

Tesis doctoral

**INCIDENCIA Y FACTORES DE
RIESGO DE TUBERCULOSIS EN
EL TRASPLANTE DE PULMÓN:
IMPORTANCIA DE LA
PROFILAXIS**

Emilio Guirao Arrabal



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina

Enero de 2017

Directores de la tesis:

Dra. D.^a Verónica Muñoz Romero y

Dr. D. Julián de la Torre Cisneros

TITULO: *INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS EN EL TRASPLANTE DE PULMON: IMPORTANCIA DE LA PROFILAXIS*

AUTOR: *Emilio Guirao Arrabal*

© Edita: UCOPress. 2017
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE TUBERCULOSIS EN EL TRASPLANTE DE PULMÓN: IMPORTANCIA DE LA PROFILAXIS

Trabajo presentado por Emilio Guirao Arrabal,
licenciado en Medicina y Cirugía, para optar al grado
de Doctor.



Fdo. Emilio Guirao Arrabal

Córdoba, 11 de enero de 2017



TÍTULO DE LA TESIS: Incidencia y factores de riesgo de tuberculosis en el trasplante de pulmón: importancia de la profilaxis

DOCTORANDO/A: Emilio Guirao Arrabal

INFORME RAZONADO DEL/DE LOS DIRECTOR/ES DE LA TESIS

(se hará mención a la evolución y desarrollo de la tesis, así como a trabajos y publicaciones derivados de la misma).

El doctorando ha realizado el trabajo compatibilizándolo con su formación especializada en Medicina Interna (MIR). Bajo mi supervisión ha realizado todo el trabajo de campo, el análisis estadístico y la redacción del manuscrito. Los resultados del estudio resumen la experiencia del programa de Trasplante Pulmonar del Hospital Universitario Reina Sofía con la tuberculosis. Las conclusiones son relevantes y de aplicación directa al mejor cuidado de los pacientes (investigación clínica traslacional). Los resultados han fructificado en varias comunicaciones a congresos nacionales y en dos publicaciones en revistas internacionales con índice de impacto.

Por lo tanto hago constar que el trabajo titulado "Incidencia y factores de riesgo de tuberculosis en el trasplante de pulmón: importancia de la profilaxis" ha sido realizado por D. Emilio Guirao Arrabal bajo mi dirección y reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor.

Por todo ello, se autoriza la presentación de la tesis doctoral.

Córdoba, 11 de Enero de 2017

Firma del/de los director/es

Fdo.: Julián de la Torre Cisneros

Fdo.: Verónica Muñoz Romero

Excellence not only includes translating new scientific data into daily practice, but, above all, carrying out ordinary tasks with perfection.

A. Doblas, J. Torre-Cisneros. The current state of tuberculosis in solid organ transplantation: three principles for optimal management. Am J Transplant 2011.

AGRADECIMIENTOS.

Al Dr. D. Julián de la Torre Cisneros, por su inestimable apoyo y por las muchas horas de dedicación a este proyecto. Él me ha dado la oportunidad y los estímulos necesarios para que esto se pudiera llevar a cabo.

A los doctores D.^a Verónica Muñoz Romero, D. Juan Enrique Castillo García y D. Luís López Bellido del Dpto. de Ciencias y Recursos Agrícolas y Forestales de la Universidad de Córdoba, por su disponibilidad que va a permitir la defensa de esta tesis.

A los doctores D. Antonio Rivero Román, D.^a Milagros García Lázaro y D. Rafael Jurado Jiménez por haber compartido conmigo no sólo sus conocimientos en el ámbito de las enfermedades infecciosas sino también su amistad. Mención especial tienen los doctores D. José María Kindelán Jaquotot, D.^a Clara Natera Kindelán y D.^a Elisa Vidal Verdú con los que tuve la suerte de rotar durante la residencia. Ellos me transmitieron muchos conocimientos médicos pero sobre todo muchas cosas que un médico debe saber y que no se explican en los libros de medicina.

A la Dra. D.^a Sara Cantisán Bohórquez, por su ayuda en los análisis estadísticos y por los muchos consejos útiles en este camino.

A D.^a Teresa Añón Gámez, por la infinidad de veces que me ha atendido y ayudado con la burocracia y con la solicitud de historias clínicas, y por hacerlo siempre con una sonrisa.

A mis tutores y a mis compañeros residentes, ya adjuntos, del servicio de Medicina Interna, por haberme hecho pasar unos fantásticos años llenos de horas de trabajo y amistad. Tengo que agradecer especialmente al Dr. D. Antonio Doblás Delgado por su ayuda desinteresada y apoyo con la realización de este trabajo. También, como no, al Dr. D. Marcelino González Padilla, con el que empecé a recoger datos de pacientes en lista de espera de

trasplante, por las tardes que pasamos en el Hospital Provincial, por su amistad y por ser un ejemplo de persona íntegra.

A los miembros de la Unidad de Trasplante Pulmonar, pero sobretodo a los doctores D. Francisco Santos Luna, D. José Manuel Vaquero Barrios y D. Javier Redel Montero, por su confianza en mí para realizar este proyecto y por enseñarme un poco de lo mucho que saben del trasplante pulmonar.

A mis compañeros del Hospital La Inmaculada de Huércal-Overa, que ahora son amigos, y a los que tengo en gran consideración personal y profesional.

A mis padres que son un ejemplo de humildad, trabajo y alegría. Ellos siempre me han alentado para conseguir lo que me propusiera a pesar de que sus trabajos han tenido poco que ver con la medicina. A ellos les debo todo lo que soy. Sin embargo, el ejemplo mayor de su legado no soy yo, sino mi hermana, que sienta en los niños pequeños las bases de lo que serán de adultos, y mi hermano, que cuida del campo con un cariño y dedicación admirables.

A María, por su paciencia, por su alegría y por todo lo que nos queda por vivir.

ACRÓNIMOS

ABC: Área bajo la curva

BCG: Vacuna de Bacillus Calmette-Guérin

CMV: Citomegalovirus

E: Etambutol

GESITRA: Grupo de Estudio de Infección en Pacientes Trasplantados

H: Isoniazida

IC: Intervalo de confianza

IGRA: Técnicas de inmunodiagnóstico in vitro basadas en la liberación de interferón- γ tras la estimulación con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* (IGRA, por sus siglas en inglés: interferón- γ release assays)

mTOR: *Mammalian target of rapamycin*

ITL: Infección tuberculosa latente

OR: Odds ratio

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa (por sus siglas en inglés: polymerase chain reaction)

PPD: Derivado proteico purificado; prueba de tuberculina

R: Rifampicina

RDI: Ratio de densidades de incidencia

RESITRA: Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante

SBO: Síndrome de bronquiolitis obliterante

SRI: Síndrome de reconstitución inmune

TAC: Tomografía axial computarizada

TB: Tuberculosis

TB-MR: Tuberculosis multirresistente

TITL: Tratamiento de la infección tuberculosa latente

TP: Trasplante pulmonar

TOS: Trasplante de órgano sólido

UI: Unidades internacionales

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

Z: Pirazinamida

ÍNDICE

	Página
1. Introducción, justificación de la hipótesis y los objetivos.....	19
1.1. Tuberculosis en el trasplante de órgano sólido.....	20
1.2. Tuberculosis en el trasplante pulmonar.....	31
1.3. Consecuencias de la tuberculosis en el trasplante pulmonar.....	36
1.4. Prevención de la tuberculosis en el trasplante pulmonar.....	40
2. Hipótesis.....	47
3. Objetivos.....	49
4. Material y métodos.....	51
5. Resultados.....	61
6. Discusión por objetivos.....	81
7. Conclusiones.....	95
8. Bibliografía.....	97
9. Artículos.....	111

RESUMEN

Introducción. Justificación de la hipótesis y los objetivos: La tuberculosis presenta una prevalencia y tasa de incidencia muy altas entre los trasplantados de órganos sólido, especialmente en el trasplante pulmonar. Esta infección se presenta en dos tercios de los casos en el primer año postrasplante pero puede ocurrir también pasado este período. En la mayoría de los casos se produce por una reactivación de una infección tuberculosa latente adquirida previamente al trasplante. Se han definido una serie de factores de riesgo generales y para algunos órganos específicos pero no para el trasplante pulmonar en concreto. Se suele presentar con sintomatología clínica habitual, pero puede también llegarse al diagnóstico en pacientes asintomáticos. La presentación extrapulmonar y diseminada es más frecuente que en población no trasplantada. La tuberculosis conlleva para estos pacientes altas tasas de mortalidad y morbilidad. Las guías actuales recomiendan realizar despistaje de una infección tuberculosa latente pretrasplante con el objetivo de disminuir las reactivaciones en el período postrasplante. El tratamiento de la infección tuberculosa latente recomendado es mediante una pauta de isoniazida durante 9 meses.

Hipótesis: La pauta corta 3HR es eficaz y segura para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar. Es posible determinar una serie de factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en el postrasplante pulmonar que nos ayude a diferenciar aquellos pacientes de alto riesgo en los que es necesario priorizar medidas preventivas.

Objetivos: 1. Evaluar la eficacia de una pauta corta 3HR para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar. 2. Evaluar la seguridad de una pauta corta 3HR como tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar. 3. Realizar un análisis de factores de riesgo de tuberculosis en pacientes receptores de un trasplante pulmonar.

Material y métodos: Análisis retrospectivo de una cohorte de 398 trasplantados pulmonares del Hospital Reina Sofía de Córdoba. Se recogieron una serie de variables pre y postrasplante así como datos relativos al tratamiento de la infección tuberculosa latente, efectos adversos y cumplimentación de la pauta. Se calcularon la prevalencia e incidencia de tuberculosis postrasplante. Se realizó un análisis uni y multivariante de factores de riesgo de tuberculosis postrasplante.

Resultados: 23 pacientes realizaron tratamiento de la infección tuberculosa latente mediante la pauta 3HR. 20 de ellos completaron la pauta (86.9%) y sólo 2 pacientes no completaron el tratamiento debido a efectos adversos (8.7%). Se diagnosticaron 6 casos de tuberculosis postrasplante (1.5%) lo que supuso una tasa de incidencia de 406.3 casos/10⁵ pacientes-año. Ninguno de los pacientes que realizó tratamiento de la infección tuberculosa latente con 3HR desarrolló tuberculosis. En el análisis multivariante se identificaron como factores de riesgo independientes de tuberculosis postrasplante a la presencia de alteraciones en la TAC pretrasplante sugestivas de tuberculosis residual (OR 11.5, IC 95% 1.9-69.1, p=0.008), el tratamiento postrasplante con azatioprina (OR 10.6, IC 95% 1.1-99.1, p=0.038) y el tratamiento postrasplante con everolimus (OR 6.7, IC 95% 1.1-39.8, p=0.036).

Conclusiones: 1. La pauta de tratamiento de la infección tuberculosa latente mediante 3HR es eficaz en la prevención de la tuberculosis postrasplante en candidatos a un trasplante pulmonar. 2. La pauta de tratamiento de la infección tuberculosa latente mediante 3HR ofrece un buen perfil de seguridad en pacientes candidatos a un trasplante pulmonar. 3. Se han establecido una serie de factores de riesgo independientes para el desarrollo de tuberculosis en el postrasplante pulmonar, como son la presencia de alteraciones sugestivas de tuberculosis residual en la TAC de tórax pretrasplante, el tratamiento postrasplante con azatioprina y el tratamiento postrasplante con everolimus.

SUMMARY:

Introduction. Justification of the hypothesis and objectives: Tuberculosis has high prevalence and incidence rate among solid organ transplant recipients, especially in lung transplantation. This infection occurs in two thirds of cases in the first year after transplantation but can also develop after this period. Most of the cases are reactivation of a latent tuberculosis infection acquired in the pretransplant period. Some risk factors have previously been identified for general solid organ transplant recipients and for some specific organs, but not for lung transplantation specifically. Tuberculosis usually presents with common clinical symptoms, but asymptomatic patients are also frequent. Disseminated and extrapulmonary presentation is more common than in non-transplant population. Tuberculosis results in high mortality and morbidity rates for these patients. Current guidelines advocate performing pretransplant screening of latent tuberculosis infection in order to reduce reactivation in the post-transplant period. Treatment of latent tuberculosis infection is recommended with a course of isoniazid for nine months.

Hypothesis: The short course 3HR is effective and safe for the treatment of latent tuberculosis infection in candidates to a lung transplantation. It is possible to identify a number of risk factors for the development of tuberculosis in the lung transplant, in order to differentiate those patients at high risk in whom it is necessary to prioritize preventive measures.

Objectives: 1. Evaluate the effectiveness of a short 3HR course for the treatment of latent tuberculosis infection in candidates to lung transplantation. 2. Assess the safety of a short 3HR course as a treatment for latent tuberculosis infection in candidates to lung transplantation. 3. Perform an analysis of risk factors for tuberculosis in patients receiving lung transplantation.

Methods: Retrospective analysis of a cohort of 398 lung transplant recipients at the Reina Sofía Hospital in Córdoba. Pre and post-transplant parameters were collected as well as data concerning the treatment of latent tuberculosis infection, adverse effects and completion of the course. Prevalence and incidence rate of postransplant tuberculosis were calculated. Univariate and multivariate risk factors analysis for postransplant tuberculosis were performed.

Results: 23 patients underwent treatment for latent tuberculosis infection with 3HR course. 20 of them completed the pattern (86.9%) and only 2 patients did not complete treatment due to adverse events (8.7%). 6 cases of tuberculosis after transplantation were diagnosed (1.5%) which represents an incidence rate of 406.3 cases / 10⁵ patient-years. None of the patients who performed treatment of latent tuberculosis infection with 3HR developed postransplant tuberculosis. In multivariate analysis, several risk factors for postransplant tuberculosis were identified: lesions in the pretransplant CT suggestive of residual tuberculosis (OR 11.5, 95% CI 1.9-69.1, p = 0.008), post-transplant treatment with azathioprine (OR 10.6, 95% CI 1.1-99.1, p = 0.038) and post-transplant treatment with everolimus (OR 6.7, 95% CI 1.1-39.8, p = 0.036).

Conclusions: 1. Short 3HR course is effective in preventing postransplant tuberculosis in lung transplant candidates. 2. Short 3HR course provides a good safety profile in lung transplant candidates. 3. Several independent risk factors for postransplant tuberculosis in lung transplantation, such as the presence of residual lesions in the pretransplant CT, postransplant treatment with azathioprine and everolimus.

1. INTRODUCCIÓN, JUSTIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y LOS OBJETIVOS

1.1. Tuberculosis en el trasplante de órgano sólido.

1.1.1. Epidemiología.

Aunque la tasa de incidencia de tuberculosis (TB) en población general ha disminuido ligeramente en España desde el año 2008, esta enfermedad sigue suponiendo un problema mayor en determinados grupos poblacionales, entre los que se encuentran de forma importante los inmunodeprimidos y entre ellos los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS)(1,2). Desde que se comenzaron a realizar los primeros TOS se observó una mayor prevalencia de infecciones en general y, en concreto, una alta incidencia de infecciones por gérmenes oportunistas, incluyendo entre ellos a *Mycobacterium tuberculosis*(3). El alto riesgo de infección en el postrasplante de órgano sólido está motivado por varios factores(4):

- Tratamiento inmunosupresor: probablemente el factor más relevante, con ciertas variaciones en cuanto a fármacos, dosis, duración y secuencia temporal.
- Deficiencia inmune: enfermedades autoinmunes, déficits autoinmunes funcionales.
- Tejidos desvitalizados y colecciones quirúrgicas.
- Neutropenia y linfopenia.
- Alteraciones metabólicas:
 - o Insuficiencia renal.
 - o Desnutrición.
 - o Diabetes.
 - o Alcoholismo y cirrosis hepática.
- Infecciones por virus inmunomoduladores: citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr, virus de la hepatitis B y C y VIH.

La prevalencia de TB en TOS se ha estimado en torno a 20-74 veces mayor que la población general. En cualquier caso

la prevalencia y la tasa de incidencia de TB en pacientes con TOS varía de forma directamente proporcional a la tasa en la población general estudiada, habiéndose observado prevalencias de TB postrasplante de entre 0.35% y 6.4% en países desarrollados y hasta un 16.7% en países en vías de desarrollo que tienen tasas de incidencia poblacional mucho mayores (3,5).

En la cohorte española de RESITRA (Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante) se determinó una prevalencia de TB en TOS de 0.48% y una tasa de incidencia global de 512 casos/10⁵ pacientes-año, suponiendo casi 27 veces más que la tasa de incidencia para población general española en el año 2007(6). Este dato refleja la importancia cuantitativa que tiene la TB en pacientes trasplantados en nuestro medio. En la cohorte del Hospital Clínic de Barcelona que incluía a trasplantados renales, riñón-páncreas, hepáticos y cardíacos, se publicó una prevalencia de 0.45% y una tasa de incidencia de 450 casos/10⁵ pacientes-año(7). Otra cohorte publicada en 2009, encontró tasas de 264/10⁵ pacientes-año y una prevalencia de 0.3% en población estadounidense, siendo una cohorte que incluía pacientes con trasplante renal, cardíaco, hepático, pulmonar y cardiopulmonar(8).

Existen también diferencias en las frecuencias publicadas en función del órgano trasplantado, con importantes variaciones entre estudios según países:

- Renal: 0.34-15%; 248-638 casos/10⁵ pacientes-año(6,9-20)
- Cardíaco: 0.25-3.17%; 255 casos 1350/10⁵ pacientes-año(6,9,21-23).
- Hepático: 0.53-2.3%; 500-541 casos/10⁵ pacientes-año(6,9,24-27).
- Pulmonar: 0.4-16.7%; 2072 casos/10⁵ pacientes-año(6,8,28-34).

También se han publicado casos de TB en pacientes con otros TOS.

Nuestro país presenta la 9ª tasa de incidencia de TB en la Unión Europea. A pesar de ello y con los datos antes presentados se observa un riesgo desproporcionadamente alto de TB en pacientes que reciben un TOS. Esto puede ser sustentado en parte por las altas tasas de ITL en población general española. Según datos de la década de los 90 más del 25% de la población general presentaba una ITL(35). Según datos españoles de la cohorte RESITRA, el 19% de los pacientes candidatos a un TOS tenía ITL, definida ésta como PPD positiva(6).

1.1.2. Cronología de la TB en el TOS.

Clásicamente se ha descrito una cronología de la infección postrasplante según la cual las infecciones por gérmenes oportunistas ocurren entre el 2º y el 6º mes tras la cirugía(36).

