

BIBLIOGRAFÍA

- Horslen S, Barr M, Christensen L, Ettenger R, Magee J. Pediatric transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transpl.* 2007;7:1339-58.
- Clatworthy MR, Friend PJ, Calne RY, Rebello PRU, Hale G, Waldmann H, et al. Alemtuzumab (CAMPATH-1H) for the treatment of acute rejection in kidney transplant recipients: Long-term follow-up. *Transplantation.* 2009;87:1092-5.
- Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab induction therapy in kidney transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplantation.* 2012;93:1179-88.
- Shapiro R, Basu A, Tan H, Gray E, Kahn A, Randhawa P, et al. Kidney transplantation under minimal immunosuppression after pretransplant lymphoid depletion with Thymoglobulin or Campath. *J Am Coll Surg.* 2005;200:505-15.
- Sung J, Barry JM, Jenkins R, Rozansky D, Iragorri S, Conlin M, et al. Alemtuzumab induction with tacrolimus monotherapy in 25 pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2013;17:718-25.
- Hanaway MJ, Woodle ES, Mulgaonkar S, Peddi VR, Kaufman DB, First MR, et al. Alemtuzumab induction in renal transplantation. *N Engl J Med.* 2011;364:1909-19.
- Shapiro R, Ellis D, Tan HP, Moritz ML, Basu A, Vats AN, et al. Alemtuzumab pre-conditioning with tacrolimus monotherapy in pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:2736-8.
- Supe-Markovina K, Melquist JJ, Connolly D, DiCarlo HN, Waltzer WC, Fine RN, et al. Alemtuzumab with corticosteroid minimization for pediatric deceased donor renal transplantation: A seven-yr experience. *Pediatr Transplant.* 2014;18:363-8.
- Tan HP, Donaldson J, Ellis D, Moritz ML, Basu A, Morgan C, et al. Pediatric living donor kidney transplantation under alemtuzumab pretreatment and tacrolimus monotherapy: 4-year experience. *Transplantation.* 2008;86:1725-31.
- Nieto-Ríos JF, Aristizabal-Alzate A, Ocampo-Kohn C, Vanegas-Ruiz J, Velez-Echeverri C, Serna-Higueta LM, et al. Baja incidencia de enfermedad linfoproliferativa post-trasplante renal con uso predominante de alemtuzumab. *Rev Nefrol Dial Transpl [online].* 2014;34:21-6.
- Kaabak MM, Babenko NN, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA, Zokoev AK. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2013;17:168-78.

Catalina Vélez-Echeverri^{a,b},
Gustavo Adolfo Guerrero-Tinoco^a,
Douglas Ramón Villafañe-Bermúdez^a,
John Fredy Nieto-Ríos^{a,b,*}, Lina María Serna-Higueta^{a,b},
Angélica Serna-Campuzano^c y Juan José Vanegas-Ruiz^{a,b}

^a Universidad de Antioquia, Medellín, Antioquia, Colombia

^b Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia

^c Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia, Colombia

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: johnfredynieto@gmail.com
(J.F. Nieto-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.2016.06.009>

Neumonitis intersticial subaguda por *Mycobacterium bovis* tras instilaciones vesicales de bacilo de Calmette-Guérin en un trasplante renal

Subacute interstitial pneumonitis due to *Mycobacterium bovis* after intravesical bacillus Calmette-Guérin instillation in a renal transplant patient

Sr. Director:

El carcinoma urotelial vesical tiene una incidencia estimada del 1,4-2,2% en pacientes trasplantados renales (TR)¹. Sin embargo, el curso clínico puede ser más agresivo que en la población general, con mayores tasas de progresión y recidiva².

La administración intravesical del bacilo de Calmette-Guérin (BCG), una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis* (*M. bovis*), es una de las principales terapias adyuvantes para el

manejo del cáncer de vejiga no invasivo. La instilación de BCG produce una reacción inmunitaria local masiva con actividad antitumoral³. Sin embargo, se han descrito complicaciones infecciosas tanto locales como sistémicas en relación con este tratamiento, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. La infección diseminada como consecuencia de su absorción sistémica puede aparecer en el 0,4% de los casos y se suele manifestar con fiebre, pérdida de peso, sudoración nocturna, o disnea y fallo multiorgánico en casos graves^{4,5}. La afectación pulmonar intersticial es una complicación poco frecuente.

Describimos por primera vez un caso de neumonitis intersticial por *M. bovis* tras instilaciones vesicales de BCG en una paciente TR.

Se trata de una mujer de 81 años con antecedentes de enfermedad renal crónica secundaria a poliquistosis renal, con TR hace 11 años con injerto normofuncionante, en tratamiento de mantenimiento con tacrolimus y everolimus. A los 10 años del trasplante es diagnosticada de un carcinoma urotelial vesical sin invasión muscular y, tras resección transuretral del tumor, se inicia tratamiento con BCG intravesical.

