

*Servei de Pneumologia  
Hospital Vall d'Hebron  
Universitat Autònoma de Barcelona*

---

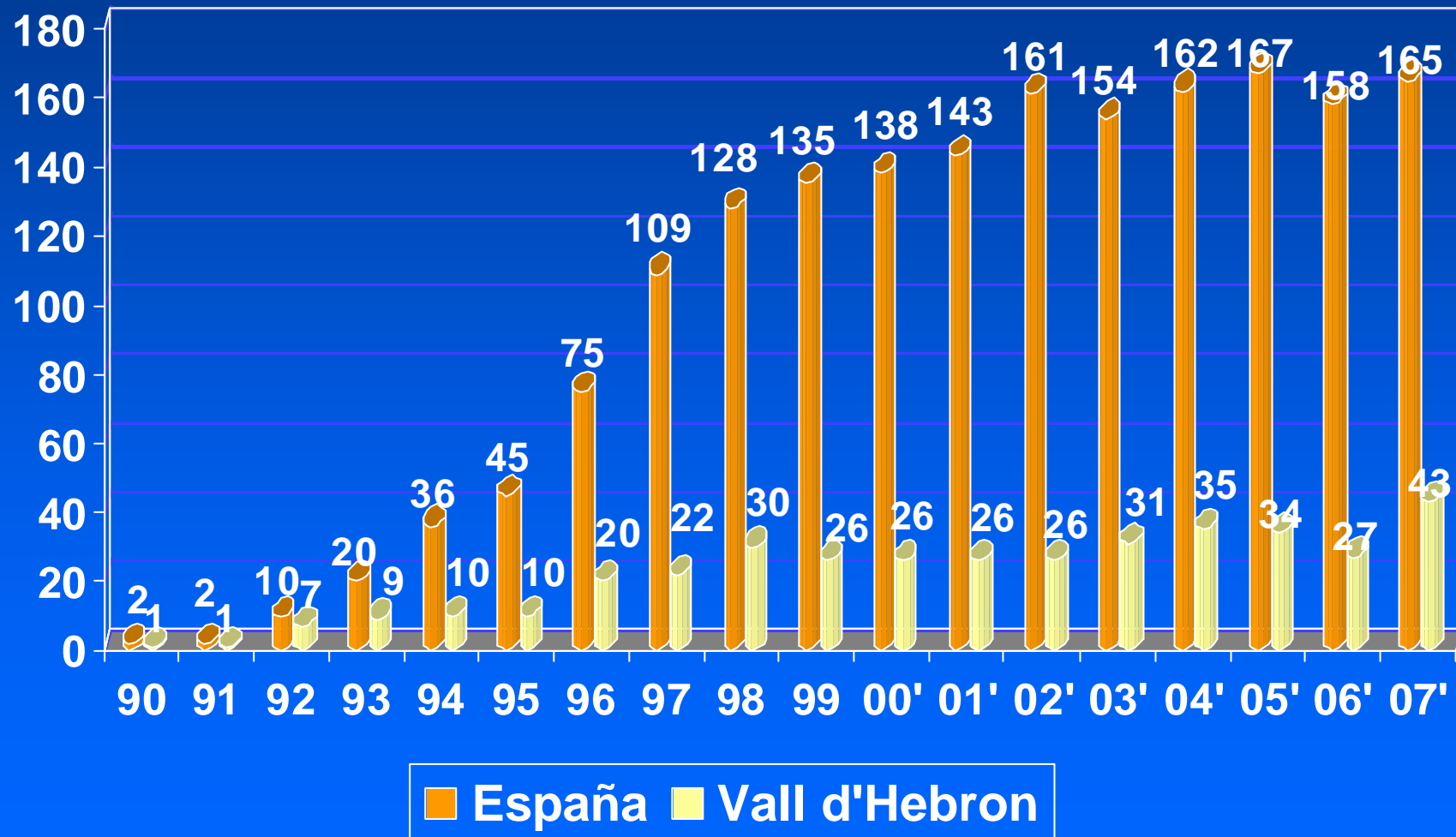
**TUBERCULOSIS EN RECEPTORES  
DE UN TRASPLANTE PULMONAR.  
DIAGNÓSTICO, PROFILAXIS  
Y TRATAMIENTO**