Esto ha sido justificado por la mayor inmunodepresión requerida en estos primeros meses y que provoca la reactivación de infecciones latentes adquiridas previamente al trasplante. En la actualidad se conoce que la TB ocurre con una mediana de 9 meses tras el trasplante, aunque un tercio de los casos ocurren más allá de los primeros 12 meses(3).

Se ha definido por tanto un comportamiento bimodal de la TB postrasplante. Es decir, aunque los primeros meses postrasplante suponen el mayor riesgo para la reactivación de una ITL previamente adquirida en el receptor, este riesgo no desaparece al pasar el primer año postrasplante, si bien es cierto que se desconoce si en esta distinta cronología influyen otros mecanismos como la adición de distintos fármacos inmunosupresores, infección por algunos gérmenes como CMV,

episodios de rechazo agudo u otros factores que puedan actuar como desencadenantes de la activación de la ITL en uno u otro momento(9).

1.1.3. Etiopatogenia.

En la mayoría de los casos el desarrollo de una TB en el postrasplante de órgano sólido se debe a la reactivación de una infección tuberculosa latente (ITL) adquirida previamente y reactivada una vez que el paciente es sometido a la intensa inmunodepresión celular que requiere el TOS(3). Sin embargo también están presentes otros mecanismos etiopatogénicos por los cuales se puede desarrollar la infección en el postrasplante. La transmisión a través del órgano trasplantado de una infección tuberculosa activa o latente con el injerto se ha documentado y podría suponer un 4% de los casos(3). Existe evidencia importante que justifica este mecanismo, como la presencia de la misma cepa de *Mycobacterium tuberculosis* en pacientes que recibieron diferentes órganos que provenían de un mismo donante(3,37). Igualmente existen casos publicados de transmisión de TB desde un donante vivo a los receptores, tanto en trasplante hepático como renal(10,38).

Otro mecanismo teórico sería la adquisición de una primoinfección en el postrasplante, aunque esta vía se ha documentado muy escasamente(39). Igualmente podrían darse circunstancias puntuales como una transmisión nosocomial de TB(40). También existe la posibilidad de que un paciente con una TB activa tenga que ser trasplantado (por ejemplo, en el contexto de un trasplante hepático por toxicidad por fármacos tuberculostáticos)(41).

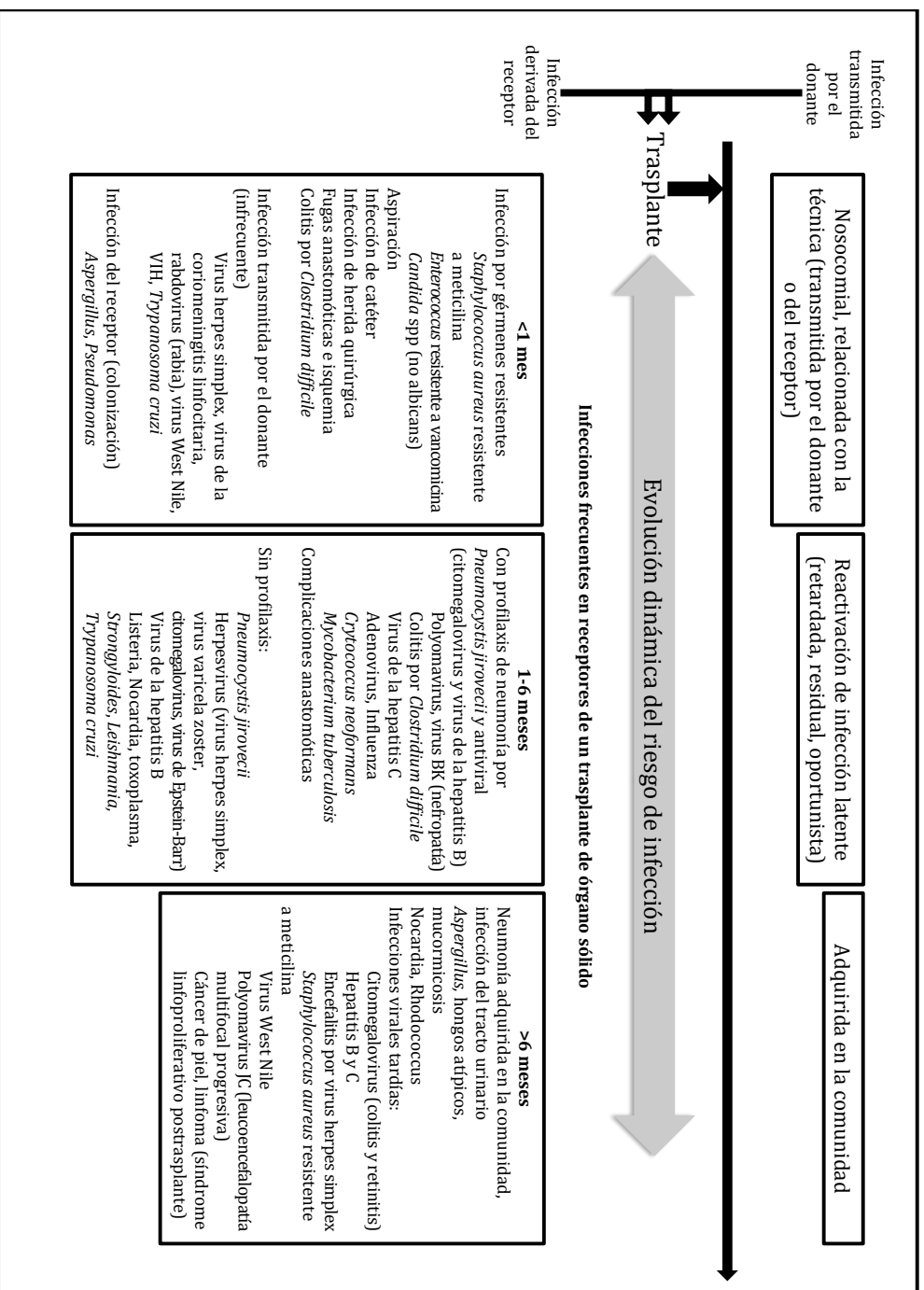


Figura 1. Cronología de la infección en el TOS. Adaptado de Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. N Engl J Med 2007 Dec 20;357(25):2601-14(36).

Se ha detectado una tendencia a que los casos de TB que ocurren en el primer año postrasplante sean aquellos de pacientes con PPD positivo o lesiones radiográficas sugerentes de TB antigua(3,9). Este dato apunta a una diferente etiopatogenia y su probable relación con la cronología en el desarrollo de TB postrasplante. Un mayor porcentaje de casos de TB postrasplante tendría lugar como una reactivación de infecciones latentes adquiridas previamente al trasplante que se activan una vez el paciente es sometido a inmunosupresión celular farmacológica. El desarrollo de infecciones de novo puede ocurrir en cualquier momento del postrasplante, con un mayor riesgo que en población general.

En algunos estudios se ha encontrado una mayor frecuencia de infecciones previas por distintos gérmenes oportunistas (CMV, micosis profundas, *Pneumocystis jirovecii*, *Nocardia* spp.) como factor de riesgo para el desarrollo de TB postrasplante. También se ha documentado la coinfección como factor de mal pronóstico de la propia TB, hecho que ocurre con una frecuencia hasta del 24.5%(9).

1.1.4. Factores de riesgo.

Hasta la fecha sólo unas pocas cohortes han establecido factores de riesgo globales para todos los grupos de TOS mientras que otras muchas publicaciones que han definido otros factores de riesgo propios de órganos específicos. Es de reseñar que existen diferencias importantes entre unas y otras cohortes, existiendo incluso en ocasiones hallazgos contradictorios entre estudios. Estas diferencias se derivan probablemente de la imposibilidad de llevar a cabo ensayos aleatorizados prospectivos con este fin y también pueden ser debidos a que la mayoría de los estudios son series de casos o cohortes con un número no muy amplio de pacientes. Como es de esperar existe mucha más información respecto del

trasplante renal que del resto de trasplantes. Los principales factores de riesgo que se han definido son los que aparecen en la tabla 1.

Tipo de trasplante (bibliografía)	Características basales del paciente	Inmunodepresión	Otros factores
Trasplante renal(11-14,16,20,42-47)	<p>Más jóvenes</p> <p>Sexo masculino</p> <p>Grupo sanguíneo AB.</p> <p>Creatinina basal mayor de 1.5 mg/dl.</p> <p>Duración más prolongada de la hemodiálisis.</p> <p>Diabetes Mellitus tipo 2</p> <p>Hepatopatía crónica</p> <p>Hepatopatía crónica postrasplante</p> <p>Lupus eritematoso sistémico.</p> <p>Infección por el VHC</p> <p>Antecedente de</p>	<p>Episodios de rechazo agudo</p> <p>Rechazo crónico</p> <p>Terapia inicial sin ciclosporina/terapia inicial con ciclosporina</p> <p>Ciclosporina en TB <12 meses; prednisona y azatioprina en TB>12 meses.</p> <p>Terapia de rescate con tacrolimus.</p> <p>Mofetil micofenolato y tacrolimus frente a azatioprina más ciclosporina y prednisona.</p>	<p>Otras coinfecciones (micosis profundas, CMV, neumonía por Pneumocystis jirovecii, nocardia)</p>

	<p>TB previa al trasplante</p> <p>Lesiones de TB residual en la radiografía</p> <p>PPD positivo</p> <p>EPOC</p>		
<p>Trasplante hepático(27,48-50)</p>	<p>Edad ≥50 años</p> <p>Child-Pugh ≥11</p> <p>Trasplante con incompatibilidad ABO</p> <p>Evidencia radiológica de TB residual o TB antigua no tratada.</p>	<p>Inhibidores de la mTOR</p>	<p>Granulomas en el hígado trasplantado</p> <p>Necesidad de plasmaféresis</p>
<p>Factores de riesgo global(6,8,51,52)</p>	<p>Edad avanzada</p> <p>Raza no caucásica</p> <p>ITL (PPD o IGRA positiva, lesiones radiológicas no tratadas, contacto con TB)</p>	<p>Donante cadáver</p> <p>Infección por CMV</p>	<p>Trasplante pulmonar</p> <p>Trasplante renal</p> <p>Tacrolimus</p>

Tabla 1. Factores de riesgo para el desarrollo de TB postrasplante. Inhibidores de la mTOR: inhibidores de la mammalian target of rapamycin (sirolimus y everolimus)

1.1.5. Clínica.

Las manifestaciones clínicas de la TB pulmonar son similares a las de la enfermedad en población general. La fiebre suele ser el síntoma más frecuente, seguido de síntomas constitucionales, tos, disnea, dolor osteoarticular, abdominal y torácico. Las alteraciones radiológicas son diversas y existe un porcentaje de casos sin lesiones torácicas sospechosas de TB o con lesiones atípicas que no suelen orientar hacia esta sospecha diagnóstica.

En pacientes trasplantados la afectación extrapulmonar y diseminada de la TB ocurre con una mayor frecuencia que en población general, habiéndose observado tasas de un 16% de TB extrapulmonar y 33% de TB diseminada(3)(5), e incluso hay una tasa alta de pacientes que se diagnostican por cultivos rutinarios estando asintomáticos, o con manifestaciones radiológicas o clínicas atípicas. Todo esto hace pensar que se ha de poner especial atención al diagnóstico de esta infección en el postrasplante de órgano sólido. Estos hechos indican que se debe extremar la sospecha diagnóstica de TB en el postrasplante y que se debe llevar a cabo cultivos seriados de rutina para el despistaje de la misma.

También se ha de tener en cuenta que se han descritos casos de TB en TOS de presentación clínica muy infrecuente, como son TB gastrointestinal, pancreática, hepática, muscular, cutánea, etc. Una presentación tan atípica puede conllevar retrasos en el diagnóstico que deriven en una mayor mortalidad. La TB debe también considerarse en el diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido en trasplantados(5).

1.2. Tuberculosis en el trasplante pulmonar.

1.2.1. Epidemiología.

En la cohorte RESITRA del año 2012, se determinó que el ser receptor de un trasplante pulmonar (TP) suponía un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TB en el postrasplante, con una tasa de incidencia 73.3 veces mayor a la población general española.

Existen pocas series de trasplantes pulmonares que hayan publicado datos de prevalencia o incidencia de TB. Entre ellas, sólo tres de ellas son españolas. Los datos de prevalencia e incidencia comunicados se muestran en la tabla 2.

1.2.2. Etiopatogenia.

Existen peculiaridades del TP que justifican el alto riesgo de TB postrasplante. El pulmón es el lugar donde habitualmente se localiza la ITL y con una alta frecuencia, la TB activa. Además el pulmón, a diferencia de otros órganos trasplantados, está continuamente expuesto al exterior y presenta alteraciones postquirúrgicas como la inhibición del aclaramiento mucociliar y del reflejo tusígeno y la interrupción del drenaje linfático que motivan un teórico mayor riesgo de adquisición de una primoinfección postrasplante. Por otro lado el alto grado de inmunodepresión celular que requiere este tipo de trasplante también podría ser un factor a tener en cuenta(54).

Cohorte	Año publicación	Número de casos de TB	Prevalencia	Incidencia
Dromer(30)	1993	4	6.5%	-
Schulman et al(28)	1997	2	2.1%	-
Kesten et al(31)	1999	2	0.95%	-
Malouf et al(53)	1999	2	0.77%	-
Bravo et al(29)	2005	12	6.41%	-
Morales et al(34)	2005	7	2.58%	-
Wong et al(33)	2008	2	16,7%	-
López de Castilla et al(8)	2009	2	0.4%	-
Torre-Cisneros et al(6)	2009	4	1.32%	2072 casos/10 ⁵ pacientes-año

Tabla 2. Prevalencia e incidencia de TB en el postrasplante pulmonar según las cohortes publicadas.

Otro hecho diferencial es que al ser el pulmón el lecho de la ITL y de la TB activa, la posibilidad de transmisión de una ITL con el propio pulmón trasplantado es mayor que en trasplantes

de otro órgano sólido. La prevención de esta transmisión no siempre es posible, por la dificultad que entraña habitualmente el despistaje de TB activa o ITL en el donante. La realización de un PPD está limitada a donantes vivos y la posibilidad de que tengamos acceso a un supuesto PPD realizado en el pasado a un donante fallecido es escasa. Sería interesante evaluar el impacto de la determinación de IGRA en sangre de donante y la realización de tratamiento de la ITL (TITL)(*) en el receptor si el resultado es positivo. En un reciente estudio iraní se realizó Quantiferon-TB Gold a 38 donantes en muerte cerebral, obteniendo 3 resultados positivos (7.9%), 24 negativos (63.1%) y 11 resultados indeterminados (28.9%)(55). No se ofrecieron datos de seguimiento de los pacientes trasplantados, ni de la actitud a seguir que se tuvo con aquellos pacientes que recibieron un injerto de un paciente con un resultado positivo. En el futuro sería importante determinar el valor de estas técnicas por el posible impacto en cuanto a medidas preventivas en el receptor.

(*) El término “tratamiento de la infección tuberculosa latente” ha desplazado últimamente al término “profilaxis” por lo que en adelante nos referiremos al primero(56).

1.2.3. Factores de riesgo.

Tanto el uso de corticosteroides como el tabaquismo, factores comunes en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas que llevan a incluirlos en lista de espera de un TP, son factores de riesgo de TB en población general. También la silicosis se ha definido como un factor de riesgo para desarrollar TB y ambas enfermedades guardan una estrecha relación epidemiológica. A pesar de esto, no se han establecido hasta la fecha factores de riesgo específicos para el desarrollo de TB en el postrasplante en ninguna cohorte de TP en un análisis multivariante.

1.2.4. Clínica.

En la mayoría de los casos la TB se ha diagnosticado en el postrasplante pulmonar mediante diagnóstico microbiológico de muestras respiratorias (esputo, lavado broncoalveolar, biopsia) ya sea en pacientes con sintomatología clínica (fiebre, disnea, tos, hemoptisis) o al realizar estudios microbiológicos seriados de rutina(29,57). Sin embargo, el estudio anatomopatológico de los pulmones explantados ha sido diagnóstico de lesiones tuberculosas activas o inactivas en algunos casos(29,58). Esta eventualidad evidencia la dificultad de la revisión de las imágenes radiológicas de tórax en el pretrasplante. Es decir, en el contexto de las múltiples alteraciones radiológicas secundarias a la enfermedad de base pulmonar que motiva el trasplante en el candidato, resulta dificultoso dar valor a algunas de ellas como posiblemente relacionadas con una ITL. En países con alta endemia de infecciones fúngicas como coccidiomycosis, paracoccidiomycosis, blastomycosis o histoplasmosis esta dificultad se incrementa, puesto que estas infecciones pueden provocar lesiones en la radiografía y en la TAC de tórax con cierta similitud con las lesiones provocadas por una eventual ITL. En nuestro país estas infecciones fúngicas no son endémicas, y sólo en pacientes provenientes de países donde así sea se debe realizar un diagnóstico más amplio que incluya serologías, detección antigénica y biopsia de las lesiones pulmonares cuyo análisis anatomopatológico y microbiológico puede ser de utilidad(59).

Como se ha destacado para el global de TOS, en el postrasplante pulmonar también se ha comunicado un alto porcentaje de presentaciones extrapulmonares o diseminadas(30,31,60-64).

Solamente tenemos constancia del diagnóstico de tuberculosis multirresistente (TB-MR) en pocos

pacientes(65,66). Este problema probablemente sea mayor en países con altos porcentajes de TB-MR como los países del este de Europa, aunque puede ser un problema creciente en nuestro país por el aumento de la inmigración en los últimos años.

1.3. Consecuencias de la tuberculosis en el trasplante pulmonar.

La TB conlleva una serie de consecuencias clínicas directas, como son una mayor morbilidad y mortalidad cuando ésta se desarrolla sobre pacientes receptores de un TOS.

Los datos de mortalidad publicados en pacientes TP que sufren TB en el postrasplante son llamativamente altos. En la amplia revisión de Singh y Paterson de 1998 se comunicó una tasa de mortalidad del 17% para el TP (2 de 12 casos)(3). En un análisis de mortalidad de TB de dicha revisión se observó una relación entre la mortalidad por TB y la presentación como TB diseminada, la aparición previa de rechazo, la aparición de rechazo en los 6 meses previos al diagnóstico de TB, y el tratamiento con OKT3 o anticuerpos anti-células T. Se han publicado 8 casos de pacientes que fallecieron como consecuencia directa del desarrollo de TB en el postrasplante pulmonar, 3 de los cuales se presentaron como TB diseminada al diagnóstico(34,58,60,63,61,67).