A los 30 días de la primera instilación desarrolla un cuadro de astenia, pérdida de peso, sudoración y fiebre de predominio nocturno, junto con tos sin expectoración, que se prolonga durante 2 meses. La paciente recibe 2 ciclos de antibioterapia empírica con amoxicilina-clavulánico y levofloxacino, sin mejoría, por lo que vuelve a urgencias.

A su ingreso, presentaba una temperatura de 38 °C y una saturación de oxígeno del 98%, sin otros hallazgos reseñables. Los resultados de laboratorio y serologías víricas revelaron únicamente anemia de trastornos crónicos y proteína C reactiva elevada. Se inició antibioterapia de amplio espectro con meropenem; persistieron los picos febriles y la sintomatología en los días siguientes.

Todos los estudios microbiológicos bacterianos y víricos fueron negativos. Se realizó una tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis donde se objetivó un patrón pulmonar de afectación bilateral difusa y nódulos mal definidos con distribución centrolobulillar, sugestivo de infección por microorganismos atípicos o micobacterias. El estudio se completó con una broncoscopia para toma de muestras microbiológicas, aunque la microscopia directa no mostró bacilos ácido-alcohol resistentes y los cultivos de micobacterias obtenidos del lavado bronco-alveolar fueron negativos a las 8 semanas. El estudio mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa para secuencias de *Mycobacterium tuberculosis complex* en el lavado bronco-alveolar también fue negativo. No se realizó biopsia transbronquial porque se consideró un procedimiento de alto riesgo en la paciente.

Con la sospecha diagnóstica de infección sistémica y pulmonar por *M. bovis* se pautó tratamiento con isoniazida, rifampicina y etambutol durante 6 meses. Fueron desapareciendo progresivamente la fiebre y la sintomatología asociada, y descendieron los reactantes de fase aguda. Una TAC de control posterior mostró la resolución de las alteraciones descritas.

Este caso clínico pone de manifiesto el riesgo de desarrollo de complicaciones sistémicas en pacientes TR tratados con instilaciones vesicales de BCG.

La fisiopatogenia de las manifestaciones pulmonares después del tratamiento intravesical con BCG es aún motivo de controversia. Algunos autores consideran que se trata de una reacción de hipersensibilidad, basándose en el hallazgo histológico de granulomas sin aislamiento microbiológico y en la respuesta favorable a la corticoterapia⁶. Sin embargo, otros autores han reportado el aislamiento micobacteriano en diferentes tejidos⁷, lo que demostraría una diseminación hematogena del bacilo. Así, se ha señalado que la baja sensibilidad de los estudios microbiológicos sería debida al rápido control de la replicación bacilar por el sistema inmune del huésped y la virulencia atenuada de BCG, que, sin embargo,

no evitaría la formación de lesiones granulomatosas⁸. Por esta razón, el diagnóstico es de exclusión ante una presentación clínica compatible y una respuesta precoz al tratamiento tuberculostático.

Algunos autores defienden que la instilación intravesical de BCG es segura en pacientes inmunodeprimidos, aunque no existen estudios concluyentes en pacientes TR^{1,4,9}. En este sentido, se ha ensayado la administración profiláctica concomitante de isoniazida aislada o en combinación con rifampicina, con resultados favorables en algunos casos, aunque no exento de efectos adversos¹. Por otro lado, otros autores argumentan que debería estar contraindicado por un mayor riesgo de diseminación sistémica junto con una menor respuesta inmunitaria local¹⁰.

En conclusión, las instilaciones vesicales de BCG en TR pueden producir infección micobacteriana diseminada, con curso clínico poco sintomático de larga evolución, por lo que es necesario un alto índice de sospecha para iniciar el tratamiento de forma precoz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con la publicación de este artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Palou J, Angerri O, Segarra J, Caparrós J, Guirado L, Diaz JM, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guèrin for the treatment of superficial bladder cancer in renal transplant patients. *Transplantation*. 2003;76(10):1514-6.
2. Ardelt PU, Rieken M, Ebbing J, Bonkat G, Vlajnic T, Bubendorf L, et al. Urothelial cancer in renal transplant recipients: Incidence, risk factors and oncological outcome. *Urology*. 2016;88:101-10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.urology.2015.10.031>. Epub 2015 Dec 8.
3. Böhle A, Brandau S. Immune mechanisms in bacillus Calmette-Guèrin immunotherapy for superficial bladder cancer. *J Urol*. 2003;170(3):964.
4. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guèrin immunotherapy in superficial bladder cancer. *Clin Infect Dis*. 2000;31 Suppl 3:S86.
5. Choi CH, Lee SO, Smith G. Subclinical miliary *Mycobacterium bovis* following BCG immunotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder. *BMJ Case Rep*. 2014, 2014.
6. Pérez-Jacoiste Asín MA, Fernández-Ruiz M, López-Medrano F, Lumbreras C, Tejido A, San Juan R, et al. Bacillus Calmette-Guèrin (BCG) infection following intravesical BCG administration as adjunctive therapy for bladder cancer: Incidence, risk factors, and outcome in a single-institution series and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(17):236-54.
7. Eichel L, Erturk E, Disant' Agnese A. Drug resistant *Mycobacterium bovis* cystitis following intravesical bacillus Calmette-Guèrin treatment. *J Urol*. 1999;162:2096.
8. Colmenero JD, Sanjuan-Jimenez R, Ramos B, Morata P. Miliary pulmonary tuberculosis following intravesical BCG therapy: Case report and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;74:70-2.
9. Yossepowitch O, Eggener SE, Bochner BH, Donat SM, Herr HW, Dalbagny G. Safety and efficacy of intravesical bacillus Calmette-Guèrin. Instillations in steroid treated and immunocompromised patients. *J Urol*. 2006;176(2):482-5.

