



**TÍTULO DE LA TESIS:**

**“INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO”**

**DOCTORANDO/A: ANTONIO DOBLAS DELGADO**

**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).

La tesis titulada **“INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO”** ha sido realizada por D. Antonio Doblas Delgado bajo mi dirección en la Unidad de Gestión Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) y en el Departamento de Medicina (Medicina, Dermatología y Otorrinolaringología) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba.

La evolución y desarrollo de la tesis han seguido el orden descrito en su proyecto y de ella de se han sucedido dos publicaciones en una revista internacional, una en una revista nacional, tres comunicaciones a congresos y un capítulo de un libro:

- **Tuberculosis after Solid Organ Transplantation: Incidence, Risk Factors and Clinical Characteristics in the RESITRA Cohort.**

Julian Torre-Cisneros, Antonio Doblas, José María Aguado; Rafael San Juan, Marino Blanes, Miguel Montejo, Carlos Cervera, Oscar Len, Jordi Carratalá, José Miguel Cisneros, Germán Bou, Patricia Muñoz, Antonio Ramos, Merce Gurgui, Nuria Borrell, Jesus Fortún, Asunción Moreno; Joan Gavalda. *Clin Infect Dis* 2009; 12:1657–65.

- **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.**

TITULO: *Incidencia, factores de riesgo y mortalidad de la tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido*

AUTOR: *Antonio Doblas Delgado*

---

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2010  
Campus de Rabanales  
Ctra. Nacional IV, Km. 396  
14071 Córdoba

[www.uco.es/publicaciones](http://www.uco.es/publicaciones)  
[publicaciones@uco.es](mailto:publicaciones@uco.es)

---

ISBN-13: 978-84-693-4171-1

José María Aguado, Julián Torre-Cisneros, Jesús Fortún, Natividad Benito, Yolanda Meije, Antonio Doblás, and Patricia Muñoz. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1276–84.

- **Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano sólido.**

José María Aguado, Julián Torre-Cisneros, Jesús Fortún, Natividad Benito, Yolanda Meije, Antonio Doblás, Patricia Muñoz. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009; 27(08):465-73.

- **“Tuberculosis en trasplante de órgano sólido: incidencia, factores de riesgo y características clínicas en la cohorte Resitra”**

Doblás-Delgado A; Aguado JM; San Juan R; Torre-Cisneros J, por la Red Española para la Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Comunicación póster. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) celebrado en Granada del 11 al 13 de Diciembre de 2008.

- **“Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido. Análisis descriptivo de la Cohorte Resitra”**

Doblás A. San Juan R.. Castón JJ. Aguado JM. Gallo M. Torre-Cisneros J. Comunicación oral 217. XII Reunión SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) celebrada en La Coruña del 9-11 de Mayo de 2007.

- **“Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido. Análisis descriptivo de la Cohorte Resitra”**

Doblás A. Aguado JM. San Juan R. Torre-Cisneros J. Comunicación oral 026. VIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), celebrado en Almería los días 14-16 de Diciembre de 2006.

- **Tuberculosis en pacientes trasplantados.**

Doblás A, Torres-Cisneros J. En: José María Aguado, editor. *Protocolos Clínicos en Enfermedades Infecciosas*. Adalia Farma; 2007. p 305-312. ISBN 978-84-935-464-9-6. Obra patrocinada por la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

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

Córdoba, 14 de Abril de 2010

Firma del/de los director/es

Fdo.: Prof. Dr. D. Julián de la Torre Cisneros

Tesis Doctoral

**INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y  
MORTALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN  
PACIENTES TRASPLANTADOS DE  
ÓRGANO SÓLIDO**

Antonio Doblas Delgado



Universidad de Córdoba

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina

Abril 2010

Director de la tesis: Dr. D. Julián de la Torre Cisneros



# **INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO**

Trabajo presentado por Antonio Doblas Delgado,  
Licenciado en Medicina, para optar al grado de Doctor.

Fdo. Antonio Doblas Delgado.  
Córdoba, 14 de Abril de 2010





**D. JULIÁN DE LA TORRE CISNEROS, PROFESOR TITULAR DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA Y DIRECTOR DE LA UNIDAD DE GESTIÓN CLÍNICA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA,**

**HAGO CONSTAR:**

Que el trabajo titulado "*INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y MORTALIDAD DE LA TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ÓRGANO SÓLIDO*" ha sido realizado por D. Antonio Doblás Delgado bajo mi dirección y reúne los méritos suficientes para ser defendido ante el tribunal correspondiente y poder optar al grado de Doctor en Medicina.

Lo que firmo en Córdoba a 14 de Abril de 2010

Fdo: Dr. De la Torre Cisneros



*“La donación de órganos es una forma peculiar de testimonio de la caridad. En un tiempo como el nuestro, con frecuencia marcado por diferentes formas de egoísmo, es cada vez más urgente comprender cuán determinante es para una correcta concepción de la vida entrar en la lógica de la gratuidad.*

*En efecto, existe una responsabilidad del amor y de la caridad que compromete a hacer de la propia vida un don para los demás, si se quiere verdaderamente la propia realización. Como nos enseñó el Señor Jesús, sólo quien da su vida podrá salvarla (cf. Lc 9, 24)”.*

(Tomado del discurso del Papa Benedicto XVI en el *Congreso Internacional sobre Donación y Trasplantes de Órganos* celebrado en Roma en Noviembre de 2008).



*A mis padres.*

*A mi esposa.*



## **AGRADECIMIENTOS**

Al **Dr. D. Julián de la Torre Cisneros**, ejemplo de maestro, persona y amigo, por su estímulo y apoyo constante, por ofrecerme su amistad, por sus sabios consejos, por confiar en mí en este y otros proyectos.

A los **doctores D. Antonio Rivero Román, D. José María Kindelán Jaquotot, D<sup>a</sup>. Elisa Vidal Verdú, D<sup>a</sup>. Milagros García Lázaro, D<sup>a</sup>. Clara Natera Kindelán y D. Juan José Castón Osorio**, por compartir conmigo su experiencia y conocimientos infectológicos, por su apoyo y amistad durante todos los años de mi residencia; mi agradecimiento especial al **Dr. D. Rafael Jurado Jiménez** al que guardo un profundo respeto, por sus enseñanzas no solo en el campo de la infección VIH sino también en el ámbito humano.

A los **doctores D. Francisco Pérez Jiménez, D. José López Miranda, D<sup>a</sup>. Ángeles Blanco Molina, D. Rafael Fernández de la Puebla y D. Francisco Fuentes Jiménez** por enseñarme a luchar en todo momento por las personas enfermas, por su férreo compromiso con la enseñanza de la Medicina Interna. Al **resto de profesionales** que conforman el Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Reina Sofía, por contribuir a mi formación como internista y persona.

Al **Dr. D. José María Aguado**, por contagiarme la pasión por las infecciones en el paciente trasplantado de órgano sólido.

A la **Dra. D<sup>a</sup>. Pilar Font** y al **Dr. D. Manuel Milla**, por su inestimable y desinteresada ayuda en el análisis estadístico.

A todos **mis compañeros residentes** de Medicina Interna, por hacer inolvidable esta etapa de mi vida.

A **RESITRA**, a todos y cada uno de los miembros que han formado parte de ella, tanto a profesionales como pacientes.

A **mis padres**, por ser ejemplo constante de honradez, humildad, sinceridad, esfuerzo y amor. A ellos les debo todo lo que soy.

A **mi esposa**, por su ayuda, apoyo, comprensión e infinita paciencia, por compartir conmigo tanto los buenos como los malos momentos.





## **ACRÓNIMOS**

**ATS:** American Thoracic Society.

**CDC:** Center for Disease Control.

**E:** Etambutol.

**GESITRA:** Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante.

**H:** Isoniacida.

**IGRA:** interferon- $\gamma$  release assay.

**ITL:** Infección latente tuberculosa.

**MB:** Mycobacterium tuberculosis.

**PPD:** derivado proteico purificado; prueba de la tuberculina.

**R:** Rifamicina (rifampicina o rifabutina).

**REIPI:** Red Española de Investigación en Patología Infecciosa.

**RESITRA:** Red de Estudio de la Infección en el Trasplante.

**S:** Estreptomina

**SEIMC:** Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

**SIDA:** Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**TB:** Tuberculosis.

**TILT:** Tratamiento de la infección latente tuberculosa.

**TOS:** Trasplante de órgano sólido.

**VIH:** Virus de la inmunodeficiencia humana.

**Z:** Pirazinamida.



## ÍNDICE

	<i>Página</i>
<b>1. JUSTIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y LOS OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
1.1. Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido.....	21
1.2. Cronología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la tuberculosis postrasplante. ....	24
1.3. Diagnóstico y tratamiento de la Infección latente tuberculosa (TILT) en los pacientes trasplantados de órgano sólido. ....	31
1.4. Factores de riesgo de tuberculosis postrasplante de órgano sólido....	35
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>39</b>
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>43</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>47</b>
4.1. Diseño y recogida de datos .....	49
4.2. Definiciones .....	51
4.3. Análisis estadístico .....	54
4.3.1. Análisis descriptivo .....	54
4.3.2. Análisis inferencial.....	55
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
<b>6. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS .....</b>	<b>69</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>87</b>
<b>8. ARTICULOS ORIGINALES Y RELACIONADOS .....</b>	<b>91</b>
<b>9. REFERENCIAS .....</b>	<b>135</b>



---

**RESUMEN**

**Justificación de la hipótesis y de los objetivos.** Entre las complicaciones más frecuentes de los pacientes trasplantados de órgano sólido se encuentran las infecciones. La tuberculosis constituye una de las infecciones oportunistas más importantes. Su importancia viene determinada, fundamentalmente, por su alta morbilidad y mortalidad secundaria a problemas de manejo clínico y terapéutico. La incidencia de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* en los receptores de trasplante de órgano sólido no está bien definida en la literatura existente al respecto. Los factores que se han definido claramente como factores de riesgo de tuberculosis tras el trasplante de órgano sólido son escasos y con escasa evidencia. Uno de los temas más controvertidos en el campo de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido es el de la infección latente tuberculosa, su prevalencia, su valor y su manejo terapéutico. Por estas razones, el conocimiento real de la magnitud de la tuberculosis en esta población inmunodeprimida, así como el conocimiento de los factores de riesgo asociados, haría disponer de una herramienta útil para identificar a aquellos pacientes trasplantados con una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad en el periodo postrasplante.

**Hipótesis.** La incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido es mayor que en la población general y diferente en cada tipo de trasplante, de forma que se puede categorizar el riesgo de desarrollar tuberculosis en función del tipo de órgano trasplantado.

**Objetivos:** 1.- Calcular la frecuencia y la incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido (global y desglosado por tipo de trasplante) y compararla con la incidencia de tuberculosis en la población general. 2.- Realizar un análisis descriptivo y determinar el pronóstico de la tuberculosis en el postrasplante de órgano sólido. 3.- Conocer la prevalencia de la infección latente tuberculosa en esta población. 4.- Determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido.

**Material y métodos.** 4388 receptores de trasplante de órgano sólido (cohorte RESITRA) fueron seguidos de forma prospectiva en 16 centros de trasplante pertenecientes a la Red de Estudio de la Infección en el Trasplante (RESITRA). Se recogieron todos los episodios de tuberculosis y se calculó la tasa de incidencia. Se analizaron un número de variables pre y post-trasplante como potenciales factores de riesgo de tuberculosis mediante un análisis univariable y multivariable.

**Resultados.** Se documentaron 21 casos (0.48%) de tuberculosis entre los 4388 pacientes trasplantados de órgano sólido. La mediana de seguimiento fue de 360 días (rango, 0-720). La incidencia global de tuberculosis fue 512 casos/10<sup>5</sup> trasplantes/año (317-783, 95% IC), siendo mayor que en la población general (18.09 casos/10<sup>5</sup> personas/año; RR 26.6). Por tipo de trasplante, la mayor incidencia se observó en el trasplante de pulmón 2072 (565-5306, 95% IC; RR 73.3). El 95% de los casos ocurrió en el primer año post-trasplante. El 76% de los casos fueron formas pulmonares. El análisis multivariable identificó como factores de riesgo independientes la edad (RR 1.05; 95% IC 1.0-1.1) y el trasplante de pulmón (RR 5.6; 95% IC 1.9-16.9). La mortalidad cruda fue del 19% y la atribuible del 9.5%.

**Conclusiones.** La incidencia de tuberculosis en los trasplantes de órgano sólido es 27 veces mayor que la de la población general. Los factores de riesgo identificados han sido la edad del receptor y el trasplante de pulmón. La mortalidad directamente relacionada con la tuberculosis continúa siendo alta (9.5%).



## **1. JUSTIFICACIÓN DE LA HIPÓTESIS Y DE LOS OBJETIVOS**





### 1.1. Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido.

La tuberculosis (TB) es una infección oportunista asociada a una alta morbimortalidad en los pacientes trasplantados de órgano sólido. Ya desde la realización de los primeros trasplantes se conoce la mayor frecuencia de esta enfermedad en este tipo de pacientes inmunodeprimidos<sup>1-11</sup>. No obstante, la incidencia de esta infección no se conoce de forma adecuada debido a que la mayoría de los trabajos realizados hasta ahora han calculado la frecuencia relativa (prevalencia) y no la incidencia (tasa de incidencia)<sup>12-16</sup>.

En el mundo, la prevalencia de tuberculosis en los receptores de trasplante de órgano sólido oscila entre el 0.26 y el 15%. La prevalencia en los trasplantados renales es del 0.26 al 1.2% en Estados Unidos, del 0.36 al 5% en Europa, del 0.3 al 3.5% en Oriente Medio, del 1.7 al 4.5% en Sudamérica, del 1.5 al 8.2% en Sudáfrica, del 3.1 al 5.2% en el Sureste asiático, China y Japón, y del 5 al 15% en India y Pakistán. La prevalencia en pacientes trasplantados de órgano sólido no renal ha sido descrita casi exclusivamente en Europa y Estados Unidos, oscilando del 1 al 1.4%, del 0.9 al 2.3% y del 2 al 6.5% en los trasplantados cardíacos, hepáticos y pulmonares, respectivamente<sup>11-51</sup>.

En España, la frecuencia relativa (prevalencia) de tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido ha sido analizada por varios autores. En un estudio realizado también por RESITRA en el año 1997 la prevalencia fue del 0.8%. Por tipo de órgano trasplantado, la frecuencia relativa de tuberculosis en este estudio fue de 0.7% en el trasplante renal, 1% en el trasplante hepático y 1% en el trasplante cardíaco. En este trabajo no se analizó la frecuencia de tuberculosis en los receptores de pulmón, páncreas ni páncreas-riñón<sup>12</sup>. En otro estudio español, *Queipo et al.*<sup>27</sup> encontraron una prevalencia de tuberculosis en el trasplante renal del 1.6%. En el trasplante de pulmón, *Morales et al.*<sup>28</sup> comunicaron una prevalencia de tuberculosis de 2.58%, y *Bravo et al.*<sup>26</sup> de 6.41%. Muy recientemente,

*García-Goez et al.*<sup>30</sup> han publicado un estudio donde la prevalencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido es del 0.45%.