**Carles Bravo Masgoret**

# TRASPLANTES PULMONARES

## España / Hospital Vall d'Hebron

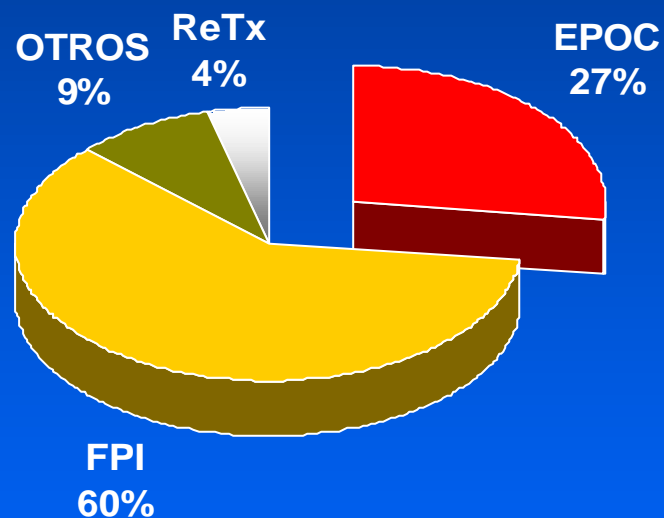
*Período: 1990-2004. Fuente: ONT*



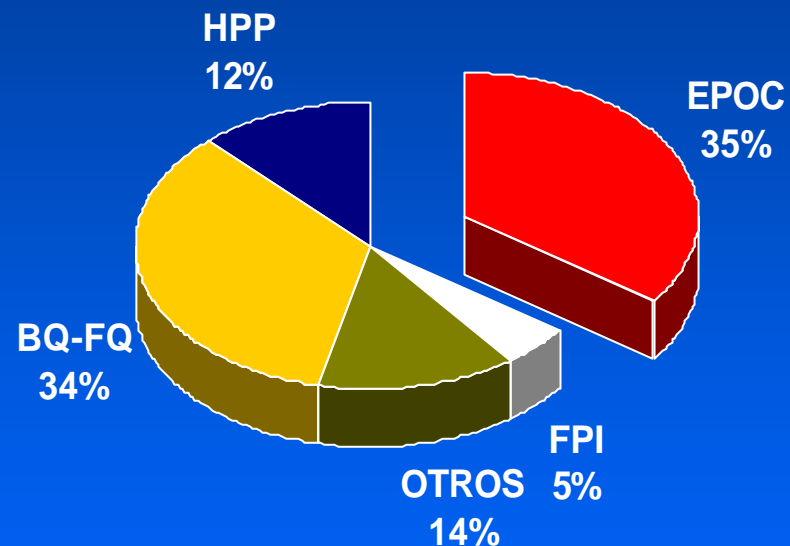
# DIAGNÓSTICOS PREOPERATORIOS

## TRASPLANTE PULMONAR. PERIODO: 1990-2007

### Vall d'Hebron



TRASPLANTE  
UNIPULMONAR



TRASPLANTE  
BIPULMONAR

# Trasplante Pulmonar (ISHLT 2007)

---

- Supervivencia 60% a los 5 años. 40% a los 8 años
- Mortalidad            Rechazo crónico  
                                 Enfermedades Infecciosas
- Inmunosupresión (pautas INMS potentes)
- INMS            > 95% inhibidores calcineurina  
                                 80% inhibidores del ciclo celular  
                                 > 95% esteroides a los 5 años
- Alta incidencia de complicaciones infecciosas durante todo el seguimiento postrasplante

# Condiciones que favorecen las infecciones en el trasplante pulmonar

---

- El injerto pulmonar está en contacto con el exterior
- Denervación del implante (tos/espectoración)
- Anastomosis bronquial (isquemia/estenosis)
- Donante pulmonar puede transmitir infecciones (TBC)
- Pulmón nativo en el tx unipulmonar (TBC, hongos, etc...)
- Inmunosupresión potente
- Bronquiolitis obliterante (rechazo crónico)

