



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

**MASTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS
Y SALUD INTERNACIONAL**

CURSO: 2014-2015

**ESTUDIO DE LA INFECCIÓN POR *MYCOBACTERIUM*
TUBERCULOSIS EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS DE
ÓRGANO SÓLIDO EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO Y
POLITÉCNICO LA FE (VALENCIA)**

Autora: M^a Carmen López González

Tutores-directores: Dr. Marino Blanes Juliá

Dr. Miguel Salavert Lletí

Sant Joan d'Alacant, 17 de septiembre de 2015.

Resumen:

La tuberculosis (TB) es una infección oportunista grave que puede afectar a los pacientes trasplantados de órgano sólido (TOS). La incidencia de TB es 20 a 74 veces mayor en éstos enfermos respecto a la población general, con una mortalidad alrededor del 30%.

El modo de aparición más frecuente de la TB como enfermedad activa después de un trasplante suele ser debido a la reactivación de una infección tuberculosa latente (ITL) en pacientes con exposición previa. Aproximadamente, en dos tercios de los casos ocurre durante el primer año tras el trasplante.

La forma clínica de presentación es frecuentemente atípica, con afectación de órganos o sistemas insospechados y difíciles de diagnosticar. No es común que haya coinfección con otros microorganismos patógenos, ya sean estos oportunistas o no, aunque podrían ocurrir. El tratamiento específico requiere un control estricto de las interacciones farmacológicas del tratamiento tuberculostático con la terapia inmunosupresora.

Se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, de tipo descriptivo de los casos de TB en TOS del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) en un amplio periodo de tiempo (1979-2014). Los objetivos principales fueron determinar la incidencia de TB en pacientes trasplantados, así como conocer los hallazgos clínicos, radiológicos y microbiológicos de la misma en estos pacientes. Igualmente, se pretende conocer la respuesta al tratamiento tuberculostático, los potenciales efectos adversos y las interacciones entre este grupo de fármacos con la terapia inmunosupresora frente al rechazo del órgano trasplantado.

Así, en este trabajo se describen las características de la enfermedad tuberculosa, su tratamiento (eficacia, toxicidad e interacción farmacológica), evolución y pronóstico en una serie de 31 pacientes con TOS.

Palabras clave: *Mycobacterium tuberculosis*, infección tuberculosa latente, enfermedad tuberculosa activa, tratamiento anti-tuberculoso, inmunosupresores, trasplante de órgano sólido.

Summary

Tuberculosis (TB) is a severe opportunistic infection that can affect solid organ transplant (SOT) recipients. TB incidence in this particular subgroup is reported to be 20 to 74 times greater, when compared to the general population, and presents with a mortality rate of approximately 30%.

The most common form of acquiring active TB disease after SOT is by reactivation of latent TB infection in previously exposed patients. In about 2/3 of cases, this occurs within the first year after transplant surgery. Clinical presentation is often atypical, affecting uncommon localizations, making it harder to diagnose. Although it's unusual for there to be coinfection with other pathogens (opportunistic or other), they can occur. Treatment of active TB requires knowledge of possible interactions between the available tuberculostatic and immunosuppressive therapies.

An observational, retrospective, descriptive study was conducted, evaluating the cases of TB infection in SOT patients at the Hospital Univesitari i Politècnic La Fe (Valencia, Spain) over an extended period of time (1979-2014). The primary study objectives were to determine the incidence of TB infection, as well as to describe the clinical, radiological and microbiological findings in these patients. We also analyzed tuberculostatic treatment response, its interactions with immunosuppressive agents and its relation to transplant rejection.

Thus, in a series of 31 SOT patients, we describe the characteristics of TB disease, treatment (efficacy, toxicity and pharmacological interactions), case development and prognosis.

Keywords: Mycobacterium tuberculosis, latent tuberculosis infection, active TB disease, anti-tuberculosis treatment, immunosuppressive, solid organ transplant.

ÍNDICE

	Páginas
Introducción.....	5-11
Hipótesis y objetivos.....	11-12
Material y métodos.....	12-13
Resultados.....	13-21
Discusión.....	21-25
Conclusiones.....	25
<i>Anexos</i>	26-31
Bibliografía.....	32-36



INTRODUCCIÓN:

Generalidades y concepto

Mycobacterium tuberculosis (MT) es una bacteria que pertenece a la familia *Mycobacteriaceae*. Junto con *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium microti* constituyen el complejo de bacterias causantes de la tuberculosis (TB). (1;2)

Son bacilos grampositivos, ácido-alcohol resistentes, con tamaño entre 0.2-0.7 x 1-10 micras (μm), ligeramente curvados, aerobios estrictos, inmóviles, no formadores de esporas ni de cápsulas y de crecimiento lento. *M. tuberculosis* es el agente causal más frecuente de la tuberculosis en seres humanos.

El ser humano constituye así un reservorio natural para MT. La infección se transmite entre personas por la inhalación de pequeñas gotas de aire, las cuales se depositan en los pulmones y pueden seguir diferentes vías:

- Aclaramiento inmediato del microorganismo
- Enfermedad primaria: activación inmediata de la enfermedad
- Infección tuberculosa latente (ITL)
- Reactivación de la enfermedad tuberculosa: después de una infección activa seguida de un período de tiempo variable de infección latente

En los individuos sanos e inmunocompetentes con ITL, la reactivación de la enfermedad tuberculosa ocurre en un 5 a 10% de los casos. El riesgo de reactivación es marcadamente superior en pacientes con inmunocompromiso, ya sean enfermos trasplantados, o con infección por el VIH o con otras enfermedades médicas tratadas con inmunosupresores, especialmente con corticoides. (2;5)

Epidemiología:

Se estima que más de dos mil millones de personas están infectadas por MT en el mundo. La incidencia global de TB alcanzó su punto máximo en 2003 y desde entonces está descendiendo poco a poco. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2013, 9 millones de personas enfermaron y 1,5 millones murieron por TB. (2;3;4)

La incidencia de TB en TOS varía según la localización geográfica, pero se ha demostrado que la incidencia es significativamente superior en los TOS que en la población general. (10;11;12)

La epidemiología de la TB varía, así pues, alrededor del mundo. Las tasas más altas (100 casos/100.000 habitantes) se observan en África sub-Sahariana, India, las islas del Sudeste asiático y Micronesia. Las tasas intermedias (26 casos/100.000 habitantes) se encuentran en China, América central y del sur, Europa del este y África septentrional. Las tasas más bajas (menos de 25 casos/ 100.000 habitantes) se describen en Estados Unidos, Europa occidental, Canadá, Japón y Australia. (4)

La prevalencia de TB como enfermedad activa en pacientes trasplantados de países desarrollados oscila entre 1,2 al 6,4%, pero en regiones endémicas puede llegar a ser del 10 al 15%. (5;6;7;8;9) La prevalencia estimada desde los centros de trasplantes de América del Norte y Europa Occidental es baja (<1%) debido al bajo riesgo de adquirir la infección en países desarrollados. En el Este de Europa, África y Asia, la prevalencia de TB que afecta a TOS es del 2 al 10% y en la India de un 15%. (9) En España hay una alta incidencia de TB (18,9 casos por 100.000 habitantes al año), alta prevalencia de TB latente (>25%). (10)

Alrededor de dos tercios de los casos de TB en TOS ocurre durante el primer año tras el trasplante. (6;9;10) Los pacientes cuya prueba de la tuberculina (PT) es positiva o que tienen hallazgos radiológicos de TB antigua antes del trasplante, suelen desarrollar más prematuramente TB post-trasplante que aquellos que no los tienen. (6;7;9;13)

En la mayoría de los casos, la enfermedad tuberculosa es debida a reactivación de una ITL en el receptor, pero también puede ser debida a la transmisión desde el donante de órganos a través de infección del injerto (<5% de los casos), o bien por infección *de novo* (primoinfección) después del trasplante. (5;6;7;13;14)

Factores de riesgo:

Los factores de riesgo de tuberculosis (TB) post-trasplante que se han descrito en la literatura médica son los siguientes: (10;11;13)

1. Tratamiento inmunosupresor, destacando especialmente:
 - a) OKT3 o anticuerpos anti-linfocitos T
 - b) Intensificación de la inmunosupresión relacionada con el rechazo del injerto
 - c) Ciclosporina A (frente a azatioprina con prednisona)
 - d) Micofenolato de mofetilo y tacrolimus (frente a azatioprina con ciclosporina y prednisona)

- e) Uso de globulina anti-timocítica o de alemtuzumab en la prevención o tratamiento del rechazo del injerto
2. Historia de exposición previa a MT
- a) Prueba de la tuberculina positiva (intradermorreacción de mantoux) o técnica de IGRA (ensayo de liberación de interferón-gamma) positiva (como Quantiferon TB Gold™)
 - b) Pruebas radiológicas con lesiones de una TB antigua no tratada
3. Determinadas condiciones clínicas:
- a) Insuficiencia renal crónica con hemodiálisis
 - b) Diabetes mellitus
 - c) Virus de la hepatitis C (VHC)
 - d) Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
 - e) Hepatopatía crónica / Cirrosis
 - f) Tabaco
 - g) Desnutrición
 - h) Otras infecciones coexistentes, muchas de ellas granulomatosas u oportunistas: micosis profundas e infecciones fúngicas invasivas, citomegalovirus (CMV) y otros virus de la familia herpes, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o *Nocardia*.