Al igual que no se conoce de forma adecuada la incidencia (tasa de incidencia) de tuberculosis en la población trasplantada de órgano sólido en su conjunto, tampoco es bien conocida la incidencia de tuberculosis por tipo de órgano trasplantado. De forma aislada, algunos autores han publicado la incidencia de tuberculosis en algún tipo de trasplante de órgano sólido. Así, *Klote et al.*<sup>43</sup> comunicaron que la incidencia de tuberculosis en trasplantados renales en Estados Unidos a finales de los años 90 era de 248 casos/10<sup>5</sup> trasplantados renales/año. *Muñoz et al.*<sup>16</sup> comunicaron, en la década pasada, que la incidencia de tuberculosis en el trasplante cardíaco en España era de 1350 casos/10<sup>5</sup> trasplantados cardíacos/año. De la misma manera, *Körner et al.*<sup>19</sup> publicaron que la incidencia de tuberculosis en el trasplante cardíaco en Alemania era de 1300 casos/10<sup>5</sup> trasplantados cardíacos/año. Estos datos pertenecen a la década de los 90 y, a excepción del estudio retrospectivo de *Klote et al.*, se obtuvieron de un solo centro trasplantador de cada país.

En la **tabla 1** se muestra la frecuencia de tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido descrita en la literatura.

Para una zona geográfica determinada, la incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido (TOS) parece estar directamente asociada con la incidencia específica de la enfermedad en la población general<sup>13</sup>. España es un país que posee una alta incidencia de TB (18.09 casos/10<sup>5</sup> habitantes/año)<sup>52</sup> y una alta prevalencia (mayor del 25%) de infección latente tuberculosa (ILT)<sup>53</sup>. Además, España tiene una de las mayores actividades trasplantadoras de todo el mundo<sup>54</sup>. Todo esto hace presuponer que la incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido en España sea alta.

Por tanto, se podría esperar que un amplio estudio prospectivo de cohortes reclutara un número suficiente de casos de tuberculosis como para calcular de forma fiable la tasa de incidencia real de tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido en España.

**Tabla 1. Frecuencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido.**

Medidas de frecuencia	Tipo de trasplante de órgano sólido					
	Total	Pulmonar	Cardíaco	Renal	Hepático	Renal-pancreático
<b>Prevalencia, %</b>						
Literatura <sup>a</sup>	0.2-6.4 <sup>b</sup>	2-6.5	1-1.5	0.2-15	0.9-2.3	---
RESITRA (1997)	0.8	---	1	0.7	1	---
<b>Incidencia, casos por 10<sup>5</sup> trasplantes/año:</b>						
Literatura <sup>c</sup>	---	---	1300-1350	248	---	---

**Nota:**

<sup>a</sup> Datos recogidos de la citas bibliográficas 11-51.

<sup>b</sup> En países desarrollados; en países con alta endemicidad de tuberculosis puede llegar hasta el 15%.

<sup>c</sup> Datos recogidos de las citas bibliográficas 15, 19, 43.

## **1.2. Cronología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de la tuberculosis postrasplante.**

### *Cronología*

Es conocido que entre el 45 y el 63% de los casos de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido ocurren durante el primer año postrasplante, con un tiempo medio de inicio de 9 meses. En una proporción menor de casos la enfermedad se manifiesta a partir del primer año, incluso a los dos o más años de la cirugía, son las denominadas formas tardías de tuberculosis. Los pacientes sometidos a trasplante renal son los que presentan un inicio más tardío de los síntomas respecto a otros trasplantes de órgano sólido. Ello puede ser debido a que estos pacientes reciben tras el trasplante un régimen de tratamiento que conlleva una menor inmunodepresión que el resto de tipos de trasplante de órgano sólido<sup>12-14, 16, 21, 55</sup>. De esta forma, se ha objetivado cómo los pacientes que reciben inmunosupresión con azatioprina y prednisona desarrollan síntomas de tuberculosis más tardíamente (26 meses; rango 0.1-94 meses) que los que reciben ciclosporina (11 meses; rango 0.1-94 meses)<sup>56</sup>. En otro estudio se evidenció una mayor proporción de tuberculosis en los primeros 6 meses del postrasplante renal en aquellos trasplantados en los que el régimen inmunosupresor incluía tacrolimus y/o micofenolato (71.4% frente al 15.4%,  $p=0.042$ )<sup>37</sup>. Igualmente los pacientes con historia de exposición a *M. tuberculosis* (hallazgos radiológicos de tuberculosis residual o PPD positiva) previa al trasplante desarrollan la enfermedad más precozmente que los paciente sin este antecedente, independientemente del tipo de inmunosupresión administrada<sup>12</sup>.

### *Patogenia*

La forma más frecuente de adquisición de la tuberculosis tras el trasplante de órgano sólido es la reactivación de una infección latente en pacientes con exposición previa al bacilo<sup>13, 14</sup>.

Otro posible mecanismo de transmisión, pero menos frecuente, es a través del órgano trasplantado<sup>57-60</sup>. De esta manera, se han descrito casos de tuberculosis en trasplantados renales y pulmonares, cuyos injertos provenían de un mismo donante<sup>61-63</sup>. Además, se han comunicado casos de transmisión de tuberculosis a través de injertos renales y hepáticos procedentes de donantes vivos<sup>64, 65</sup>.

La transmisión nosocomial es otro de los mecanismos de transmisión reconocidos, así como la primoinfección; esta última forma de adquisición es muy poco frecuente y casi exclusiva de los pacientes pediátricos<sup>55, 66</sup>.

### *Manifestaciones clínicas*

La tuberculosis que se desarrolla en el paciente trasplantado de órgano sólido, de acuerdo con la información disponible, afecta fundamentalmente al pulmón. Pero ha de tenerse en cuenta que en este tipo de pacientes inmunodeprimidos tanto la afectación extrapulmonar como la diseminada ocurren con más frecuencia que en la población general<sup>13, 14, 67</sup>.

La forma de presentación clínica de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido es muy variable, incluso puede carecer de sintomatología y diagnosticarse accidentalmente por cultivos rutinarios de vigilancia para micobacterias<sup>68</sup>. Cuando la enfermedad es sintomática la fiebre es el síntoma más frecuente, seguido de síntomas constitucionales como astenia, sudoración nocturna y pérdida de peso. La tos, la disnea, el dolor osteoarticular, abdominal y el dolor torácico de características pleuríticas son otros síntomas que aparecen con relativa frecuencia. La aparición de linfadenopatías es el signo clínico más frecuentemente observado<sup>13, 14</sup>.

La tuberculosis con afectación exclusivamente pulmonar se produce en casi la mitad de los casos de tuberculosis postrasplante. Habitualmente, se presenta con tos, fiebre, disnea, hemoptisis e imágenes radiológicas típicas. Las imágenes de cavitación en la radiografía de tórax, al igual que en otros pacientes con inmunodepresión celular (pacientes con infección por VIH y pacientes sometidos a terapias biológicas) suelen ser muy poco frecuentes.

A veces la afectación radiológica puede ser atípica (diseminación miliar o en forma de nódulo pulmonar solitario) y hasta una tercera parte de los pacientes puede tener una radiografía de tórax normal.

Todo ello dificulta el diagnóstico y hace que la enfermedad no sea sospechada inicialmente en un buen número de casos.

La afectación gastrointestinal presenta una amplia variedad de formas de presentación como fiebre, dolor abdominal, hemorragia digestiva, peritonitis, lesiones ulceradas, etc. La zona más frecuentemente afectada es el área ileocecal. La afectación aislada de otras partes del aparato digestivo como el páncreas y el hígado, son poco frecuentes y aparecen, generalmente, en el contexto de una tuberculosis diseminada.

La mayoría de los pacientes con afectación renal presentan síntomas urinarios, así como dolor en flancos y fiebre. El desarrollo de estos síntomas, junto con la presencia de piuria estéril, debe alertar sobre la posibilidad de una tuberculosis urinaria.

Aunque la tuberculosis ganglionar se desarrolla con mayor frecuencia en el periodo pretrasplante, presentándose fundamentalmente como adenopatías mediastínicas y cervicales, puede también desarrollarse tras el trasplante, formando parte de una tuberculosis diseminada. De la misma forma, la afectación cutánea y osteoarticular suelen ser consecuencia de una diseminación tuberculosa<sup>12-14</sup>.

Se define tuberculosis diseminada a aquella que afecta a dos o más órganos no contiguos. El síntoma más frecuente de presentación es la fiebre. En los pacientes transplantados la posibilidad de diseminación tuberculosa debe ser considerada cuando existen datos de afectación sincrónica de varios órganos. Los síntomas respiratorios en esta forma de presentación son frecuentes, ya que una alta proporción de pacientes con tuberculosis diseminada presentan afectación pulmonar.

Se han intentado identificar factores de riesgo de desarrollar enfermedad tuberculosa diseminada en el trasplante de órgano sólido. No se ha encontrado relación con factores como la edad, el tipo de órgano transplantado, el tipo de tratamiento inmunosupresor, el rechazo y el antecedente de exposición a *M. tuberculosis*; y se han obtenido resultados

contradictorios en los trasplantados que han recibido tratamiento inmunosupresor con muromonab-CD3<sup>12, 13, 16</sup>.

### *Diagnóstico*

En estos pacientes el diagnóstico resulta especialmente difícil y no es infrecuente que se retrase debido a que, como se ha mencionado anteriormente, la enfermedad es frecuentemente asintomática o paucisintomática, lo que condiciona una baja sospecha clínica. Además, hay que tener en cuenta que la radiografía de tórax puede ser normal y la prueba de la tuberculina puede ser negativa en una alta proporción, hasta en el 70% de los casos. Esta negatividad de la prueba de la tuberculina es debida a la anergia cutánea producida por la inmunodepresión que conlleva la enfermedad de base que motiva el trasplante, y por la inmunosupresión farmacológica instaurada tras el trasplante<sup>12, 13, 69</sup>.

El diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido no difiere especialmente de los esquemas y técnicas utilizadas para otros pacientes. Las tinciones de micobacterias siguen teniendo su lugar primordial como métodos de diagnóstico rápido y sencillo, pero deben ser complementadas con métodos de cultivo.

El estudio del esputo será en la mayoría de los casos de elección; sin embargo, secreciones respiratorias o tejido pulmonar obtenidos a partir de técnicas broncoscópicas deben valorarse en caso de sospecha elevada en aquellos pacientes en los que no sea posible obtener muestras válidas de esputo.

Los sistemas actuales de cultivo en medio líquido, que aportan un porcentaje significativo de diagnósticos adicionales sobre los métodos convencionales en medio sólido, acortan el tiempo de detección y simplifican el trabajo de laboratorio. Otras técnicas como las de diagnóstico molecular (ampliación enzimática del ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa), cuya aplicación en la detección de *Mycobacterium tuberculosis* están siendo utilizadas y evaluadas en la población general, podrían tener en un futuro un papel importante en el diagnóstico de esta enfermedad en

los pacientes trasplantados<sup>70-72</sup>.

Es importante, cuando sea posible, la obtención de muestras adecuadas para su estudio anatomopatológico con la finalidad de comprobar la existencia de bacilos ácido-alcohol resistentes o granulomas caseificantes.

Debido a las características peculiares de los pacientes trasplantados, las pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos deben realizarse con carácter general cuando se obtienen cultivos positivos de *M. tuberculosis*, ya que han sido descritos casos de tuberculosis multirresistente en receptores de trasplante de órgano sólido<sup>27, 73-76</sup>.

### *Tratamiento*

Las recomendaciones de tratamiento de la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido son similares a las recomendadas para la población general<sup>77</sup>, con dos aspectos diferenciales: a) la interacción de las rifamicinas (rifampicina, rifabutina o rifapentina) con los fármacos inmunosupresores de la familia de los calcineuríticos (ciclosporina, tacrolimus), con la rapamicina, con los esteroides y, reciente descrita, con el micofenolato<sup>78-88</sup> y b) la duración del tratamiento<sup>12-14</sup>.

En este sentido, y basándose en los datos obtenidos de este trabajo, el Grupo para el Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha publicado recientemente un documento de consenso sobre el manejo de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido<sup>89, 90</sup>. En la sección 8 de este trabajo se muestra de forma íntegra dicho documento de consenso.

En la **tabla 2** se muestran las principales interacciones entre los fármacos inmunosupresores y tuberculostáticos.



**Tabla 2. Interacciones entre los principales fármacos inmunosupresores y tuberculostáticos.**

	Inmunosupresores			
Tuberculostáticos	Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus)	Rapamicina (sirolimus)	Everolimus	Esteriodes
Isoniazida	Sugerida la interacción con ciclosporina pero no demostrada.	NID	NID	NID
Rifampicina	Reduce Cp de tacrolimus y ciclosporina.	Reduce Cp de sirolimus.	Reduce Cp de everolimus.	Reduce Cp de esteroides.
Rifabutina	Reduce Cp de tacrolimus y ciclosporina, menos que Rifampicina.	Reduce Cp de sirolimus, menos que Rifampicina.	NID	Reduce Cp de esteroides, menos que Rifampicina
Estreptomina y Aminoglucósidos	Potencia la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina.	NID	NID	NID

**Nota.** Cp, concentraciones plasmáticas. NID, no existe información disponible.

### *Pronóstico*

El desarrollo de tuberculosis en un paciente trasplantado de órgano sólido tiene graves implicaciones. En esta población la tuberculosis condiciona una alta mortalidad, estimada entre el 15 y el 30% y en algunas series hasta del 50%, muy superior a la que provoca en la población inmunocompetente.

Esta alta mortalidad se debe, al menos en parte, a la interacción farmacológica entre los fármacos inmunosupresores y el tratamiento antituberculoso, que condiciona importantes problemas de manejo clínico y morbilidad. No en pocas ocasiones esta interacción condiciona la aparición de rechazo agudo, que es la causa más frecuente de muerte y pérdida del injerto en la población trasplantada con tuberculosis<sup>12-14</sup>.

En la mayor revisión de la literatura publicada hasta el momento, donde se incluyen a 511 pacientes trasplantados de órgano sólido con tuberculosis<sup>13</sup>,

la tasa de mortalidad media entre los pacientes trasplantados con tuberculosis fue del 29%, lo que contrasta con lo comunicado por otros autores con tasas de mortalidad más bajas. En dicha revisión la mayor mortalidad correspondió a los pacientes sometidos a trasplante renal (30%), siendo el trasplante de pulmón el que presentó menor tasa de mortalidad (17%). Factores como la edad, el tiempo de comienzo de la enfermedad tras el trasplante, el régimen inmunosupresor empleado, la historia previa de exposición a *M. tuberculosis*, la hepatotoxicidad, el rechazo tras el tratamiento antituberculoso y el lugar de origen del paciente trasplantado no fueron predictivos de mortalidad. En cambio, la tuberculosis diseminada, el rechazo previo y la administración de muromonab-CD3 fueron factores predictores significativos de mortalidad en los receptores con tuberculosis. Junto a estas condiciones se han comunicado otros factores asociados a mayor mortalidad como la diabetes mellitus pre y postrasplante, la enfermedad hepática crónica, la infección por CMV y las micosis profundas<sup>39</sup>.