# Cronología de la infección en el trasplante pulmonar

---

- **INFECCIÓN BACTERIANA**

Infección herida, Neumonía

Traqueobronquitis purulenta

Nocardia asteroides, Listeria M., M. tuberculosis

- **INFECCIÓN VÍRICA**

Citomegalovirus (CMV), VHB, VHC, VVZ, papovavirus, adenovirus, VRS

- **INFECCIÓN FÚNGICA**

Cándida

Aspergillus spp, Micosis endémicas, Pneumocystis carini

- **OTROS** Toxoplasma gondii

---

0

1

2

3 meses

4

5

6 años

# Tuberculosis y Trasplante organos sólidos (TOS)

---

Alta incidencia de Tbc en TOS. Alta morbilidad y mortalidad

- Alta prevalencia de infección tuberculosa en España (25% población adulta)
- Alta incidencia de Tbc en población inmunocompetente en España (40-60 casos/100.000 personas/año)
- No criterios consensuados de despistaje de infección o enfermedad pre-trasplante
- No criterios consensuados sobre tratamiento de infección tuberculosa pre-transplante ni de enfermedad post-trasplante
- Escasas series de Tbc en receptores pulmonares (0.8-6.4%)

# RIESGO DESARROLLO TBC

- VIH/SIDA 100-500
- TRASPLANTE (TOS) 20-74
- DERIVACION GI 27-63
- SILICOSIS 30
- CARCINOMAS 16
- HEMOD/IRC 10-26
- GASTRECTOMIA 2-5
- DIABETES MELLITUS 2-4

Normativas SEPAR. Arch Bronconeumol 2008;44(10):551-66

# Trasplante Pulmonar y Tuberculosis

---

- Reactivación infección latente
- Primoinfección
- TBC activa no detectada

Pulmón nativo

Pulmón donante

Pulmón nativo

Pulmón donante

## Tuberculosis en TOS

Autor	País	Nº de pacientes	Incidencia (%)	Incidencia en relación con la población general	Mortalidad global (%)
Wong	EE.UU	5	0,5	x 53	40
Higgins	EE.UU	5	0,2	-	40
Lloveras	EE.UU	4	0,37	x 40	25
Malhotra	India	9	9,5	x 9	44
Qunibi	Arabia Saudí	14	3,5	x 50	14
Higgins	Gran Bretaña	10	1,6	-	10
Riska	Finlandia	29	2,3	x 20	14
++Dromer	Francia	4	6,5	-	0
Sundberg	EE.UU	8	-	-	50
Hall	Sudáfrica	21	4,3	x 6	20
John	India	41	5	-	34
*Stöblen	Alemania	4	0,9	-	0
*Koselj	Eslovenia	5	2,7	-	40
*Meyers	EE.UU	4	0,7	32	50
Naqvi	Paquistán	22	15	-	23
*Aguado	España	51	0,8	x 20	31
Total		241	3,4	x 26	27

# Isoniazid Prophylaxis in Lung Transplantation

Antonio Roman, MD,<sup>a</sup> Carles Bravo, MD,<sup>a</sup> Gur Levy, MD,<sup>a</sup>  
Victor Monforte, MD,<sup>a</sup> Rafael Vidal, MD,<sup>a</sup> Joan Solé, MD,<sup>b</sup>  
José Maestre, MD,<sup>b</sup> and Ferran Morell, MD<sup>a</sup>

The incidence of tuberculous disease (TD) is higher in lung-transplant patients than in the general population. During a 7-year period, we included 61 patients who underwent lung transplantation in a prospective isoniazid prophylaxis protocol. Isoniazid was prescribed to infected and anergic patients not previously treated when added to the waiting list. Six of 61 patients (10%) developed tuberculosis. We observed no differences in tuberculous disease incidence between infected–anergic and non-infected patients. In our tuberculous-endemic area, isoniazid prophylaxis is safe and offers protection from TD to infected and anergic patients who must be enrolled in a lung transplantation program. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:903–906.