En el estudio de Morales et al se evaluaron datos de funcionalidad pulmonar previa y posterior en 4 pacientes que habían sufrido una TB pulmonar en el postrasplante pulmonar. 3 de ellos sufrieron una disminución la funcionalidad pulmonar (media de disminución de la FEV1 del 8.75%)(34). En la cohorte de Bravo et al 6 pacientes desarrollaron un síndrome de bronquiolitis obliterante (SBO) meses después del diagnóstico de TB, aunque con un período de tiempo variable entre ambos fenómenos. El SBO es la manifestación clínico-patológica más frecuente del rechazo pulmonar crónico, que es la principal causa de mortalidad del TP después del primer año postrasplante. En su etiopatogenia se han implicado algunos factores infecciosos, habiéndose encontrado una asociación estrecha entre la neumonitis por CMV y el desarrollo de SBO.

CMV incrementa la expresión de los HLA del donante en el epitelio en los receptores de TP y favorece la expresión de citoquinas, facilitando así los mecanismos moleculares que desencadenan un SBO en el injerto pulmonar. En algunos estudios también se ha desarrollado este fenómeno con infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, virus herpes humano tipo 6, virus respiratorios y con infecciones crónicas de bajo grado como las producidas por *Pseudomonas aeruginosa* y *Aspergillus* spp(68,69). No se ha relacionado hasta la fecha con infecciones por micobacterias, sin embargo sí que se ha comunicado una relativa asociación entre la infección por CMV y *Mycobacterium tuberculosis*, como en 4 de los 7 pacientes con TB del estudio de Morales et al; en 3 de estos pacientes se realizó el estudio de funcionalidad pulmonar pre y postratamiento antes mencionado y se objetivó una disminución de la FEV1 tras la infección(34). En el estudio de Dromer et al 2 de los 4 pacientes con TB postrasplante presentaron igualmente coinfección por CMV(30).

El tratamiento de la TB en pacientes con un TP merece algunas consideraciones fundamentalmente debido a la problemática de la utilización de rifampicina. La rifampicina es un fármaco tuberculostático de primera línea con una importante potencia que permite acortar los tiempos de tratamiento hasta un mínimo de 6 meses. Al mismo tiempo se trata de un potente inductor enzimático con interacciones altamente significativas con los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) y también con sirolimus, everolimus y los corticosteroides(5,70). En el caso de optar por una pauta que incluya rifampicina se ha de incrementar la dosis de los inmunosupresores y llevar a cabo una monitorización estrecha de niveles plasmáticos. En cualquier caso existe riesgo de rechazo durante la utilización de pautas que contienen rifampicina. En caso de utilizar pautas libres de rifampicina se ha de tener en cuenta que los tiempos de tratamiento son

mucho más prolongados, llegando hasta 12-18 meses para la combinación de isoniazida, pirazinamida y etambutol(71)(70). Algunos autores han optado por sustituir la rifampicina por rifabutina, una rifamicina con menor capacidad de inducción enzimática(66).

Además de esto, se ha encontrado una alta tasa de pacientes que sufren un síndrome de reconstitución inmune (SRI) tras iniciar tratamiento tuberculostático en el postrasplante. Este síndrome conlleva una mayor mortalidad de estos pacientes (33.3% de mortalidad a un año de los que sufrieron SRI frente a 17.2% de los que no). La probabilidad de sufrir un SRI es mayor en los pacientes trasplantados hepáticos, aquellos que han sufrido una infección por CMV previamente y aquellos en los que se utiliza rifampicina como tuberculostático(72).

1.4. Prevención de la tuberculosis en el trasplante pulmonar.

Existen varios mecanismos por los cuales un paciente con un TP puede desarrollar una TB en el postrasplante:

- Presencia de una infección tuberculosa latente (ITL) en el pretrasplante, reactivada una vez el paciente es sometido a la intensa inmunodepresión farmacológica que se ha de asociar en pacientes trasplantados de pulmón.
- Transmisión de una ITL a través del injerto. Esto es de especial relevancia en el TP puesto que es el pulmón donde se suele alojar la ITL.
- Paciente con una infección tuberculosa activa que es trasplantado (normalmente en el contexto un trasplante de forma urgente).
- Infección por *Mycobacterium tuberculosis* de novo en el postrasplante.

Hasta la fecha se considera que el mecanismo más frecuente por el que una TB se puede desarrollar en el postrasplante de órgano sólido es la reactivación de una ITL adquirida previamente al trasplante y reactivada una vez que el paciente es sometido a inmunosupresión en el postrasplante(73). Sin embargo, existen publicaciones que ponen en evidencia que existe casuística que justifica todos los demás mecanismos, incluso en postrasplante pulmonar específicamente. La transmisión a través del injerto pulmonar del donante se comunicó en varias ocasiones(28,60,66,74,75). Esta vía de transmisión se confirmó por la similitud genotípica de *Mycobacterium tuberculosis* de los dos pulmones trasplantados a dos receptores distintos provenientes de un mismo donante(37). También existe evidencia de infección de novo postrasplante tras un contacto con un paciente bacilífero(30).

A pesar de esto no disponemos de datos concretos de prevalencia de unos mecanismos sobre los demás. Uno de los principales problemas es que las series y los casos aislados publicados son escasos, y normalmente provenientes de países donde la incidencia poblacional de tuberculosis es baja o media. Probablemente la TB en el postrasplante sea un problema de aún mayor envergadura en países en vías de desarrollo, donde la incidencia de TB poblacional es mayor.

Para el diagnóstico de una ITL en el pretrasplante pulmonar, el documento de consenso de GESITRA para el estudio de la infección tuberculosa en TOS de 2009, da una serie de recomendaciones. A los pacientes que van a ser evaluados para ser incluidos en lista de espera pretrasplante se les debe tener en cuenta las siguientes consideraciones (70):

- Anamnesis sobre enfermedades infecciosas y tratamientos recibidos así como su duración.
- Contacto con pacientes con TB activa en el ambiente familiar o laboral y si al paciente se le realizó una prueba de intradermorreacción de Mantoux (PPD).
- Historia de posibles exposiciones en instituciones y viajes a países donde la TB es endémica.
- A todos los pacientes se les debe realizar una PPD, incluso a aquellos que hayan sido vacunados contra el bacilo de Calmette-Guérin. Se debe de repetir la PPD a los 7-10 días del primer test (efecto booster). La única razón para no realizar un PPD sería si el paciente tiene un PPD positivo previo o historia de TB activa previa. Se debe considerar positiva una induración ≥ 5 mm.
- Se debe descartar TB activa mediante la realización de una radiografía de tórax y si el paciente tiene síntomas relacionados con TB activa o una PPD positiva. Para ello se deben recoger muestras respiratorias para baciloscopia y cultivo en medios especiales de micobacterias en estos

pacientes y, si esto no es posible, realizar broncoscopia y cultivo del líquido obtenido mediante broncoaspirado o lavado bronquial. En pacientes seleccionados se deben realizar otras exploraciones como ecografía abdominal o biopsia/cultivo de adenopatías.

- En aquellos pacientes en los que se descarta TB activa, se debe considerar la realización de TITL y continuar dicho tratamiento en el postrasplante si fuera necesario y esto es posible.
- Los pacientes que sufren enfermedades crónicas terminales que requieren su evaluación para ser trasplantados, pueden sufrir anergia cutánea con mayor frecuencia que la población general. Existe la posibilidad de realizar test de inmunidad celular (Multitest o test específicos para *Candida albicans* o el toxoide tetánico) al mismo tiempo que se realiza la segunda determinación de PPD. La guía propone realizar profilaxis en aquellos pacientes con anergia cutánea que tengan otros factores de riesgo para el desarrollo de TB postrasplante.
- La utilización de técnicas de inmunodiagnóstico in vitro basadas en la liberación de interferón- γ tras la estimulación con antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis* (IGRA, por sus siglas en inglés: interferón- γ release assays) no ha sido valorada en esta población pero se tratan de técnicas prometedoras que pueden evitar la presencia de falsos positivos por la presencia de infecciones por micobacterias no tuberculosas.

Existen dificultades en el diagnóstico de la ITL, puesto que la potencia de la PPD para predecir la reactivación de una ITL en el postrasplante es baja. En el estudio de RESITRA la presencia de PPD no resultó factor de riesgo para el desarrollo de TB postrasplante en el análisis multivariante(6). Existen múltiples casos pacientes con PPD negativa que desarrollan TB en el postrasplante pulmonar. Esto puede ser debido a la alta

tasa de anergia cutánea en esta población, definida en torno al 28% en el estudio de Roman et al(76) frente a un porcentaje del 3,5% en población general española(77). En esta alta tasa de anergia cutánea se ha implicado la utilización de diversos inmunosupresores pretrasplante y la enfermedad de base que condiciona el trasplante. Estos pacientes suelen recibir corticosteroides a dosis altas en las reagudizaciones de sus patologías previas y, en algunos casos, de forma continua para tratar la sintomatología asociada a la enfermedad terminal. En el mismo estudio de Roman et al había el 100% de los pacientes anérgicos tenía antecedentes de uso de corticoides frente al 76% de los pacientes con PPD positiva y el 78% de los no infectados, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa(76). La utilización de inmunosupresores como la azatioprina era habitual en pacientes con fibrosis pulmonar hasta que recientemente se ha demostrado que su uso es perjudicial en estos pacientes(78). Sin embargo, no se ha evaluado si existe un mayor porcentaje de pacientes anérgicos entre los que recibían azatioprina pretrasplante.

Roman et al proponen realizar tratamiento de la ITL tanto en pacientes con PPD positivo como en pacientes anérgicos con buenos resultados en prevención de TB postrasplante. El problema de esta estrategia es el sobretratamiento de pacientes anérgicos, sin poder diferenciar aquellos que realmente están en riesgo de reactivar una supuesta ITL de aquellos que no. De hecho uno de los 6 pacientes que desarrolló TB postrasplante fue una paciente no anérgica con PPD negativo y otra de las pacientes tenía antecedentes de TB correctamente tratada en los 5 años previos al trasplante. En este estudio no se encontraron diferencias entre la incidencia de TB postrasplante entre los grupo de tratamiento de la ITL (PPD positiva y PPD negativa con anergia cutánea) y el grupo de no infectados (PPD negativa sin anergia cutánea)(76).

Los IGRA se están introduciendo como una alternativa importante a la PPD, pero aún no se han validado adecuadamente esta técnica en esta población. Existen múltiples problemas que pueden presentar estas técnicas como son un porcentaje de casos indeterminados y diferencias entre las dos técnicas disponibles actualmente (Quantiferon-TB Gold In-Tube y T.SPOT.TB)(79). Una posible ventaja de los IGRA es la eliminación de supuestos falsos positivos por la vacuna de Bacillus Calmette-Guérin (BCG). Sin embargo la vacunación con BCG en la infancia tiene poca relevancia en la edad adulta cuando el límite de lectura de la PPD es de 10 mm(80). Puesto que el límite para los candidatos a un TOS es de 5 mm, puede que exista un porcentaje de falsos positivos en vacunados (y también en pacientes con enfermedades respiratorias con infección o colonización por micobacterias atípicas) que pudieran beneficiarse de la realización de un IGRA(41). Queda por tanto por verificar su utilidad en la evaluación del riesgo de TB postrasplante pulmonar.

El tratamiento de la ITL recomendado en la actualidad es mediante isoniazida (300 mg/día) suplementada con vitamina B₆ durante 9 meses. El problema principal que plantea la utilización de dicha pauta es la duración, que conlleva extender dicho tratamiento hasta el período postrasplante en algunos casos, con el sucesivo problema de interacciones medicamentosas y polifarmacia, y la posibilidad de abandonos de la pauta por estos motivos. La utilización de otras pautas profilácticas no se ha evaluado en esta población.

2. HIPÓTESIS

La pauta de corta 3HR es eficaz y segura para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

Es posible determinar una serie de factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis en el postrasplante pulmonar, que nos ayude a diferenciar aquellos pacientes de alto riesgo en los que es necesario priorizar medidas preventivas.

3. OBJETIVOS

3.1. Evaluar la eficacia de una pauta corta 3HR para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

3.2. Evaluar la seguridad de una pauta corta 3HR como tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

3.3. Realizar un análisis de factores de riesgo de tuberculosis en pacientes receptores de un trasplante pulmonar.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio.

Análisis retrospectivo de una cohorte de pacientes trasplantados de pulmón en un hospital universitario de 1200 camas entre los años 1993 y 2013. Los datos se han extraído de las historias clínicas de los pacientes y de las bases de datos del centro.

4.2. Definición de caso de tuberculosis.

Se consideró que un paciente tenía enfermedad tuberculosa cuando se aisló *Mycobacterium tuberculosis* por cultivo o detección del DNA por reacción en cadena de polimerasa (PCR), en una muestra clínica representativa, fluido orgánico o tejido. También se aceptaron casos con demostración histopatológica. La enfermedad tuberculosa se clasificó en pulmonar (afectación del parénquima pulmonar), extrapulmonar (afectación de órganos diferentes al pulmón) o diseminada (afectación de al menos dos órganos no contiguos). No se aceptaron para este estudio casos diagnosticados por sospecha clínica y/o radiológica en los que su médico indicó tratamiento específico.

Se consideró que el paciente estaba curado cuando desaparecieron los síntomas (curación clínica) y no se identificó *M. tuberculosis* en la misma muestra clínica en la que se identificó inicialmente (curación microbiológica). Se consideró que la muerte estaba relacionada con la enfermedad cuando en el momento del éxitus no había curación clínica y microbiológica.

4.3. Cálculo de la densidad de incidencia de enfermedad tuberculosa.

La densidad de incidencia se calculó dividiendo el número de pacientes diagnosticados de enfermedad

tuberculosa por los pacientes-año. Para el cálculo de pacientes-año se tuvo en cuenta la suma del tiempo individual transcurrido hasta la aparición de la enfermedad o hasta la finalización del seguimiento. La densidad de incidencia en la población general española en el período estudiado se estimó en 13.1 casos/10⁵ personas-año basado en los datos oficiales de incidencia(1).

4.4. Test cutáneo de tuberculina.

A partir el año 2007 el protocolo del centro incluía la realización de un PPD en el estudio pretrasplante. Previamente se realizó a juicio del médico responsable. El PPD positivo se definió como una induración \geq 5mm de diámetro, 48-72 horas después de la administración de 2 unidades internacionales (UI) de la cepa RT-23 equivalente a 5 UI de tuberculina de PPD.

4.5. Definición de infección tuberculosa latente.

Para el análisis de este estudio se consideró que un paciente tenía ITL cuando el PPD era positivo o la radiografía o la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax revelaban signos compatibles con tuberculosis residual (lesiones fibronodulares apicales, nódulo/ganglio linfático calcificados o engrosamiento pleural) y el paciente no tenía constancia de haber padecido previamente la enfermedad ni recibido tratamiento(81).

En estos pacientes se consideró que tenían ITL cuando se descartó TB activa por ausencia de síntomas clínicos y cultivo de muestras respiratorias válidas (cultivo en Bactec de muestra de esputo o muestras obtenidas mediante broncoscopia).

4.6. Tratamiento de la ITL.

Hasta el año 2006 se indicó tratamiento de la ITL de forma ocasional en pacientes PPD positivos (isoniazida 300 mg diarios durante 6 meses). A partir del año 2007 se protocolizó que los pacientes con PPD positivo recibieran tratamiento de la ITL antes del trasplante con una asociación de isoniazida (300 mg qd) y rifampicina (600 mg qd), durante 3 meses. No se indicó tratamiento de la ITL en base a la radiografía de tórax en los pacientes PPD negativos por las dificultades que tiene su interpretación en candidatos a TP debido a la patología pulmonar de base.

4.7. Inmunosupresión y manejo clínico de los pacientes.

La inmunosupresión y el manejo clínico de los pacientes se realizó según los protocolos del centro en cada momento. Este protocolo estaba basado en la siguiente inmunosupresión de mantenimiento: un inhibidor de la calcineurina que era ciclosporina (desde 1993 hasta 2009) o tacrolimus (desde 2010 en adelante); un antagonista de la síntesis de purinas que podía ser azatioprina (desde 1993 hasta 2005) o micofenolato (desde 2006 en adelante); y prednisona.

Los pacientes que presentaban rechazo crónico, tumores o enfermedad renal crónica recibieron tratamiento con inhibidores de la mTOR en lugar de micofenolato o anticalcineurínicos. Algunos pacientes recibieron terapia de inducción con basiliximab bajo criterio clínico.

4.8. Valoración de seguridad/acontecimientos adversos

La variable principal para el análisis de seguridad y tolerabilidad es la discontinuación del tratamiento de la ITL. Otros aspectos respecto a la seguridad y la tolerabilidad serán evaluados como *endpoints* secundarios, incluyendo: mortalidad, aparición de toxicidad grados 3 o 4 posible, probable o definitivamente relacionada con los fármacos del estudio por el investigador, rechazo agudo y rechazo crónico.

La tolerancia a la medicación será evaluada mediante la entrevista clínica y las determinaciones analíticas periódicas que incluirán los niveles de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina y gamma-GT, bilirrubina, según el calendario de visitas establecido. Todos los síntomas y resultados de laboratorio serán evaluados respecto a su severidad según la escala del *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* Versión 3.0, NCI-CTC-AE v 3.0(82).

4.8.1. Definiciones:

- Acontecimiento adverso: se define como una observación clínica imprevista o anormal que no es beneficioso para el paciente.
- Acontecimiento adverso grave: se define como cualquier experiencia que es fatal o amenazante para la vida, que produce una alteración persistente o significativa (según el investigador principal), que requiere la hospitalización del paciente o la prolongación de la hospitalización, una anomalía congénita, o una sobredosis de los fármacos del estudio. Cualquier toxicidad de grado 4 se considera un acontecimiento adverso grave.

4.8.2. Manejo clínico de los acontecimientos adversos.

El manejo clínico de los acontecimientos adversos fue protocolizado previamente desde que se comenzó a indicar la realización de tratamiento de la ITL con 3HR, aunque la decisión final recaía en el clínico prescriptor. En general, para las toxicidades de grado 1 se planteó que el paciente fuera seguido cuidadosamente y se mantendría el tratamiento; para las toxicidades de grado 2 el paciente sería seguido cuidadosamente y se realizarían las pruebas de laboratorio adicionales y los fármacos serían interrumpidos temporalmente a criterio del clínico; para cualquier toxicidad de grado 3 que a juicio del clínico fuera debida a la pauta 3HR, debería interrumpirse ésta.