Patogenicidad:

En los TOS las tres vías principales de desarrollo de enfermedad activa por MT son: la reactivación de ITL existente en el periodo pre-trasplante, la primoinfección en la fase post-trasplante o la adquirida por transmisión a través del órgano del donante. La mayoría de los casos ocurren por reactivación de una ITL al iniciar el tratamiento inmunosupresor, especialmente si no se han realizado apropiadamente las técnicas de detección de infecciones latentes mediante pruebas de cribado al uso (PT o IGRA) para *M. tuberculosis*, seguidas de la correspondiente quimioprofilaxis o tratamiento de la ITL. También han sido descritos caso de TB en el post-trasplante como consecuencia de transmisión en el seno de infección nosocomial en algún programa o centro de trasplante. (7;14;15;16;17)

Presentación clínica:

Las manifestaciones clínicas de la TB en pacientes trasplantados suele ser diferente a la de los pacientes inmunocompetentes. La principal diferencia es que alrededor de un tercio o la mitad de los casos de TB en TOS son formas extrapulmonares o diseminadas comparando con los pacientes no inmunodeprimidos en que suele ser solo de un 15%. Además, suele presentarse de forma atípica (ejemplo: fiebre prolongada sin foco, abscesos, pericarditis, peritonitis, ileitis, meningitis, tenosinovitis, etc).

En cuanto a los hallazgos radiológicos, sólo una minoría de pacientes trasplantados presenta una imagen clásica de cavitación. Podemos encontrar diferentes patrones radiológicos, entre los que se incluyen: miliar, nodular, derrame pleural, infiltrado intersticial, cavitación. (5;6;7;10;18;19;20;21;22)

Diagnóstico:

Debido a la frecuente presentación atípica, oligo o paucisintomática de la TB en el TOS, el diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. Otro de los factores que dificulta el diagnóstico es la asociación con otras infecciones, algunas de carácter oportunista, como citomegalovirus, nocardiosis, listeriosis, criptococosis, y hasta la propia neumonía adquirida en la comunidad, que pueden modificar la sintomatología. (7;26)

Después de un trasplante, la PPD PT tiene poca eficacia diagnóstica, dado que además su función es en el cribado de la ITL, y suele ser necesaria la práctica de procedimientos invasivos instrumentales o quirúrgicos para llegar al diagnóstico, como fibrobroncoscopia, mediastinoscopia, laparoscopia y la realización de punciones aspirativas y/o biopsias. (5;7;27;28;29;30;31;32;33)

El diagnóstico definitivo de TB es dado por el aislamiento microbiológico e identificación de *M. tuberculosis* en las muestras obtenidas del paciente, pero que según tipo de medios de cultivo de micobacterias, grado de inóculo de las mismas en la muestra y otros factores, puede demorarse hasta 4-6 semanas.

Una de las pruebas que reduce el tiempo de diagnóstico consiste en la amplificación de material genético de *M. tuberculosis*, que puede detectar genomas de micobacterias en las muestras clínicas del paciente en pocas horas. Otra aplicación de las técnicas de biología molecular para el diagnóstico y tratamiento de la TB es la habilidad de detectar más precozmente que en los métodos convencionales *M. tuberculosis* con resistencias o incluso multirresistencias a los fármacos de primera línea. (5;7;9;11;34;35)

En la actualidad algunos autores encuentran útil para el diagnóstico por imagen de formas especiales de TB la tomografía por emisión de positrones (PET), una técnica de medicina nuclear que suele usarse en el área del diagnóstico de neoplasias y procesos inflamatorios. Aunque esta técnica no es específica para TB, puede ser útil, por ejemplo, para guiar la práctica de una biopsia cuando las imágenes de las pruebas convencionales (TC, RM, ecografía) no son suficientes o precisas. (7;36)

Tratamiento:

El tratamiento de la TB activa en pacientes trasplantados debe ser similar al de los inmunocompetentes, basado generalmente en la combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y un cuarto fármaco (etambutol o estreptomina) dependiendo de los patrones de resistencia local. (5,7;9;11;37;38) Dado el estado de inmunosupresión de los pacientes trasplantados, se recomienda prescribir esquemas de tratamiento de larga duración (> 9-12 meses), especialmente en los casos en los que exista lesión cavitada en el pulmón, en TB diseminada, casos de TB extrapulmonar o en los que el cultivo sea positivo persistentemente después de dos meses de tratamiento. (5,7;9;11;37;38;39)

Los datos recogidos sobre la seguridad y eficacia del tratamiento de TB en TOS son aportados por estudios retrospectivos y series de casos. Por el momento, no disponemos de ensayos clínicos controlados sobre el tratamiento y duración óptimos.

Paradójicamente, en ocasiones al poco de iniciar el tratamiento tuberculostático en los TOS con TB puede haber un empeoramiento clínico con reaparición de signos y síntomas de enfermedad tuberculosa, debido sobre todo a la disminución en los niveles de inmunosupresores y recuperación parcial de la inmunidad dando lugar a un síndrome de reconstitución inmune (SRI). (7;40;41)

Otro problema del tratamiento tuberculostático en los TOS es la toxicidad. Algunos de los fármacos de primera línea se eliminan por vía renal (estreptomina y etambutol), por lo que debemos ajustar la dosis en los trasplantados renales o en aquellos con insuficiencia renal. (5;7;9;40)

Por otra parte, la isoniazida, rifampicina y pirazinamida pueden causar hepatotoxicidad, especialmente en los trasplantados hepáticos. En los casos descritos en la literatura, en más del 35% de pacientes trasplantados hepáticos se les debe modificar el tratamiento tuberculostático debido a problemas de toxicidad. En estos casos las fluoroquinolonas (como levofloxacino y moxifloxacino) son bien toleradas y una buena alternativa terapéutica. (7;40;43)

En los pacientes trasplantados debemos tener también en cuenta las potenciales interacciones farmacológicas, especialmente entre rifampicina y los fármacos inmunosupresores, ya que aquella es un potente inductor de la isoenzima CYP3A4 que metaboliza tacrolimus, ciclosporina, sirolimus y everolimus, por lo que es en el caso de iniciar tratamiento con rifampicina se debe realizar una estrecha monitorización de los niveles de estos fármacos inmunosupresores. Se han descrito casos de rechazo de trasplante en pacientes trasplantados en tratamiento con rifampicina.

(43;44;45;46;47;48;49) Estas interacciones farmacológicas en el tratamiento de la TB aún se hacen ocasionalmente más complejas en pacientes con TOS, especialmente hepático, que se encuentran infectados por el VIH y reciben tratamiento antirretroviral.