Por todo lo referido en este apartado, conocer si la forma de presentación y la cronología de la tuberculosis están cambiando es de vital importancia y clave para el diagnóstico y el correcto manejo clínico-terapéutico de esta enfermedad en los pacientes trasplantados de órgano sólido. Además, es necesario conocer la mortalidad actual de la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido para poder evaluar de forma adecuada programas de intervención que se estén llevando a cabo y aquellos que se vayan a implementar en un futuro.

Es de presuponer, por tanto, que un estudio prospectivo de cohortes que incluya a un gran número de pacientes trasplantados de órgano sólido pueda dar respuesta a dichas cuestiones.

### **1.3. Diagnóstico y tratamiento de la Infección latente tuberculosa (TILT) en los pacientes trasplantados de órgano sólido.**

Como hemos referido en el apartado anterior, la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido conlleva una alta morbimortalidad. Según las series, la mortalidad oscila entre el 15 y el 30%, incluso alguna ha comunicado cifras de hasta el 50%. Además, el aumento de episodios de rechazo y la pérdida del injerto, que son las condiciones más importantes de morbilidad, están relacionadas con las interacciones entre los fármacos inmunosupresores y los antituberculosos en el contexto del tratamiento de la tuberculosis en esta población inmunodeprimida.

Por tanto, la prevención de la tuberculosis en el trasplante de órgano sólido es uno de los temas más importantes y, a su vez, más complejos y controvertidos que afectan al manejo clínico-terapéutico de estos pacientes. En dicha prevención, los aspectos más trascendentales son el diagnóstico y el tratamiento de la infección latente tuberculosa (TILT).

#### *Diagnóstico de la infección latente tuberculosa*

La prueba de la tuberculina o derivado proteico purificado tuberculínico (PPD), a pesar de sus limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad se refiere, continúa siendo hoy día la prueba de elección para identificar la infección latente tuberculosa<sup>91, 92</sup>. La prueba de la tuberculina se basa en el hecho de que aquellos individuos que padecen una infección tuberculosa son capaces de inducir una reacción de hipersensibilidad a ciertos componentes antigénicos de *M. tuberculosis* que están contenidos en extractos de cultivos llamados "tuberculinas". La tuberculina es una mezcla compleja de proteínas, polisacáridos y lípidos que provienen de sobrenadantes de cultivos de *M. tuberculosis*, tratados mediante calentamiento y precipitación con ácido tricloroacético. La mayor parte de los constituyentes de la tuberculina son proteínas pequeñas de bajo peso molecular, aproximadamente 10.000 dalton. Este pequeño tamaño es la razón por la cual la tuberculina no sensibiliza a los individuos que no han estado

expuestos a micobacterias.

Una de estas limitaciones de la PPD es ser un identificador imperfecto para demostrar la presencia de infección latente tuberculosa en los pacientes anérgicos, que puede llegar a ser de hasta el 70% de los candidatos a trasplante de órganos sólido.

Para evaluar correctamente estas situaciones es conveniente realizar de manera concomitante estudios dirigidos a descartar alteraciones en la inmunidad celular mediante pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada o pruebas que midan la liberación de interferón-gamma por parte de las células sanguíneas cuando son estimuladas con antígenos de *M. tuberculosis* (por ejemplo, QuantiFERON-TB Gold assay-Cellestis)<sup>14, 93, 94</sup>.

Actualmente se está realizando un gran esfuerzo en evaluar el papel de las nuevas técnicas de liberación de interferón- $\gamma$  (IGRAs, interferon- $\gamma$  release assays) en el diagnóstico de la infección latente tuberculosa y de la enfermedad tuberculosa en los pacientes trasplantados de órgano sólido<sup>94-108</sup>. Por tanto, en un futuro no muy lejano podríamos contar con una potente arma diagnóstica para un mejor manejo de la tuberculosis en esta población inmunodeprimida.

No obstante, y a pesar de lo mencionado sobre la PPD, la mayoría de los autores recomiendan utilizar esta prueba en todos los candidatos a trasplante, ya que la reactividad a la tuberculina puede identificar a un subgrupo de pacientes que presente un alto riesgo de reactivación de tuberculosis después del trasplante. Así, se ha descrito que los pacientes con PPD positivo tienen un riesgo de tuberculosis al menos tres veces mayor que los PPD negativos<sup>17, 26, 69, 109-113</sup>.

#### *Tratamiento de la infección latente tuberculosa*

Los criterios de indicación y duración del TILT dirigida a la prevención de la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido es un tema enormemente controvertido. Aunque la eficacia del tratamiento de la infección latente tuberculosa no ha sido demostrada en un suficiente número de ensayos clínicos controlados y randomizados, las series de casos

y las comunicaciones publicadas al respecto sugieren que la quimioprofilaxis con isoniazida es efectiva en los candidatos y en los receptores de trasplante de órgano sólido con alto riesgo de tuberculosis<sup>26, 114-118</sup>.

El riesgo de hepatotoxicidad secundario a la administración de isoniazida es el principal problema en la indicación del tratamiento de la infección latente tuberculosa en los candidatos y en los pacientes trasplantados. Este aspecto tiene especial importancia en el trasplante hepático, pues se ha sugerido que el riesgo de hepatotoxicidad puede ser mayor que el beneficio del TILT con isoniazida en el trasplante hepático con PPD positivo y sin ningún otro factor de riesgo de tuberculosis<sup>23, 114, 119-124</sup>. Otros estudios, por el contrario, han demostrado la seguridad y eficacia de la isoniazida en el TILT de los pacientes candidatos a trasplante de órgano sólido, incluido el hepático, y en los pacientes trasplantados<sup>26, 116, 117, 122, 125-129</sup>.

Es por este motivo que surge la necesidad de identificar a aquellos candidatos con alto riesgo de desarrollar tuberculosis tras el trasplante de órgano sólido. Aunque las recomendaciones generales incluyen el TILT a los pacientes con test de la tuberculina positiva, esta indicación no debería basarse únicamente en el resultado de esta prueba<sup>13, 114</sup>. Algunos autores, incluida The American Thoracic Association (ATS), recomiendan realizar profilaxis con H sólo en aquellos casos en que además de una prueba de la tuberculina positiva, existan otros factores de riesgo añadidos como la presencia lesiones residuales en la radiografía de tórax<sup>77, 91, 130</sup>. Este es el motivo por el que no existe consenso respecto al tratamiento apropiado de la infección latente tuberculosa en función únicamente de los resultados de la prueba de la tuberculina. Así, resulta controvertido la indicación de profilaxis en los pacientes anérgicos o en aquellos que presentan únicamente un test de tuberculina positivo. El bajo riesgo de tuberculosis en áreas no endémicas y la posibilidad de un tratamiento eficaz una vez que se presenta la enfermedad son argumentos empleados contra la profilaxis rutinaria en estos pacientes. No obstante, aunque disponemos de un tratamiento eficaz para la tuberculosis, en los pacientes trasplantados el diagnóstico precoz de esta enfermedad resulta especialmente difícil. Por este

motivo la realización de vigilancia epidemiológica mediante cultivos seriados para micobacterias puede constituir una alternativa eficaz en los pacientes con mayor riesgo de hepatotoxicidad. Estos cultivos seriados y sistemáticos podrían permitir una identificación rápida y, por tanto, un tratamiento precoz de los casos de tuberculosis que se presenten tras el trasplante<sup>131</sup>.

Sigue siendo un tema a debate y no existe todavía consenso sobre la utilidad del TILT en candidatos a trasplante de órgano sólido anérgicos. Igualmente no existe información suficiente en cuanto a si se debería indicar profilaxis en caso de que un receptor PPD negativo haya recibido un órgano de un donante PPD positivo.

A pesar de lo mencionado e independientemente del resultado de la prueba de la tuberculina, sí parece haber consenso en que el TILT debería ser considerado en los siguientes casos: a) pacientes con cambios en la radiografía de tórax compatibles con TB pasada no tratada (lesiones fibronodulares apicales, nódulo solitario calcificado o engrosamientos pleurales); b) historia previa de tuberculosis tratada incorrectamente; c) pacientes que han mantenido contacto estrecho con un enfermo con TB activa; y c) receptores de órganos de un donante que tenga historia o datos indicativos de TB no tratada<sup>13, 89, 90</sup>. En este sentido, y basándose en los datos obtenidos de este trabajo, el Grupo para el Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha publicado recientemente un documento de consenso sobre el manejo de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido en que se incluye las recomendaciones actualmente vigentes para el TILT en el paciente candidato a trasplante y en el paciente trasplantado<sup>89, 90</sup>. En la sección 8 de este trabajo se muestra de forma íntegra dicho documento de consenso.

De acuerdo con lo expuesto en este apartado sería, por tanto, conveniente evaluar de forma adecuada la importancia que tiene una prueba de tuberculina positiva y el valor del tratamiento de la infección latente tuberculosa en el paciente sometido a trasplante de órgano sólido. Y es esperable que un estudio de cohortes recopile la suficiente información necesaria para dar luz a este tema.

#### **1.4. Factores de riesgo de tuberculosis postrasplante de órgano sólido.**

Pocas condiciones se han definido claramente como factores de riesgo de tuberculosis tras un trasplante de órgano sólido a pesar de conocerse, desde los primeros trasplantes, la mayor incidencia de esta enfermedad en esta población inmunodeprimida<sup>1, 21, 132</sup>. La principal limitación viene dada por las características de los estudios realizados hasta hoy. La mayoría son estudios retrospectivos que describen pequeñas series de casos y que carecen de grupos control que incluyan pacientes trasplantados que no han desarrollado tuberculosis. Estas limitaciones hacen difícil disponer de información fiable sobre factores de riesgo de tuberculosis en esta población. Por tanto, la información referente a los factores de riesgo tiene, en general, un bajo grado de evidencia<sup>133</sup>. Por otra parte, la mayoría de la información disponible al respecto hace referencia al trasplante renal, lo que no es totalmente extrapolable al resto de tipos de trasplante de órgano sólido.

En la **tabla 3** se exponen los diferentes factores de riesgo de tuberculosis postrasplante que se han descrito en la literatura médica hasta el momento<sup>39, 41-44, 47, 56, 114, 134, 135</sup>. Cabe asumir que otros factores que en la población general se asocian a un aumento del riesgo de TB son también aplicables a los receptores de trasplante. Entre estos factores se encuentra el tabaco, la desnutrición y la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana<sup>92</sup>.

Desde el punto de vista teórico los receptores de trasplante de órgano sólido presentan dos importantes características que, de entrada, les hace tener un mayor riesgo de desarrollar TB. Por una parte, el deterioro del órgano que motiva el transplante conlleva en sí mismo un déficit de mecanismos inmunitarios; además, este deterioro, con gran frecuencia, se debe a enfermedades que, por sí mismas, producen inmunosupresión como la diabetes, la infección crónica por los virus de la hepatitis, el alcoholismo, o que se asocian con malnutrición, un conocido factor de riesgo de TB tal y

como se ha comentado anteriormente. Por otra parte, tras el trasplante se instaura un tratamiento inmunosupresor para prevenir el rechazo del injerto, el cual constituye el principal factor relacionado con la aparición de infecciones en el paciente trasplantado<sup>13, 14, 89, 136, 137</sup>.

Por tanto, se podría esperar que un amplio estudio prospectivo de cohortes en pacientes trasplantados de órgano sólido aportara más información y evidencia científica sobre los factores de riesgo de tuberculosis en esta población inmunodeprimida.



**Tabla 3. Factores de riesgo de tuberculosis postrasplante descritos en la literatura.**

---

**Factor de riesgo**

**Características del receptor**

- Grupo sanguíneo AB en trasplante renal (grado de evidencia III)
- Raza no caucásica (grado de evidencia II)

**Tratamiento inmunosupresor<sup>a</sup>**

- Muromonab-CD3<sup>b</sup> o anticuerpos antilinfocitos T (grado de evidencia III)
- Intensificación de la inmunosupresión secundaria a episodio de rechazo (grado de evidencia II)
- Ciclosporina A frente a azatioprina más prednisona (grado de evidencia II)
- Mofetil micofenolato y tacrolimus frente a azatioprina más ciclosporina y prednisona (grado de evidencia III)
- Terapia de rescate con tacrolimus (grado de evidencia III)

**Historia de exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis***

- PPD positiva (grado de evidencia III)
- Evidencia radiológica de tuberculosis antigua no tratada (grado de evidencia III)

**Condiciones clínicas**

- Duración de la hemodiálisis antes del trasplante renal (grado de evidencia II)
- Diabetes mellitus (grado de evidencia II)
- Lupus eritematoso sistémico en el trasplante renal (grado de evidencia III)
- Infección por el virus de la hepatitis C en el trasplante renal (grado de evidencia III)
- Hepatopatía crónica (grado de evidencia III)
- Otras infecciones coexistentes: micosis profundas, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* o *Nocardia* (grado de evidencia III)
- Número de episodios de rechazo postrasplante (grado de evidencia II)

**Tipo de trasplante**

- Trasplante renal (grado de evidencia II)
- 

**Nota.** PPD, derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina). Grados de evidencia<sup>133</sup>: grado II, al menos un estudio clínico no aleatorizado bien diseñado, estudios de cohortes o de casos y controles, estudio experimentales no controlados pero de resultados concluyentes; grado III, opiniones de expertos basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos.

<sup>a</sup> No se dispone de información sobre inmunosupresores más recientemente introducidos como sirolimus, everolimus o los anticuerpos monoclonales daclizumab y basiliximab.

<sup>b</sup> Muromonab-CD3 es un anticuerpo monoclonal anti-CD3.

---



## **2. HIPÓTESIS**



La incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido es mayor que en la población general y diferente en cada tipo de trasplante, de forma que se puede categorizar el riesgo de desarrollar tuberculosis en función del órgano trasplantado.



### **3. OBJETIVOS**





- 3.1.- Calcular la frecuencia y la incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido (global y por tipo de trasplante) y compararla con la población general.
- 3.2.- Realizar un análisis descriptivo y determinar el pronóstico de la tuberculosis en el postrasplante de órgano sólido.
- 3.3.- Conocer la prevalencia de la infección latente tuberculosa en los pacientes trasplantados de órgano sólido mediante la prueba de la tuberculina y determinar su valor en el manejo de la tuberculosis postrasplante.
- 3.4.- Determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido.



## **4. MATERIAL Y MÉTODOS**



#### **4.1. Diseño y recogida de datos.**

##### *Descripción de la cohorte RESITRA.*

La Red de Estudio de la Infección en el Trasplante (RESITRA) era una red de trabajo formada por 16 centros trasplantadores de España (**tabla 4**) que prospectivamente seguía a todos los pacientes trasplantados de órgano sólido y de progenitores hematopoyético realizados en dichos centros desde su creación en 2003, dando lugar a la llamada cohorte RESITRA.