Cuando fuera posible deberían interrumpirse primero las medicaciones concomitantes que pudieran contribuir a la toxicidad. Dependiente de la naturaleza y gravedad de la toxicidad podría valorarse reintroducir la pauta de tratamiento de la ITL. Para cualquier grado de toxicidad recurrente de grado 3 ó 4, la pauta se podría interrumpir de forma temporal o definitiva a criterio clínico. Cualquier toxicidad renal, hepática, cardíaca o hematológica de grado 4 llevaría consigo la interrupción inmediata de la pauta 3HR.

4.9. Variables analizadas como potenciales factores de riesgo para el desarrollo de TB postrasplante.

Las variables analizadas como potenciales factores de riesgo fueron:

- Variables pretrasplante:

- Enfermedad de base (bronquiectasias/ enfisema/ enfermedad pulmonar intersticial/ hipertensión pulmonar/ otras).
- Edad
- Sexo (mujer/varón)
- Tabaquismo (consumo acumulado tabáquico \geq 10 paquetes-año)
- Uso de corticoides u otros inmunosupresores previos al trasplante
- PPD (negativo/positivo)
- Radiografía de tórax (compatible con enfermedad de base/compatible con TB residual)
- TAC de tórax (compatible con enfermedad de base/compatible con TB residual)
- ITL (no/sí)
- Tratamiento de la ITL
- Pauta de tratamiento de la ITL
- Tipo de trasplante recibido (uni o bipulmonar).
- Variables postrasplante:
 - Inmunosupresión inicial y de mantenimiento
 - Episodios de rechazo agudo tratados con bolos de esteroides.

4.10. Estudio estadístico.

Se calculó la frecuencia, densidad de incidencia y el riesgo relativo de enfermedad tuberculosa con un intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Se consideró que había diferencias estadísticas si la densidad de incidencia de la población española se encontraba fuera del IC 95% de la densidad de incidencia de la cohorte.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación típica y se compararon con la T-student ó U de Mann-Whitney según las variables fueran paramétricas o no

respectivamente. Las variables cualitativas se expresaron mediante porcentajes y se compararon mediante la Chi-cuadrado o test de Fisher según se tratara de variables paramétricas o no respectivamente. Se realizó un estudio univariante de riesgo de tuberculosis con todas las variables estudiadas. Aquellas que tenían significación estadística ($p < 0.05$) y otras que podrían ser confusoras o tenían valor clínico se incluyeron en un análisis multivariante. Ambos análisis se realizaron mediante regresión logística. La prueba de bondad de ajuste se realizó mediante el test de Hosmer-Lemeshow. También se calculó el área bajo la curva (ABC). Los valores se consideraron estadísticamente significativos cuando el valor de p era inferior a 0.05 ($p < 0.05$). Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico SPSS 15.0.

5. RESULTADOS

5.1. Análisis descriptivo de la cohorte.

Desde octubre de 1993 hasta noviembre de 2013 se realizaron 398 trasplantes pulmonares en el Hospital Reina Sofía de Córdoba (169 trasplantes unipulmonares y 229 bipulmonares). La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 558 días (rango: 1-6636 días). 3 pacientes que habían recibido un trasplante unipulmonar recibieron un segundo trasplante contralateral varios años más tarde. 7 pacientes con un trasplante bipulmonar recibieron un retrasplante debido a rechazo crónico del injerto. En la tabla 3 se muestran las características basales de los pacientes de la cohorte.

Características	
Sexo femenino, n (%)	134 (33.7)
Edad, mediana (rango)	49 (5-67)
Seguimiento en días, mediana (rango)	558 (1-6636)
Antecedentes de tabaquismo, n (%)	171 (44.8)
TB previa, n (%)	29 (7.3)
Enfermedad de base, n (%)	
Bronquiectasias	133 (33.4)
Enfisema	131 (32.9)
Enfermedad pulmonar intersticial	123 (30.9)
Hipertensión pulmonar	6 (1.5)
Otra	5 (1.3)

Trasplante bipulmonar, n (%)	229 (57.5)
PPD positivo, n (%)	88 (22.1)
Inmunosupresión, n (%)	
Ciclosporina	255 (68.9)
Tacrolimus	258 (69.9)
Azatioprina	145 (39.3)
Micofenolato	298 (80.8)
Everolimus	66 (17.9)
Basiliximab	9 (2.4)
Rechazo agudo, n (%)	122 (36)
Mortalidad global, n (%)	217 (55.6)
Mediana de tiempo hasta la muerte (rango)	145 (1-6192)

Tabla 3. Características basales de los pacientes.

5.2. Infección tuberculosa latente.

Períodos	Global	1993-2006	2007-2013
Número de pacientes con PPD/número total de pacientes (%)	296/369 (80.2)	171/240 (71.3)	125/129 (96.9)
Número de pacientes con PPD positivo/número de pacientes con PPD (%)	70/296 (23.6)	43/171 (25.1)	27/125 (21.6)
Número de pacientes que recibió tratamiento de la ITL/número de pacientes con PPD positivo (%)	30/70 (42.9)	7/43 (16.3)	23/27 (85.2)
Número de pacientes con lesiones residuales en la radiografía de tórax (%)	2 (0.6)	1 (0.4)	1 (0.8)
Número de pacientes con lesiones residuales en la TAC de tórax (%)	35 (9.5)	25 (10.4)	10 (7.8)

Tabla 4. Estudio de la ITL en los 368 pacientes sin antecedentes de TB previa al trasplante.

29 pacientes (7.3%) tenían antecedentes de TB tratada. A 21 de ellos se les realizó PPD que dio resultado positivo en 18 casos (85.7%). 2 de estos pacientes (9.5%) presentaban alteraciones radiológicas compatibles con TB pasada en la radiografía de tórax pretrasplante, mientras que dichas alteraciones aparecían en la TAC en 15 de ellos (71.4%).

De acuerdo con los criterios establecidos en este estudio, 92 pacientes (24.9%) cumplían criterios de ITL.

Antecedentes de corticoterapia	PPD positivo	PPD negativo y Multitest negativo	PPD negativo sin Multitest negativo	Total
Sí	23 (27.1%)	9 (31%)	49 (25.7%)	81
No	62 (72.9%)	20 (69%)	142 (74.3%)	224
Total	85 (100%)	29 (100%)	191 (100%)	305

Tabla 5. Estudios pretrasplante realizados (PPD y Multitest).

En 67 pacientes se llevó a cabo estudio de hipersensibilidad antigénica (Multitest): 32 de ellos mostraron resultado negativo al Multitest y al PPD (anergia cutánea), lo que suponían un 47.8% de los pacientes a los que se les llevaron a cabo ambos estudios. No se observaron diferencias entre la proporción de pacientes con anergia cutánea que habían recibido corticoides en el pretrasplante, y los demás grupos (PPD positivo y PPD negativo sin anergia cutánea).

De entre los 369 pacientes sin antecedentes de TB activa, 2 presentaban alteraciones radiológicas sugestivas de TB residual en la radiografía de tórax pretrasplante (0.5%). Sin embargo, 35 presentaban dichas alteraciones en la TAC de tórax

pretrasplante. De esos 35 pacientes, 4 no tenían un PPD realizado en el pretrasplante (11.4%), 18 tenían un PPD negativo (51.4%), 13 tenían un PPD positivo (37.1%) y de estos últimos 6 realizaron tratamiento de la ITL (4 con la pauta 3HR y 2 con la pauta clásica 6H). De los 18 pacientes que tenían alteraciones en la TAC y PPD negativo, sólo disponemos de pruebas de anergia cutánea en 5 de ellos (27.8%): 4 eran anérgicos y uno no lo era.

En el estudio anatomopatológico de los pulmones explantados se detectaron granulomas en 4 pacientes, sin que estos presentaran sintomatología clínica de TB pulmonar previa al trasplante. El PPD pretrasplante de estos 4 pacientes fue negativo, y la radiografía de tórax no mostraba lesiones residuales compatibles con TB. Sin embargo, la TAC de los 4 mostraba lesiones que eran compatibles con TB residual. Ninguno de los pacientes desarrolló TB activa, a pesar de que uno de ellos fue un trasplante unipulmonar (Tabla 6).

5.3. Tratamiento de la ITL.

De los 369 pacientes sin antecedentes de TB, se realizó PPD en 296 de ellos (80.2%) de los que fue positivo en 70 (23.6%). 30 pacientes con PPD positivo recibieron TITL (42.9%): 8 con la pauta de isoniazida durante 6 meses y 22 con la pauta corta de isoniazida y rifampicina durante 3 meses (Tabla 7). Ninguno de los pacientes anérgicos recibió TITL. Ninguno de los pacientes con alteraciones radiológicas en la radiografía/TAC de tórax recibió TITL si el PPD era negativo. Un paciente adicional recibió TITL con la pauta 3HR porque tenían antecedentes de TB pulmonar incorrectamente tratada. En todos los pacientes se llevaron a cabo estudios de esputo cuando el paciente tenía tos productiva (baciloscopia y cultivo en Bactec) previo a la realización de TITL.

Paciente (edad, sexo)	Tipo de trasplante	Enfermedad de base	Mantoux	Rx de tórax pre-trasplante	TAC de tórax pre-trasplante
Paciente 1 (47, hombre)	Bipulmonar	Enfisema	Negativo	Compatible con enfermedad de base	Compatible con TB residual
Paciente 2 (20, mujer)	Bipulmonar	Bronquiectasias	Negativo	Compatible con enfermedad de base	Compatible con TB residual
Paciente 3 (65, hombre)	Unipulmonar	Neumopatía intersticial	Negativo	Compatible con enfermedad de base	Compatible con TB residual
Paciente 4 (16, hombre)	Bipulmonar	Bronquiectasias	Negativo	Compatible con enfermedad de base	Compatible con TB residual

Tabla 6. Características de los pacientes con granulomas caseificantes en los pulmones explantados.

5.3.1. Valoración de la eficacia de 3HR.

Ninguno de los pacientes que realizó TITL con la pauta 3HR desarrolló TB postrasplante tras una mediana de seguimiento de 192 días (rango 2-1552 días), incluyendo tanto a los que completaron la pauta como a los que tuvieron que suspenderla por algún motivo.

5.3.2. Valoración de la seguridad de 3HR.

2 pacientes sufrieron efectos adversos leves durante el TITL con 3HR (Tabla 7):

- Uno de ellos era una paciente que sufrió dispepsia en relación con la toma de la medicación. El paciente intentó cumplimentar el tratamiento pero tuvo que abandonarlo por el mismo motivo a los 80 días de iniciarlo. No sufrió eventos adversos de grado 3 ó 4 (paciente 6).
- Otro de los pacientes sufrió una elevación de transaminasas menor a 3 veces el valor superior de la normalidad, coincidente con un episodio de colelitiasis de la que estaba diagnosticado previamente. A pesar de ello se intentó mantener en tratamiento pero finalmente se suspendió cuando había cumplimentado 75 días en total. Tampoco sufrió eventos adversos de grado 3 ó 4 (paciente 16).

El resto de pacientes no sufrió eventos adversos durante el tratamiento. Todos los demás cumplimentaron los 3 meses de tratamiento salvo el paciente 4, que tras llevar 45 días de tratamiento fue trasplantado. Tras la cirugía se decidió no continuar con la pauta 3HR.

Por lo tanto el 8.7% (2/23) de los pacientes sufrieron efectos adversos leves, pero que motivaron la suspensión del tratamiento. El 86.9% de los pacientes (20/23) completaron el

tratamiento de forma adecuada sin sufrir eventos adversos de ningún tipo y antes de ser trasplantados.

Pacientes	Sexo/edad (años)	Enfermedad de base	Lesiones residuales en la radiografía de tórax	Lesiones residuales en la TAC de tórax	Efecto adverso	Completo 3HR	Motivo suspensión TITL/días de tratamiento
1	V/62	Neumopatía intersticial	No	Sí	No	Sí	-
2	V/62	Enfisema	No	No	No	Sí	-
3	M/57	Enfisema	No	Sí	No	Sí	-
4	M/49	Enfisema	No	No	No	No	Trasplante/45
5	V/61	Enfisema	No	No	No	Sí	-
6	M/56	Enfisema	No	No	Sí	No	Intolerancia gastrointestinal/80

Incidencia y factores de riesgo de tuberculosis en el trasplante de pulmón: importancia de la profilaxis

7	M/53	Enfisema	No	No	No	Sí	-
8	V/60	Enfisema	No	No	No	Sí	-
9	V/57	Enfisema	No	Sí	No	Sí	-
10	V/53	Neumopatía intersticial	No	No	No	Sí	-
11	V/51	Enfisema	No	No	No	Sí	-
12	V/61	Enfisema	No	No	No	Sí	-
13	V/60	Neumopatía intersticial	No	No	No	Sí	-
14	V/51	Neumopatía intersticial	No	No	No	Sí	-
15	M/62	Enfisema	No	No	No	Sí	-

16	V/64	Enfisema	No	Sí	Sí	No	Hipertransaminasemia/75
17	V/63	Enfisema	No	No	No	Sí	-
18	V/54	Neumopatía intersticial	No	No	No	Sí	-
19	M/47	Enfisema	No	No	No	Sí	-
20	V/63	Neumopatía intersticial	No	No	No	Sí	-
21	V/53	Neumopatía intersticial	No	No	No	Sí	-
22	M/47	Bronquiectasias	No	No	No	Sí	-
23	V/50	Enfisema	No	No	No	Sí	-

Tabla 7. Datos de los pacientes que hicieron TTTL con la pauta 3HR.

5.4. Frecuencia e incidencia de enfermedad tuberculosa.

Se diagnosticó enfermedad tuberculosa en el postrasplante en 6 pacientes. La densidad de incidencia fue de 406.3 casos/10⁵ pacientes-año (IC 95% 164.7-845), lo cual fue superior a la de la población general española para el año 2012 de forma estadísticamente significativa (ratio de densidades de incidencia (RDI) 31, IC 95% 17.9-53.8, p=0.001). Todos los casos ocurrieron en el período 1993-2006.

Período	Global	1993-2006	2007-2013
Número de casos (%)	6 (1.5)	6 (2.3)	0
Densidad de incidencia (IC 95%)	406.3 casos per 10 ⁵ pacientes-año (164.7-845)	454.4 casos per 10 ⁵ pacientes-año (184.2-945.1)	-
RDI (IC 95%)	31 (17.9-53.8)	34.7 (20-60.1)	-

Tabla 8. Frecuencia e incidencia de TB en la cohorte de 398 trasplantados pulmonares.

Los casos de TB se describen en la tabla 9. El PPD fue negativo en los 5 pacientes en los que se había realizado en el período pretrasplante. Ninguno de los pacientes presentaba alteraciones radiológicas de TB residual en la radiografía de tórax, sin embargo, 3 de ellos presentaban alteraciones radiológicas en la TAC (50%). Ninguno de los 6 pacientes había recibido tratamiento profiláctico pretrasplante, dado que el protocolo sólo orientaba a tratar a los pacientes que tenían un PPD positivo.

La mediana de seguimiento de los pacientes desde el trasplante hasta el desarrollo de TB fue de 473 días (rango 6-3467). 2 de ellos desarrollaron TB en los primeros 3 meses, uno de los cuales fue un trasplante bipulmonar que desarrolló TB en el período postrasplante inmediato. Un caso adicional tuvo lugar en el primer año postrasplante y los 3 casos restantes ocurrieron después del primer año tras el trasplante.

5 de los casos presentaban TB pulmonar (uno de estos 5 además presentó diseminación meníngea). El caso restante presentó una pericarditis tuberculosa.

El tratamiento de la TB incluyó rifampicina desde el diagnóstico en 4 de los pacientes. En uno de ellos (caso 1) el tratamiento inicial (HRE) sólo pudo mantenerse 10 días por afectación de los niveles de los inmunosupresores, teniendo que cambiarse por isoniazida, mambutol y pirazinamida; en otro de ellos (caso 4) se inició terapia estándar con cuatro fármacos (RHZE) y la terapia con rifampicina se pudo mantener hasta completar 6 meses de tratamiento total, para lo cual se tuvieron que modificar las dosis de los inmunosupresores (tacrolimus, azatioprina y esteroides); otro de los casos (caso 5) mantuvo terapia triple inicial (2HRZ) pero la pauta de mantenimiento se tuvo que modificar a isoniazida y moxifloxacino; el último caso (caso 6) inició triple terapia (RHZ) pero falleció un mes más tarde como consecuencia de la infección. Los restantes casos realizaron pautas libres de rifampicina con isoniazida, mambutol y pirazinamida (caso 2); isoniazida, pirazinamida, etambutol y ofloxacino (caso 3).

Uno de los pacientes falleció como consecuencia de la infección tuberculosa. Se trataba del paciente que presentaba TB pulmonar y meningitis tuberculosa (TB diseminada). El resto de pacientes concluyó tratamiento y no presentó recidiva de la enfermedad.

Sexo, edad	Tipo de trasplante	Enfermedad de base	Pretrasplante			TB postrasplante				Situación
			PPD	Radiografía de tórax	TAC de tórax	Día	Localización	Tratamiento	Evolución	
Varón, 38	Unipulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial	No realizado	Sin TB residual	TB residual	148	Pericárdica	HRE	Curación	Vivo
Varón, 58	Unipulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial	Negativo	Sin TB residual	TB residual	61	Pulmonar	HEZ	Curación	Fallecido (no relacionado)
Varón, 47	Bipulmonar	Enfisema	Negativo	Sin TB residual	Sin TB residual	6	Pulmonar	HEZO	Curación	Vivo
Mujer, 17	Bipulmonar	Bronquiectasias	Negativo	Sin TB residual	Sin TB residual	346	Pulmonar	HREZ	Curación	Fallecido (no relacionado)
Mujer, 54	Bipulmonar	Enfisema	Negativo	Sin TB residual	Sin TB residual	140	Pulmonar	HRZ	Curación	Vivo
Mujer, 55	Unipulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial	Negativo	Sin TB residual	TB residual	799	Diseminada (pulmonar y meníngea)	HRZ	Exitus	Fallecido (relacionado)

Tabla 9. Características de los pacientes que sufrieron TB en el postrasplante pulmonar.