# Tuberculosis in Lung Transplant Recipients

*Carlos Bravo,<sup>1,3</sup> Juan Roldán,<sup>1</sup> Antonio Roman,<sup>1</sup> Javier DeGracia,<sup>1</sup> Joaquim Majo,<sup>2</sup> Javier Guerra,<sup>1</sup>  
Víctor Monforte,<sup>1</sup> Rafael Vidal,<sup>1</sup> and Ferran Morell<sup>1</sup>*

---

**Background.** Post-lung transplant infection is one of the leading causes of morbidity and mortality. The cause and incidence are similar in many series; however, infections such as *Mycobacterium tuberculosis* are influenced by the epidemiologic situation. The authors present a prospective and observational study to define the incidence, clinical presentation, and course of tuberculosis in a cohort of lung transplant patients at a single center in Spain.

**Methods.** Between 1990 and 2002, cutaneous delayed-type hypersensitivity testing and pathologic and microbiologic study of explanted lungs were conducted in 187 lung transplant patients. Serial bronchoscopies with transbronchial biopsy and bronchioalveolar lavage were performed during follow-up. The diagnosis of tuberculosis was established only when *M. tuberculosis* was identified in any sample or when histopathologic study was conclusive.

**Results.** Forty-eight patients were classified as anergic (25.6%) and 61 (32.6%) were classified as having a positive tuberculin skin test. Of the 109 patients, 95 received latent tuberculosis infection prophylaxis. Tuberculosis was diagnosed in 12 patients (6.41%); in six of them, diagnosis was determined from the explanted lungs. The remainder were diagnosed during follow-up. Fever and dyspnea were the most common symptoms. Chest radiographic findings presented an alveolar pattern. All patients responded well to antituberculous therapy; no deaths were attributable to tuberculosis.

**Conclusions.** In the authors' experience, tuberculosis is not rare in lung transplant patients and can be managed successfully with antituberculous therapy without rifampin. A systematic protocol for diagnosing tuberculosis of the explanted lung is useful for reducing tuberculous complications of the implanted lung.

**Keywords:** Tuberculosis, Lung transplantation, Isoniazid.

*(Transplantation 2005;79: 59–64)*

# Materiales y métodos

---

- Agosto 1990 – Enero 2002 candidatos a trasplante en lista activa receptores de un injerto pulmonar.
- Inmunosupresión: Anticalcineurínico (CyA / FK506) + Inhibidor ciclo celular (AZA / MMF) + Corticosteroides
- Profilaxis infecciosa: Ganciclovir, cotrimoxazol y anfotericina nebulizada. (CMV,PC,Aspp)

# Inmunosupresión y profilaxis (Hospital Vall d'Hebron)

Ciclosporina / Tacrolimus

Corticosteroides

Azatioprina / MMF/ m-TOR

Anfotericina B Nebulizada

DHPG e.v.

oral

Cotrimoxazol

Isoniacida

Post-TP

7d

45d

90d

120d



# Pacientes (Total = 187)

<b>Sexo</b>	
Hombre / Mujer	105 / 82
<b>Edad media (rango)</b>	43,9 (4-67)
<b>Causa del trasplante</b>	
Obstructiva	70 (37,5%)
Séptica	42 (22,4%)
Restrictiva	59 (31,5%)
HPP	16 (8,5%)
<b>Tipo de trasplante</b>	
Uni / Bip	77 / 110

***82% Corticosteroides***

***11 pacientes tratamiento previo TBC***

# Objetivo 1. Detección Factores de Riesgo PCHR

---

- Evaluación pretrasplante
- Extractos antigénicos: Candidina, tricofitina, estafilococo toxoide, estreptocinasa – estreptodornasa y tuberculina (PPD RT23)
- Reacción cutánea positiva: Diámetro transversal de la pápula = 5mm 48/72h
- Clasificación PCHR:
  - Anérgicos: (negatividad a todos los antígenos)
  - Reactivos no infectados: (positividad de uno o más antígenos siendo la PT negativa)
  - Infectados: PT positiva

# PCHR

---

- **Total pacientes: 187**
- **Anérgicos: 48 pacientes (25,6%)**
- **Infectados: 61 pacientes (32,6%)**
- **Reactivos no infectados: 78  
pacientes (41,7%)**

PCHR	TxP (0)	TOS (1)	Población general (2)	VIH (3)
IN	32,6%	20%	26% *	29%
AN	25,6%	13,3%	3,5%	30%
RNI	41,7%	66%	70,5%	41%

\* Posibilidad de transmisión a través del donante

(0) Bravo C, et al. Transplantation 2005.