La información del pre-, peritrasplante, y seguimiento (días 0, 7, 14, 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540 y 720 post-trasplante), las infecciones y los episodios de rechazo se incluían prospectivamente en una base de datos online. La recogida de la información se realizaba a través de formularios electrónicos que posteriormente eran enviados a una base de datos SQL-server (sistema de gestión de bases de datos relacionales) localizada en la página web de RESITRA. Tras un proceso de validación dirigido por el coordinador de cada centro trasplantador, la búsqueda y explotación de la información se realizaba por medio de bases de datos directivas y estadísticas generadas por la base de datos SQL-server.

Para el presente estudio, se incluyeron a todos los pacientes trasplantados de órgano sólido de la cohorte RESITRA realizados y seguidos prospectivamente desde Septiembre de 2003 hasta finales de Junio de 2006.

Se recogieron las siguientes variables:

- Variables pretrasplante:
  - Edad del receptor.
  - Antecedentes de Diabetes Mellitus.
  - Antecedentes de EPOC.
  - Insuficiencia renal crónica.
  - Hepatopatía crónica.
  - Infección crónica por VHC.

- Trasplante previo.
  - PPD del receptor.
  - Tratamiento de la infección latente tuberculosa.
  - CMV D+/R-.
  - HLA matching.
- Tipo de órgano trasplantado
    - Pulmonar.
    - Cardíaco.
    - Hepático.
    - Renal.
    - Pancreático.
    - Páncreas-riñón.
- Variables postrasplante
    - Uso de ciclosporina.
    - Uso de azatioprina.
    - Uso de tacrolimus.
    - Uso de sirolimus.
    - Uso de muromonab-CD3
    - Uso de basiliximab.
    - Uso de daclizumab.
    - Uso de everolimus.
    - Número de episodios de rechazo.

No se pudieron analizar las alteraciones en la radiografía de tórax pretrasplante, los efectos adversos de los tuberculostáticos ni las interacciones entre tuberculostáticos e inmunosupresores porque estas variables no estaban recogidas en la base de datos de RESITRA.

Actualmente RESITRA no existe como tal sino que ha sido reconvertida en la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI) (<http://www.reipi.org>). No obstante, la cohorte que lleva su nombre

(cohorte RESITRA) permanece activa y continúa generando una valiosísima información en el campo de la patología infecciosa en los trasplantes.

**Tabla 4. Instituciones que formaban RESITRA.**

Centro	Ciudad
Hospital Universitario Valle de Hebrón	Barcelona
Hospital Clínico	Barcelona
Hospital Universitario San Pablo	Barcelona
Hospital Universitario de Bellvitge	Barcelona
Hospital Universitario Juan Canalejo	La Coruña
Hospital Universitario Gregorio Marañón	Madrid
Hospital Universitario Puerta de Hierro	Madrid
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Madrid
Hospital Universitario Doce de Octubre	Madrid
Hospital Universitario La Princesa	Madrid
Hospital Universitario La Fe	Valencia
Hospital Universitario Virgen del Rocío	Sevilla
Hospital Universitario Reina Sofía	Córdoba
Hospital Universitario Son Dureta	Mallorca
Hospital Universitario de Cruces	Bilbao
Centro Nacional de Microbiología	Madrid

#### 4.2. Definiciones

• **Definición de caso.** Para el diagnóstico de tuberculosis se utilizaron las definiciones basadas en los criterios de la WHO<sup>138, 139</sup>. Se consideró que un paciente tenía tuberculosis cuando se aisló *M. tuberculosis*, bien de un cultivo o bien mediante la detección de ADN de *Mycobacterium tuberculosis* por PCR, en una muestra clínica representativa, fluido orgánico o tejido. También se consideraron casos aquellos en los que existió una demostración histopatológica de la enfermedad (granulomas caseificantes y/o visualización de *Mycobacterium tuberculosis*).

La TB se clasificó en pulmonar (afectación del parénquima pulmonar y/o de la pleura), extrapulmonar (afectación de órganos diferentes al pulmón) o diseminada (afectación de al menos dos órganos no contiguos).

No se aceptaron para este estudio aquellos casos de tuberculosis diagnosticados por sospecha clínica y/o radiológica en los que el facultativo indicó tratamiento específico.

- **Diabetes Mellitus.** Diagnóstico establecido por informe clínico y/o tratamiento diabetológico (dietético o farmacológico), siguiendo los criterios internacionalmente aceptados.

- **EPOC.** Espirometría compatible y/o diagnóstico establecido por informe clínico, siguiendo los criterios internacionalmente aceptados para el diagnóstico de la enfermedad.

- **Insuficiencia renal crónica.** Elevación de la creatinina plasmática por encima de los valores normales durante un periodo superior a 3 meses.

- **Hepatopatía crónica.** Disfunción hepática persistente más de 6 meses, incluyendo las hepatitis crónicas.

- **Hepatopatía o infección crónica por VHC:** demostración histológica más hipertransaminasemia con una duración superior a 6 meses debido al virus de la hepatitis C. Además de una serología positiva se exigió una detección de ARN del VHC mediante PCR.

- **Trasplante previo.** El individuo trasplantado ya había sido sometido al menos a un trasplante, ya hubiera sido del mismo o de diferente tipo de órgano.

- **Test cutáneo de tuberculina (PPD).** Se realizó un test cutáneo de tuberculina en aquellos centros en que estaba protocolizado. El PPD positivo se definió como una induración  $\geq 5$ mm de diámetro en las 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).

- **Tratamiento de la infección latente tuberculosa (TILT).** Cuando un paciente era PPD positivo se recomendó realizar tratamiento de la infección latente tuberculosa con isoniazida (300mg/día/6-9 meses) suplementada con vitamina B<sub>6</sub>. No obstante, la decisión última de realizar a no TILT recayó en el facultativo responsable y de acuerdo con los protocolos de cada centro



trasplantador.

- **CMV mismatch.** Se identificaron a todos aquellos trasplantes con alto riesgo de infección por CMV, es decir aquellos cuyo donante presentaba serología positiva para CMV y el receptor era serologicamente negativo.
- **Compatibilidad HLA (matching).** Grado de identidad entre el donante y el receptor de los antígenos del sistema HLA. Se agruparon a todos los trasplantes en dos grupos: aquellos que presentaban en común más de 2 antígenos HLA (sobre un total de 6 antígenos) y aquellos que presentaban dos o menos antígenos en común.
- **Tipo de órgano trasplantado.** Los órganos trasplantados fueron: corazón, pulmón (uni o bipulmonar), riñón, hígado o páncreas-riñón.
- **Inmunosupresión y manejo clínico de los pacientes.** La inmunosupresión y el manejo clínico de los pacientes se realizó según los protocolos propios de cada centro trasplantador.
- **Episodios de rechazo.** Durante el seguimiento del trasplante se contabilizaron los episodios de rechazo, ya fuera hiperagudo, agudo o crónico. Se definió "episodio de rechazo" cuando existía disfunción del órgano trasplantado y/o datos histopatológicos y el juicio del facultativo responsable del paciente conllevó a la administración de alguna pauta inmunosupresora adicional al tratamiento inmunosupresor de base para su control.
- **Criterio de curación.** Se consideró que el paciente estaba curado cuando desaparecieron los síntomas (curación clínica) y no se identificó *M. tuberculosis* en una nueva muestra procedente del mismo lugar donde se había aislado el bacilo al diagnóstico de la enfermedad (curación microbiológica).
- **Muerte.** Se consideró que la muerte estaba relacionada con la TB cuando en el momento del fallecimiento no se había producido la curación clínica y/o microbiológica y el clínico responsable del paciente estableció relación directa o indirecta de la muerte del paciente con la enfermedad tuberculosa.

### **4.3. Análisis estadístico**

Los datos fueron codificados, introducidos y analizados en el programa SPSS® (SPSS 13.0, Inc., Chicago, IL, USA).

#### **4.3.1. Análisis descriptivo.**

Se calcularon las frecuencias y los porcentajes correspondientes para las variables cualitativas. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media  $\pm$  desviación típica, indicando el valor mínimo y máximo para aquellas con una distribución normal; y mediante la mediana para aquellas variables que siguen una distribución no normal.

#### ***Cálculo de la incidencia de tuberculosis.***

Se calculó la incidencia global de tuberculosis y por tipo de órgano trasplantado en la cohorte RESITRA. Para ello se dividió el número de pacientes diagnosticados de tuberculosis por la cantidad de población-tiempo acumulada (accrued) en la cohorte, expresada en trasplantes  $\times 10^5$ /año. El resultado se expresó en casos de tuberculosis por cada  $10^5$  pacientes trasplantados y año, con un intervalo de confianza del 95% (95% IC).

El tiempo de exposición en riesgo de cada paciente trasplantado se consideró desde el momento de la realización del trasplante hasta el desarrollo de TB, pérdida del paciente (muerte o pérdida en el seguimiento) o finalización del seguimiento de la cohorte.

La incidencia en la población general española se estimó en 18,09 casos/ $10^5$  habitantes/año, basado en los datos oficiales de incidencia de tuberculosis en la población general del año 2005<sup>52</sup>.

Se considero que había diferencias estadísticamente significativas si la incidencia de tuberculosis en la población española se encontraba fuera del 95% IC de la incidencia de tuberculosis en la cohorte RESITRA.

#### 4.3.2. Análisis inferencial.

Para comparar las variables continuas se utilizó el test *t* de *Student* para datos no apareados, la prueba U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas con una distribución no normal y la prueba *Ji-cuadrado* o el *test exacto de Fisher* para comparar proporciones.

Todos los contrastes se realizaron de forma bilateral y se consideró como significativos resultados con una  $p < 0.05$ .

#### ***Factores de riesgo de tuberculosis.***

Para estudiar los factores de riesgo de tuberculosis se realizó en primer lugar un análisis univariable comparando los pacientes trasplantados que desarrollaron tuberculosis con el resto de pacientes incluidos en la cohorte.

Debido al relativo escaso número de eventos (21 casos de tuberculosis) en la cohorte no pudo realizarse un único modelo de regresión logística multivariable que incluyera todos los factores de mayor riesgo potencial.

Se realizó un análisis con las variables significativas de mayor riesgo obtenido del análisis univariable, ajustando cada variable en función del resto mediante un modelo de análisis de regresión logística que incluía un máximo de dos variables.

El riesgo relativo se calculó en aquellas variables con diferencias estadísticamente significativas entre los trasplantados con y sin tuberculosis. Para obtener el riesgo relativo en el análisis univariante se realizó una regresión de *Cox* para cada variable. Las variables estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ) del análisis univariante fueron introducidas en un modelo de regresión logística multivariante paso a paso hacia adelante identificando los factores de riesgo independientes de tuberculosis.

Además, las características clínicamente relevantes con  $p < 0.1$  consideradas como posibles factores de confusión (en base a la experiencia y a la bibliografía) fueron sometidas a un análisis multivariante para estudiar su efecto.

Los pacientes fueron censurados en caso de muerte, pérdida durante el seguimiento o finalización del seguimiento de la cohorte.

## **5. RESULTADOS**



## 5.1. Análisis descriptivo

### *Características de los receptores de trasplante de órgano sólido de la cohorte RESITRA.*

Desde Septiembre de 2003 hasta finales de Junio de 2006 se incluyeron prospectivamente 4388 trasplantes de órgano sólido en la cohorte RESITRA (2052 trasplantes renales, 1507 trasplantes hepáticos, 404 trasplantes cardiacos, 303 trasplantes pulmonares y 122 trasplantes de páncreas-riñón).

La mediana de seguimiento fue 360 días (rango, 0-720 días).

Las características generales de la cohorte se describen en la **tabla 5**.

### *Frecuencia e incidencia de tuberculosis.*

Se diagnosticaron 21 casos de TB en 21 pacientes (0.48%) del total de trasplantados de órgano sólido incluidos en la cohorte.

Esta frecuencia representa una tasa de incidencia de 512 casos/10<sup>5</sup> trasplantes-año (IC 95%, 317-783) lo que es significativamente superior a la incidencia de tuberculosis en la población general (18.9 casos/10<sup>5</sup> habitantes/año).

La incidencia de TB fue estadísticamente superior respecto a la población general en todos los tipos de trasplante excepto en el trasplante cardiaco (incidencia 255 casos /10<sup>5</sup> trasplantes-año; IC 95%, 6.5-1421), ya que el IC 95% de la incidencia de este tipo de trasplante incluía la incidencia de la población general.

La mayor incidencia se observó en el trasplante de pulmón, con 2072 casos/10<sup>5</sup> trasplantes-año (IC 95%, 565-5306), la cual fue estadísticamente superior a la observada en trasplante renal (RR 3.87; IC 95%, 1.14-13.14). No se observaron diferencias significativas entre las incidencias del resto de tipos de trasplante.

En la **tabla 6** se describe a frecuencia e incidencia de TB, global y por cada tipo de trasplante, en la cohorte RESITRA.

**Tabla 5. Características de los 4388 receptores de trasplante de órgano sólido incluidos en la cohorte RESITRA.**

<b>Característica</b>	<b>Valor</b>
Sexo, hombre/mujer	67/33
Diabetes mellitus pretrasplante	826 (19)
EPOC pretrasplante	269 (6.2)
Insuficiencia renal crónica pretrasplante	2115 (48.6)
Hepatopatía crónica	1243 (28.6)
Infección crónica VHC	746 (17)
Edad del donante, media en años $\pm$ DS	46.8 $\pm$ 18
Edad del receptor, media en años $\pm$ DS	50.3 $\pm$ 13.8
Tipo de trasplante	
Renal	2052 (46.8)
Renal-pancreático	122 (2.8)
Hepático	1507 (34.3)
Cardiaco	404 (9.2)
Pulmonar	303 (6.9)
TOS previo	504 (11.6)
HLA matching ( $\geq$ 2/6)	368 (28.8)
Mismatch serológico CMV (D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup> )	356 (8.4)
PPD positivo	338 (19)
Profilaxis con isoniazida	147(3.3)
Terapia inmunosupresora <sup>a</sup>	
Ciclosporina	1525 (35.1)
Tacrolimus	3068 (70.5)
Micofenolato	3328 (76.5)
Sirolimus	407 (9.4)
Azatioprina	315 (7.2)
ATG/muromonab-CD3 <sup>b</sup>	126 (8.6)
Basiliximab/Daclizumab	390 (9.0)
Duración de seguimiento, mediana en días (rango)	360 (0-720)
Mortalidad global	296 (6.8)

**Nota.** Los resultados se expresan en n° (%), si no se indica lo contrario. ATG, globulina antitímocito; CMV, citomegalovirus; DS, desviación estándar; D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>, donante seropositivo/receptor seronegativo; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PPD, derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina); TOS, trasplante de órgano sólido; VHC, virus de la hepatitis C.

<sup>a</sup> Indica si el fármaco en cuestión fue incluido en el régimen inmunosupresor.