Pronóstico:

La tasa de mortalidad de TB en TOS oscila en torno al 30% tanto en niños como en adultos y también el tratamiento de la misma suele estar asociado a una elevada tasa de morbilidad por las interacciones de los tuberculostáticos con los inmunosupresores, pudiendo incluso derivar a un rechazo del injerto. La mortalidad por TB es mayor en los pacientes en tratamiento con corticoides, los que sufren un rechazo del injerto, los que llevan tratamiento con anticuerpos anti-linfocitos y en aquellos que presentan otra infección oportunista concomitante. (5;7;9)

Profilaxis:

En el paciente receptor de TOS la TB se desarrolla generalmente a partir de un foco de infección latente en el propio receptor por lo que la profilaxis (o tratamiento de la ITL), idealmente debe iniciarse antes del momento del trasplante. Por ello, todos los candidatos a trasplante deben realizarse pruebas de cribado de ITL. Como ya se avanzó, disponemos de dos pruebas de cribado: la PT o prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD) y el ensayo de liberación de interferón gamma (IGRA). Ambos tienen una menor sensibilidad en enfermos inmunodeprimidos que en inmunocompetentes puesto que ninguno de los dos detecta directamente la micobacteria, sino que dependen de la respuesta inmune celular del huésped frente al patógeno, la cual de por sí ya se encuentra alterada por el tratamiento inmunosupresor. (5;7;11)

Deben recibir tratamiento de ITL todos los pacientes en lista de espera de trasplante o ya trasplantados que tengan una o más de las siguientes condiciones:

1. Prueba cutánea de tuberculina (inicial o tras un “efecto *booster*”) ≥ 5 mm o técnica de IGRA positiva
2. Antecedentes de TB previa tratada incorrectamente o de forma incompleta
3. Antecedentes de contacto con un paciente con TB activa
4. Receptor de un órgano cuyo donante tenga historia o datos indicativos de TB no tratada

Antes de iniciar el tratamiento de la ITL se recomienda realizar los estudios necesarios para descartar TB activa (cultivos y PCR para estudio de micobacterias en sangre, esputos y orinas, y más excepcionalmente de punción de linfadenopatías, biopsia hepática o de médula ósea). Los pacientes con una TB bien tratada de forma completa y correcta en el pasado no precisan recibir profilaxis. (11)

De estar indicada, el fármaco de elección para la quimioprofilaxis es tradicionalmente la isoniacida (INH) en dosis de 300 mg/día suplementada con vitamina B6 (piridoxina) durante 9 meses, aunque existen otras pautas alternativas con dos fármacos pro con mayor riesgo de hepatotoxicidad y de interacciones farmacológicas. (50;51;52;53;54;55)

Justificación del estudio:

Así, dado el interés y la necesidad en el mejor conocimiento de la epidemiología, presentación clínico-radiológica, el tratamiento, pronóstico y la potencial morbi-mortalidad de la TB en los pacientes con TOS, se justifica la elección del tema.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

Al tratarse de un estudio descriptivo fundamentado en el análisis de una casuística propia, el presente trabajo no está basado en hipótesis alguna predeterminada.

Objetivo principal:

Conocer las diferentes formas de presentación y evolución de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* en los pacientes con TOS en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Objetivos secundarios:

- Determinar la prevalencia de TB en los pacientes trasplantados en nuestro centro
- Evaluar la presencia de interacciones entre fármacos tuberculostáticos e inmunosupresores
- Conocer las posibles toxicidades farmacológicas del tratamiento tuberculostático en los pacientes trasplantados
- Estimar la eficacia de los diferentes métodos diagnósticos de laboratorio disponibles para el diagnóstico de TB en los pacientes trasplantados

MATERIAL y MÉTODOS

Diseño y ámbito del estudio

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, de tipo descriptivo. Se estudian todos los casos de enfermedad tuberculosa activa en pacientes con TOS que han sido diagnosticados y tratados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

Sujetos del estudio

Se han incluido todos los pacientes sometidos a TOS, que presentaron TB activa después del trasplante desde enero de 1979 a enero de 2015.

Se han considerado casos definitivos de TB activa aquellos con cultivo positivo, como TB activa probable en los que presentaban hallazgos histológicos sugestivos (granulomas) o tinción Ziehl-Neelsen positiva para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) con cultivo negativo, y formas de TB diseminada aquellas con afectación de más de dos órganos.

Los criterios de inclusión comprenden:

- Pacientes con TOS con enfermedad activa por *M. tuberculosis* mayores de 14 años.

Los criterios de exclusión engloban:

- Edad menor de 14 años
- Pacientes con enfermedad activa por *M. tuberculosis* sin estar sometidos a TOS
- Pacientes con enfermedad activa por *M. tuberculosis* previa al trasplante y tratada que no han presentado reactivación tras el trasplante

VARIABLES ESTUDIADAS (ver anexo 1)

Referidas a aspectos epidemiológicos, clínicos, radiológicos, microbiológicos, de tratamiento y evolución de la TB en TOS.

RECOGIDA DE DATOS

La obtención de los datos se ha realizado con el apoyo de un cuaderno de recogida de datos (evaluada y consensuada con los tutores y asesores) por parte del propio investigador (*Anexo 1*).

La población candidata a estudio se ha obtenido a través de las bases de datos informatizadas del Servicio de Documentación clínica y del Servicio de Microbiología del Hospital Universitari i Politècnic La Fe. La información de cada episodio de TB se ha obtenido a través de la revisión de cada historia clínica en papel o informatizada mediante los programas ORION, Mizar 3.0 y PRISMA para los tratamientos y otros soportes terapéuticos o medidas coadyuvantes administrados durante la hospitalización.

ANÁLISIS DE DATOS

Para el análisis estadístico de los datos se ha utilizado el programa SPSS 21 para MAC. La comprobación para el supuesto de normalidad de las variables cuantitativas se ha realizado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov con la corrección de Lilliefors y el test de Saphiro-Wilks (con tamaño muestral inferior a 30). Las variables cuantitativas se han descrito mediante las medias y la desviación estándar si la distribución es normal y la mediana y el rango intercuartil si la distribución no es normal. Las variables cualitativas se han expresado mediante frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

En el periodo del estudio, de enero de 1979 a enero de 2015 han sido trasplantados 5813 pacientes en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe distribuidos de la siguiente manera: riñón 2289, hígado 2158, corazón 746, pulmón 535, riñón-páncreas 79, 1 tejidos compuestos y uno 5páncreas.

De todos ellos, únicamente 31 pacientes (0,53%) han desarrollado TB post-trasplante. De ellos, 20 (64,5%) son hombres y 11 (35,5%) mujeres. La edad media de los pacientes es de 40,95 años (DS 16,80) años.

Tabla 1: Tipo de trasplante

Tipo de trasplante	n	%
Riñón	9	0,39
Riñón-páncreas	1	1,27
Pulmón	9	1,58
Corazón	2	0,27
Hígado	10	0,46

Antecedentes y cribado de TB previo al trasplante

De los 31 pacientes, había constancia de antecedente de tuberculosis en el 3,2% (n=1). El 12,9% (n=4) de nuestra muestra tenían una prueba de Mantoux positiva. El Quantiferon TB Gold™ se realizó al 6,5% (n=2) de los pacientes y fueron negativos (la mayor parte de los pacientes fueron trasplantados previamente a que estuviera disponible esta técnica de IGRA en nuestro centro). La radiografía de tórax era normal en el 71% pacientes y con hallazgos patológicos en 29% (n=2). Sólo el 3,2% (n=1) recibió profilaxis con isoniacida pero se suspendió a los dos meses de iniciarla por hepatitis tóxica.

Estudio de los factores de riesgo de TB en los pacientes trasplantados

Los factores de riesgo de TB en pacientes con TOS descritos hasta la actualidad son los siguientes: Diabetes mellitus, insuficiencia renal, tratamiento con corticoides, insuficiencia renal, VHC, VIH, hepatopatía crónica, tabaco, desnutrición, infección oportunista previa.

Tabla 2: Factores de riesgo TB

Factores de riesgo	n	%
Diabetes Mellitus	12	38,7
Corticoterapia	27	87,1
Insuficiencia renal	10	32,3
VHC	6	19,4
VIH	1	3,2
Hepatopatía crónica	6	19,4
Tabaco	7	22,6
Desnutrición	4	12,9
Infección oportunista pre-TB	6	19,4

Situación de los pacientes al diagnóstico de TB

La mediana de tiempo desde el trasplante al desarrollo de tuberculosis fue de 16 meses con un rango intercuartil comprendido entre 4-53 meses.

Todos los pacientes estaban recibiendo tratamiento inmunosupresor, los más frecuentes eran prednisona 29 (93,5%), tacrolimus 14 (45,2%), ciclosporina 15 (48,5%), micofenolato 12 (38,7%).