(1) Aguado JM, et al. Transplantation 1997

(2) Orriols R, et al. Thorax 1989

(3) Moreno S, et al. Ann Int Med 1993

# TECNICAS IN VITRO DE INTERFERON-GAMMA

- Discriminan a los individuos infectados por M.tuberculosis frente a otras MNT y vacunados.
- Excluyen falsos negativos (anergia).
- Evita subjetividad interpretación de resultados
- Facil repetición y minimiza perdida de pacientes
- Mayor coste económico
- Faltan mas estudios para determinar su eficiencia

## Objetivo 2. Tolerancia y Adhesión al Tratamiento con INH

---

- Profilaxis con Isoniacida a los pacientes anérgicos y PT positiva en el momento de iniciar la lista activa
- En la evaluación preoperatoria se descartó una TBC activa mediante criterios clínicos, radiológicos y bacteriológicos (Ziehl- Neelsen / Löwenstein Jensen / BACTEC cultivo en esputo)
- Excluidos del tratamiento los pacientes con antecedentes de una tuberculosis correctamente tratada
- Isoniacida 5 mg/Kg/día (dosis máxima 300 mg/día) durante 12 meses

# Tratamiento Infección Tuberculosa Latente

---

- **95 (109) pacientes TITL**
  - **Anérgicos: 45/48 (3 rehusaron el tratamiento)**
  - **Infectados: 50/61 (11 TBC tratada)**
- **93,6% completaron el tratamiento en el período postoperatorio**
- **Efectos adversos (15%):**
  - **9 transaminitis transitoria**
  - **6 molestias digestivas**
- **No hubo abandonos del tratamiento**

# TILT. Resultados

---

- Incidencia similar de TBC entre pacientes anérgicos/positivos que en los pacientes reactivos no infectados. (2/95 vs 1/78,  $p=1$ ).
- Se observó un incremento de la TBC en los pacientes con indicación de TITL no realizada, comparando con los pacientes que si lo hicieron (3/14 vs 2/95,  $p=0,01$ ) y lo mismo si se compara con el grupo sin indicación de TITL (3/14 vs 1/78,  $p=0,01$ ).
- TITL en nuestra experiencia es eficaz para reducir la incidencia de TBC en los pacientes anérgicos/ positivos a valores similares a los de los pacientes reactivos no infectados.

## QUIMIOPROFILAXIS TBC. HVH 2008

- Rifampicina/Isoniacida durante 3 meses.
- Eficacia similar a isoniacida en monoterapia
- Gran indice de cumplimiento.
- Finalización de la quimioprofilaxis antes del trasplante pulmonar.
- No interacciones medicamentosas con INM
- Alternativa Rifampicina 4 meses.

# Objetivo 3. Diagnóstico de Tuberculosis (I)

---

- Lista activa:
  - Controles cada 4-8 semanas
  - Analítica sanguínea
  - Cultivos de esputo: (tinción Auramina / Ziehl-Neelsen, cultivos LJM o BACTEC)
- Postoperatorio:
  - Controles CCEE (8 semanas)
  - Cultivo esputo: - Fibrobroncoscopia rutina con LBA y BTB (2 semanas, 1, 4, 8, 12 meses y cada 6 meses)
  - Deterioro clínico (esputo, FBC)

# Diagnostico Tuberculosis. Resultados

---

- TBC: 12/187 (6,4%) trasplantes pulmonares
- No afectación extrapulmonar
  - 6 casos (3,2%) diagnóstico histológico del pulmón explantado (3 lóbulos superiores, 2 lesiones difusas y 1 con lesiones en LSD y LII)
    - 2 Concluyente
    - 4 Altamente sugestivo
  - 6 casos en el pulmón implantado. Tiempo medio diagnóstico 18.8 meses (r. 2 - 78 meses)
    - 1 cultivo esputo
    - 5 Muestras broncoscópicas (2 FBC rutina)

## Series. Tuberculosis y Trasplante pulmonar

---

Autor	Pais	nº pacientes	Incidencia (%)
Dromer 1993	Francia	4/61	6,5%
Schulman 1997	USA	2/99	2%
Kesten 1999	Canadá	2/219	0,9%
Malouf 1999	Australia	2/261	0,75%
Bravo 2005	España	12/187	6,4%