5.5. Factores de riesgo de enfermedad tuberculosa.

Para el estudio de los factores de riesgo de enfermedad tuberculosa postrasplante se realizó un primer análisis univariante que comparaba los paciente trasplantados que sufrieron TB con el resto de la cohorte. En dicho análisis sólo resultó estadísticamente significativa presencia de lesiones residuales en la TAC de tórax pretrasplante (OR 7, IC 95% 1.4-35.7, $p = 0.019$). 2 variables no eran estadísticamente significativas pero estuvieron cerca de alcanzar la significación estadística: el uso de azatioprina postrasplante (OR 8; IC 95% 0.9-68.9; $p = 0.059$) y el uso de everolimus postrasplante (OR 4.8; IC 95% 0.9-24.1; $p = 0.06$). Otras 2 variables estuvieron cerca de alcanzar la significación estadística pero en este caso la asociación era negativa, es decir, su asociación hubiera supuesto catalogarlas como factores protectores para el desarrollo de TB postrasplante: pertenecer al período de intervención 2007-2013 (OR 0.1; IC 95% 0.01-2.4; $p = 0.094$) y el uso de micofenolato postrasplante (OR 0.2; IC 95% 0.05-1.2; $p = 0.076$).

Posteriormente se llevó a cabo un análisis multivariante. Debido al bajo número de pacientes que desarrollaron el evento principal (TB postrasplante) no pudimos realizar un único modelo de regresión logística multivariante que incluyera todos los potenciales factores de riesgo. Realizamos por tanto un análisis exploratorio de los factores más significativos que se obtuvieron en el análisis univariante ajustando las variables para obtener diferentes modelos de regresión logística. Los factores de riesgo potenciales que se mantenían de forma constante en los diferentes modelos fueron la presencia de lesiones residuales en la TAC de tórax (OR 11.5, IC 95% 1.9-69.1, $p = 0.008$), el uso de azatioprina (OR 10.6, IC 95% 1.1-99.1, $p = 0.038$) y el uso de everolimus (OR 6.7, IC 95% 1.1-39.8, $p = 0.036$). Este modelo presentaba buena calibración (test de Hosmer-Lemeshow $p = 0.041$) y capacidad de discriminación (ABC 0.84, IC 95% 0.69-0.99).

Variable	Análisis univariante		Análisis multivariante	
	OR (IC 95%)	P	OR (IC 95%)	P
Tabaquismo	1.24 (0.2-6.2)	p=0.790		
Uso de inmunosupresores en el pretrasplante	4.6 (0.8-28.3)	p=0.100		
Trasplante bipulmonar	2.7 (0.5-15.2)	p=0.250		
PPD positivo	0.3 (0.01-4.8)	p=1.000		
Radiografía de tórax compatible con TB residual	0.1 (0.01-3.2)	p=1.000		
TAC de tórax compatible con TB residual	7.0 (1.4-35.7)	p=0.019	11.5 (1.9-69.1)	p=0.008
Tratamiento de la ITL	0.8 (0.1-15.5)	p=1.000		
Período de intervención (2007-2013)	0.1 (0.01-2.4)	p=0.094		
Episodio de rechazo agudo	1.8 (0.2-12.9)	p=0.560		
Inmunosupresión				
- Ciclosporina	6.0 (0.3-107.7)	p=0.180	10.6 (1.1-99.1)	p= 0.038
- Azatioprina	8.0 (0.9-68.9)	p=0.059		
- Micofenolato	0.2 (0.05-1.2)	p=0.076		
- Tacrolimus	0.9 (0.1-4.8)	p=0.861		
- Basiliximab	2.9 (0.1-54.7)	p=1.000		
- Everolimus	4.8 (0.9-24.1)	p=0.060		
			6.7 (1.1-39.8)	p=0.036

Tabla 10. Análisis uni y multivariante de factores de riesgo de TB postrasplante.

6. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS

6.1. Evaluar la eficacia de una pauta corta 3HR para el tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

La guía de práctica clínica elaborada por GESITRA recomienda la realización de TITL en pacientes que van a ser sometidos a un TOS mediante la pauta de isoniazida durante 9 meses(70). Dicha recomendación está avalada por la experiencia clínica y por varias publicaciones al respecto, con buenas tasas de eficacia y bajas tasas de efectos adversos.

El principal problema de la pauta clásica de isoniazida durante 9 meses es su duración, que en algunos casos conlleva la prolongación del tratamiento hasta el postrasplante y una puede suponer un incremento de los abandonos respecto de pautas más cortas. En una revisión de la literatura sobre datos de cumplimentación de diferentes pautas de TITL, la tasa de cumplimentación de la pauta de isoniazida variaban mucho entre los estudios (19-90%)(83). Probablemente las tasas sean mucho mejores en pacientes candidatos a un TOS por la situación específica del paciente en situación de fallo terminal de órgano, la mayor concienciación hacia su enfermedad y el estrecho seguimiento que se les lleva a cabo. En cualquier caso, en el estudio de Roman el al el 90.2% de los pacientes tuvo que concluir la pauta 9H en el período postrasplante(76).

En la actualidad la utilización de la pauta de 9H es mayoritaria entre los clínicos que tratan pacientes trasplantados, tal y como se puso en evidencia en una encuesta realizada en el ámbito de la Sociedad Europea de Trasplante de Órganos y el Grupo de Estudio de Infecciones en Pacientes Inmunocomprometidos de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. En esta misma encuesta se notificó que, aunque minoritarias, la utilización de

otras pautas como isoniazida durante 6 meses, rifampicina y pirazinamida durante 2 meses, isoniazida y rifampicina durante 3 ó 4 meses, isoniazida y rifapentina durante 3 meses, etambutol y levofloxacino durante 6 meses y levofloxacino durante 6 meses también están siendo usadas por algunos clínicos(84). Existe poca evidencia sobre superioridad de una u otra pauta en pacientes que van a ser sometidos a un TOS por lo que para orientar la eficacia de estas pautas, se ha de revisar la literatura general.

En un metaanálisis de Cochrane de 2013 sobre TITL en población general no VIH, no se encontraron diferencias entre la pauta 3HR y la pauta 6H ó 9H en cuanto a eficacia, adherencia o efectos adversos. Este metaanálisis sólo incluía dos estudios, uno llevado a cabo en pacientes con silicosis en el que la pauta de isoniazida era de 6 meses y otro estudio llevado a cabo en España en el que la pauta 3HR se comparaba con 9H(85). En otro metaanálisis previo de Cochrane sobre TITL en pacientes VIH se encontraron resultados similares(86).

La pauta 3HR ha sido evaluada en varios estudios previamente con resultados diversos en cuanto a adherencia y efectividad. En un ensayo clínico llevado a cabo en el Hospital General Virgen de la Luz de Cuenca en el que se comparó esta pauta frente a la pauta de 6H en pacientes con ITL que debían recibir TITL por distintos motivos (entre los cuales no estaba la inclusión en lista de espera de trasplante), la pauta 3HR consiguió similares tasas de adherencia aunque en el límite de la significación estadística (90.2% vs 75.6%; $p=0.05$), con similares tasas de eficacia (ningún caso de TB en el grupo 3HR y un caso en el grupo de 6H) y con un mejor perfil de seguridad (55% efectos secundarios a 6H vs 33% a 3HR; $p=0.04$)(87).

En un estudio comparativo de tres pautas de TITL mediante 9H, 4R y 3HR en pacientes con enfermedades inflamatorias previo a iniciar tratamiento con fármacos anti-TNF, la pauta 3HR mostró la

mejor tasa de adherencia siendo ésta estadísticamente superior a la de 9H (96.2% vs 90.3%; $p>0.01$) aunque los pacientes del grupo 3HR presentaron el mayor porcentaje de cambio a otro régimen (14.4%, diferencia no significativa). El porcentaje de adherencia completa al régimen fue 84.6% para 3HR y 72.1% para 9H (diferencia no significativa). La tasa de efectos adversos fue similar en los tres grupos(88).

Nuestros resultados son importantes en este sentido al ofrecer datos de eficacia clínica de una pauta alternativa en candidatos a un TP. En nuestro estudio ninguno de los 23 pacientes que realizó TITL con 3HR desarrolló TB con una mediana de seguimiento postrasplante de 192 días (rango 2-1552 días). Ciertamente el bajo número de pacientes no nos permite sacar conclusiones que puedan universalizarse pero todos los estudios referidos con anterioridad también avalan nuestros resultados al ofrecer tasas de eficacia de la pauta que son similares a las de una pauta más prolongada como 6H o 9H.

4 de los pacientes que recibieron TITL con 3HR tenían alteraciones radiológicas sugestivas de TB residual en la TAC de tórax pretrasplante, pero todos ellos tenían un PPD positivo. No disponemos de datos de eficacia de esta pauta en pacientes con lesiones residuales en la TAC y PPD negativo, lo cual sería interesante para poder aconsejar la extensión de la pauta a dichos pacientes.

En base a nuestros datos específicos de población candidata a un TP, y según los datos de estudios previos, la pauta 3HR ofrece buenas tasas de eficacia, que son similares a la pauta de 6 ó 9 meses de isoniazida. Es por ello que es una pauta a tener en cuenta en TITL en esta población.

6.2. Evaluar la seguridad de una pauta corta 3HR como tratamiento de la infección tuberculosa latente en pacientes candidatos a trasplante pulmonar.

De los 23 pacientes que recibieron TITL con la pauta 3HR, sólo 2 de ellos sufrieron efectos adversos (8.7%) y ninguno de ellos era un efecto adverso grave. El control seriado de enzimas hepáticas permitió la detección de una hipertransaminasemia leve en uno de los pacientes, que además tenían antecedentes de colelitiasis. En el otro paciente el efecto adverso fue una dispepsia incoercible y que no mejoró con tratamiento convencional. Ambos efectos son conocidos y están relacionados con el uso de la pauta 3HR. En los casos referidos, dichos efectos mejoraron tras la suspensión del por lo que se achacaron al mismo.

En los dos metaanálisis comentados con anterioridad, los efectos adversos más frecuentemente relacionados con la toma de rifampicina fueron problemas gastrointestinales, hepatotoxicidad leve o moderada a grave, problemas musculoesqueléticos, problemas alérgicos cutáneos y, con menor frecuencia, problemas hematológicos o neurológicos(85,86). Los problemas gastrointestinales suelen remitir a los pocos días de iniciado el TITL de forma espontánea o con tratamiento médico específico. La hepatotoxicidad leve puede remitir o mantenerse estable en algunos pacientes. El resto de efectos adversos pueden requerir de la suspensión del TITL para su control.

Un problema que puede ofrecer esta pauta es la posible interacción de ambos fármacos tuberculostáticos, especialmente de rifampicina con fármacos que requieran de niveles plasmáticos estables y que se metabolicen por el citocromo P450 o por la glicoproteína P. Rifampicina es un potente inductor enzimático del citocromo P450 (CYP) y de la glicoproteína-p y puede disminuir los

niveles de algunos fármacos que utilizan estas vías en su metabolismo.

Pirfenidona, un nuevo fármaco antifibrótico utilizado en el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática leve a moderada y se metaboliza por el CYP1A2 en un 79-80%, y en menor medida por otras isoenzimas como CYP2C9, 2C19, 2D6 y 2E1. En la ficha técnica de pirfenidona se indica que el uso conjunto con rifampicina puede disminuir los niveles plasmáticos del primero, sugiriéndose que se evite tal asociación(89).

Nintedanib, un segundo nuevo fármaco antifibrótico aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos, es un sustrato de la glicoproteína-P. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, que también es un potente inductor de la glicoproteína-P, la exposición a nintedanib disminuyó un 50.3% basándose en el área bajo la curva y al 60.3% basándose en la concentración máxima comparándose la administración conjunta de ambos con la administración de nintedanib en monoterapia. Es por ello que se debe evitar esta asociación(90).

En nuestro estudio ninguno de los pacientes recibía tratamiento con fármacos antifibróticos ni con ningún fármaco que pudiera verse afectado de forma relevante por el tratamiento con rifampicina. Es posible que en el futuro la pauta de TITL con 3HR no sea extensible a toda la población en lista de espera de trasplante pulmonar, pero en ausencia de fármacos cuyos niveles plasmáticos se vean alterados de forma tan significativa como pirfenidona o nintedanib, la pauta de 3HR muestra un buen perfil de seguridad clínica siempre y cuando se lleven a cabo controles clínicos y analíticos seriados. Tanto nuestros propios datos como los previamente publicados en otras poblaciones, orientan a un buen perfil de seguridad de la pauta 3HR.

Por los mismos motivos antes referidos la utilización de la pauta 3HR en el postrasplante podría conllevar alteraciones en los niveles plasmáticos de los inmunosupresores. Aunque algunos de los casos de TB postrasplante son tratados con rifampicina, lo cual conlleva un ajuste de las dosis del resto de fármacos, no parece que la estrategia de TITL postrasplante con una pauta que lleve rifampicina sea deseable, y la utilización de esta pauta debe realizarse predominantemente en el período previo a la cirugía. El hecho de que su duración sea menor permite en la mayoría de los casos su cumplimentación antes que se lleve a cabo el trasplante, tal y como ocurrió en todos salvo un caso de nuestro estudio.

6.3. Realizar un análisis de factores de riesgo de tuberculosis en pacientes receptores de un trasplante pulmonar.

En el análisis multivariante realizado se obtuvieron como factores de riesgo la presencia de alteraciones en la TAC de tórax pretrasplante sugestivas de TB residual, el tratamiento con azatioprina y el tratamiento con everolimus.

Las guías actuales recomiendan realizar TITL en pacientes que presenten alteraciones en la radiografía de tórax sugestivas de TB residual(70). Sin embargo, la radiografía de tórax ha mostrado muy poca sensibilidad para el diagnóstico de una ITL en los pacientes candidatos a trasplante, puesto que sólo 2 pacientes sin antecedentes de TB tenían alteraciones radiológicas en la radiografía. La TAC de tórax sin embargo, tiene mucha mayor capacidad discriminativa y supone un factor de riesgo independiente para el desarrollo de TB postrasplante. En un estudio realizado en candidatos a trasplante hepático, la TAC de tórax mostró mayor sensibilidad para detectar alteraciones sugestivas de TB previa que tuvieran repercusión en el desarrollo de TB postrasplante(91).

Hoy en día a todos los pacientes que van a ser sometidos a un trasplante pulmonar se les realiza una TAC de tórax. Nuestros resultados indican que se ha de llevar a cabo una minuciosa revisión de la misma en busca de lesiones que puedan ser sugestivas de TB residual: lesiones apicales fibronodulares, nódulos solitarios calcificados, adenopatías calcificadas y engrosamiento pleural. En ocasiones puede ser dificultoso determinar cuáles de las múltiples alteraciones que aparecen en una TAC de tórax corresponde con la propia enfermedad de base del paciente, o con secuelas de otras infecciones, y cuáles pueden corresponder con una eventual TB

residual, especialmente en pacientes con fibrosis pulmonar avanzada o sarcoidosis en fase de fibrosis.

Es importante observar la mayor capacidad discriminativa de ITL que muestra la TAC de tórax en nuestro estudio, incluso mayor que la PPD. 35 pacientes sin antecedentes de TB tenían lesiones en la TAC sugestivas de TB residual, un 51.4% de los cuales tenían un PPD negativo. Además 4 de las 5 pacientes a los que se les realizaron pruebas de hipersensibilidad cutánea ofrecieron resultados de anergia cutánea.

Otros 4 pacientes con PPD positivo y lesiones residuales en la TAC realizaron tratamiento con 3HR. Sólo uno de ellos tuvo que suspender el tratamiento antes de su finalización (el paciente que sufrió una hipertransaminasemia). Sería interesante conocer el impacto del TITL con 3HR sobre pacientes con lesiones residuales en la TAC y PPD negativo, puesto que su utilización en estos pacientes podría tener un importante impacto en reducción de TB postrasplante.

Las lesiones radiológicas que se han comentado (lesiones apicales fibronodulares, nódulos solitarios calcificados, adenopatías calcificadas y engrosamiento pleural) son muy sugestivas de lesiones residuales tuberculosas en nuestro medio. Sin embargo, en el diagnóstico diferencial de dichas lesiones ha de tenerse en cuenta otras infecciones como las micosis endémicas: histoplasmosis, blastomicosis, coccidioidomicosis y paracoccidioidomicosis son infecciones fúngicas que pueden producir lesiones radiológicas similares(92). Habría que considerarlas en pacientes con un contexto epidemiológico sospechoso, es decir, en pacientes provenientes de países donde dichas infecciones sean endémicas, o que hayan realizado viajes a dichos países. El diagnóstico de dichas infecciones puede resultar complejo, requiriéndose de cultivos en medios especiales (cuyo resultado puede demorar varias semanas), detección

antigénica y serologías específicas(59). En nuestra cohorte no hubo ningún caso de infecciones respiratorias pretrasplante por ninguno de dichos hongos pero probablemente haya que valorar cada vez más estas patologías dado que la población inmigrante es porcentualmente importante en España y también debido al aumento de los viajes internacionales. Es de reseñar que en los últimos años se ha detectado un incremento de las infecciones por *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis* en España aunque no se ha detectado un aumento del resto de micosis endémicas(93).

Otros resultados del análisis multivariante han sido la asociación con el uso de azatioprina y everolimus como inmunosupresores postrasplante. No existen datos relevantes en la literatura que apoyen algún mecanismo por el cual azatioprina pueda favorecer la reactivación de una ITL. Es probable que la asociación con azatioprina tenga más que ver con el hecho de que los pacientes que sufrieron TB postrasplante pertenecían a un período donde el uso de azatioprina es mayoritario (período previo a la intervención). Hoy en día el uso de micofenolato ha suplantado al de azatioprina.

En cuanto a everolimus, también se encontró la asociación de la inmunosupresión con inhibidores de la mTOR y el desarrollo de TB en el postrasplante hepático en una amplia cohorte de Taiwán(27). En el grupo de pacientes que recibía inhibidores de la mTOR (sirolimus o everolimus) sólo una minoría de los pacientes recibía tratamiento con everolimus (8%) y no se establecen diferencias entre ambos fármacos. No está claro cuál es el mecanismo por el cual everolimus puede inducir la reactivación de una ITL. Por un lado los inhibidores de la mTOR interfieren con las fases tardías de la estimulación linfocitaria, bloquean la proliferación de linfocitos T y la síntesis de anticuerpos. La inhibición de la inmunidad celular y la posible estimulación de la producción de interleucina 10 observada por algunos fármacos del grupo puede explicar la mayor tendencia a

reactivación de infecciones latentes, tanto en pacientes con TOS como en pacientes con neoplasias que reciben fármacos del grupo. Aunque este mecanismo parece el principal, sirolimus (y otro inhibidor de la mTOR llamado temsirolimus) podrían tener asociado un mecanismo que inducirían la degradación de bacilos de Koch inducido por autofagocitosis(94). No queda por tanto fisiopatológicamente claro si everolimus tiene también asociado este segundo mecanismo que iría en contra de este facilitación del desarrollo de TB en pacientes en tratamiento con este fármaco.