Tabla 3: Tratamiento inmunosupresor pre-TB

Tratamiento	n	%	Dosis mediana (mg)	Rango intercuartil (mg)
Prednisona	29	93,5	10	6,35-15,5
Tacrolimus	14	45,3	7,25	3,7-12
Sirolimus	1	3,2	8	-
Everolimus	2	6,5	4,50	2-5
Micofenolato	12	38,7	1000	1000-2000
Ciclosporina	15	48,4	200	143,75-268,50
Azatioprina	5	16,1	50	40-87,5

De los 31 pacientes, 8 (25,8%) habían presentado un rechazo del injerto previo a la TB y habían sido tratados con bolos de metil-prednisolona y aumento de la dosis del tratamiento inmunosupresor.

Clínica y diagnóstico de tuberculosis

La mediana desde inicio de los síntomas de la enfermedad tuberculosa al diagnóstico de la misma fue de 17 días, con un rango intercuartil 7-34 días.

La clínica más frecuente al diagnóstico fue la fiebre (temperatura $>38^{\circ}\text{C}$) en un 74,2% (n=23) seguida de disnea en el 29%(n=9) y tos en el 25,8 (n=8).

Tabla 4: Presentación clínica

Presentación clínica	n	%
Febrícula (T^a 37-37,8°C)	5	16,1
Fiebre ($T^a >37,8^{\circ}\text{C}$)	23	74,2
Síndrome constitucional	6	19,4
Tos	8	25,8
Dolor pleurítico	6	19,4
Disnea	9	29
Hemoptisis	1	3,2
Artromialgias	2	6,5
Masa cervical	2	6,5
Dolor abdominal	1	3,2
Ascitis	1	3,2
Diarrea, náuseas y vómitos	2	6,5
Absceso dedo	1	3,2
Cuadro pseudogripal	1	3,2
Alteración en la sensibilidad y cefalea	1	3,2

El tipo de tuberculosis más frecuente fue la pulmonar en un 54,8% (n= 17) de los casos, seguida de la diseminada 29% (n=9), ganglionar 12,9% (n=4) y peritoneal 3,2% (n=1).

En cuanto al estudio radiológico, fue normal en el 25,8% (n=8) y el hallazgo más frecuente encontrado fue una condensación lobar en la radiografía de tórax. Dos de los

pacientes (6,5%) presentaba una neumonía lobar asociada a derrame pleural. En la siguiente tabla se muestran los principales hallazgos en cuanto a patrones radiológicos y su frecuencia y distribución.

Tabla 5: Patrones radiológicos

Radiografía de tórax	n	%
Normal	8	25,8
Infiltrado intersticial	4	12,9
Derrame pleural	4	12,9
Lesión lobar	12	38,7
Lesión cavitada	1	3,2
Patrón miliar	2	6,5
Lesiones nodulares bilaterales	1	3,2
Engrosamiento pleural	1	3,2

En cuanto a los resultados microbiológicos de pruebas de cribado de infección latente pero utilizadas en el escenario de la sospecha de TB activa, la prueba de Mantoux fue positiva en el 3,2% (n=1) de los casos. La técnica de IGRA fue realizada al 6,5% (n=2) de los pacientes y fue negativa.

El diagnóstico de TB activa fue confirmado por cultivo para micobacterias en medios líquidos (Bactec radiométrico 12 A /13B, o Bact-Alert, según época del caso y estudio) y/o en medios sólidos (de Lowenstein-Jensen) en el 87,1% (n=27) de los casos, por la presencia de bacilos ácido alcohol resistentes (tinción de Ziehl-Neelsen positiva) en las muestras recogidas en el 6,5% (n=2); un caso en el esputo y en el otro caso en orina, heces y biopsia de íleon terminal, y en un 6,5% (n=2) de los pacientes el diagnóstico se confirmó por histología (presencia de granulomas caseificantes en la biopsia pleural en un caso y en el otro caso en biopsia ganglionar). (*anexo 2*)

Tratamiento

La mayor parte de los pacientes recibieron el tratamiento común estándar para la TB, ajustándose la dosis de los fármacos inmunosupresores. Las pautas más frecuentemente administradas fueron en un 45,5% (n=14) la de combinación de isoniacida + rifampicina + pirazinamida + etambutol, y en un 22,6% (n=7) la de isoniacida +

rifampicina + pirazinamida. La mediana de tiempo de tratamiento fue de 9 meses con un rango intercuartil comprendido entre 9-12 meses.

Tabla 6: Tratamiento tuberculostático

Pautas tratamiento	n	%
INH+RIF+PZA	7	22,6
INH+RIF+PZA+ETB	14	45,2
INH+RIF+ETB	5	16,1
INH+PZA+ETB+Levo	2	6,5
INH+RIF+ETB+Levo	1	3,2
PZA+ETB+Levo	1	3,2
INH+ETB+Levo	1	3,2

* INH=isoniacida, RIF=rifampicina, PRZ=pirazinamida, ETB=etambutol, Levo=levofloxacino

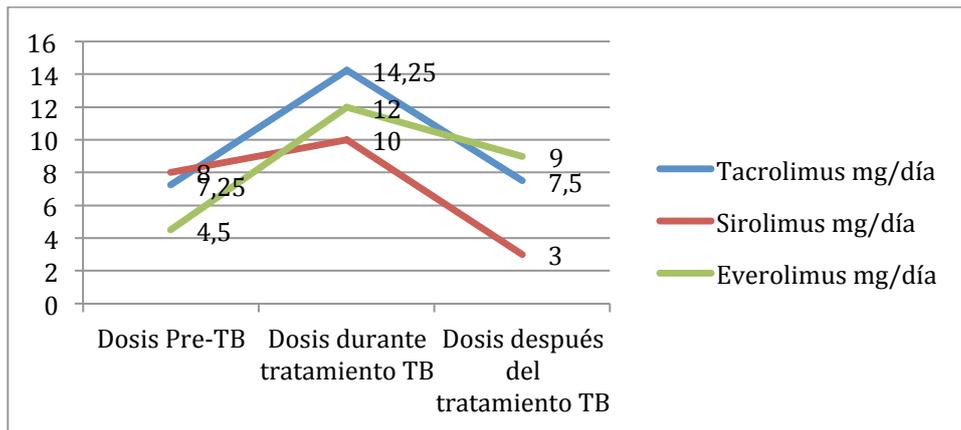
Dosis de inmunosupresores

A consecuencia de la interacción farmacológica entre el tratamiento tuberculostático con los inmunosupresores, sobre todo por el carácter de inductor enzimático de la rifampicina, la dosis diaria de los inmunosupresores se aumentó durante el tratamiento de la TB y se monitorizaron los niveles séricos de los mismos.

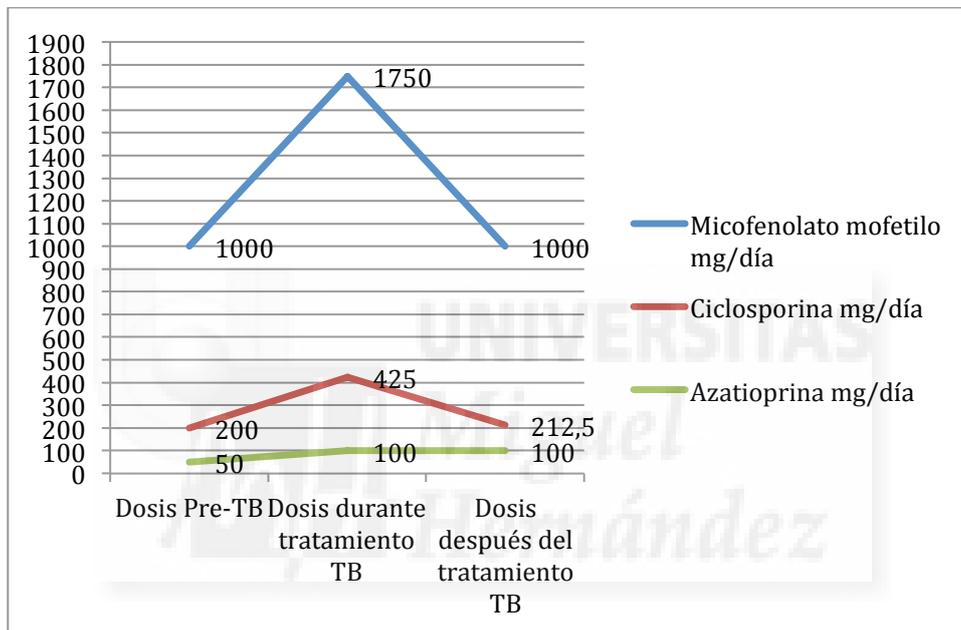
Solamente un paciente (3,2%) presentó rechazo del injerto durante el tratamiento tuberculostático como consecuencia probable de esta interacción farmacológica.