- Una de las series con mayor número de receptores de un injerto pulmonar y enfermedad tuberculosa.
- La incidencia de TBC en nuestra experiencia es del 6,4% y representa unas 55 veces la de la población general española.
- Comparando nuestros resultados con otro tipo de trasplante de órganos sólidos objetivamos que el trasplante pulmonar presenta una incidencia mayor de tuberculosis (*Aguado, et al. 51/6327 (0.8%) vs Bravo, et al. 6/187 (6.4%), p= 0,01*)

# Objetivo 4. Características de la TBC

---

- **Recogida de datos en relación a:**
  - **Manifestaciones clínicas**
  - **Procedimientos de diagnóstico**
  - **Características radiológicas**

# Características clínico-radiológicas

---

- Pulmón explantado: 6 pacientes ( no sospecha clínica )
- Pulmón implantado: 6 pacientes
  - Sintomatología: Fiebre y disnea
  - Asintomáticos: 2/6 (33%). FBC rutina diagnóstica
  - Radiología: Infiltrados alveolares 4  
Sin alteraciones 2

- **La mitad de nuestros pacientes 6/12 (50%) presentaban una TBC en los pulmones explantados.**
- **Necesidad de métodos de investigación para descartar una TBC en el período pretrasplante sobre todo en regiones endémicas para la infección tuberculosa.**
- **Necesidad de estudios histológicos sistematizados en los pulmones explantados para descartar una TBC activa.**

# Objetivo 5. Valoración pautas de tratamiento sin rifampicina

---

- Tratamiento triple (1990-1999) sin Rifampicina
  - 2HEZ(S) / 10HE
  - H reemplazada por ofloxacino (O) o ciprofloxacino (C) en caso de profilaxis previa
- Tratamiento cuádruple (2000-2002) sin Rifampicina
  - 2HEZC / 10HE

# Tratamiento

---

- 8 pacientes recibieron tratamiento triple
- 4 pacientes recibieron tratamiento con 4 fármacos
- 2 pac. (16,6%) reacciones adversas que obligaron a un cambio del esquema inicial (Sd. vertiginoso, náuseas y hepatotoxicidad)
- No modificación del tratamiento inmunosupresor
- 11 pac. (92%) finalizaron el tratamiento con éxito. Seguimiento medio 512 días (r: 112-1419). No hubo recaídas
- 1 exitus a los 7 meses postrasplante por rechazo crónico

---

# Conclusiones

# Conclusiones (I)

---

1. Entre los pacientes candidatos a trasplante pulmonar existe, en nuestro país, una prevalencia elevada de infección tuberculosa y anergia (58%).
2. El tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniacida es bien tolerada, no comporta interacciones con fármacos inmunosupresores cuando se administra en el periodo post-trasplante, y es de gran cumplimiento entre los pacientes candidatos a recibir un trasplante pulmonar.
3. En nuestro medio, existe una incidencia elevada de enfermedad tuberculosa en pacientes trasplantados pulmonares.

# Conclusiones (II)

---

4. La incidencia de tuberculosis parece que es mayor en los trasplantados pulmonares que en los receptores de otro tipo de órganos sólidos.
5. El tratamiento de la infección tuberculosa latente es efectiva en prevenir la tuberculosis post-trasplante en pacientes anérgicos e infectados.
6. Existe una incidencia elevada de enfermedad tuberculosa en los pulmones explantados, por lo que la investigación de la tuberculosis en los periodos pre-trasplante debería ser intensificada por otros medios de diagnóstico además del esputo.

# Conclusiones (III)

---

7. Las características clínicas y radiológicas de la tuberculosis en pacientes trasplantados de pulmón son de poca ayuda a la hora de establecer criterios de sospecha de la enfermedad. Protocolos estandarizados para descartar tuberculosis son necesarios tanto en el periodo pre- como post-trasplante.
8. La utilización de esquemas terapéuticos que no incluyen rifampicina requieren un periodo más largo de tratamiento; sin embargo, son eficaces en la curación de la enfermedad, se acompañan de efectos adversos mínimos y no presentan interacciones importantes con los fármacos inmunosupresores o con los utilizados en la profilaxis de infecciones oportunistas.



Servei de Pneumologia. HUVH