<sup>b</sup> Muromonab-CD3 es un anticuerpo monoclonal anti-CD3.



**Tabla 6. Frecuencia e incidencia de tuberculosis en la cohorte RESITRA.**

Tipo de trasplante	Nº (%) de casos de TB	Incidencia <sup>a</sup> (95% IC)	RR (95% IC)
Cardiaco	1/404 (0.25)	255 (6.5-1421)	13.7 (1.9-97.3)
Renal	7/2052 (0.34)	358 (144-728)	19.0 (9.0-39.7)
Hepático	8/1507 (0.53)	541 (269-1065)	29.5 (14.8-58.9)
Renal-pancreático	1/122 (0.82)	1204 (30.5-6710)	45.5 (6.5-320.4)
Pulmonar	4/303 (1.32)	2072 (565-5306)	73.3 (27.7-194.1)
Total	21/4388 (0.48)	512 (317-783)	26.6 (17.4-40.8)

**Nota.** IC, intervalo de confianza; RR, riesgo relativo respecto a la población general.

<sup>a</sup> Casos por 10<sup>5</sup> receptores de trasplante por año.

### ***Descripción de los casos de tuberculosis.***

La distribución de los 21 casos de tuberculosis fue: 8 casos entre los trasplantados hepáticos (0.53%), 7 casos entre los renales (0.34%), 4 casos entre los pulmonares (1.32%), 1 caso entre los cardíacos (0.25%) y 1 caso entre los trasplantados de páncreas-riñón (0.82%).

La mediana de edad fue de 59 años (rango, 37-75 años).

En la **tabla 8** se describen los 21 casos de TB diagnosticados en la cohorte RESITRA.

### ***Cronología y forma de presentación***

La TB apareció con una mediana de 176 días (rango, 28-499 días) desde el momento del trasplante. Todos los casos excepto uno aparecieron en el primer año post-trasplante (95%). Lo más frecuente fue que la TB debutara después del tercer mes postrasplante (14 casos, 66.7%). En 7 casos (33.3%) la infección apareció en el primer trimestre.

La TB fue pulmonar en 16 casos (76.2%) (2 de ellos con afectación laríngea), extrapulmonar en 3 casos (14.3%) (1 caso de meningitis, 1 caso de espondilitis y 1 caso de TB genitourinaria) y diseminada en 2 casos (9.5%). En todos los casos de TB que se produjeron entre los trasplantes pulmonares (4), la enfermedad afectó al injerto pulmonar en todos ellos. No se observaron diferencias en el tiempo de presentación en función de que la forma clínica fuera pulmonar o extrapulmonar/diseminada.

### *Tratamiento*

El tratamiento incluyó isoniazida en todos los casos. La pauta más utilizada fue isoniazida + rifampicina/rifabutina + pirazinamida/etambutol (2 meses) seguida de isoniazida + rifampicina/rifabutina (17 casos, 81%). En 3 casos se asoció un cuarto fármaco durante los 2 primeros meses (etambutol en 2 casos y moxifloxacino en 1 caso). En 4 pacientes (19%) no se incluyó rifampicina en la pauta terapéutica. Estos pacientes se trataron con la pauta isoniazida + pirazinamida + etambutol (2 meses) seguido de isoniazida + etambutol o pirazinamida. En un paciente se asoció ciprofloxacino los 2 primeros meses.

La base de datos no permitió analizar las interacciones entre el tratamiento específico y los fármacos inmunosupresores.

No se evidenció ningún caso de TB multirresistente.

### *Mortalidad*

La mortalidad cruda fue del 19% (4 casos) pero la muerte fue relacionada con la TB en sólo 2 casos (9.5%): 1 caso de meningitis tuberculosa en un trasplante hepático, que fue tratado con 3 fármacos incluyendo rifampicina; y 1 caso de TB diseminada en un trasplante renal, que fue tratada con 4 fármacos sin incluir rifampicina.

### *Infección latente tuberculosa*

Siguiendo los protocolos de cada centro, antes del trasplante se realizó la PPD en un total de 1775 pacientes (40.5%), siendo positiva en 338 (19%). De estos 338 se realizó tratamiento de la infección latente

tuberculosa en 147 pacientes (46.2%).

En la **tabla 7** se expresan los datos de la infección latente tuberculosa en general y por cada tipo de trasplante.

**Tabla 7. Estudio de la infección tuberculosa latente.**

Tipo de Trasplante	Nº de pacientes con PPD realizado/total Nº pacientes (%)	Nº de pacientes con PPD positivo/Nº de pacientes con PPD realizado (%)	Nº de pacientes con profilaxis/ Nº de pacientes con PPD positivo (%)
Cardiaco	266/404 (65.8)	40/266 (15.0)	30/40 (75.0)
Renal	625/2052 (30.5)	85/625 (13.6)	45/85 (52.9)
Hepático	695/1507 (46.1)	162/695 (23.3)	48/162 (29.6)
Renal-pancreático	17/122 (13.9)	4/17 (23.5)	2/4 (50.0)
Pulmonar	172/303 (56.8)	47/172 (27.3)	22/47 (46.8)
Total	1775/4388 (40.5)	338/1775 (19.0)	147/338 (43.5)

**Nota.** Nº, número; PPD, derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina).

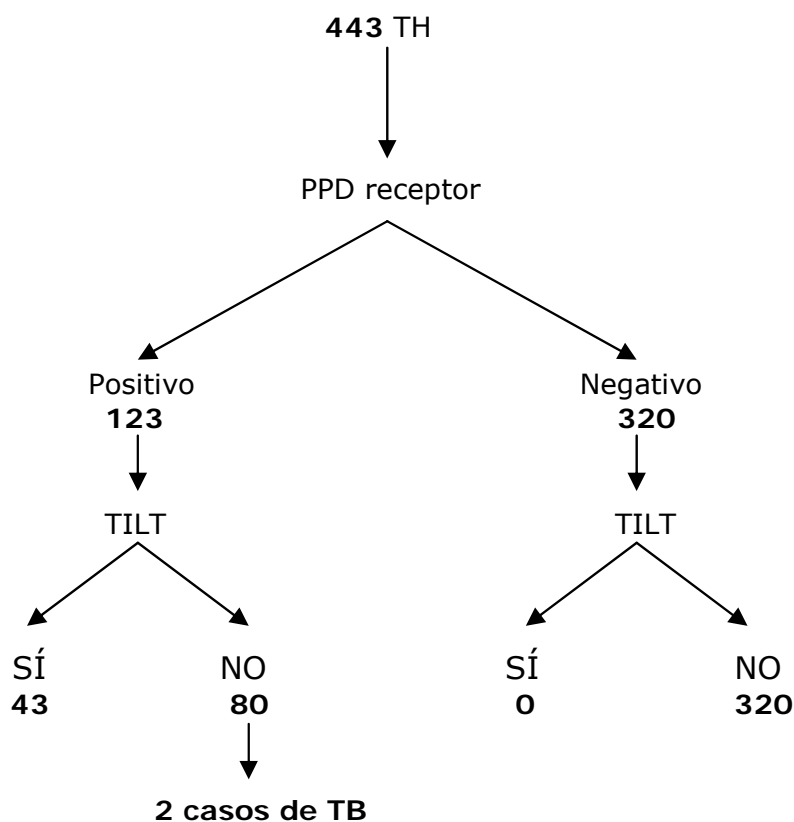
En 15 casos de tuberculosis (71.4%) no se había realizado PPD y ninguno recibió tratamiento de la infección latente tuberculosa con isoniazida.

De los 6 trasplantados con tuberculosis en los que se realizó la prueba de la tuberculina, resultó positiva en 3 (50%) y en sólo uno de estos 3 casos recibió TILT.

Debido al relativo escaso número de PPD y de TILT realizados, no se pudo determinar de forma global en todos los trasplantados de órgano sólido el valor de estas dos variables en la cohorte RESITRA. No obstante, la base de datos permitió analizar a 443 trasplantados hepáticos en los que se conocía su estado de PPD y de TILT.

En la **figura 1** se muestra el estudio de la PPD y del TILT de estos 443 trasplantados hepáticos.

**Figura 1.** Estudio de la PPD y del TILT en 443 trasplantado hepáticos.



**Nota.** TH, trasplante hepático. PPD, derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina). TILT, tratamiento de la infección latente tuberculosa.

De entre estos 443 trasplantados hepáticos hubo 2 casos de tuberculosis. Estos dos casos se produjeron entre los 80 trasplantados PPD positivos sin TILT. Así, la tasa de incidencia de tuberculosis en los trasplantados hepáticos PPD positivos sin tratamiento de la infección latente tuberculosa fue de  $2334 \text{ casos} \times 10^5 \text{ trasplantes hepáticos-año}$  (IC 95%, 281-8434). Dado que en el resto de trasplantes hepáticos (PPD positivos con TILT y PPD negativos sin TILT) no hubo casos de tuberculosis, la tasa de incidencia fue de 0.

Se realizó una tabla de contingencia 2x2 y una prueba de ji-cuadrado tomando como variable dependiente trasplantados hepáticos PPD positivos sin TILT/PPD negativos sin TILT, y como variable dependiente tuberculosis si/no. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas,  $p=0.04$ .

De esta manera, un trasplantado hepático PPD positivo sin TILT se asocia con una mayor probabilidad de tener tuberculosis que un trasplantado hepático PPD negativo sin TILT. No se pudo determinar el riesgo relativo dado que la incidencia acumulada de tuberculosis en los PPD negativos sin TILT fue de 0.

**Tabla 8. Casos de tuberculosis entre los 4388 receptores de trasplante de órgano sólido incluidos en la cohorte RESITRA**

Paciente n°. (edad en años, sexo)	Tipo de trasplante	Enfermedad de base	PPD	Post-trasplante Tuberculosis				Estado (días tras el trasplante)	Causa de la muerte
				Día TB <sup>a</sup>	Localización	Tratamiento	Evolución		
Paciente 1 (65, hombre)	Hepático	Cirrosis viral	Positivo	242	Diseminada	H-R-Z	Curación	Muerte (509)	No relacionada
Paciente 2 (63, hombre)	Hepático	Cirrosis enólica	NR	114	Extrapulmonar	H-R-E	Progresión	Muerte (152)	Relacionada
Paciente 3 (38, hombre)	Hepático	Carcinoma hepatocelular	NR	28	Pulmonar	H-R-Z-E	Curación	Vivo (540)	...
Paciente 4(43, hombre)	Hepático	Carcinoma hepatocelular	NR	54	Extrapulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (360)	...
Paciente 5 (59, hombre)	Hepático	Carcinoma hepatocelular	Positivo	292	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (360)	...
Paciente 6 (60, hombre)	Hepático	Cirrosis viral	NR	280	Pulmonar	H-Z-E	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 7 (67, mujer)	Hepático	Cirrosis viral	NR	325	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (540)	...
Paciente 8 (70, mujer)	Hepático	Cirrosis viral	NR	121	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 9 (75, hombre)	Renal	Nefropatía hipertensiva	NR	225	Diseminada	H-Z-E-C	Progresión	Muerte (236)	Relacionada
Paciente 10 (46, hombre)	Renal	Glomerulonefritis	NR	192	Pulmonar	H-Z-E	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 11 (52, hombre)	Renal	Glomerulonefritis	NR	76	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 12 (53, mujer)	Renal	Riñón poliquístico	NR	246	Extrapulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (540)	...
Paciente 13 (53, hombre)	Renal	Riñón poliquístico	NR	229	Pulmonar	H-Z-E	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 14 (56, hombre)	Renal	Nefropatía hipertensiva	Negativo	86	Pulmonar	H-R-Z-M	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 15 (62, hombre)	Renal	Nefropatía hipertensiva	NR	183	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (360)	...
Paciente 16 (63, hombre)	Pulmonar	EPOC	Positivo	33	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Muerte (105)	No relacionada
Paciente 17 (53, hombre)	Pulmonar	Fibrosis pulmonar	Negativo	239	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (720)	...
Paciente 18 (59, hombre)	Pulmonar	EPOC	Negativo	140	Pulmonar	H-R-Z-E	Curación	Vive (180)	...
Paciente 19 (60, hombre)	Pulmonar	Fibrosis pulmonar	NR	55	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (90)	...
Paciente 20 (37, hombre)	Renal- pancreático	Nefropatía diabética	NR	37	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (360)	...
Paciente 21 (53, hombre)	Cardiaco	Miocardiopatía dilatada	NR	499	Pulmonar	H-R-Z	Curación	Vivo (720)	...

**Nota.** C, ciprofloxacino; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; E, etambutol; H, isoniazida; M, moxifloxacino; NR, no realizado; R, rifamicina (rifampicina o rifabutina); PPD, derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina); Z, pirazinamida.

<sup>a</sup> Tiempo, en días, desde el trasplante hasta el diagnóstico de tuberculosis.

## 5.2. Factores de riesgo de tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido.

Para estudiar los factores de riesgo de tuberculosis se realizó primero un análisis univariante comparando los pacientes trasplantados que presentaron la infección con el resto de trasplantes incluidos en la cohorte. En este análisis resultaron significativas las variables: "*edad del receptor*" (RR 1.05; IC 95%, 1-1.1,  $p = 0.029$ ), "*trasplante pulmonar*" (RR 4.48; IC 95% 1.6-14.1,  $p = 0.005$ ), "*uso de ciclosporina*" (RR 2.7; IC 95% 1.1-6.6,  $p = 0.024$ ) y "*uso de azatioprina*" (RR 3.5; IC 95%, 1.2-10.6,  $p = 0.022$ ) (factores de riesgo); y "*uso de micofenolato*" (RR 0.4; IC 95% 0.16-0.9,  $p = 0.036$ ) (factor protector). Dos variables biológicamente importantes rozaron la significación estadística: "*diabetes pretrasplante*" (RR 2.1; IC 95%, 0.9-5.3,  $p = 0.099$ ) y "*PPD positiva*" (RR 4.3; IC 95%, 0.9-21.2,  $p = 0.075$ ).

Debido al relativo escaso número de eventos en la cohorte (21 casos de tuberculosis) no pudo realizarse un único modelo de regresión logística múltiple que incluyera todos los potenciales factores de riesgo principales. Se realizó, por tanto, un análisis preliminar con las variables principales significativas obtenidas del análisis univariante, ajustando cada variable por todas las demás. Así, se obtuvieron diferentes modelos de regresión logística que incluyeron un máximo de 2 variables. Los potenciales factores de riesgo que constantemente permanecieron en los diferentes modelos fueron la "*edad del receptor*" (RR 1.05; IC 95%, 1.0-1.1,  $p = 0.021$ ) y el "*trasplante pulmonar*" respecto al resto de tipos de trasplante (RR 5.6; IC 95% 1.9-16.9,  $p = 0.002$ ).

Las variables continuas "*edad del receptor*" y "*episodios de rechazo*" fueron agrupadas con la intención de poder determinar si por encima o por debajo de una determinada edad o número de rechazos se comportaban como factor de riesgo o factor protector, pero no alcanzaron significación estadística en el análisis univariante ni en los diferentes modelos de regresión logística.

