de

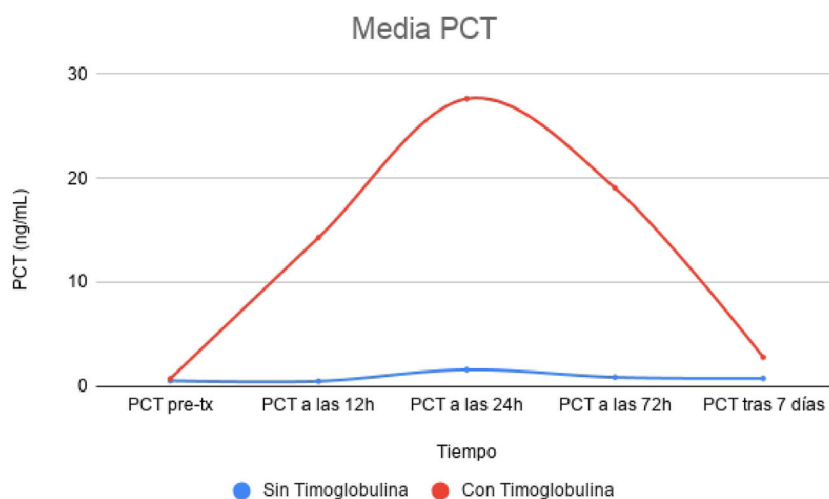


Figura 1 – Evolución temporal media de procalcitonina (PCT) comparativa entre los 2 grupos de pacientes: trasplantados renales que han recibido timoglobulina y trasplantados que no han recibido este tratamiento. tx: trasplante.

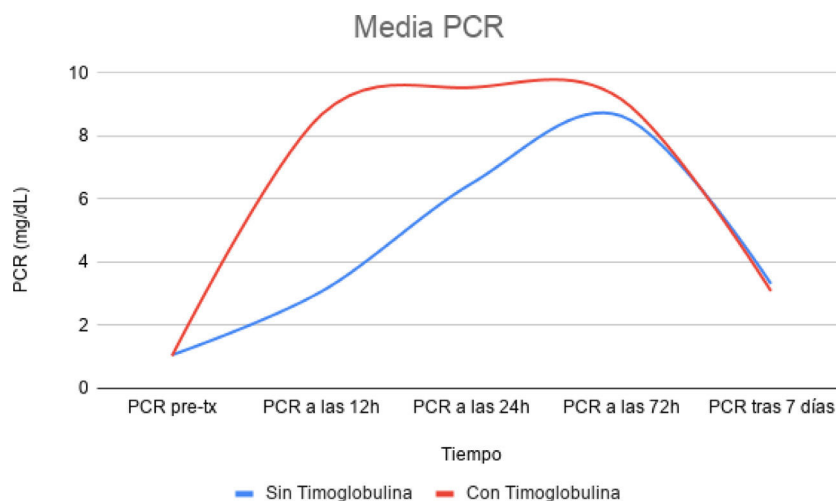


Figura 2 – Evolución temporal media de proteína C reactiva (PCR) comparativa entre los 2 grupos de pacientes: trasplantados renales que han recibido timoglobulina y trasplantados que no han recibido este tratamiento. tx: trasplante.

la terapia inmunosupresora que reciben, sin que la alteración de la función renal afecte a la tasa de eliminación natural de PCT⁵.

En nuestros pacientes, parece que el uso de timoglobulina produce un aumento de los niveles de PCT de forma temporal, con nivel máximo a las 24 h de la administración. Los niveles de PCT no parece que se correlacionen con la dosis de timoglobulina recibida por el paciente (incluso una dosis única de timoglobulina de 100 mg aumenta la PCT). Observamos que los niveles de proteína C reactiva también aumentan en paralelo a los niveles de PCT en estos pacientes, pasando desapercibidos en la mayoría de los casos y secundario a la intervención quirúrgica o al proceso inflamatorio de rechazo agudo. Sin embargo, los niveles de proteína C reactiva alcanzan >20 mg/dL en pacientes con un nivel más alto de PCT.

Esta elevación también se ha notificado en un paciente con diagnóstico de melanoma metastásico tratado con inhibidores de la RAF e inhibidores de las cinasas MEK1 y MEK2 (dabrafenib y trametinib)⁶. Otros autores han observado un aumento de PCT y fiebre en pacientes con cáncer de órgano sólido (en ausencia de infección), así como pacientes con cáncer de órgano sólido con PCT en el rango normal y cultivos positivos⁷⁻⁹. Si bien la elevación de la PCT es mayor y más específica en infecciones bacterianas y fúngicas, también se sintetiza sistémicamente en otras situaciones como cirugías, pancreatitis y traumatismos graves, posiblemente por translocación intestinal de lipopolisacáridos u otros productos bacterianos. Este mecanismo podría ser la causa de la elevación observada en pacientes tratados con inmunomoduladores¹⁰.