Tabla 7: Dosis de inmunosupresores durante el tratamiento tuberculostático

Fármaco	Dosis mediana (rango intercuartil) pre-TB	Dosis mediana (rango intercuartil) durante tratamiento TB	Dosis mediana (rango intercuartil) después de tratamiento TB
Tacrolimus	7,25 (3,75-12)	14,25 (9,75-22,5)	7,5 (5-9,75)
Sirolimus	8 (-)	10 (-)	3 (-)
Everolimus	4,5	12	9
Micofenolato	1000 (1000-2000)	1750 (1125-2000)	1000 (1000-2000)
Ciclosporina	200 (143,75-268,50)	425 (350-500)	212,5 (181,25-325)
Azatioprina	50 (40-87,5)	100 (-)	100 (-)



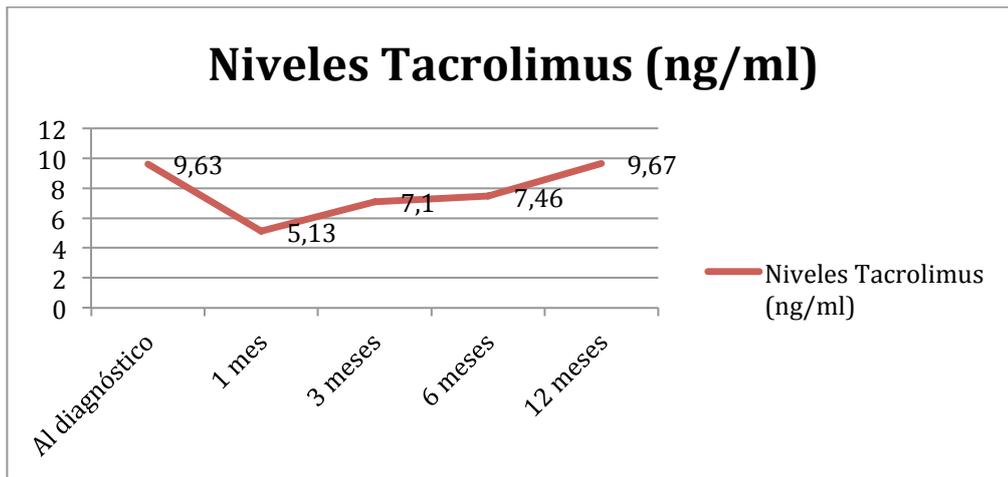
Gráfica 1: Cambio de dosis de inmunosupresores durante tratamiento tuberculostático



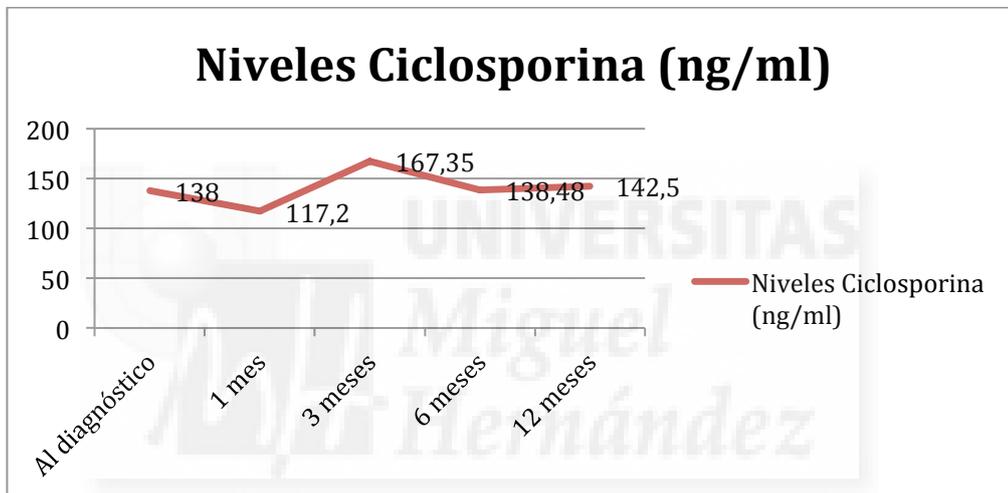
Gráfica 2: Cambio de dosis de inmunosupresores durante tratamiento tuberculostático

Monitorización de los niveles plasmáticos de tacrolimus y ciclosporina durante el tratamiento tuberculostático

En las siguientes gráficas se muestra el descenso en los niveles plasmático de tacrolimus y ciclosporina al mes de iniciar el tratamiento tuberculostático por lo que es fundamental monitorizar los niveles de los mismos durante el tratamiento para evitar el rechazo del injerto.



Gráfica 3: Niveles de Tacrolimus durante tratamiento tuberculostático



Gráfica 4: Niveles de Ciclosporina durante tratamiento tuberculostático

Toxicidad del tratamiento

Se evidenció hepatotoxicidad en el 48% (n=15) de los pacientes. El 16,7% (n=5) presentaron intolerancia digestiva. Ninguno de nuestros pacientes refirió otro tipo de toxicidad. Al 29% (n=9) se les debió cambiar el tratamiento bien por toxicidad o por interacción con otros fármacos.

Pronóstico de la TB activa en nuestra casuística

Con el tratamiento tuberculostático administrado curaron el 74,2% (n=23) de los pacientes sin ningún tipo de repercusión o secuela posterior; el 6,5% (n=2) presentó secuelas tras el tratamiento y el 19,3% (n=6) murieron a csusa de la misma TB.

Tiempo de seguimiento

La mediana de seguimiento post-tratamiento fue de 10 meses con un rango intercuartil comprendido entre 6 y 12.

DISCUSIÓN

Como se ha comentado, en este trabajo se describen las características de la enfermedad tuberculosa, su tratamiento (eficacia, toxicidad e interacción farmacológica), evolución y pronóstico en una serie de 31 pacientes con TOS durante un largo período de tiempo (enero de 1979 a enero de 2015).

La incidencia de TB en nuestra muestra fue de 0,53% (530 casos por 100.000 trasplantados) mayor que en la población general española que es de 18.9 casos por 100.000 habitantes al año. En estudios previos españoles la incidencia de TB en TOS fue de alrededor de 0,45 a 0,9%. En el estudio RESITRA (10) se recogieron todos los casos de TB en TOS de 16 hospitales españoles (entre los que se incluía el H. La Fe) desde septiembre de 2003 a junio de 2006, la incidencia fue de 0.48%. En dos estudios realizados en Barcelona (Hospital Clínic por García Goez JF et al. y en el Hospital Bellvitge por Bodró M et al.) (19,20) en los que se recogieron 21 y 18 pacientes, la incidencia fue de 0.8 y 0.9% respectivamente. En los países con mayor endemia de TB la incidencia de TB en TOS es marcadamente superior, como se puede observar en el estudio publicado por Thayaril et al. (56) en trasplantados renales en la que la incidencia fue del 13.3%. (56). Tanto en el estudio RESITRA como en nuestra cohorte la incidencia de TB fue mayor en los trasplantados pulmonares (1.32% y 1.58%) que en el resto posiblemente en relación a una mayor intensidad del tratamiento inmunosupresor. Se han descrito diversos factores de riesgo de TB post-trasplante, el más frecuente es el relacionado con el tratamiento inmunosupresor, ya que el 100% llevaba tratamiento con dos o más fármacos inmunosupresores. Entre ellos, destacamos el uso de corticoides, en un 87% de los pacientes, en comparación con un 71% en el estudio de H. Clínic y 56% en el de H. de Bellvitge. Otro factor de riesgo descrito en diversos estudios es la diabetes, ya sea primaria o secundaria a corticoides, en nuestra cohorte el 38,7% (n=12) de los pacientes presentaban diabetes. En otros estudios (19,56) la prevalencia de diabetes se estimó entre un 11,4-29%. La mayor prevalencia de diabetes en nuestra muestra posiblemente al uso más frecuente de corticoides. Otro factor de riesgo a destacar es que el 19,4% (n=6) de los pacientes presentaron una infección oportunista

previo a la TB (cuatro neumonía por citomegalovirus, uno Leishmaniasis diseminada y otro una candidiasis esofágica).