En la **tabla 9** se muestra el análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo de tuberculosis postrasplante de órgano sólido.

**Tabla 9. Análisis univariante y multivariante de los factores de riesgo para tuberculosis en los receptores de trasplante de órgano sólido.**

Factor de riesgo	Análisis univariante			Análisis multivariante		
	RR	IC (95%)	<i>p</i>	RR	IC (95%)	<i>p</i>
<i>Variables pretrasplante</i>						
<b>Edad del receptor</b>	1.05	1.0-1.1	0.029	<b>1.05</b>	<b>1.0-1.1</b>	<b>0.021</b>
Diabetes Mellitus pretrasplante	2.1	0.9-5.3	0.099			
EPOC pretrasplante	2.6	0.8-8.7	0.129			
Insuficiencia renal crónica pretrasplante	0.5	0.2-1.3	0.164			
Hepatopatía crónica	0.7	0.3-2.0	0.564			
Infección crónica por VHC	0.6	0.2-1.9	0.652			
TOS previo	0.4	0.0-3.1	0.400			
PPD receptor						
Negativo	1.0 (referencia)		...			
Positivo	4.3	0.9-21.2	0.075			
Profilaxis con isoniacida	1.6	0.2-12.3	0.663			
CMV mismatch serológico (D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup> )	0.1	0.6-1.6	0.978			
HLA matching (≤2/6)	33.4	0.0-3.5	0.266			
Tipo de trasplante de órgano sólido						
No pulmonar	1.0 (referencia)		...			
<b>Pulmonar</b>	4.5	1.6-14.1	0.005	<b>5.6</b>	<b>1.9-16.9</b>	<b>0.002</b>
<i>Variables postrasplante</i>						
Uso de Ciclosporina	2.7	1.1-6.6	0.024	1.74	0.7-4.5	0.252
Uso de Tacrolimus	0.7	0.28-1.7	0.436			
Uso de Azatioprina	3.5	1.2-10.6	0.022	0.31	0-9.9	0.511
Uso de Micofenolato	0.4	0.16-0.9	0.036	0.48	0.2-1.2	0.136
Uso de Sirolimus	1.4	0.42-4.8	0.563			
Uso de Muromonab-CD3	0.05	0-1.3	0.559			
Uso de Basiliximab	0.05	0-6.6	0.752			
Uso de Daclizumab	0.05	0-5.4	0-723			
Uso de Everolimus	0.05	0-2.3	0.742			
Episodios de rechazo	1.1	0.4-3.1	0.780			

**Nota.** En negrita se indican los factores de riesgo que se obtuvieron reiteradamente en los distintos modelos de regresión logística. CMV, citomegalovirus; D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>, donante seropositivo/receptor seronegativo; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IC, intervalo de confianza; PPD, derivado proteico purificado (prueba de la tuberculina); RR, riesgo relativo; VHC, virus de la hepatitis C; TOS, trasplante de órgano sólido.

<sup>a</sup> Muromonab-CD3 es un anticuerpo monoclonal anti-CD3.



## **6. DISCUSIÓN POR OBJETIVOS**



**6.1. Calcular la frecuencia y la incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido (global y por tipo de trasplante) y compararla con la de la población general.**

La mayoría de los estudios sobre tuberculosis en el trasplante de órgano sólido publicados hasta la fecha han comunicado la frecuencia relativa en lugar de la incidencia de la enfermedad (**tabla 10**)<sup>12-14, 140</sup>.

La frecuencia de tuberculosis en los pacientes trasplantados descrita en la literatura es muy variable, oscilando entre el 0.2 y el 15%, pero es, en la mayoría de los casos, superior a la incidencia de tuberculosis de la población general. Esta variabilidad depende fundamentalmente del área geográfica donde se haya llevado a cabo el estudio, además del tipo de trasplante así como de los programas de prevención y de los protocolos de inmunosupresión<sup>141</sup>.

**Tabla 10. Frecuencia e incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido.**

Medidas de frecuencia	Tipo de trasplante de órgano sólido					
	Total	Pulmonar	Cardíaco	Renal	Hepático	Renal-pancreático
<b>Prevalencia, %</b>						
Literatura <sup>a</sup>	0.2-6.4 <sup>b</sup>	2-6.5	1-1.5	0.2-15	0.9-2.3	---
RESITRA (1997)	0.8	---	1	0.7	1	---
RESITRA (2003-2006)	0.48	1.32	0.25	0.34	0.53	0.82
<b>Incidencia, casos por 10<sup>5</sup> trasplantes/año:</b>						
Literatura <sup>c</sup>	---	---	1300-1350	248	---	---
RESITRA (2003-2006)	512	2072	255	358	541	1204

**Nota:**

<sup>a</sup> Datos recogidos de la citas bibliográficas 11-51.

<sup>b</sup> En países desarrollados; en países con alta endemicidad de tuberculosis puede llegar hasta el 15%.

<sup>c</sup> Datos recogidos de las citas bibliográficas 15, 19, 43.

Nuestro estudio, la mayor cohorte de pacientes trasplantados de órgano sólido publicada hasta la fecha, muestra una frecuencia de TB de 0.48%. Un estudio retrospectivo realizado por nuestro grupo GESITRA en la pasada década mostró una frecuencia de 0.8%<sup>12</sup>. Otros estudios realizados también en nuestro país han obtenido también frecuencias superiores a la nuestra, tanto en trasplantados renales como de pulmón<sup>26-28</sup>.

Nuestros datos pueden reflejar un leve descenso en la frecuencia de tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido. No obstante, la frecuencia (una proporción) no es la medida epidemiológica más adecuada para expresar el impacto de la tuberculosis en una determinada población. Es la densidad o tasa de incidencia (una tasa) la medida epidemiológica que se recomienda para analizar dicho impacto, dado que expresa la fuerza que tiene un fenómeno para cambiar a un sujeto del estado de salud al de enfermedad por unidad de tiempo y en relación a la población susceptible en ese momento. Además, la tasa de incidencia es también la medida más adecuada para comparar incidencias de tuberculosis entre diferentes poblaciones.

Hasta la fecha de hoy, y que nosotros conozcamos, solamente tres estudios han analizado dicha tasa de incidencia en algún tipo de trasplante (*Muñoz et al.* en trasplantados cardíacos en España<sup>15, 16</sup>, *Korner et al.* en trasplantados cardíacos en Alemania<sup>19</sup> y *Klote et al.* en trasplantados renales en Estados Unidos<sup>43</sup>). No obstante estos estudios fueron llevados a cabo en un único centro trasplantador y en la década de los años 90. Nuestro trabajo, por el contrario, es un estudio multicéntrico a nivel nacional realizado entre los años 2003 y 2006, y analiza la tasa de incidencia en todos los tipos de trasplante de órgano sólido.

La tasa de incidencia de tuberculosis que hemos obtenido en nuestro estudio, 512 casos/10<sup>5</sup> trasplantes-año, es muy superior a la observada en la población general (18.9 casos/10<sup>5</sup> habitantes-año)<sup>52</sup>. Así, en España, un paciente trasplantado de órgano sólido tiene un riesgo 26.6 veces mayor de desarrollar tuberculosis que un individuo de la población general. Además, esta tasa de incidencia de tuberculosis que hemos obtenido en el trasplante

de órgano sólido es mayor que en el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (135.6 casos/10<sup>5</sup> trasplantes-año)<sup>140</sup> y que en los candidatos a trasplante de órgano sólido (80 casos/10<sup>5</sup> candidatos-año) de nuestro medio<sup>131</sup>.

Estratificando por tipo de órgano trasplantado, todos excepto el trasplante cardiaco mostró una tasa de incidencia significativamente mayor que la de la población general.

Los tipos de órganos trasplantados con una menor incidencia de tuberculosis precisan un mayor número de eventos para mostrar diferencias; así ocurrió en nuestro estudio con el trasplante cardiaco, en el que su incidencia no resultó ser significativamente mayor a la de la población general por disponer de solo un caso de tuberculosis entre los 404 trasplantados cardiacos. De esta manera y de haber podido prolongar nuestro estudio, muy probablemente, se hubieran podido encontrar estas diferencias y concluir que la tasa de incidencia de tuberculosis en este tipo de trasplante de órgano sólido es también mayor que la de la población general en nuestro medio, tal y como ha sido comunicado por otros autores<sup>16, 19</sup>.

Llegado este momento, podemos afirmar que la tasa de incidencia de tuberculosis en los trasplantados pulmonares es mayor que en los renales; que la tasa de incidencia de tuberculosis en todos los tipos de trasplante de órgano sólido, excepto en el cardiaco, es mayor que la de la población general; y que los pacientes trasplantados de órgano sólido, en general, deben ser considerados una población con alto riesgo de desarrollar tuberculosis.

En un futuro, con la información obtenida de este trabajo sobre la tasa de incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido, podremos analizar de una forma fiable los posibles cambios en la incidencia de esta enfermedad derivados de nuevos programas de prevención y de un mejor manejo de la inmunodepresión postrasplante.

## **6.2. Realizar un análisis descriptivo y determinar el pronóstico de la tuberculosis en el postrasplante de órgano sólido.**

### *Cronología y forma de presentación.*

En nuestro trabajo, durante el primer año postrasplante se diagnosticaron el 95% de los casos de tuberculosis frente al 61% en el estudio previo de GESITRA<sup>12</sup>. En este sentido hay que decir que el seguimiento de los pacientes trasplantados en el estudio de GESITRA (1980-1994) fue mucho mayor, favoreciendo, por tanto, la inclusión de formas tardías. No hemos observado cambios en la forma de presentación de la enfermedad, predominando las formas pulmonares como en otros estudios<sup>12-14</sup>.

En el presente estudio ninguno de los 21 casos de tuberculosis presentó resistencia a alguno de los fármacos de primera línea; no obstante podemos decir que en nuestro hospital (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba) hemos manejado dos 2 casos de pacientes trasplantados renales con tuberculosis multirresistente. Estos casos a los que nos referimos fueron diagnosticados y tratados previamente al inicio del seguimiento de la cohorte RESITRA. La tuberculosis multirresistente complica en gran medida el tratamiento y ensombrece aún más el pronóstico de la enfermedad en el paciente trasplantado de órgano sólido al igual que en paciente inmunocompetente<sup>73-76, 142, 143</sup>.

En base a los resultados obtenidos en este estudio podemos afirmar que la cronología y la forma de presentación de la TB en el trasplante de órgano sólido siguen siendo las mismas que las descritas en la literatura en años anteriores.

### *Patogenia*

En nuestro estudio es difícil discernir si la tuberculosis desarrollada en los pacientes trasplantados representa una reactivación de una infección latente, una primoinfección o una infección transmitida a través del donante.

La tuberculosis transmitida a través del donante representa aproximadamente el 4% de los casos descritos en la literatura<sup>13</sup>. Esta transmisión por el donante puede ser determinada analizando los polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP, restriction fragment-length polymorphism) de las cepas de tuberculosis del donante y del receptor. Este hecho ha sido recientemente documentado en una publicación que describe a un donante con tuberculosis al que se le extrajeron varios órganos que fueron implantados en varios receptores y que posteriormente desarrollaron tuberculosis en el período postrasplante. El análisis de RFLP mostró que la cepa de tuberculosis era la misma en el donante y en los receptores<sup>144</sup>.

#### *Mortalidad*

La tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido condiciona una alta mortalidad, estimada entre el 15 y el 30% y en algunas series hasta del 50%, muy superior a la ocasionada en la población inmunocompetente o en pacientes trasplantados sin tuberculosis<sup>13</sup>.

El uso de rifampicina en el contexto del tratamiento de la tuberculosis en el trasplante de órgano sólido continúa siendo un tema controvertido ya que interacciona con muchos de los fármacos inmunosupresores utilizados, y en algunos estudios y series de casos se la ha relacionado con un aumento de los episodios de rechazo y de la mortalidad. Por el contrario, otros estudios demuestran su seguridad cuando se realiza un riguroso control de los niveles plasmáticos de los inmunosupresores con los que interacciona, y así se recoge en las guías europeas<sup>51, 110</sup>. La rifabutina tiene una excelente eficacia con menos inducción del citocromo p450, siendo una alternativa atractiva en la población trasplantada<sup>145-147</sup>.

El 81% de los pacientes de nuestra serie fueron tratados con rifamicinas. La mortalidad cruda entre aquellos casos de tuberculosis que no recibieron tratamiento con rifamicinas frente a los que recibieron no fue significativamente mayor (17.6% vs 25%, respectivamente).

En nuestro estudio, debido al relativo escaso número de eventos de muerte atribuibles a tuberculosis (2 casos) no se pudieron analizar los factores de riesgo de mortalidad de la tuberculosis postrasplante.

A pesar de que en nuestro trabajo se ha constatado una reducción de la mortalidad cruda respecto al estudio previo de GESITRA<sup>12</sup> (19% vs 31%, respectivamente) y de la mortalidad relacionada (9.5% vs 20%, respectivamente), la mortalidad actual de la TB continua siendo muy alta. Esta reducción de la mortalidad cruda y relacionada puede ser debida a un mejor conocimiento y manejo de la inmunosupresión en los pacientes trasplantados, ya que los avances en la profilaxis, en el diagnóstico y en el tratamiento de la tuberculosis en esta población apenas ha avanzado en las últimas dos décadas.

### **6.3. Conocer la prevalencia de la infección latente tuberculosa en los pacientes trasplantados de órgano sólido mediante la prueba de la tuberculina y determinar su valor en el manejo de la tuberculosis postrasplante.**

El diagnóstico de la infección latente tuberculosa en el candidato a trasplante de órgano sólido representa un aspecto difícil y problemático. Las recomendaciones actuales de tratamiento de la infección latente tuberculosa se basan en los antecedentes de contacto con *M. tuberculosis* (positividad de la PPD, TB incorrectamente tratada o conviviente con un paciente con TB activa) y/o en la presencia de lesiones residuales en la radiografía de tórax del receptor<sup>13, 69</sup>.

En el estudio previo de GESITRA (período 1980-1994) la PPD se realizó en el 59% de los pacientes candidatos a trasplante. En nuestro estudio la PPD pretrasplante sólo se realizó en el 40.5%. Este hecho podría sugerir que las recomendaciones actuales para la evaluación de la infección latente tuberculosa en los candidatos a trasplante de órgano sólido no se están llevando a cabo de una forma protocolaria, a pesar de estar ampliamente recomendadas<sup>12, 69, 89, 111, 112, 137, 148</sup>.

En nuestra serie la PPD resultó positiva en el 19% de los pacientes en los



que se realizó, una cifra similar a la comunicada en la serie previa de GESITRA (20%)<sup>12</sup>. Sólo 3 pacientes de los 338 con PPD positiva desarrollaron TB (0.9%), uno de los cuales era un trasplante bipulmonar con TB del injerto en el que la PPD del receptor tiene un escaso valor.