En cualquier caso, y aunque el mecanismo de acción de everolimus no quede totalmente explicado, hay que aclarar que este fármaco se utiliza en pacientes trasplantados que presentan datos de rechazo crónico, tumores o enfermedad renal crónica, motivado por una cierta acción inhibitoria del crecimiento celular y un menor riesgo de nefrotoxicidad. Es decir, everolimus se utiliza en pacientes con una afectación inmunitaria global y una pluripatología por lo que no es oportuno asignar todo el riesgo a dicho fármaco, aunque debería tenerse en cuenta en futuros estudios.

Hemos de considerar un comentario importante. Hemos analizado la cohorte en búsqueda de factores de riesgo de TB, con la principal consideración de que todos los casos de TB son reactivaciones de una ITL. Ciertamente podría ocurrir que no todos los casos de TB fueran reactivaciones de ITL previa. Llama la atención, por ejemplo, el 3^{er} paciente con TB, puesto que fue diagnosticado en el trasplante inmediato y se trata de un trasplante bipulmonar. Probablemente se trata de una TB transmitida con el injerto, pero no podemos demostrarlo actualmente. Tampoco disponemos de datos acerca del receptor (PPD, radiografías/TAC, procedencia, antecedentes) por lo que no hemos podido incluir esta información que sería de utilidad. Con esta salvedad es muy probable que el resto de casos se traten de reactivaciones de una infección

latente, y que la información del análisis multivariante sea aplicable a dicha mayoría de casos.

7. CONCLUSIONES

7.1. La pauta de tratamiento de la infección tuberculosa latente mediante 3HR es eficaz en la prevención de la TB postrasplante en candidatos a un trasplante pulmonar.

7.2 La pauta de tratamiento de la infección tuberculosa latente mediante 3HR ofrece un buen perfil de seguridad en pacientes candidatos a un trasplante pulmonar.

7.3. Se han establecido una serie de factores de riesgo independientes para el desarrollo de TB en el postrasplante pulmonar, como son la presencia de alteraciones sugestivas de TB residual en la TAC de tórax pretrasplante, el tratamiento postrasplante con azatioprina y el tratamiento postrasplante con everolimus.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez Valín, Elena; Villarrubia Enseñat, Susana; Martínez Sánchez, Elena Vanessa; Sastre, María; Ordóñez, Pilar; Cano, Rosa; Noguer ICN de E. Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España . 2014;1-30.
2. Miguel Martín Cereales ENE. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(Supl 1):20-5.
3. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27:1266-77.
4. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 1998;338:1741-51.
5. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40:581-7.
6. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, 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;48:1657-65.
7. García-Goez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, Cofán F, Ricart MJ, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc*. 2009;41:2268-70.
8. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2010;12(23):106-12.
9. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Ruff G, 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;63:1278–86.
10. Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 1999;1:98–104.
 11. Jung JY, Joo DJ, Lee CH, Park MS, Kim YS, Kim MS, et al. Pre-transplant risk factors for tuberculosis after kidney transplant in an intermediate burden area. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2012;16:248–54 ST – Pre – transplant risk factors for tube.
 12. Ou S-M, Liu C-J, Teng C-J, Lin Y-T, Chang Y-S, Chiang S-C, et al. Impact of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis infection in kidney transplantation: a nationwide population-based study in Taiwan. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:502–9.
 13. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium Tuberculosis Infection Incidence in Hospitalized Renal Transplant Patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant.* 2004;4:1523–8.
 14. Basiri a, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan a, et al. The risk factors and laboratory diagnostics for post renal transplant tuberculosis: a case-control, country-wide study on definitive cases. *Transpl Infect Dis.* 2008;10(April 2007):231–5.
 15. Higueta LMS, Nieto-Ríos JF, Daguer-Gonzalez S, Ocampo-Kohn C, Aristizabal-Alzate A, Velez-Echeverri C, et al. Tuberculosis in renal transplant patients: The experience of a single center in Medellín-Colombia, 2005-2013. *J Bras Nefrol.* 2014;36:512–8.
 16. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis.* 2006;8(December 2005):148–56.

17. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation*. 1996;61:211-5.
18. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, Basoglu OK, Duman S, Basak K, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(February):797-802.
19. Queipo J a, Broseta E, Santos M, Sánchez-Plumed J, Budía a, Jiménez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:518-25.
20. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Jirasiritum S, Nilthong C, Pipatpanawong K, Mavichak V. Tuberculosis in Thai Renal Transplant Recipients: A 15-Year Experience. *Transpl Proc*. 2008;40:2376-9.
21. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixéms M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1995;21:398-402.
22. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, Minami K, Mannebach H, Kleesiek K, et al. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest*. 1997;111:365-9.
23. Chou NK, Wang JL, Chi NH, Wu IH, Huang SC, Chen YS, et al. Tuberculosis after heart transplantation: twenty years of experience in a single center in Taiwan. *Transplant Proc*. 2008;40:2631-3.
24. Higgins RSD, Kusne S, Reyes J, Yousem S, Gordon R, Van Thiel D, et al. Mycobacterium tuberculosis after liver transplantation: Management and guidelines for prevention. *Clin Transpl*. 1992;6:81-90.

25. Salizzoni JL, Tiruvilumala P, Reichman LB. Liver transplantation: An unheralded probable risk for tuberculosis. *Tuber Lung Dis.* 1992;73:232–8.
26. Singh N, Gayowski T, Wagener M, Marino IR, Yu VL. Pulmonary infections in liver transplant recipients receiving tacrolimus. Changing pattern of microbial etiologies. *Transplantation.* 1996;61:396–401.
27. Chen C-Y, Liu C-J, Feng J-Y, Loong C-C, Liu C, Hsia C-Y, et al. Incidence and Risk Factors for Tuberculosis After Liver Transplantation in an Endemic Area: A Nationwide Population-Based Matched Cohort Study. *Am J Transplant.* 2015;15(Cdc):2180–7.
28. Schulman LL. Pulmonary Tuberculosis After Lung Transplantation. *CHEST J.* 1997;111:1459.
29. Bravo C, Roldán J, Roman A, Degracia J, Majo J, Guerra J, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation.* 2005;79(1):59–64.
30. Dromer C, Nashef SA, Velly JF, Martigne C, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant.* 1993;12(6 (Part 1)):924–7.
31. Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial infections in lung transplant recipients. *Chest.* 1999;115:741–5.
32. Malouf M a., Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1611–6.
33. Wong CF, Fung SL, Yan SW, Lee J, Cheng LC, Chiu CSW. Lung transplantation in Hong Kong: 12 years of experience. *Respirology.* 2008;13:903–7.

34. Morales P, Briones a., Torres JJ, Solé a., Pérez D, Pastor a. Pulmonary tuberculosis in lung and heart-lung transplantation: Fifteen years of experience in a single center in Spain. *Transplant Proc.* 2005;37:4050–5.
35. Rey R, Ausina V, Casal M, Cayla J, de March P, Moreno S, et al. [Current status of tuberculosis in Spain. A precarious health care perspective with regard to developed countries]. *Med Clin.* 1995;105:703–7.
36. Fishman J a. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2007;357:2601–14.
37. Ridgeway a L, Warner GS, Phillips P, Forshag MS, McGiffin DC, Harden JW, et al. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to recipients of single lung transplants from the same donor. *AmJRespirCritCare Med.* 1996;153:1166–8.
38. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, Satomura K, Egawa H, Okajima H, et al. A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation.* 1997;63:905–7.
39. Verma A, Dhawan A, Wade JJ, Lim WH, Ruiz G, Price JF, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:625–30.
40. Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, Haas WH, Crawford JT, Geiter LJ, 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;168:1219–24.
41. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman J a., Goletti D, Ison MG, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2012;40:990–1013.

42. Basiri a., Moghaddam SMMH, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan a., et al. Preliminary Report of a Nationwide Case-Control Study for Identifying Risk Factors of Tuberculosis Following Renal Transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(44):3041-4.
43. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int.* 2001;60:1148-53.
44. Ghafari a., Makhdoomi K, Ahmadpoor P, Afshari a. T, Fallah MM, Rezaee K. Tuberculosis in Iranian Kidney Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplant Proc.* 2007;39:1008-11.
45. Torres J, Aguado JM, San Juan R, Andrés A, Sierra P, López-Medrano F, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int.* 2008;21:873-8.
46. Joo DJ, Seok Kim B, Jin Kim S, Ha Huh K, Soo Kim M, Ju MK, et al. Risk factors and characteristics of post-transplant tuberculosis in an endemic area. *Ann Transplant.* 2013;18:163-73.
47. John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect.* 2002;17:274-83.
48. Olithselvan A, Rajagopala S, Vij M, Shanmugam V, Shanmugam N, Rela M. Tuberculosis in liver transplant recipients: experience of a South Indian liver transplant center. *Liver Transpl.* 2014;20:960-6.
49. Imai S, Ito Y, Hirai T, Imai H, Ito I, Maekawa K, et al. Clinical features and risk factors of tuberculosis in living-donor liver transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:9-16.
50. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, González J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis

infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation*. 2002;74:1381-6.

51. Liu J, Yan J, Wan Q, Ye Q, Huang Y. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):387.
52. Ha YE, Joo EJ, Park SY, Wi YM, Kang CI, Chung DR, et al. Tacrolimus as a risk factor for tuberculosis and outcome of treatment with rifampicin in solid organ transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2012;14:626-34.
53. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5 Pt 1):1611-6.
54. Gavaldà J, Román A. Infección en el trasplante de pulmón. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007;25(10):639-50.
55. Tabarsi P, Yousefzadeh A, Najafizadeh K, Droudinia A, Bayati R, Marjani M, et al. Performance of QuantiFERON TB Gold test in detecting latent tuberculosis infection in brain-dead organ donors in Iran: a brief report. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25:1240-3.
56. ATS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(3):S221-47.
57. J. Torre-cisneros, JJ Caston, J Moreno, A Rivero, E Vidal, R Jurado JK. Tuberculosis in the transplant candidate: importance of early diagnosis and treatment. *Transplantation*. 2004;77(9):1376-80.

58. Stewart S, McNeil K, Nashef SA, Wells FC, Higenbottam TW, Wallwork J. Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: a pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Hear Lung Transpl.* 1995;14:1173-86.
59. Ayats J, Martín-Mazuelos E, Pemán J, Quindós G, Sánchez F, García-Rodríguez J, et al. Recomendaciones sobre el diagnóstico de la enfermedad fúngica invasora de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Actualización 2010. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(1):39.e1-39.e15.
60. Carlsen SE, Bergin CJ. Reactivation of tuberculosis in a donor lung after transplantation. *AJR Am J Roentgenol.* 1990;154:495-7.
61. Boedefeld RL, Eby J, Boedefeld WM, Stanley D, Lau CL, Kern J a., et al. Fatal Mycobacterium tuberculosis Infection in a Lung Transplant Recipient. *J Hear Lung Transplant.* 2008;27:1176-8.
62. Hiemann NE, Grimmer S, Kemper D, Knosalla C, Hetzer R. Tuberculous meningitis in a lung transplanted patient. *Transpl Infect Dis.* 2012;14:E19-22.
63. Miller R a, Lanza L a, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:374-6.
64. Voigtlander T, Cornberg M, Gottlieb J, Welte T, Suerbaum S, Bange F-C. When a respiratory pathogen turns to the skin: cutaneous tuberculosis in a lung transplant patient. *Therapeutic advances in respiratory disease.* England; 2015. p. 260-2.
65. Shitrit D, Bendayan D, Saute M, Kramer MR. Multidrug resistant tuberculosis following lung transplantation: treatment with pulmonary resection. *Thorax.* 2004;59:79-80.

66. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CSW. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *J Hear Lung Transplant*. 2003;22(April 1999):1168–73.
67. McAdams HP, Erasmus JJ, Palmer SM. Complications (excluding hyperinflation) involving the native lung after single-lung transplantation: incidence, radiologic features, and clinical importance. *Radiology*. 2001;218:233–41.
68. Weigt SS, DerHovanessian a, Wallace WD, Lynch 3rd JP, Belperio J a. Bronchiolitis obliterans syndrome: the Achilles' heel of lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:336–51.
69. Weigt SS, Wallace WD, Derhovanessian A, Saggar R, Saggar R, Lynch JP, et al. Chronic Allograft Rejection: Epidemiology, Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment. 2010;1(212):189–207.
70. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblas A, 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;48:1276–84.
71. González-Martín J, García-García JM, Anibarro L, Vidal R, Esteban J, Blanquer R, et al. Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(5):255–74.
72. Sun H-Y, Munoz P, Torre-Cisneros J, Aguado JM, Lattes R, Montejo M, et al. Mycobacterium Tuberculosis-Associated Immune Reconstitution Syndrome in Solid-Organ Transplant Recipients. *Transplantation*. 2013;00(9):1–9.

73. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis.* 1998;27(5):1266–77.
74. Winthrop KL, Kubak BM, Pegues D a., Hufana C, Costamagna P, Desmond E, et al. Transmission of Mycobacterium Tuberculosis Via Lung Transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4(Figure 1):1529–33.
75. Mortensen E, Hellinger W, Keller C, Cowan LS, Shaw T, Hwang S, et al. Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: Opportunities for early diagnosis and prevention. *Transpl Infect Dis.* 2014;16:67–75.
76. Roman A, Bravo C, Levy G, Monforte V, Vidal R, Solé J, et al. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2000;19:903–6.
77. Orriols R, Morell F, Fité E, Ruiz J, Tornos C, Sanz R, et al. Reactividad cutánea retardada en una población de 400 pacientes hospitalizados. Estudio control. *Med Clin (Barc). SPAIN;* 1981 Oct;77(6):240–2.
78. Izumi S, Iikura M, Hirano S. Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2012;367:870; author reply 870–1.
79. Subramanian a K. Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients: current and future challenges. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27(4):316–21.
80. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis.* France; 2006 Nov;10(11):1192–204.

81. Linh NN, Marks GB, Crawford a BH. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2007;11(April):1136–42.
82. 4.0 CV. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Publish. 2010;2009:0–71.
83. Hirsch-Moverman Y, Daftary a, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12(July):1235–54.
84. Boillat-Blanco N, Aguado JM, Aubert J-D, Sester M, Grossi P, Kamar N, et al. European survey on the management of tuberculosis in solid-organ transplant recipients and candidates. *Transpl Int.* 2013;26:1–2.
85. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane database Syst Rev.* 2013;7(7):CD007545.
86. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD000171.
87. MP Geijo, CR Herranz, D Vaño, AJ García, M García JD. Pauta corta de isoniazida y rifampicina comparada con isoniazida para la infección latente de tuberculosis. *Ensayo clínico aleatorizado. Enfermedades Infec y Microbiol.* 2007;25(5):300–4.
88. Park S-J, Jo K-W, Yoo B, Lee C-K, Kim Y-G, Yang S-K, et al. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy. *Int J Tuberc Lung Dis Off J Int Union Against Tuberc Lung Dis.* 2015;19(November 2014):342–8.

89. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: pirfenidona [Internet]. 2014. p. 1–41. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
90. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: nintedanib [Internet]. 2014. p. 1–41. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
91. Lyu J, Lee S-G, Hwang S, Lee S-O, Cho O-H, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2011;17:963–8.
92. Limper AH. Clinical approach and management for selected fungal infections in pulmonary and critical care patients. *Chest.* 2014;146(December):1658–66.
93. Buitrago MJ, Cuenca-Estrella M. Epidemiología actual y diagnóstico de laboratorio de las micosis endémicas en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2012;30(7):407–13.
94. Vale S. Reactivation versus clearance of *Mycobacterium tuberculosis* using mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with cancer can be context dependent. *J Clin Oncol.* 2013;31(20):2634.

9. ARTÍCULOS

Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use

E. Guirao-Arrabal, F. Santos, J. Redel-Montero, J.M. Vaquero, S. Cantisán, E. Vidal, A. Torre-Giménez, A. Rivero, J. Torre-Cisneros. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use.

Transpl Infect Dis 2016; 18: 512–519. All rights reserved

Abstract: Background. It is necessary to determine the incidence and risk factors for tuberculosis (TB), as well as strategies to assess and treat latent tuberculosis infection (LTBI) in lung transplant recipients.

Methods. A retrospective cohort study of 398 lung transplant recipients was performed. Episodes of TB were studied and the incidence rate was calculated. Logistic regression analysis was used to analyze specific variables as potential risk factors for TB.

Results. Median follow-up was 558 days (range 1–6636). Six cases (1.5%) of TB were documented in 398 transplant patients. The incidence density of TB was 406.3 cases/10³ patient-years (95% confidence interval [CI] 164.7–845), which is higher than in the general population (13.10 cases/10⁵ person-years). All cases occurred in the period 1993–2006, when the tuberculin skin test (TST) and treatment of LTBI in positive TST patients were not part of the protocol. Pretransplant computed tomography (CT) showed residual lesions in 50% of patients who developed TB, although the TST was negative and the chest radiograph was inconclusive.

Multivariate analysis identified the presence of residual lesions in the pretransplant chest CT (odds ratio [OR] 11.5, 95% CI 1.9–69.1, $P = 0.008$), use of azathioprine (OR 10.6, 95% CI 1.1–99.1, $P = 0.038$), and use of everolimus (OR 6.7, 95% CI 1.1–39.8, $P = 0.036$) as independent risk factors for TB.

Conclusions. Residual lesions in the pretransplant chest CTs and the use of azathioprine and mTOR inhibitors are associated with the risk of TB.