En conclusión, estos datos apoyan la evidencia de que unos niveles elevados de PCT en pacientes con trasplante de riñón tratados con timoglobulina pueden no ser un buen indicador de infección. Es de gran utilidad confirmarlo mediante la evaluación de otros signos o síntomas clínicos antes de iniciar cualquier tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM, Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2013;13:426-35.
2. Sabat R, Höflich C, Döcke WD, Oppert M, Fern K, Windrich B, et al. Massive elevation of procalcitonin plasma levels in the absence of infection in kidney transplant patients treated with pan-T-cell antibodies. *Intensive Care Med.* 2001;27:987-91.
3. Schroder J, Staubach KH, Zabel P, Stüber F, Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;1:33-8.
4. Nikolovski M, Kotsev I, Dimitrov S, Nikolova M, Panchev P. [The role of polyclonal anti-T-lymphocyte antibodies (ATG) in the kidney transplantation] *Bulgarian. Khirurgiia (Sofia).* 2004;60:42-5.
5. Meisner M, Schmidt J, Hüttner H, Tschalkowsky K. The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. *Intensive Care Med.* 2000;26:S212-6.
6. Clay TD, Bowyer SE. Dabrafenib and trametinib treatment-associated fevers in metastatic melanoma causing extreme elevation in procalcitonin in the absence of infection. *Anticancer Drugs.* 2018;29:802-5.
7. Diness LV, Maraldo MV, Mortensen CE, Mortensen CE, Mellemegaard A, Larsen FO, et al. Procalcitonin and C-reactive protein as markers of bacterial infection in patients with solid tumours. *Dan Med J.* 2014;61:A4984.
8. Vincenzi B, Fioroni I, Pantano F, Angeletti S, Dicuonzo G, Zoccoli A, et al. Procalcitonin as diagnostic marker of infection in solid tumors patients with fever. *Sci Rep.* 2016;6:28090.
9. Yaegashi H, Izumi K, Kitagawa Y, Kadono Y, Konaka H, Mizokami A, et al. Differential diagnosis between bacterial infection and neoplastic fever in patients with advanced urological cancer: The role of procalcitonin. *Int J Urol.* 2014;21:104-6.
10. Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, Lackner H, Schwinger W, Sovinz P, et al. Procalcitonin and C-reactive protein do not discriminate between febrile reaction to anti-T-lymphocyte antibodies and Gram-negative sepsis. *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:941-5.

Alicia López Abad^{a,*}, Santiago Llorente Viñas^b,
Pedro López Cubillana^a, Santiago Llorente Esteban^c,
Laura Aznar Martínez^a, Natalia Vidal Crespo^a,
Guillermo Antonio Gómez Gómez^a
y Juan Bernardo Cabezuelo Romero^b

^a Servicio de Urología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia, España

^c Graduado en Farmacia, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicialopezabad@gmail.com
(A. López Abad).

0211-6995/© 2022 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2022.01.008>

Eliminando el concepto de enfermedad renal crónica no filiada: a propósito de 2 casos de nefropatía túbulo-intersticial autosómica dominante con variante patogénica MUC-1

Eliminating the concept of unknown chronic kidney disease: 2 cases of autosomal dominant tubulointerstitial nephropathy with pathogenic variant MUC-1

Sr. Director:

El diagnóstico de certeza de algunas enfermedades renales solo es posible con un estudio genético. Es el caso de las nefropatías túbulo-intersticiales autosómicas dominantes (NTIAD), cuyo término fue establecido por las guías KDIGO en el año 2015¹.

Se manifiestan con una pérdida progresiva de función renal, con proteinuria negativa o anodina y generalmente con sedimento urinario normal. En la ecografía, los riñones son de tamaño normal o pequeño, con presencia inconstante de quistes corticomedulares. La biopsia renal es inespecífica, dado que solo muestra datos de fibrosis intersticial y atrofia tubular. Los genes causantes conocidos más frecuentes son 5: *UMOD*, *MUC-1*, *REN*, *HNF1B* y *SEC61A1*, con características clínicas diferenciales entre ellos (tabla 1)²⁻⁵. La penetrancia es cercana al 100% y puede existir variabilidad intra- e interfamiliar. Constituyen el tercer grupo de enfermedad renal monogénica, después de la poliquistosis renal autosómica dominante y la enfermedad del colágeno de tipo IV⁴.

Presentamos 2 casos diagnosticados en nuestro centro.

El primer caso es una paciente de 23 años, sin antecedentes médicos de interés, que fue remitida por deterioro de función renal con creatinina de 1,4 mg/dl, CKDEPI 53 ml/min/1,73 m², cociente de albúmina/creatinina en orina de 7,4 mg/g y sin alteraciones en el sedimento urinario. En la ecografía, los riñones eran de tamaño y morfología normales, aunque levemente hiperecogénicos, sin evidencia de quistes renales. No

Tabla 1 – Características de las diferentes NTIAD

Gen causante	Características
<i>REN</i>	Anemia de aparición precoz, desproporcionada para el grado de insuficiencia renal Hipertensión e hiperuricemia Presión arterial normal o baja
<i>HNF1B</i>	Hipomagnesemia, hiperuricemia, alteración de pruebas de función hepática Presencia de quistes renales corticales y bilaterales, hipoplasia renal, enfermedad glomeruloquistica, agenesia renal, hiperecogenicidad renal en periodo fetal y neonatal Diabetes de tipo MODY5, malformaciones genitales y atrofia pancreática
<i>MUC-1</i>	Sin características identificativas, aparte de la fibrosis túbulo-intersticial. Puede haber quistes córtico-medulares
<i>UMOD</i>	Disminución inapropiada de la fracción de excreción del ácido úrico Hiperuricemia precoz (antes de que aparezca la insuficiencia renal) Defecto en la capacidad de concentración de la orina Disminución de la excreción urinaria de uromodulina Puede haber quistes córtico-medulares
<i>SEC61A1</i>	Anemia congénita, leucocitopenia y neutropenia Retraso en el crecimiento Úvula bífida, formación de abscesos, labio leporino