Llama la atención en nuestra serie que la PPD no se realizó en 15 (71.4%) de los 21 casos de TB, que la PPD fue positiva en sólo 3 casos de TB de los 6 en los que se había realizado, y que se indicó profilaxis en menos de la mitad de los todos los pacientes trasplantados con PPD positiva. No obstante, esta relativa baja proporción de PPD realizados, de casos de TB en los PPD positivos y de profilaxis realizada en los candidatos con PPD positiva es consecuente con lo descrito en la literatura hasta el momento<sup>13, 149</sup>.

Queremos resaltar el hecho de que sólo 3 casos de tuberculosis tuvieran una PPD positiva. Aunque estos números son pequeños son también consecuentes con la literatura y pone de manifiesto que la reactivación ocurre en muchos casos de pacientes trasplantados con una prueba de tuberculina negativa, sugiriendo que la sensibilidad y especificidad de la PPD es menor en esta población inmunodeprimida que en la población general<sup>141, 150</sup>. No obstante, muchos pacientes con una enfermedad crónica avanzada, en el caso de los candidatos, y en el caso de los trasplantados debido a la inmunosupresión farmacológica, pueden experimentar un fenómeno de anergia (hasta el 70%)<sup>13, 149</sup>. En este sentido, el uso de los tests para detectar esta anergia cutánea no están ampliamente recomendados en la población general ni en los pacientes trasplantado, y por tanto no existe, desafortunadamente, información suficiente sobre su utilidad a diferencia de lo que ocurre en los pacientes con infección VIH<sup>69, 111, 141, 151</sup>.

En base a la información obtenida en nuestro estudio, el Grupo para el Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha publicado recientemente un documento de consenso sobre el manejo de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido, en el cual se recomienda el uso de dichos tests<sup>89, 90</sup>. En la sección 8 de este trabajo se muestra de forma íntegra dicho documento de consenso.

En cuanto a la razón por la cual se está realizando profilaxis en una baja proporción de pacientes con PPD positiva puede ser multifactorial. Por un lado la falta de tiempo a causa de la indicación urgente de trasplante; por otro lado, la reticencia existente a indicar profilaxis en pacientes con enfermedad hepática avanzada por el riesgo de hepatotoxicidad y/o descompensación de la enfermedad de base. En este sentido, dos estudios han sugerido la seguridad del uso de isoniazida en pacientes con enfermedad hepática compensada. *Jahng et al.* han demostrado además la seguridad de la rifampicina en monoterapia en el TILT en este tipo de pacientes, si bien sólo analizaron 5 casos<sup>116, 125</sup>. Muy recientemente *Holty et al.* han publicado un metanálisis donde concluyen que la isoniazida es segura en el TILT en los candidatos a trasplante hepático de alto riesgo<sup>152</sup>. No obstante, la práctica habitual es retrasar el inicio de la profilaxis hasta después de haberse realizado en trasplante hepático. Para los transplantados no hepáticos es razonable iniciar la profilaxis antes del trasplante y continuar tras el mismo si fuera necesario, hasta completar 9 meses. Por tanto, el riesgo de hepatotoxicidad no debería significar una contraindicación para la realización del tratamiento de la infección latente tuberculosa en el proceder de la mayoría de los programas de trasplantes<sup>141</sup>.

Por tanto, a pesar de las limitaciones de la prueba de la tuberculina y de acuerdo con la información disponible hasta el momento, es necesario insistir en la conveniencia de realizar la PPD en los candidatos y de valorar correctamente la necesidad de realizar tratamiento de la infección latente tuberculosa en función de su resultado y de otros factores de riesgo<sup>13, 26, 69, 89</sup>.

Por otro lado, los resultados obtenidos en nuestro estudio sobre la PPD y el TILT no permitieron determinar el valor de estas dos variables en el desarrollo de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido en general. No obstante, el subanálisis de estas variables en los transplantados hepáticos determinó que un paciente PPD positivo sin profilaxis se asociaba con una mayor probabilidad de desarrollar tuberculosis que un transplantado hepático PPD negativo sin profilaxis ( $p=0.04$ ). Además, se obtuvo una tasa de

incidencia de tuberculosis de cero entre los trasplantados hepáticos PPD positivo con profilaxis.

Por tanto, estos resultados, a pesar de las limitaciones inherentes, apoyan la indicación de TILT en aquellos trasplantados hepáticos con un resultado positivo en la prueba de la tuberculina como han sugerido otros estudios.

#### **6.4. Determinar los factores de riesgo asociados a tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido.**

Como se ha comentado en el apartado 1.4, pocas son las condiciones que se han definido claramente como factores de riesgo de tuberculosis tras un trasplante de órgano sólido a pesar de conocerse, ya desde los primeros trasplantes, la mayor incidencia de esta enfermedad en esta población inmunodeprimida<sup>1, 21, 132</sup>.

En nuestro estudio la incidencia de TB fue particularmente alta en el trasplante de pulmón. Del análisis de este aspecto se puede concluir que recibir un injerto pulmonar en vez de otro tipo de órgano incrementa en 5.6 veces el riesgo de desarrollar tuberculosis. En nuestra serie, un receptor de trasplante pulmonar tiene un riesgo 73.3 veces mayor de presentar tuberculosis que un individuo de la población general.

Los factores de riesgo descritos previamente en la literatura hacen referencia a la historia de exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis* (PPD positivo y/o lesiones residuales en la radiografía de tórax pretrasplante), a la condición clínica pretrasplante (diálisis, diabetes, cirrosis, infección por VHC) y a la intensidad de la inmunosupresión (uso de anticuerpos antilinfocitarios, tipo de inmunosupresión basal e intensificación del tratamiento inmunosupresor por rechazo)<sup>42, 47</sup>. Así, lo que resulta novedoso de nuestro estudio es demostrar que el recibir un injerto pulmonar es, por sí mismo y de forma independiente, un factor de riesgo de TB postrasplante.

Este hecho puede ser explicado fundamentalmente por dos motivos. Primero porque los pacientes trasplantados de pulmón reciben un tratamiento inmunosupresor mucho más potente que los pacientes trasplantados de otro

tipo de órgano; y segundo, porque el injerto pulmonar está directamente en contacto con el exterior, pudiendo favorecer los casos de primoinfección tuberculosa, aunque como se ha comentado esta forma de adquisición es muy poco frecuente y casi exclusiva de la edad pediátrica<sup>141</sup>.

Además, en nuestra serie la edad del receptor se ha comportado también como un factor de riesgo independiente de TB postrasplante, de tal manera que un paciente trasplantado de órgano sólido tiene más riesgo de desarrollar tuberculosis cuanto más edad tenga, a razón de 1.05 veces más por cada año de edad. Este mismo factor ha sido insinuado por otros estudios pero sin llegar a ser concluyente. En España, la prevalencia de infección latente tuberculosa ha ido descendiendo paulatinamente desde los años 60 al incrementarse el nivel socio-sanitario, lo que explicaría que el riesgo de reactivación de TB sea superior en los receptores de mayor edad, tal y como ocurre en la población general<sup>52</sup>.

Por tanto, nuestro estudio es el primero que establece con una relativa alta evidencia este hecho. En el análisis multivariante se estratificó la variable edad con el objetivo de poder determinar si la incidencia de tuberculosis se agrupaba en alguna franja etaria. Este análisis estratificado resultó ser estadísticamente no significativo de forma constante para todas las franjas etarias estudiadas.

La descripción de la radiografía de tórax pretrasplante fue una variable que no se recogió en la cohorte RESITRA. Ello nos ha impedido valorar si la presencia de lesiones residuales en la radiografía de tórax pretrasplante es un factor de riesgo para el desarrollo de tuberculosis postrasplante. Esta misma limitación la han tenido otros estudios previos que han tratado de identificar factores de riesgo<sup>47</sup>.

Del resto de variables recogidas en la cohorte RESITRA, enfermedad de base, inmunosupresión, episodios de rechazo, etc., ninguna de ellas se ha comportado como factor de riesgo o factor protector de tuberculosis postrasplante a diferencia de otros estudios.

En resumen, a pesar de que los factores de riesgo descritos en este trabajo (edad del paciente trasplantado y trasplante pulmonar) son

condiciones en las que no podemos interactuar, a nuestro juicio, constituyen una información muy importante para el manejo clínico de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido.

### ***Retos futuros para el manejo de la tuberculosis postrasplante.***

Después del análisis realizado hasta ahora sobre el problema de la tuberculosis en el trasplante de órgano sólido es obligado para nosotros realizar un breve comentario sobre los retos futuros. Podemos decir, sin temor a equivocarnos, que estos retos son prácticamente comunes en su totalidad a los planteados para la erradicación de la tuberculosis en la población general no inmunodeprimida.

#### *1. Desarrollo de una vacuna 100% eficaz frente a la tuberculosis.*

Es bien sabido que la mejor medida para erradicar una enfermedad infecciosa es, sin duda, disponer de una vacuna 100% eficaz. Hasta el momento la única vacuna disponible para luchar contra la tuberculosis es la vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin). A pesar de que los resultados sobre la protección de esta vacuna son muy dispares no se puede negar que hoy día tiene unas indicaciones epidemiológicas concretas en las que ha demostrado tener un efecto protector. No obstante, este efecto protector es más de tipo individual que colectivo y su impacto sobre la transmisión de la enfermedad a la comunidad es prácticamente nulo. Esta vacuna no ha sido evaluada en los diferentes tipos de poblaciones inmunodeprimidas por lo que no disponemos de datos sobre protección colectiva ni individual.

Se hace por tanto necesario continuar invirtiendo recursos de todo tipo para disponer en un futuro de la tan soñada vacuna que proteja frente a la tuberculosis, tanto en la población inmunocompetente como inmunodeprimida. En este sentido, gracias a las nuevas técnicas de biología molecular aplicadas al campo de la TB se ha podido secuenciar el genoma completo de *M. tuberculosis* y de *M. bovis*, los cuales comparten un 99.95% del genoma, y se ha podido avanzar claramente en los antígenos o secuencias genómicas esenciales para poder producir la mejor respuesta

inmune. Actualmente, se está trabajando en 6 grandes líneas de investigación: vacuna BCG recombinante, vacunas auxotróficas (muy prometedoras), antígenos micobacterianos purificados, vacunas preparadas con ADN micobacteriano, vacunas con micobacterias ambientales y nuevas formas de utilización de la vacuna BCG<sup>153</sup>. El desarrollo de cada una de estas líneas de investigación sobrepasa el objetivo de nuestro comentario.

## *2. Nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento de la infección latente tuberculosa.*

### *Diagnostico de la infección latente tuberculosa.*

Como se ha comentado en el apartado 6.3 la PPD tiene limitaciones importantes en el diagnóstico de la ILT en los pacientes candidatos y trasplantados de órgano sólido: sensibilidad variable, resultados falsos negativos en pacientes anérgicos y resultados falsos positivos en áreas donde la vacuna BCG se usa de forma rutinaria y la exposición a micobacterias no tuberculosas ambientales es frecuente. Esta sensibilidad, al igual que su especificidad, es variable dependiendo de los valores de corte que se tengan en cuenta al medir su reactividad (induración). Además es una prueba observador-dependiente, necesita de una segunda visita del paciente a las 48-72 horas para determinar su resultado, precisa de repetir la prueba si el primer resultado es negativo (efecto Booster) y es una prueba inviable en el diagnóstico de la ILT en donantes cadáver y en situaciones de trasplante urgente.

Hasta hace muy poco tiempo la PPD era la única prueba disponible para el diagnóstico de la infección latente tuberculosa. Desde hace muy pocos años se están desarrollando nuevos métodos diagnósticos basados en la liberación de interferón- $\gamma$  (interferon- $\gamma$  release assays, IGRAs) por los linfocitos T cuando se incuban con antígenos específicos de *M. tuberculosis*. Estos nuevos métodos podrían salvar algunas de las limitaciones que tiene la PPD. Así, dado que es una técnica in vitro puede eliminar la variabilidad interobservador, no precisa de una segunda visita y no presenta reacción cruzada con la vacuna de la BCG ni con otras micobacterias no tuberculosas.

Además, los resultados de los IGRAs no parecen afectarse por el efecto booster ni por la anergia, sus resultados se obtienen en poco tiempo y podrían ser útiles en el diagnóstico de la ILT en donantes cadáver y en situaciones de trasplante urgente<sup>141, 154</sup>. Actualmente, son tres los IGRAs que están aprobados por la FDA americana (Food and Drug Administration): QuantiFERON TB (QFT-TB) Gold (Cellestis, Victoria, Australia), QFT-TB Gold In Tube (Cellestis) y T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Oxford, United Kingdom)<sup>154</sup>.

No obstante, los IGRAs presentan ciertos inconvenientes a tener en cuenta: 1º. Precisan de un laboratorio adaptado; 2º. Necesitan un procesamiento e incubación meticolosos de la sangre durante 12 a 16 horas tras su extracción; 3º. No presentan una interpretación clara cuando los resultados son indeterminados; 4º. Poseen un alto coste económico; 5º. Carecen de valores de corte definidos (a diferencia de la PPD) en función del riesgo de infección tuberculosa; y 6º. No se dispone de información respecto al riesgo de desarrollar tuberculosis activa cuando un test IGRA es positivo<sup>99</sup>.

A parte de estos inconvenientes, cada vez disponemos de más información sobre estas nuevas técnicas diagnósticas. No obstante, la utilidad de los IGRAs en los pacientes inmunodeprimidos no está claramente definida dada la escasez de estudios controlados<sup>94, 95, 100, 102-108, 154-157</sup>.

Por tanto, el reto que se nos plantea para el futuro es llevar a cabo estudios randomizados y controlados que validen estas nuevas técnicas de detección de la ILT en candidatos a trasplante, donantes (vivos y cadáveres) y en trasplantados, lo cual nos proporcionaría una herramienta muy valiosa para optimizar el diagnóstico y el tratamiento de la ILT en esta población vulnerable.

#### *Tratamiento de la infección latente tuberculosa.*

Hasta el momento actual, el fármaco utilizado en el TILT es la isoniazida. Debido al riesgo potencial de hepatotoxicidad de este fármaco, sobre todo en los candidatos a trasplante hepático, es necesario en un futuro buscar alternativas. Una alternativa a tener en cuenta podría ser la rifabutina, la cual tiene una eficacia similar a la rifampicina pero con menos efectos sobre

el citocromo P450 y por tanto presenta menos interacciones con los inmunosupresores. Recientemente, las quinolonas se han propuesto como fármacos para el tratamiento de la infección tuberculosa latente pero, al igual que la rifabutina, ningún estudio ha evaluado su eficacia en la población trasplantada<sup>14, 130</sup>.

Otro aspecto de interés sería desarrollar nuevos fármacos o combinaciones de fármacos ya existentes para el TILT que pudieran acortar el tiempo de tratamiento. En este sentido, y a diferencia de lo ocurrido en los pacientes infectados por el VIH, en los pacientes candidatos a trasplante y en los pacientes trasplantados no se han evaluado, hasta hoy, la posible eficacia y seguridad de pautas cortas de quimioprofilaxis en la prevención de la tuberculosis<sup>158</sup>.