E. Guirao-Arrabal^{1,2}, F. Santos³, J. Redel-Montero³, J.M. Vaquero³, S. Cantisán^{1,2}, E. Vidal^{1,2}, A. Torre-Giménez², A. Rivero^{1,2}, J. Torre-Cisneros^{1,2}

¹Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain, ²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMBIC), Universidad de Córdoba (UCO), Córdoba, Spain, ³Thoracic Surgery and Lung Transplantation Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

Key words: tuberculosis; lung transplantation; risk factors

Correspondence to:
Emilio Guirao-Arrabal, MD, Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal, s/n, 14004 Córdoba, Spain
Tel: +34 957011636
Fax: +34 957011636
E-mail: emilio.guirao@gmail.com

Received 2 November 2015, revised 16 January 2016, 25 February 2016, accepted for publication 29 February 2016

DOI: 10.1111/tid.12555
Transpl Infect Dis 2016; 18: 512–519

The incidence of tuberculosis (TB) in lung transplant recipients (LTR) is higher than in other solid organ transplants. The frequency of TB was 1.32% for LTR and the incidence was 70 times higher in the Spanish Network for Research in Transplant Infections (RESITRA) cohort than in the general population (1). Other smaller series have reported even higher frequencies

(10%) (2–7). To reduce this high prevalence, it is essential to determine whether the commonly used risk factors (tuberculin skin test [TST], chest x-ray, history of TB) are suitable for selecting the at-risk population in which to initiate prophylaxis (8, 9). The aim of this study was to analyze TB risk factors to optimize prevention.

Patients and methods

Study design

We retrospectively analyzed a cohort of LTR at a 1200-bed teaching hospital from 1993 to 2013. The data were extracted from the medical records of the patients and the central database of the hospital.

Definition of cases of TB

Patients were considered to have TB when *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from a culture or DNA was detected by polymerase chain reaction in a representative clinical sample, organ fluid, or tissue. Cases with histopathology demonstration (caseating granulomas with the presence of acid-fast bacilli) were also included. TB was classified as pulmonary (pulmonary parenchymal involvement), extrapulmonary (involvement of other organs), or disseminated (involvement of at least 2 non-contiguous organs). Cases diagnosed by clinical and/or radiologic suspicion, in which specific treatment was prescribed by the attending physician, were not included in the study.

Patients were considered to be cured when the symptoms were resolved (clinical cure) and *M. tuberculosis* was not identified in the same clinical sample in which it was initially identified (microbiological cure). Death was considered to be disease-related when no clinical and/or microbiological cure was achieved at the time of death.

Calculation of TB incidence density

Incidence density was calculated by dividing the number of patients diagnosed with TB by person-years. To calculate person-years, the sum of the individual time until onset of disease or end of follow-up was used. The incidence density in the general Spanish population in the study period was estimated at 13.1 cases/ 10^5 person-years, based on official incidence data (10).

TST

From 2007 onwards, the protocol of the center included a TST in the pretransplant period. Prior to 2007, a TST was performed based on the judgment of the attending physician. A positive TST was defined as a ≥ 5 mm

diameter induration 48–72 h after administration of 2 international units of the RT-23 strain equivalent to 5 international units of TST.

Definition of latent TB infection (LTBI)

For this study, it was considered that a patient had LTBI when the TST was positive or chest radiograph or computed tomography (CT) revealed signs compatible with residual TB (apical fibronodular lesions, calcified solitary nodules, calcified lymph nodes, or pleural thickening), and the patient had no record of previous disease or prior TB treatment. Active TB also had to be ruled out by culture and polymerase chain reaction assay of valid respiratory samples, for the patient to be classified as having LTBI (11, 12). Other infections, such as histoplasmosis or coccidioidomycosis, can cause infections with a similar radiological pattern. Nevertheless, Spain is not an endemic area for histoplasmosis or coccidioidomycosis. These infections are only ruled out by serological tests in patients from endemic areas.

LTBI treatment

Until 2006, LTBI treatment was occasionally initiated in patients with a positive TST (300 mg daily [qd] of isoniazid for 6 months) based on physician or patient preference. From the year 2007, all patients with a positive TST received standardized LTBI treatment before transplantation with a combination of isoniazid (300 mg qd) and rifampicin (600 mg qd) for 3 months. Prophylaxis was not initiated on the basis of chest radiographs in negative TST patients, owing to the difficulties in interpreting x-rays in lung transplant candidates as a result of the underlying lung disease.

Immunosuppression protocol following lung transplantation

Immunosuppression and clinical management of patients were performed according to the protocols of the center at all times. This protocol was based on the following maintenance immunosuppression: cyclosporine (from 1993 to 2009), tacrolimus (from 2010 onwards), azathioprine (from 1993 to 2005), mycophenolate (from 2006 onwards), and prednisone. Patients with chronic rejection, tumors, or kidney failure were treated with mammalian target of rapamycin (mTOR)

inhibitors instead of mycophenolate or anti-calcineurin inhibitors. Some patients received induction therapy with basiliximab based on the judgment of the attending physician.

Variables analyzed as potential risk factors for TB

The following variables were analyzed as potential risk factors for TB: (i) pretransplant variables: underlying disease, age, gender, tobacco use (cumulative tobacco consumption ≥ 10 pack-years), use of corticosteroids or other immunosuppressants prior to transplantation, TST, chest x-ray, chest CT, and treatment of LTBI; (ii) type of transplant received (single or bilateral lung); and (iii) post-transplant variables: baseline immunosuppression and acute rejection episodes treated with steroid boluses.

Statistical analysis

The frequency and incidence density of TB were calculated along with 95% confidence intervals (CIs). Quantitative variables were expressed as mean and standard deviation and compared using the Student's *t*-test or the Mann-Whitney test depending on if they were parametric or not, respectively. Categorical variables were expressed as percentages and compared with chi-square or Fisher tests. A univariate study of TB risk was performed using all the study variables. A multivariate analysis was then performed using logistic regression. Goodness-of-fit (calibration and discrimination ability) of the multivariate model was performed using the Hosmer-Lemeshow test and receiver operating characteristic curve. The area under the curve was assessed to investigate the validity of the multivariate model for predicting TB. Values were considered statistically significant when the *P*-value was < 0.05 . The odds ratio (OR) of TB for any of the variables was calculated. All analyses were performed with the SPSS 15.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

Institutional review board

This study was conducted in accordance with the amended Declaration of Helsinki. The ethics committee of the Hospital Universitario Reina Sofia approved the protocol (protocol code: FCO-TTP-2015-0). The retrospective design of the study exempted the need for written informed consent.

Results

From October 1993 to November 2013, 398 transplants (169 single lung and 229 bilateral lung) were performed. Median follow-up was 558 days (range 1–6636). Three patients who had received a single lung transplant received a second contralateral lung transplant years later. Seven patients with a bilateral lung transplant were re-transplanted because of chronic rejection. The baseline characteristics of the patients are shown in Table 1.

LTBI

Twenty-nine patients (7.3%) had a history of previously treated active TB. The TST was positive in 18 (85.7%) of

Baseline characteristics of patients included in the cohort (398 patients)

Characteristic	
Gender female, <i>n</i> (%)	134 (33.7)
Age in years, median (range)	49 (5–67)
Follow-up in days, median (range)	558 (1–6636)
Prior history tobacco consumption, <i>n</i> (%)	171 (44.8)
Previous TB disease, <i>n</i> (%)	29 (7.3)
Underlying disease, <i>n</i> (%)	
Bronchiectasis	133 (33.4)
Emphysema	131 (32.9)
Interstitial lung disease	123 (30.9)
Pulmonary hypertension	6 (1.5)
Others	5 (1.3)
Bilateral lung transplant, <i>n</i> (%)	229 (57.5)
Positive TST, <i>n</i> (%)	88 (22.1)
Immunosuppression, <i>n</i> (%)	
Cyclosporine	255 (68.9)
Tacrolimus	258 (69.9)
Azathioprine	145 (39.3)
Mycophenolate	298 (80.8)
Basiliximab	9 (2.4)
Everolimus	66 (17.9)
Sirolimus	3 (0.8)
Acute rejection, <i>n</i> (%)	122 (36)
Overall mortality, <i>n</i> (%)	217 (55.6)
Median time in days to death (range)	145 (1–6192)

n, number; TB, tuberculosis; TST, tuberculin skin test.

Table 1

the 21 patients in whom the test was performed. A chest x-ray and chest CT were performed in all patients prior to transplantation. Lesions consistent with past TB were observed on the chest x-rays of only 2 patients (9.5%) and found by chest CTs in 15 patients (71.4%).

Of the 369 patients without a history of TB, a TST was performed in 296 patients (80.2%) and was positive in 70 patients (23.6%). Thirty patients (42.9%) with a positive TST received LTBI treatment: 8 with the classic regimen of isoniazid for 6 months, and 22 with a short regimen of isoniazid and rifampin for 3 months. Table 2 shows the data by periods. In the first period, 7 positive TST patients (16.3%) received prophylaxis, while 23 patients (85.2%) received prophylaxis in the second period.

Of the 369 patients with no history of TB, the chest x-ray revealed residual lesions in 2 patients (0.6%), and the CT showed residual lesions in 35 patients (9.5%). The mean and standard deviation of the time between radiological tests and transplantation was 185 ± 50 days. The frequencies of radiographic abnormalities were as follows: 15 patients presented pleural thickening (42.9%), 13 presented apical fibronodular lesions (37.1%), and 7 presented calcified lymph nodes (20%). According to the criteria established in this study, 92 patients (24.9%) met the criteria for LTBI.

Frequency and incidence density of active TB

Active TB was diagnosed in 6 patients (1.5%). The incidence density was 406.3 cases per 10⁵ transplant years (95% CI 164.7–845). All cases occurred in the period 1993–2006.

The cases of TB are described in Table 3. The pretransplant TST was negative in 5 cases in which the test was performed. One patient was transplanted without performing a TST. In all patients, chest x-ray

abnormalities characteristic of the underlying disease prevented assessing the presence of residual TB lesions. However, residual lesions were found on CT in 3 patients (50%). Patients with a negative TST or with unknown TST status did not undergo treatment for LTBI, including 3 patients with residual lesions on CT. The median time from transplant to onset of the disease was 473.5 days (range 6–3467). Two patients developed TB disease in the first 3 months, 1 of them (a bilateral lung transplant) in the immediate post-transplant period. An additional case occurred in the first year. In the remaining 3 patients, onset of TB occurred after the first post-transplant year. Five patients had pulmonary TB (1 with meningeal dissemination). The remaining patient presented pericardial TB. Treatment included rifampin in 4 patients. One patient with disseminated infection died as a direct result of TB (a disseminated pulmonary and meningeal infection). Five out of 6 TB cases were cured.

Granulomas were detected in the explanted lungs of 4 asymptomatic patients. In all 4 patients, the TST was negative and the chest x-ray was inconclusive, but the pretransplant CT scan showed changes consistent with residual TB. No patients developed TB, although 1 received a single-lung transplant.

TB risk factors

To study the risk factors for TB, we first performed a univariate analysis to compare TB-infected patients to the other patients in the cohort (Table 4). Owing to the paucity of events in the study cohort, we could not develop a single multivariate logistic regression model including all the major potential risk factors. We therefore performed an exploratory analysis of the most significant variables obtained in the univariate analysis and adjusted each variable to all the other

Study of latent tuberculosis (TB) infection in 369 lung transplant patients without previous TB

Periods	No. of patients with TST/Total no. patients (%)	No. of patients with positive TST/No. of patients with TST (%)	No. of patients receiving prophylaxis/No. of patients with positive TST (%)	No. of patients with residual lesions in chest x-ray (%)	No. of patients with residual lesions in chest CT (%)
Global	296/369 (80.2)	70/296 (23.6)	30/70 (42.9)	2 (0.6)	35 (9.5)
1993–2006	171/240 (71.3)	43/171 (25.1)	7/43 (16.3)	1 (0.4)	25 (10.4)
2007–2013	125/129 (96.9)	27/125 (21.6)	23/27 (85.2)	1 (0.8)	10 (7.8)

No., number; TST, tuberculin skin test; CT, computed tomography scan.

Table 2

Description of tuberculosis (TB) cases

Gender, Age years	Type of transplant	Underlying disease	Pretransplant			Post-transplant TB					
			TST	Chest x-ray	Chest CT	Day	Location	Treatment	Evolution	Status	
Male, 38	Single lung	Interstitial lung disease	Not performed	Compatible with underlying disease	Residual TB	148	Pericardial	HR-E	Cured	Alive	
Male, 56	Single lung	Interstitial lung disease	Negative	Compatible with underlying disease	Residual TB	61	Pulmonary	HE-Z	Cured	Deceased (unrelated)	
Male, 47	Bilateral lung	Emphysema	Negative	Compatible with underlying disease	Compatible with underlying disease	6	Pulmonary	HE-Z-O	Cured	Alive	
Female, 17	Bilateral lung	Bronchiectasis	Negative	Compatible with underlying disease	Compatible with underlying disease	3467	Pulmonary	HR-EZ	Cured	Deceased (unrelated)	
Female, 54	Bilateral lung	Emphysema	Negative	Compatible with underlying disease	Compatible with underlying disease	1407	Pulmonary	HR-Z	Cured	Alive	
Female, 55	Single lung	Interstitial lung disease	Negative	Compatible with underlying disease	Residual TB	799	Disseminated (pulmonary and meningeal)	HR-Z	Died	Deceased (related)	

No patient underwent treatment for latent tuberculosis infection before transplantation as the TST was negative in all patients in whom it was performed. H, isoniazid; R, rifampicin; Z, pyrazinamide; E, ethambutol; O, ofloxacin; TST, tuberculin skin test; CT, computed tomography.

Table 3

variables using different logistic regression models. The potential risk factors that were constantly retained in the different models were the presence of residual lesions on pretransplant chest CT (OR 11.5, 95% CI 1.9–69.1, $P = 0.008$), use of azathioprine (OR 10.6, 95% CI 1.1–99.1, $P = 0.038$), and use of everolimus (OR 6.7, 95% CI 1.1–39.8, $P = 0.036$).

The multivariate model displayed good calibration (Hosmer–Lemeshow test $P = 0.041$) and discrimination ability (area under the curve 0.84, 95% CI 0.69–0.99).

Discussion

It is well known that LTR have a much higher TB frequency and incidence density than that of other transplant recipients and the general population (1). This fact is logical, given that the lung graft and native lung (in single-lung transplants) may be the focus of LTBI. Although the frequency and incidence density data obtained in our cohort are lower than those previously reported in the RESITRA cohort, they remain well above those of the general population and of other transplant recipients. Therefore, the adequate prevention of this infection is very important in this setting (13, 14).

LTBI assessment has traditionally been based on the patient's history, a TST, and the evaluation of residual lesions found by chest radiography when the TST is negative (8, 12). However, the TST has significant limitations in the context of lung transplantation as many patients can be anergic owing to chronic underlying disease or immunosuppressive treatment (15, 16). In our study, the TST was negative in 76.4% of patients with no history of TB in whom the test was performed. Moreover, 8% of patients with a negative TST had residual lesions on chest CT; 50% of patients who developed TB were in this situation. In our study, TST positivity was not found to be a risk factor for TB. It is also known that lung grafts may be the focus of LTBI (17, 18). In 1 of our cases, a bilateral-lung transplant recipient, onset of TB occurred in the early post-transplant period, thus suggesting that it developed from a donor LTBI. Donor TST status is not generally known and it is not possible to perform a TST in the context of a donation. We are unable to validate the performance of new techniques based on the detection of gamma-interferon production in response to *M. tuberculosis* antigens (interferon-gamma release assays) in this population (14, 17, 19). Newer TB diagnostics are needed to detect the presence of TB in potential donors.

Univariate and multivariate analysis of risk factors for post-transplant tuberculosis (TB)

Variable	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Tobacco consumption	1.24 (0.2–6.2)	0.790		
Use of pretransplant immunosuppressants	4.6 (0.8–28.3)	0.100		
Bilateral lung transplant	2.7 (0.5–15.2)	0.250		
Positive TST	0.3 (0.01–4.8)	1.000		
Chest x-ray compatible with residual TB	0.1 (0.01–3.2)	1.000		
Chest CT compatible with residual TB	7.0 (1.4–35.7)	0.019	11.5 (1.9–69.1)	0.008
Treatment of LTBI	0.8 (0.1–15.5)	1.000		
Intervention period (2007–2013)	0.1 (0.01–2.4)	0.094		
Acute rejection	1.8 (0.2–12.9)	0.560		
Immunosuppression				
Cyclosporine	6.0 (0.3–107.7)	0.180		
Azathioprine	8.0 (0.9–68.9)	0.059	10.6 (1.1–99.1)	0.038
Mycophenolate	0.2 (0.05–1.2)	0.076		
Tacrolimus	0.9 (0.1–4.8)	0.861		
Basiliximab	2.9 (0.1–54.7)	1.000		
Everolimus	4.8 (0.9–24.1)	0.060	6.7 (1.1–39.8)	0.036

Hosmer–Lemeshow test $P = 0.041$. AUC 0.84, 95% CI 0.69–0.99. Bold P -values are significant.
 OR, odds ratio; CI, confidence interval; TST, tuberculin skin test; CT, computed tomography; LTBI, latent tuberculosis infection; AUC, area under the curve.

Table 4

Chest x-rays are of limited value in lung transplant candidates, because the lesions of the underlying disease often prevent a correct assessment. In our study, only 0.6% of patients with no history of TB had a conclusive chest x-ray for LTBI. Our data support the preferential evaluation of the pretransplant CT for lesions compatible with past TB, rather than limiting the infection risk assessment to a review of prior chest x-rays. This finding has also been observed in liver transplants (20). This evaluation is especially important when the candidate resides in or comes from geographic areas with a high incidence in the general population (21).

In our cohort, the TST and treatment for LTBI was made part of the protocol after 2007. Only positive TST patients received treatment, consisting of a short course combining isoniazid and rifampicin for 3 months before transplantation. We found no case of TB in the period 2007–2013. It would be logical to think that this is related to adding to the protocol the TST and the administration of prophylaxis in positive TST patients. However, neither the administration of

prophylaxis nor the period in which the transplant was performed was found to be associated with the risk of TB disease in the multivariate analysis. This could be related to the fact that the TST results were always negative.

In this study, the use of azathioprine and everolimus has been associated with the risk of TB. No data in the literature support the specific mechanism by which azathioprine may induce reactivation of LTBI. It is likely that the association between the use of azathioprine and the emergence of TB after transplantation is a result of the fact that the patients who suffered post-transplant TB belonged to the period in which the use of azathioprine was a priority. Today the use of mycophenolate has supplanted azathioprine.