10. Babjuk M, Oosterlinck W, Sylvester R, Kaasinen E, Böhle A, Palou-Redorta J, et al. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder, the 2011 update. *Eur Urol.* 2011;59:997-1008.

Fernando Caravaca-Fontán^{a,*}, Marta Cano Megías^b, Matilde Sánchez-Conde^c, Sandra Elías Triviño^a, Ana Fernández-Rodríguez^a y Fernando Liaño^a

^a Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^b Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares (Madrid), España

^c Unidad de Enfermedades Infecciosas/VIH, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fcavacaf@gmail.com (F. Caravaca-Fontán).

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.2016.06.001>

Precaución con el uso de los nuevos antivirales de acción directa para el tratamiento del virus de la hepatitis C en pacientes con enfermedad renal asociada

Caution with the use of the new direct acting antivirals in the hepatitis C virus related renal disease

Sr. Director:

El virus de la hepatitis C (VHC) y la enfermedad renal crónica (ERC) a menudo están vinculados, lo que provoca un aumento significativo de la morbimortalidad en estos pacientes. Los nuevos antivirales de acción directa (AAD) frente al VHC logran una respuesta eficaz en un corto periodo de tiempo¹. Sin embargo, en pacientes con ERC relacionada con el VHC su uso es bastante escaso.

Presentamos una serie de 5 pacientes con ERC y VHC tratados con AAD (tabla 1). Todos los pacientes eran varones, con edades comprendidas entre los 52 y los 57 años, con ERC y diferentes grados de proteinuria y microhematuria. Se realizó biopsia renal solo en un paciente, que fue diagnóstica de glomerulonefritis membranoproliferativa secundaria a vasculitis crioglobulinémica. En el resto de los pacientes se desestimó la realización de biopsia renal porque presentaban elevado riesgo de sangrado (trombocitopenia o tratamiento antiagregante).

Cuatro pacientes comenzaron tratamiento con sofosbuvir (SOF) y daclatasvir (DAC), mientras que el quinto recibió tratamiento con DAC y simeprevir (SIM). En todos los pacientes se consiguió negativización de la carga viral del VHC en un corto periodo de tiempo (14-30 días), pero se produjo una disminución de la función renal, así como un drástico aumento de la proteinuria en los pacientes tratados con el esquema SOF + DAC. El único paciente que había sido biopsiado recibió tratamiento con esteroides y rituximab (375 mg/m², 4 dosis) 4 semanas después de comenzar el tratamiento antiviral, con lo que consiguió la recuperación de la función renal y disminución de la proteinuria. El paciente que recibió tratamiento con el esquema DAC + SIM finalmente

falleció como consecuencia de una hemorragia digestiva 3 meses después de finalizar el tratamiento. Tres pacientes precisaron ingreso hospitalario durante la terapia antiviral: un paciente por episodio de celulitis grave, otro paciente presentó 2 episodios de insuficiencia cardiaca y el último paciente precisó varios ingresos y finalmente precisó inicio de terapia renal sustitutiva mediante hemodiálisis crónica.

En nuestra serie de casos, la presencia de ERC relacionada con la infección por VHC se confirmó mediante biopsia renal en un solo paciente, y con alta sospecha clínica en los otros 4. El tratamiento del VHC es el pilar fundamental, no solo para la infección en sí, sino también para la ERC asociada. En nuestra experiencia, las nuevas terapias con AAD logran una rápida disminución de la carga viral pero, al menos en estos pacientes, se observa un aumento importante de la proteinuria y microhematuria, con un notable empeoramiento de la función renal en 4 de ellos, uno de los cuales finalmente requirió inicio de hemodiálisis.

Existen 2 explicaciones posibles para este fenómeno: la primera sería una nefritis intersticial aguda emergente, pero el rápido incremento de la proteinuria y microhematuria harían poco probable esta posibilidad. La segunda, y quizás la más probable, sería la exacerbación de la ERC asociada al VHC, por las razones ya expuestas. Lamentablemente no pudimos disponer de biopsia renal confirmatoria en todos los casos. Esta situación podría ser debida a una amplificación de los procesos inmunológicos implicados, tal y como indica la evolución favorable del único paciente con ERC asociada al VHC confirmado mediante biopsia, que fue tratado con rituximab según establecen las recomendaciones clínicas actuales². La falta de confirmación histológica en el resto de los pacientes contraindicó el uso de rituximab en estos casos.