En algunos estudios se estima que entre el 61 y el 63% de los casos de TB en TOS ocurre durante el primer año tras el trasplante con una mediana de 9 meses, generalmente a partir de una reactivación de ITL. De nuestra muestra, el 45,16% (n=14) desarrolló TB en el primer año, tres de ellos, 21,4%, presentaban PPD positivo antes del trasplante, de los cuales solamente uno había recibido profilaxis con isoniacida aunque no se completó la pauta por hepatitis tóxica. Asumimos en estos casos que se trataba de una reactivación de una ITL. Posiblemente el porcentaje de reactivación de una ITL en nuestra cohorte sea mayor pero, pero dado que es un estudio retrospectivo, nos hemos encontrado ante el problema de que no quedaba reflejado en la historia clínica el resultado de PPD pre-trasplante en trece de nuestros pacientes.

Los síntomas más frecuentes fueron en primer lugar la fiebre (74.2%), disnea (19.4%) y tos (25.8%). Éstos resultados son similares a los datos proporcionados en otros estudios españoles (19,21) e internacionales (12, 23,56,57) en los cuales la fiebre y los síntomas respiratorios fueron la forma de presentación más frecuente.

Se ha descrito en la bibliografía que la TB diseminada es más frecuente en TOS que en la población general, no obstante la presentación de TB más frecuente en TOS es la pulmonar (alrededor de un 60% de los casos). En nuestra cohorte, presentaron TB pulmonar el 54,8%. En el estudio del H. Clínic el 48%, en el de Bellvitge 50% y en el de RESITRA el 76.2%. En los estudios internacionales también fue la forma pulmonar la más frecuente. (12,23,56,57). La forma diseminada aconteció en el 29%, similar al estudio realizado por Tharayil et al. (56) en la India que fue del 32%, en la cohorte del H. Clínic fue de 24% y en la de H. Bellvitge 39%. En el estudio RESITRA la proporción de TB diseminada fue mucho menor 9,5%. El 12.9% presentó una TB ganglionar (en estudios previos se han descrito casos de TB ganglionar en el 8-15% de los pacientes) (21,57) y un 3.2% TB peritoneal. La no desestimable proporción de formas extrapulmonares o diseminadas en los TOS dificulta el diagnóstico de TB en estos pacientes.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, el 25.8% (n=8) de los pacientes presentaron una radiografía de tórax normal, entre ellos se encuentran los cuatro pacientes con TB ganglionar, el paciente con TB peritoneal y tres de los pacientes con TB diseminada. En el estudio del H. de Bellvitge la radiografía de tórax fue normal en el 11% (n=2) que coincide con el número de pacientes con TB ganglionar. El tipo de lesión más

frecuentemente hallada en nuestra muestra fue una neumonía lobar 12% (n=12), este dato difiere de otros estudios, ya que en el H. de Bellvitge el hallazgo más frecuentemente encontrado fue en un 22% un infiltrado intersticial bilateral al igual que en el estudio realizado en China por Zhang X.F, et al. (57) que fue de un 35,7%. En los pacientes TOS de nuestra muestra fue infrecuente la presencia de la imagen típica cavitaria 3,2%(n=1). En el resto de estudios se halló cavitación en el 6-10% de los casos. Estos datos apoyan lo descrito en estudios anteriores que en los que se comenta la presentación radiológica atípica de la TB en TOS.

Por lo que respecta al estudio microbiológico, el diagnóstico fue confirmado por cultivo en un alto porcentaje 87.1% (n=27) de los pacientes. En los estudios españoles del H. de Bellvitge y H. Clínic, el diagnóstico se confirmó por cultivo en el 78 y 91% respectivamente. En los estudios realizados en China (Zhang X.F, et al.) (56) y en Taiwán (Meng-Shiuan H, et al.) (58) el diagnóstico se confirmó por cultivo en 35.7% y un 93.3% respectivamente.

La mediana de días desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de TB fue de 17 días (rango intercuartil: 7-34 días), una mediana de días marcadamente más corta que en dos estudios previos (21,57) que fue de 30 días en ambos. Esto podría ser explicado, en parte, porque en nuestra cohorte la tinción Ziehl-Neelsen, una técnica rápida de realizar, fue positiva en el 45,2% de los casos, en cambio en los otros dos estudios fue positiva en un 31 y un 6% respectivamente.

El tratamiento de la TB en los pacientes TOS es difícil dadas las potenciales interacciones entre el tratamiento tuberculostático con la terapia inmunosupresora, así como por la toxicidad de los fármacos. Por ello, en diversos estudios y documentos de consenso, se plantea el uso de fármacos de segunda línea, como por ejemplo las fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino), en estos pacientes. (11, 25, 40, 41,42,43,47).

La pauta de tratamiento tuberculostático más frecuente en nuestra casuística fue en el 45,2% (n=14) de los casos la combinación de isoniacida +rifampicina +pirazinamida +etambutol, que difiere de la pauta más frecuentemente utilizada en los pacientes del estudio RESITRA y el del H. de Bellvitge (61,9 y 39% respectivamente) que fue isoniacida+rifampicina+pirazinamida. Ésta combinación le fue pautaada al 22,6% (n=7) de nuestros pacientes, siendo la segunda en frecuencia. La mediana de tratamiento tuberculostático fue de 9 meses (rango intercuartil: 9-12 meses) al igual que en los estudios del H. Clínic y del H. Bellvitge.

La rifampicina es el fármaco tuberculostático que mayor problema plantea en cuanto a las interacciones con los fármacos inmunosupresores, por ser inductor del CYP3A4, por lo que en algunas guía de tratamiento de TB en TOS recomiendan evitar el uso de rifampicina a no ser que sea indispensable (11). No obstante, en nuestros pacientes la rifampicina fue pautaada en el 87,1% (n=27) de los casos, en el estudio RESITRA en el 76,2% y en el del H. de Bellvitge en el 61,1%. Para evitar problemas de rechazo al reducirse los niveles plasmáticos de los inmunosupresores por interacción con rifampicina, se aumentó la dosis del tratamiento inmunosupresor durante el tratamiento tuberculostático, en la mayoría de los casos, casi al doble de la dosis basal pre-tuberculosis. (ver gráfica 1 y 2). De los 31 pacientes, sólo presentó rechazo del injerto un paciente, 3,2%. En el estudio del H. de Bellvitge también presentó rechazo del injerto durante el tratamiento tuberculostático un paciente, 6%. A partir de estos datos podríamos asumir que el uso de la rifampicina en los TOS es seguro, siempre y cuando se aumente la dosis de los fármacos inmunosupresores y se realice una monitorización frecuente de los niveles plasmáticos de éstos durante el tratamiento tuberculostático. (ver gráfica 3 y 4) No obstante, disponemos de la rifabutina, que también es miembro de la familia de las rifamicinas, y aunque también es inductor enzimático es menos potente que la rifampicina, por lo que ha sido estudiado como una buena alternativa a la rifampicina en los TOS. (49) De manera similar habrá que evaluar en el futuro el papel de la rifapentina en este contexto.

Por otra parte, se estima que entre el 13 y el 50% de los TOS que desarrollan TB activa presentan toxicidad por los tuberculostáticos en mayor o menor grado. De nuestra muestra de 31 pacientes, presentó hepatotoxicidad durante el tratamiento de la TB el 48% (n= 15), de los cuales el 33,3% (n=5) eran trasplantados hepáticos. Los enfermos trasplantados con mayor susceptibilidad de desarrollar hepatotoxicidad son los receptores de trasplante hepático como se puede observar el estudio del H. de Bellvitge en el que el 71% de los pacientes que desarrollaron hepatotoxicidad eran trasplantados hepáticos. En nuestra experiencia la frecuencia de toxicidad hepática fue la misma en los trasplantados hepáticos que en los de pulmón, un 33% (n=5) en ambos.

El 74,2% (n=23) se curó de la TB con el tratamiento, solamente el 6.5% (n=2) presentó secuelas (uno restricción en la ventilación por lesiones residuales y otro precisó de lobectomía de lóbulo inferior derecho por sobreinfección por *Aspergillus* y hemoptisis de repetición en lesión resisual).