However, some data are available in the literature regarding the use of everolimus. Specifically, we found an article in which a kidney transplant recipient undergoing treatment with everolimus suffered from TB (22). In addition to that study, an association was found between the use of mTOR inhibitors (sirolimus and everolimus) and the development of TB after

transplantation in a cohort of liver transplant recipients in Taiwan (23). As regards the pathophysiological mechanism that could favor the development of TB because of everolimus therapy, it is known that everolimus inhibits cellular immunity and possibly stimulates the production of interleukin-10, which may facilitate the reactivation of latent infections. However, some mTOR inhibitors (sirolimus and temsirolimus) could induce degradation of Koch's bacillus, which would counter this mechanism (24). For this reason, the process remains unclear. However, it is important to highlight that everolimus is often used in patients with chronic rejection, tumors, and renal failure, that is, in patients with global immune impairment and comorbidity that should be considered factors of relative immunodepression.

The combination of isoniazid and rifampicin for 3–4 months is an alternative regimen to the gold standard, which is isoniazid for 9 months. This combination therapy is often used in countries with a high incidence of TB to reduce the period of prophylaxis and when there is no risk of hepatotoxicity (25–27), and it is therefore a widely recognized regimen.

One limitation of our study is that we could not analyze donor TB status (TST, chest x-rays, or CT scans). It is interesting to note that all cases of TB occurred in TST-negative individuals. Although LTBI may be detected by interferon-gamma release assay testing in some of these patients, donor-derived infection is a real possibility as well, and thus the lack of information on donor lung status is a very limiting factor. Another limitation is that the lesions indicative of residual TB in CT scans can be related to other infections such as coccidioidomycosis or histoplasmosis in many other areas. The diagnosis of probably latent or active TB therefore requires a detailed history and physical exam with consideration for microbiologic sampling, including widely available rapid tests, such as the Genexpert MTB/Rif assay to determine whether active TB may be present, and to interpret radiological findings in the context of the individual patient's risk. TB endemicity is only one of many risk factors that must be considered. The main limitation of the study is that it does not confirm the source of TB. Early-onset TB could have been a result of a donor-derived infection, and very late-onset TB could have been caused by a new infection rather than reactivation (in this case, pretransplant assessment would not have identified these patients). However, this hypothesis can be difficult to assess in the absence of a known donor with active TB or known TB exposure.

Conclusions

Based on our study data, residual lesions on pretransplant chest CTs and the use of azathioprine and mTOR inhibitors are associated with the risk of TB.

Acknowledgements:

Author contributions: All authors contributed substantially to the study design, data collection, analysis, interpretation, and the writing and revision of the manuscript.

Support: Supported by Plan Nacional de I+D+i 2008-2011 and Instituto de Salud Carlos III, Subdirección General de Redes y Centros de Investigación Cooperativa, Ministerio de Economía y Competitividad, Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD06/0008 and RD12/0015) – co-financed by European Development Regional Fund “A way to achieve Europe” ERDF.

Conflicts: All authors declare no other conflicts of interest.

References

1. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESTRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (12): 1657–1665.
2. Bravo C, Roldan J, Roman A, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79 (1): 59–64.
3. Dromer C, Nashef SA, Velly JF, Martigne C, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant* 1993; 12 (6 Pt 1): 924–927.
4. Schulman LL, Scully B, McGregor CC, Austin JH. Pulmonary tuberculosis after lung transplantation. *Chest* 1997; 111 (5): 1459–1462.
5. Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* 1999; 115 (3): 741–745.
6. Malouf MA, Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160 (5 Pt 1): 1611–1616.
7. Morales P, Briones A, Torres JJ, Sole A, Perez D, Pastor A. Pulmonary tuberculosis in lung and heart-lung transplantation: fifteen years of experience in a single center in Spain. *Transplant Proc* 2005; 37 (9): 4050–4055.
8. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun 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 (9): 1276–1284.
9. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27 (5): 1266–1277.

10. Rodríguez E, Villarrubia S, Díaz O, Tello O. Situación epidemiológica de la tuberculosis en España, 2012 edn. *Bol Epidemiol Sem* 2013; 21: 125–142.
11. Linh NN, Marks GB, Crawford AB. Radiographic predictors of subsequent reactivation of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2007; 11 (10): 1136–1142.
12. Meije Y, Piersimoni C, Torre-Cisneros J, Dilektaşlı AG, Aguado JM. Mycobacterial infections in solid organ transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (Suppl 7): 89–101.
13. Kumar D, Humar A. Tuberculosis and transplantation: battling the opportunist. *Clin Infect Dis* 2009; 48 (12): 1666–1668.
14. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar D. Outcome of latent tuberculosis infection in solid organ transplant recipients over a 10-year period. *Transplantation* 2014; 98 (6): 671–675.
15. Roman A, Bravo C, Levy G, et al. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19 (9): 903–906.
16. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda 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 (9): 1278–1286.
17. 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 (9): 2288–2300.
18. Mortensen E, Hellinger W, Keller C, et al. Three cases of donor-derived pulmonary tuberculosis in lung transplant recipients and review of 12 previously reported cases: opportunities for early diagnosis and prevention. *Transpl Infect Dis* 2014; 16 (1): 67–75.
19. Schmidt T, Schub D, Wolf M, et al. Comparative analysis of assays for detection of cell-mediated immunity toward cytomegalovirus and *M. tuberculosis* in samples from deceased organ donors. *Am J Transplant* 2014; 14(9): 2159–2167.
20. Lyu J, Lee SG, Hwang S, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transpl* 2011; 17 (8): 963–968.
21. Fernandez-Ruiz M, Humar A, Kumar D. Latent tuberculosis infection: is universal screening the right approach? *Am J Transplant* 2014; 14 (7): 1707–1708.
22. Fijalkowska-Morawska JB, Jagodzinska M, Nowicki M. Pulmonary embolism and reactivation of tuberculosis during everolimus therapy in a kidney transplant recipient. *Ann Transplant* 2011; 16 (4): 107–110.
23. Chen CY, Liu CJ, Feng JY, et al. Incidence and risk factors for tuberculosis after liver transplantation in an endemic area: a nationwide population-based matched cohort study. *Am J Transplant* 2015; 15 (8): 2180–2187.
24. Vale S. Reactivation versus clearance of *Mycobacterium tuberculosis* using mammalian target of rapamycin inhibitors in patients with cancer can be context dependent. *J Clin Oncol* 2013; 31 (20): 2634.
25. Boillat-Blanco N, Aguado JM, Aubert JD, et al. European survey on the management of tuberculosis in solid-organ transplant recipients and candidates. *Transpl Int* 2013; 26 (8): e69–e70.
26. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 7: CD007545.
27. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 1: CD000171.

Accepted: 18 December 2016

DOI: 10.1111/ctr.12901

BRIEF COMMUNICATION

WILEY **Clinical TRANSPLANTATION**
The Journal of Clinical and Translational Research

Efficacy and safety of short-term treatment with isoniazid and rifampicin for latent tuberculosis infection in lung transplant candidates

Emilio Guirao-Arrabal^{1,2} | Francisco Santos³ | Javier Redel³ | José Manuel Vaquero³ | Julián Torre-Cisneros^{1,2}

¹Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Universidad de Córdoba (UCO), Córdoba, Spain

³Thoracic Surgery and Lung Transplantation Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain

Correspondence

Emilio Guirao-Arrabal, MD, Infectious Diseases Unit, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Spain.
Email: emilio.guirao@gmail.com

Funding information

Ministerio de Economía y Competitividad; Instituto de Salud Carlos III; European Development Regional Fund (ERDF); Spanish Network for Research in Infectious Diseases, Grant/Award Number: REIPI RD12/0015.

Abstract

Background: The current recommendation for the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in solid organ transplant candidates is isoniazid for 9 months, but this treatment has the main problem of frequently reaching the posttransplant period.

Methods: This is the study of efficacy and safety of a 3-month regimen with isoniazid and rifampicin (3HR) in lung transplant candidates in the Reina Sofía Hospital in Córdoba.

Results: Three hundred and ninety-eight lung transplant patients were evaluated. Ninety-two (24.9%) had LTBI and just 22 received the 3HR treatment. One additional patient was treated because he had a history of previous incomplete treatment for active TB. None of the treated patients developed posttransplant tuberculosis compared to three of the 62 patients with LTBI who were not treated (4.8%). Three patients could not conclude the 3HR treatment (13%), but only two had adverse effects (8.7%).

Conclusions: Treatment of LTBI in lung transplant candidates using a short course of 3HR appears to be effective and safe in preventing posttransplant TB in lung transplant recipients.

KEYWORDS

latent tuberculosis infection, lung transplantation, tuberculosis

1 | INTRODUCTION

The current recommendation for the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in solid organ transplant candidates is isoniazid for 9 months.¹ This implies that transplantation can be performed while receiving treatment, which complicates posttransplant therapeutic management. Alternative shorter regimens with good efficacy and safety rates should be developed to reduce LTBI treatment time. Several previous studies have reported the good efficacy and safety of a short regimen with isoniazid (300 mg daily) and rifampicin (600 mg daily) for 3 months (3HR), but none of these studies were carried out in lung transplant candidates.²⁻⁵

2 | MATERIALS AND METHODS

Tuberculosis (TB) is endemic in Spain. In line with current recommendations, all lung transplant candidates in our center are evaluated for LTBI by a tuberculin skin test (TST), a thorough pretransplant evaluation of a chest computed tomography (CT) scan and a chest X-ray in search of radiological lesions suggestive of residual TB. Since 2007, the standard treatment for LTBI in pretransplant patients (patients on the waiting list) is 3HR.

We performed a retrospective observational study, analyzing data from medical records of the patients. Data concerning this study were those related to the efficacy of the 3HR treatment (non-occurrence

of TB in the posttransplant period) and adverse effects related to the 3HR treatment, characteristics of those adverse effects, and treatment completion.

TB prevalence and incidence density were calculated. TB incidence density was calculated by dividing the number of patients diagnosed with TB by persons-year. To calculate persons-year, the sum of the individual time until onset of disease or end of follow-up was used. Percentages of adverse effects and treatment discontinuation were calculated too.

The posttransplant management, degree of immunosuppression and clinical course complications are not described.

This study was conducted with the approval of institutional ethics committee and complied with the Declaration of Helsinki and the ISHLT ethics statement (protocol code: FCO-TTP-2015-0).

3 | RESULTS

We studied 398 consecutive lung transplant patients.⁶ Of these, 92 (24.9%) had LTBI: 70 confirmed by a positive TST and the remaining 22 by radiological abnormalities compatible with residual TB on the pretransplant chest CT scan despite having a negative TST. After discussing treatment options with the patients, a 3HR treatment regimen was initiated in 22 patients with LTBI (23.9%) and in another patient because he had a history of previous incomplete treatment for active TB (23 patients altogether; Table 1). None of the patients developed TB after transplantation. Median follow-up after transplantation was shorter for patients treated with 3HR (175 days [range: 3-1560]) than for the rest of the patients (Table 2). Another eight patients were

TABLE 1 Main characteristics of the 23 patients treated with 3HR

Female (%)	7/23 (30.4%)
Age (range)	53 (47-64)
Previous disease	ILD 7/23 (30.4%) Emphysema 15/23 (65.2%) Bronchiectasis 1/23 (4.3%)
Chest CT compatible with residual TB	4/23 (17.4%)
Adverse events	2/23 (8.7%)
3HR completion	20/23 (87%)

3HR, 3 months of isoniazid and rifampicin; CT, computed tomography; ILD, interstitial lung disease; TB, tuberculosis.

TABLE 2 Efficacy of short-term treatment with isoniazid and rifampicin for latent tuberculosis infection in lung transplant candidates

	No LTBI	Untreated LTBI	LTBI treated with 6H	LTBI treated with 3HR
Patients, No.	277	62	8	22
Median follow-up, days (range)	572 (1-6636)	741 (1-6138)	754 (1-2344)	175 (3-1560)
TB cases, No. cases (%)	3 (1%)	3 (4.8%)	0	0
TB incidence density, No. cases/10 ⁵ patients-year (confidence interval 95%)	270 (60-800)	1200 (250-3490)	0 (0-16770)	0 (0-14190)

No., number; LTBI, latent tuberculosis infection; TB, tuberculosis; 6H, 6 months of isoniazid; 3HR, 3 months of isoniazid and rifampicin.

treated using a 6-month non-standardized regimen with 300 mg of isoniazid daily at the discretion of the reference pulmonologist and did not develop TB after transplantation either. Sixty-two patients with LTBI were not treated by decision of the patient or doctor, of which three (4.8%) developed TB.

The 3HR treatment regimen was well tolerated (Table 1). One patient had moderate epigastric pain and decided to discontinue treatment after 80 days. Another patient presented transaminase elevations three times the upper limit of normal coinciding with biliary colic (cholelithiasis). 3HR treatment was discontinued after 75 days. Only one patient was transplanted at 45 days after initiating 3HR treatment and did not continue the treatment after transplantation. The remaining patients tolerated the regimen and completed the treatment before transplantation. Hence, 8.7% (2/23) developed adverse effects and 13% (3/23) discontinued the treatment.

4 | DISCUSSION

Two meta-analysis have been performed in non-transplant patients to compare the standard regimen of 9 months of isoniazid to other alternatives, including a short course of isoniazid-rifampicin.^{2,3} The efficacy and safety results are similar and support the possibility of using this alternative regimen. The 3HR treatment regimen generally permits completing treatment in patients awaiting transplantation, thus preventing interactions with immunosuppressants. In transplant patients, the inclusion of rifampicin in the regimen complicates the completion of treatment because it reduces levels of calcineurin inhibitors and may favor rejection. It is also important to note that rifampicin has significant interactions with the new anti-fibrotic drugs pirfenidone and nintedanib.^{7,8} 3HR treatment regimens are not recommended in patients with pulmonary fibrosis who are being treated with these drugs. None of the patients in our study had received either of these drugs in the pretransplant period.

There are some other alternative treatments for LTBI that could theoretically be used in lung transplant candidates, such as isoniazid and rifapentine for 3 months.⁹ This regimen was evaluated in a randomized controlled trial for non-transplant candidates, showing a high completion rate and high efficacy in preventing TB.¹⁰ López de Castilla also reported their experience with this regimen in 17 patients awaiting kidney, liver or heart transplantation. Of these, 76% completed the treatment and four underwent organ transplantation without subsequent development of TB.¹¹

Four months of rifampicin alone is also another possible treatment for LTBI. A small experience with this regimen in 33 patients reported a completion rate of 38% in kidney transplant candidates and 40% in liver and liver-kidney transplant candidates before transplantation. None of the patients developed TB in the follow-up period.¹²

Moxifloxacin alone for 6 months was also given to 9 kidney and 16 liver and liver-kidney transplant candidates by Grim et al., of which 56% completed the treatment successfully.¹² Nevertheless, fluoroquinolones can often have adverse effects given the high incidence of severe tenosynovitis reported in seven of 33 patients treated with levofloxacin in a randomized trial before liver transplantation. This fact led to the suspension of the study.¹³

There are other risk factors for the development of TB after transplantation, including the immunosuppression regimen, acute rejection episodes, age, diabetes, chronic liver disease, and country of origin, but the study of risk factors in our cohort is beyond the scope of this analysis.

Most clinicians who treat lung transplant candidates with LTBI currently use a 9H treatment regimen. Our results provide a therapeutic alternative with few adverse effects that has proven to be safe. Our study is too small to make significant conclusions. In spite of these limitations, however, treatment of LTBI in lung transplant candidates using a short course of 3HR appears to be effective and safe in preventing posttransplant TB in lung transplant recipients. These results could be the basis for a randomized clinical trial to give us a definitive answer.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was funded by the Ministerio de Economía y Competitividad, Instituto de Salud Carlos III—co-financed by the European Development Regional Fund (ERDF) "A way to achieve Europe," Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI RD12/0015).

CONFLICTS OF INTEREST

All authors declare no conflicts of interest.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

All authors contributed substantially to the study design, data collection, analysis, interpretation, and the writing and revision of the manuscript.

REFERENCES

1. 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;48:1276–1284.
2. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;7:CD007545.
3. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD000171. doi: 10.1002/14651858.CD000171.pub3.
4. Geijo MP, Herranz CR, Vaño D, García AJ, García M, Dimas JF. Pauta corta de isoniazida y rifampicina comparada con isoniazida para la infección latente de tuberculosis. Ensayo clínico aleatorizado. *Enfermedades Infecc y Microbiol*. 2007;25:300–304.
5. Park S-J, Jo K-W, Yoo B, et al. Comparison of LTBI treatment regimens for patients receiving anti-tumour necrosis factor therapy. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015;19:342–348.
6. Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel-Montero J, et al. Risk of tuberculosis after lung transplantation: the value of pretransplant chest computed tomography and the impact of mTOR inhibitors and azathioprine use. *Transpl Infect Dis*. 2016;18:512–519.
7. Kim ES, Keating GM. Pirfenidone: a review of its use in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs*. 2015;75:219–230.
8. Meyer KC, Danoff SK, Lancaster LH, Nathan SD. Management of idiopathic pulmonary fibrosis in the elderly patient: addressing key questions. *Chest*. 2015;148:242–252.
9. Subramanian AK, Morris MI. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(Suppl 4):68–76.
10. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of Mycobacterium tuberculosis infection in HIV-coinfected persons. *AIDS*. 2016;30:1607–1615.
11. de Castilla DL, Rakita RM, Spitters CE, Narita M, Jain R, Limaye AP. Short-course isoniazid plus rifapentine directly observed therapy for latent tuberculosis in solid-organ transplant candidates. *Transplant J*. 2014;97:206–211.
12. Grim SA, Layden JE, Roth P, Gallitano S, Adams W, Clark NM. Latent tuberculosis in kidney and liver transplant patients: a review of treatment practices and outcomes. *Transpl Infect Dis*. 2015;17:768–777.
13. Torre-Cisneros J, San-Juan R, Rosso-Fernández CM, et al. Tuberculosis prophylaxis with levofloxacin in liver transplant patients is associated with a high incidence of tenosynovitis: safety analysis of a multicenter randomized trial. *Clin Infect Dis*. 2015;60:1642–1649.

How to cite this article: Guirao-Arrabal E, Santos F, Redel J, Vaquero JM, Torre-Cisneros J. Efficacy and safety of short-term treatment with isoniazid and rifampicin for latent tuberculosis infection in lung transplant candidates. *Clin Transplant*. 2016;00:e12901. <https://doi.org/10.1111/ctr.12901>.