La mortalidad global estimada por TB en TOS se sitúa alrededor de un 30%. En el estudio español RESITRA la mortalidad durante el tratamiento de TB fue del 19% pero la atribuida a la TB fue del 9.5%. En el estudio del H. Clínic la mortalidad durante el tratamiento también fue del 19% pero relacionada con la TB fue del 14% y en el estudio del H. de Bellvitge la mortalidad durante el tratamiento tuberculostático fue del 17%. En cambio, en el estudio hindú de Thayarin et al. (56) la mortalidad asociada a TB fue de un 32%, una alta mortalidad en comparación con las cohortes españolas, posiblemente en relación a un nivel económico más precario y mayor dificultad al acceso sanitario en esta población. En nuestro estudio la mortalidad global fue del 19,3% (n=6) de los cuales en el 16,1% (n=5) de los casos se atribuyó a la propia TB y en el 3.2% (n=1) el fallecimiento fue en relación a un adenocarcinoma metastásico de vesícula biliar. A pesar de que la mortalidad de los TOS de nuestra muestra es algo menor que la global (16.1 vs 30%), es un porcentaje nada despreciable y muy susceptible de ser mejorado.

CONCLUSIONES

- La TB es más frecuente en pacientes con TOS que en la población general incrementando su incidencia
- Suele tener una forma de presentación atípica
- Es más frecuente que los TOS desarrollen TB diseminada o extrapulmonar que los inmunocompetentes
- La gran mayoría se deben probablemente a reactivación de la ITL, aunque no se pueden descartar algunos casos de primoinfección de transmisión a partir del órgano trasplantado
- El tratamiento tuberculostático produce mayor toxicidad en los TOS sobre todo en los pacientes trasplantados hepáticos , principalmente como hepatotoxicidad
- Las interacciones farmacológicas entre el tratamiento tuberculostático y los inmunosupresores es frecuente y grave, puesto que se han producido casos de rechazo al disminuir los niveles de inmunosupresores influidos por el poder de inducción enzimática de la rifampicina
- Es importante la elección de la pauta de tratamiento tuberculostático y la monitorización periódica de los niveles séricos de los inmunosupresores para el ajuste adecuado de sus dosis
- La mortalidad de TB en los TOS es mayor que en la población general

HOJA RECOGIDA DE DATOS: TUBERCULOSIS EN PACIENTES
TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO

- PACIENTE N°:
 - NOMBRE:
 - NÚMERO DE HISTORIA:
 - GÉNERO:
 - FECHA DE NACIMIENTO:
 - TIPO DE TRASPLANTE:
 - FECHA DE TRASPLANTE:
 - EDAD EN EL MOMENTO DEL TRASPLANTE: (Fecha de trasplante – Fecha de nacimiento)
 - MOTIVO DE TRASPLANTE:
 - TRASPLANTE PREVIO:
-

PREVIO AL TRASPLANTE

- HISTORIA PREVIA DE TUBERCULOSIS: SI/ NO/NO DISPONIBLE
 - ➔ FÁRMACOS QUE LLEVÓ Y DOSIS:
 - ➔ TIEMPO DE TRATAMIENTO :
 - VACUNA BCG: SI/NO/NO DISPONIBLE
 - MANTOUX POSITIVO:SI/NO/ NO DISPONIBLE (mm:_____)
 - QUANTIFERON POSITIVO: SI/NO/ NO DISPONIBLE
 - Rx TÓRAX PRE-Tx: NORMAL/ANORMAL/ NO DISPONIBLE
 - PROFILAXIS TBC: SI/NO/ NO DISPONIBLE
 - ➔ FÁRMACO:
 - ➔ TIEMPO DE TRATAMIENTO:
-

FACTORES DE RIESGO DE TBC POSTRASPLANTE:

- DIABETES: SI/NO
 - CORTICOTERAPIA: SI/NO
 - INSUFICIENCIA RENAL O DIÁLISIS: SI/NO
 - VHC: SI/NO
 - VIH: SI/NO (CD4____)
 - HEPATOPATIA CRÓNICA: SI/NO
 - TABACO: SI/NO
 - DESNUTRICIÓN: SI/NO
 - INFECCIONES OPORTUNISTAS PREVIAS A LA TBC: SI/NO Descripción:
-

AL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS

- FECHA DEL DIAGNÓSTICO:
- TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL TRASPLANTE: (Fecha diagnóstico- Fecha trasplante)
- TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (DOSIS):
- RECHAZO PREVIO A TBC: SI/NO (número de rechazos:____)
- TRATAMIENTO Y DOSIS RECHAZO (descripción)
- MANTOUX: POSITIVO/NEGATIVO/NO REALIZADO
- QUANTIFERON: POSITIVO/NEGATIVO/INDETERMINADO/NO REALIZADO
- TIEMPO DESDE INICIO SÍNTOMAS A DIAGNÓSTICO:
- SINTOMAS:
 - FEBRÍCULA 37-37.8°C: SI/NO
 - FIEBRE >37,8°C: SI/NO
 - SÍNDROME CONSTITUCIONAL (pérdida de peso, anorexia...): SI/NO

- TOS: SI/NO
 - DOLOR TORÁCICO DE TIPO PLEURÍTICO: SI/NO
 - DISNEA: SI/NO · Saturación de O2:
 - HEMOPTISIS: SI/NO
 - OTROS: SI/NO Descripción:
- TIPO DE TUBERCULOSIS:
- PULMONAR
 - DISEMINADA
 - GANGLIONAR
 - OTROS:
- HALLAZGOS RADIOLÓGICOS:
- Rx normal: SI/NO
 - Infiltrado pulmonar intersticial: SI/NO
 - Patrón miliar: SI/NO
 - Neumonía lobar: SI/NO
 - Lesión cavitada pulmonar: SI/NO
 - Derrame pleural: SI/NO
 - OTROS: SI/NO Descripción:
- DIAGNÓSTICO:
- 1. MICROBIOLÓGICO: SI/NO
 Ziehl-Neelsen: SI/NO
 Auramina: SI/NO
 Cultivo: SI/NO Describir muestra:
 PCR M. TBC: SE DETECTA/NO SE DETECTA/NO REALIZADA
 - 2. HISTOLÓGICO: SI/NO/NO REALIZADA
 - 3. DIAGNÓSTICO CLÍNICO-RADIOLÓGICO CON MICRO Y AP
 NORMAL: SI/NO
-

TRATAMIENTO

- TRATAMIENTO TUBERCULOSTÁTICO INICIAL:

→ FÁRMACOS Y DOSIS:

→ DURACIÓN DE TRATAMIENTO:

	2 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Isoniacida				
Rifampicina				
Pirazinamida				
Etambutol				
Otros:				

- CAMBIO DE RÉGIMEN DEL TRATAMIENTO: SI/NO Descripción:

- INTERACCIÓN CON INMUNOSUPRESORES: SI/NO

- NIVELES INMUNOSUPRESORES:

	AL DIAGNÓSTICO	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
TACROLIMUS					
CICLOSPORINA					
OTROS:					

- HEPATOTOXICIDAD POR TRATAMIENTO TUBERCULOSTÁTICO:

	AL DIAGNÓSTICO	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES
GOT					
GPT					
GGT					
FA					
LDH					
BILIRRUBINA					
IQ					

- OTROS EFECTOS SECUNDARIOS: SI/NO Descripción:

- RECHAZO DEL INJERTO DURANTE EL TRATAMIENTO: SI/NO

· Fecha:

· Tratamiento:

- INMUNOSUPRESIÓN POSTRATAMIENTO TBC:

- SITUACIÓN POSTRATAMIENTO:

• RESULTADO:

1. CURACIÓN

2. SECUELAS Descripción:

3. Exitus

- TIEMPO DE SEGUIMIENTO POSTTUBERCULOSIS:

Paciente	Tipo TBC	Muestra	Tinción Ziehl-Neelsen	Cultivo Lowenstein-Jensen	PCR	Histología
1	Pulmonar	Líquido pleural, esputo, biopsia pleural	Negativa	Positivo	No realizada	Negativa
2	Ganglionar	Biopsia adenopatía	Negativa	Negativo	Se detecta	Positiva
3	Diseminada	Jugo gástrico y BAL	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
4	Pulmonar	BAL	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
5	Pulmonar	Biopsia pleural	Negativa	Negativo	No realizada	Positiva
6	Pulmonar	Esputo	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
7	Ganglionar	Biopsia adenopatía	Negativa	Negativo	No realizada	Positiva
8	Diseminada	Biopsia ileon, orina y heces	Positiva	Negativo	No realizada	Negativa
9	Pulmonar	Esputo	Positiva	Negativo	No realizada	No realizada
10	Pulmonar	BAL	Positiva	Positivo	Se detecta	No realizada
11	Pulmonar	BAL y biopsia pleural	Positivo	Positivo	No realizada	Negativa
12	Pulmonar	Líquido pleural, BAL, biopsia pleural	Positiva	Positivo	No realizada	Negativa
13	Pulmonar	Esputo	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
14	Ganglionar	Biopsia adenopatía	Negativa	Positivo	No realizada	Positiva
15	Diseminada	Exudado absceso dedo, líquido pleural	Positiva	Positivo	No se detecta	No realizada
16	Pulmonar	BAL y biopsia pulmonar	Positiva	Positivo	Se detecta	Negativa
17	Diseminada	LCR, heces, biopsia de hueso y colon	Positiva	Positiva	Se detecta en colon	Positiva en hueso y colon
18	Diseminada	BAL y sangre	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
19	Ganglionar	Biopsia adenopatía	Negativa	Negativo	No realizada	Positiva
20	Diseminada	Biopsia adenopatía y BAL	Positivo	Positivo	No realizada	Negativa
21	Pulmonar	BAL y biopsia bronquial	Positiva	Positivo	No realizada	Positiva
22	Pulmonar	BAL	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
23	Peritoneal	Líquido ascítico	Negativa	Positivo	No realizada	No realizada
24	Pulmonar	Esputo y BAL	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
25	Pulmonar	BAL	Negativa	Positivo	No realizada	No realizada
26	Diseminada	Sangre, biopsia hígado y médula ósea	Negativa	Positivo	Se detecta en médula ósea y sangre	Positiva en biopsia hepática
27	Diseminada	Biopsia peritoneal	Negativa	Positivo	No se detecta	Positiva
28	Diseminada	Orina, BAS, líquido ascítico	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
29	Pulmonar	Esputo y BAL	Positiva	Positivo	No realizada	No realizada
30	Pulmonar	BAL y biopsia bronquial	Positiva	Positivo	Se detecta	Negativa
31	Pulmonar	BAL	Negativa	Positivo	No realizada	No realizada

Bibliografía

1. Lee W Riley, MD. Natural history, microbiology, and pathogenesis of tuberculosis. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate, Waltham, M.A. (Accessed on July 14, 2015).
2. Lönnroth K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis: prospects for control. *Semin Respir Crit Care Med* 2008; 29:481
3. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (Accessed on July 07, 2015)
4. C Robert Horsburgh, Jr, MD, MUS. Epidemiology of tuberculosis. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate, Waltham, M.A. (Accessed on July 14, 2015).
5. Aruna Subramanian, MD. Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients. In: UpToDate, Post TW, (Ed), UpToDate, Waltham, M.A. (Accessed on July 14, 2015).
6. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266.
7. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40:581.
8. Subramanian AK, Morris MI, AST Infectious Diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2013; 13 Suppl 4:68.
9. Blackwell Munksgaard. *Mycobacterium tuberculosis*. *American Journal of Transplantation* 2005; 4:37.
10. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1657.
11. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1276.
12. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010; 12:106.

13. Benito N, García Vázquez E, Horcajada JP, González J, Oppenheimer F, Cofán F, Ricart MJ, Rimola A, Navasa M, Rovira M, Roig E, Pérez-Villa F, Cervera C, Moreno A: clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21:651.
14. Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment-length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Infect Dis* 1993; 168:1219.
15. Peters TG, Reiter CG, Boswell RL. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984; 38:514.
16. Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1166.
17. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al. A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation* 1997; 63:905.
18. Subramanian AK. Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients: current and future challenges. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:316.
19. García-Goez JF, Linares L, Benito N, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009; 41:2268.
20. Bodró M, Sabé M, Santín M, J.M, Cruzada et al. Clinical features and outcomes in solid organ transplant recipients. *Transplantation Proceedings.* 2012; 44:2686.
21. Fiske CT, Griffin MR, Erin H, et al. Black race, sex, and extrapulmonary tuberculosis risk: an observational study. *BMC Infect Dis* 2010; 10:16.
22. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 7:89.
23. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc* 2008; 40:1382.
24. Subramanian AK, Nuermberger EL. Tuberculosis in transplant recipients: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Transpl Infect Dis* 2008; 10:229.
25. Horne DJ, Narita M, Spitters CL, et al. Challenging issues in tuberculosis in solid organ transplantation. *Clin Infect Dis* 2013; 57:1473.

26. Morris MI, Daly JS, Blumberg E, et al. Diagnosis and management of tuberculosis in transplant donors: a donor-derived infections consensus conference report. *Am J Transplant* 2012; 12:2288.
27. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997; 63:1278.
28. Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: disease characteristics and outcomes in the current era. *Prog Transplant* 2014; 24:37.
29. Mazurek GH, Jereb J, Vernon A, et al. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection - United States, 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; 59:1.
30. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27:3.
31. Kim SH, Lee SO, Park JB, et al. A prospective longitudinal study evaluating the usefulness of a T-cell-based assay for latent tuberculosis infection in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2011; 11:1927.
32. Casas S, Muñoz L, Moure R, et al. Comparison of the 2-step tuberculin skin test and the quantiFERON-TB Gold In-Tube Test for the screening of tuberculosis infection before liver transplantation. *Liver Transpl* 2011; 17:1205.
33. Rogerson TE, Chen S, Kok J, et al. Tests for latent tuberculosis in people with ESRD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2013; 61:33.
34. Menzies D, Gardiner G, Farhat M, et al. Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12:498.
35. Escalante P. Mycobacterial infections in solid organ transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2007; 12:585.
36. Lim TK, Mukhopadhyay A, Gough A, et al. Role of clinical judgment in the application of a nucleic acid amplification test for the rapid diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Chest* 2003; 124:902.
37. Kukrej N, Cook GJ, Pattison JM. Positron-emission tomography used to diagnose tuberculosis in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2002; 2:105.
38. Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2000; 31:633.

39. Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk assessment of tuberculosis in immunocompromised patients. A TBNET study. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:1168.
40. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:603.
41. Hsin-Yun Sun. Treating tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2014; 27:501.
42. Sun HY, Munoz P, Torre-Cisneros J, et al. Mycobacterium tuberculosis-associated immune reconstitution syndrome in solid-organ transplant recipients. *Transplantation* 2013; 95:1173.
43. Chan AC, Lo CM, Ng KK, et al. Implications for management of *Mycobacterium tuberculosis* infection in adult-to-adult live donor liver transplantation. *Liver Int* 2007; 27:81.
44. Vachharajani TJ, Oza UG, Phadke AG, Kirpalani AL. Tuberculosis in renal transplant recipients: rifampicin sparing treatment protocol. *Int Urol Nephrol* 2002-2003; 34:551.
45. Offermann G, Keller F, Molzahn M. Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol* 1985; 5:385.
46. Allen RD, Hunnisett AG, Morris PJ. Cyclosporin and rifampicin in renal transplantation. *Lancet* 1985; 1:980.
47. John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infections. *Transplantation* 1994; 58: 247.
48. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, et al. Pharmacokinetic interactions with rifampicin : clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:819.
49. López-Montes A, Gallego E, López E, et al. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:e59.
50. Vandeveld C, Chang A, Andrews D, et al. Rifampin and ansamycin interactions with cyclosporine after renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1991; 11:88.
51. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation* 2002; 74:892.

52. Jahng AW, Tran T, Bui L, Joyner JL. Safety of treatment of latent tuberculosis infection in compensated cirrhotic patients during transplant candidacy period. *Transplantation* 2007; 83:1557.
53. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant* 1997; 11:34.
54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommendations for use of an isoniazid-rifampine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; 60:1650.
55. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifampine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011; 365:2155.
56. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe isoniazid-associated liver injuries among persons being treated for latent tuberculosis infection - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59:224.
57. Thayardil J, Viswanathan S, Mookanottle A, et al. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney international*. 2001; 60:1148.
58. Meng-Shiuan H, Jiun-Ling W, Wen-Je K et al. Clinical features and outcome of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *The American Journal of The Medical Sciences*. 2007. 334:106.