Por tanto, deberían desarrollarse en un futuro estudios randomizados y controlados dirigidos a dar respuestas a este aspecto tan importante en el manejo de la tuberculosis postrasplante.

### *3. Desarrollo de nuevos métodos diagnósticos, mucho más sensibles y rápidos que los actuales.*

Lo ideal sería conseguir un método diagnóstico que tuviese la capacidad de diagnosticar al paciente con TB en el primer día en que apareciesen los síntomas, pudiendo conseguir, de esta forma, cortar la cadena de transmisión muy precozmente. De esta forma el tratamiento adecuado tendría un mayor impacto en el decrecer de la endemia y en el pronóstico del paciente. Pero la TB presenta el gran problema de su clínica, de muy lenta instauración, muy inespecífica y en el caso de los pacientes trasplantados, en ocasiones, paucisintomática o asintomática, lo que condiciona consultas tardía, baja sospecha y demora en el diagnóstico. Además, a pesar de los importantes avances conseguidos en el diagnóstico de la TB en los últimos años, ninguno ha logrado desplazar de sus indicaciones a la baciloscopia y al cultivo. La primera, a pesar de su baja sensibilidad en las fases iniciales de la enfermedad sigue siendo una técnica sencilla, reproducible en todos los ámbitos, rápida, barata y sigue denotando la mayor o menor contagiosidad de los enfermos. Una técnica



que intente reemplazar a la baciloscopia deberá, al menos, mantener estas cinco propiedades además de aportar mayor sensibilidad, y esto aún no se ha conseguido. Por su parte el cultivo, aunque es más sensible y específico que la baciloscopia, tiene el inconveniente del lento crecimiento de *M. tuberculosis*, así como mayor costo y complejidad. Estos inconvenientes sólo han sido mejorados parcialmente por los nuevos métodos de cultivo rápido que, en cualquier caso, siguen necesitando un mínimo de 2-4 semanas para dar un resultado positivo en los pacientes con baciloscopia negativa.

De todos los avances en el diagnóstico que se han producido en las últimas décadas, los más prometedores siguen siendo las técnicas de amplificación genética. Éstos aunque más caros y complejos y, por tanto, menos reproducibles, pueden aportar algo a la sensibilidad de la baciloscopia. En cualquier caso, las técnicas que utilizan ARN que son las más sensibles, no consiguen una sensibilidad superior al 85% en los casos de tuberculosis pulmonar con baciloscopia negativa, y al 75% en los de TB extrapulmonar. Actualmente estas técnicas están en pleno proceso de evaluación en la población inmunocompetente y debemos hacer un gran esfuerzo para conseguir que también sean testadas en los diferentes tipos de población inmunodeprimida como los trasplantados de órgano sólido<sup>71, 72, 153</sup>.

Por tanto, los esfuerzos deben ir encaminados también en conseguir un método diagnóstico ideal, capaz de diagnosticar la TB en sus estadios más precoces.

#### *4. Desarrollo de nuevos antibióticos que permitan acortar el largo tratamiento actual y permitan luchar contra la tuberculosis multirresistente.*

Otro gran reto es poder conseguir nuevos antibióticos que consiguieran curar la TB en 1-2 semanas, el período en el que el enfermo está con síntomas y, por lo tanto, se mostrará mucho más adherente al mismo. Además, esta posibilidad ayudaría enormemente a la lucha frente a la tuberculosis multirresistente.

Uno de los grandes problemas que existe a la hora de afrontar este reto es lo tremendamente laborioso y caro que supone el desarrollo de nuevos

antimicrobianos, desde su descubrimiento hasta las fases preclínicas y clínicas de los ensayos sobre su eficacia y toxicidad. Además, en el caso de la TB, estaría el costo añadido de los ensayos clínicos de las asociaciones de antibióticos necesarias para curar la enfermedad<sup>153</sup>.

Por otro lado, a pesar de que las guías de práctica clínica de la ATS (American Thoracic Society) recomiendan las quinolonas como fármacos de segunda línea en el tratamiento de la tuberculosis, algunos autores han sugerido que deberían considerarse como parte del grupo de fármacos de primera línea en la tuberculosis postrasplante<sup>14, 77</sup>. De esta manera, dentro de este reto, cabría plantearse en un futuro una reevaluación de los fármacos disponibles hasta el momento frente a la tuberculosis y reclasificar según las evidencias presentes y futuras su categorización en fármacos de primera, segunda o tercera línea, tanto en la población general como en la inmunodeprimida.

En cualquier caso, en la actualidad se está trabajando con nuevos antimicrobianos, algunos en fase preclínica y otros en fase clínica, y los esfuerzos deben ir encaminados en continuar desarrollando nuevos fármacos más activos, menos tóxicos, que permitan acortar el tiempo de tratamiento y luchar frente a la tuberculosis multirresistente.

## **7. CONCLUSIONES**



De los resultados obtenidos como consecuencia del desarrollo del presente trabajo, y siguiendo el orden de los objetivos, podemos concluir:

7.1.- La tuberculosis en el trasplante de órgano sólido tiene una incidencia 26.6 veces superior a la de la población general.

7.2.- La cronología y la forma de presentación de la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido continúa siendo la misma respecto a la década anterior.

La mortalidad cruda y relacionada de la tuberculosis postrasplante de órgano sólido ha disminuido pero continúa siendo muy alta (19% y 9.5%, respectivamente).

7.3.- La prevalencia de infección latente tuberculosa en los pacientes trasplantados de órgano sólido detectada mediante la prueba de la tuberculina es del 19%; no obstante, la proporción de PPD realizada es muy baja (40.5%).

Los trasplantados hepáticos con una PPD positiva sin TILT presentan una mayor tasa de incidencia de tuberculosis postrasplante que los PPD positivos con TILT y, a su vez, una mayor probabilidad de desarrollar tuberculosis que aquellos trasplantados hepáticos con una PPD negativa sin TILT.

7.4.- El tipo de trasplante de órgano sólido que tiene una mayor incidencia de tuberculosis es el trasplante pulmonar, comportándose éste mismo como factor de riesgo independiente (RR 5.6 respecto al resto de tipo de trasplantes y RR 73.3 respecto a la población general).

De la misma manera, la edad del receptor se comporta también como factor de riesgo independiente de tuberculosis postrasplante (RR 1.05 por año de edad).



## **8. ARTICULOS ORIGINALES Y RELACIONADOS**





## 8.1 Artículos publicados

- Torre-Cisneros J, **Doblas A**, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejo M, Cervera C, Len O, Carratala J, Cisneros JM, Bou G, Muñoz P, Ramos A, Gurgui M, Borrell N, Fortún J, Moreno A and Gavalda J. **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.

(Factor de Impacto en 2008: 8.266 según *Journal Citation Report*, 2009).

- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, **Doblas A** and Muñoz, P. **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.

(Factor de Impacto en 2008: 8.266 según *Journal Citation Report*, 2009).

- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, **Doblas A** and Muñoz, P. **Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano sólido.** Enferm Infecc Microbiol Clin 2009;27:465-73.

(Factor de Impacto en 2008: 1.432 según *Journal Citation Report*, 2009).

### 8.1.1 Artículos relacionados con las publicaciones anteriores.

Kumar D, Humar A. **Tuberculosis and transplantation: battling the opportunist.** Clin Infect Dis. 2009 Jun 15;48(12):1666-8

## **8.2 Comunicaciones presentadas**

- **Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido. Análisis descriptivo de la Cohorte Resitra.** Doblas A. Aguado JM. San Juan R. Torre-Cisneros J. Comunicación oral 026. VIII Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI), celebrado en Almería los días 14-16 de Diciembre de 2006.
- **Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de órgano sólido. Análisis descriptivo de la Cohorte Resitra.** Doblas A. San Juan R. Castón JJ. Aguado JM. Gallo M. Torre-Cisneros J. Comunicación oral 217. XII Reunión SEIMC (Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica) celebrada en La Coruña del 9-11 de Mayo de 2007.
- **Tuberculosis en trasplante de órgano sólido: incidencia, factores de riesgo y características clínicas en la cohorte Resitra.** Doblas A; Aguado JM; San Juan R; Torre-Cisneros J, por la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Comunicación póster. X Congreso de la Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas (SAEI) celebrado en Granada del 11 al 13 de Diciembre de 2008.

## **8.3 Artículos en preparación.**

- Incidencia de tuberculosis en pacientes trasplantados de progenitores hematopoyéticos.
- Tuberculosis multirresistente en pacientes trasplantados de órgano sólido: comunicación de dos casos y revisión de la literatura.

# Tuberculosis after Solid-Organ Transplant: Incidence, Risk Factors, and Clinical Characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) Cohort

Julián Torre-Cisneros,<sup>1</sup> Antonio Doblas,<sup>2</sup> José María Aguado,<sup>3</sup> Rafael San Juan,<sup>4</sup> Marino Blanes,<sup>8</sup> Miguel Montejo,<sup>9</sup> Carlos Cervera,<sup>10</sup> Oscar Len,<sup>11</sup> Jordi Carratala,<sup>12</sup> José Miguel Cisneros,<sup>14</sup> Germán Bou,<sup>15</sup> Patricia Muñoz,<sup>5</sup> Antonio Ramos,<sup>6</sup> Merce Gurgui,<sup>13</sup> Nuria Borrell,<sup>16</sup> Jesus Fortún,<sup>7</sup> Asunción Moreno,<sup>10</sup> and Joan Gavalda,<sup>11</sup> for the Spanish Network for Research in Infectious Diseases

<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Universidad de Córdoba, and <sup>2</sup>Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, Córdoba, <sup>3</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, <sup>4</sup>Hospital Universitario Doce de Octubre, <sup>5</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense de Madrid, <sup>6</sup>Hospital Universitario Puerta de Hierro, and <sup>7</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, <sup>8</sup>Hospital Universitario la Fe, Valencia, <sup>9</sup>Hospital Universitario de Cruces, Universidad del País Vasco, Bilbao, <sup>10</sup>Hospital Clínic, <sup>11</sup>Hospital Universitario de Vall d'Hebron, <sup>12</sup>Hospital Universitario de Bellvitge Universidad de Barcelona, and <sup>13</sup>Hospital Universitario San Pau, Barcelona, <sup>14</sup>Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, <sup>15</sup>Hospital Universitario Juan Canalejo, Coruña, and <sup>16</sup>Hospital Universitario de Son Dureta, Mallorca, Spain

(See the editorial commentary by Kumar and Humar on pages 1666–8)

**Background.** It is necessary to clarify the incidence of and risk factors for tuberculosis (TB) among solid-organ transplant (SOT) recipients as well as changes in the chronology, clinical presentation, and prognosis of the disease.

**Methods.** A total of 4388 SOT recipients were monitored prospectively at 16 transplant centers included in the Spanish Network for Research in Infectious Diseases (REIPI). TB episodes were studied, and the incidence rate was calculated. Certain variables were analyzed, by Cox regression analysis, as potential risk factors for TB.

**Results.** Among the 4388 SOT recipients, 21 cases of TB were reported (0.48%). The median duration of follow-up was 360 days (range, 0–720 days). The global incidence of TB was 512 cases per 10<sup>5</sup> patients per year (95% confidence interval [CI], 317–783), which was higher than that in the general population in Spain (18.9 cases per 10<sup>5</sup> inhabitants per year; relative risk [RR], 26.6). The highest incidence (2072 cases per 10<sup>5</sup> patients per year; 95% CI, 565–5306) was observed among lung transplant recipients (RR, 73.3). Of the TB cases, 95% occurred within the first year after transplant, and 76% were pulmonary forms. Crude mortality was 19.0%, and attributable mortality was 9.5%. Multivariate analysis identified recipient age (RR, 1.05; 95% CI, 1.0–1.1) and receipt of a lung transplant (RR, 5.6; 95%, 1.9–16.9) as independent risk factors.

**Conclusions.** TB incidence is increased among SOT recipients. The risk factors identified were age and receipt of a lung transplant. TB-attributable mortality (9.5%) is still high.

The incidence of tuberculosis (TB) among solid-organ transplant (SOT) recipients has not been well defined. Previous studies have calculated the relative frequency of TB rather than its incidence [1–7]. Furthermore,

most of the studies describing risk factors have been retrospective, have included a small case series, and have lacked control patients without TB [5, 8–11].

The incidence of TB among SOT recipients depends on its incidence in the general population. Spain has a high TB incidence (18.9 cases per 10<sup>5</sup> inhabitants per year), a high prevalence of latent TB infection (>25%) [12], and great transplant activity [13]—that is, it has the necessary conditions to allow a prospective cohort study to include a sufficient number of cases for a reliable calculation of the incidence of TB and analysis of its risk factors.

Received 2 December 2008; accepted 2 February 2009; electronically published 15 May 2009.

Reprints or correspondence: Dr. Julián Torre-Cisneros, Clinic Unit of Infectious Diseases, Hospital Universitario Reina Sofía, Avda. Menéndez Pidal, s/n, 14004 Córdoba, Spain (julian.torre.sspa@juntadeandalucia.es).

**Clinical Infectious Diseases** 2009; 48:1657–65

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2009/4812-0005\$15.00

DOI: 10.1093/cid/cin535

The main aim of the present research was to study TB incidence and risk factors in a prospective cohort of SOT recipients. Case analysis allowed us to detect changes in the chronology, clinical presentation, and prognosis of the disease.

## METHODS

**The RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort.** RESITRA is a research network formed by 16 transplant centers in which all SOTs performed are prospectively included. Pretransplant, peritransplant, and follow-up data (from 0, 7, 14, 30, 60, 90, 180, 270, 360, 540, and 720 days after transplant) as well as infections and rejection episodes are prospectively recorded in an online database. Definitions have been published on the RESITRA Web site [14]. Data are extracted through managerial and statistical databases generated from the SQL Server (Microsoft) database, after completion of a validating process managed by the coordinator at each hospital. For the present study, we included all transplants in the prospective RESITRA cohort from September 2003 to the end of June 2006.

**Tuberculin purified protein derivative (PPD) skin test.** A PPD test was conducted at those centers for which it was included in their protocol. A positive PPD test result was defined as induration of  $\geq 5$  mm in diameter 48–72 h after the administration of 2 IU of strain RT-23 (equivalent to 5 IU of tuberculin PPD). When a patient was found to be positive by the PPD test, it was recommended that he or she undergo pretransplant chemoprophylaxis with isoniazid (300 mg/day for 6–9 months).

**Case definitions.** For TB diagnosis, definitions based on World Health Organization criteria were used [15, 16]. A patient was considered to have TB when *Mycobacterium tuberculosis* was isolated by culture or when *M. tuberculosis* DNA was isolated from a representative clinical sample, organ fluid, or tissue by polymerase chain reaction. Patients for whom TB was demonstrated histopathologically were also accepted. TB was classified as pulmonary (involvement of pulmonary parenchyma), extrapulmonary (involvement of other organs), or disseminated (involvement of at least 2 noncontiguous organs). Patients for whom TB was diagnosed on the basis of clinical or radiological suspicion (for whom the corresponding physician prescribed a specific treatment) were not accepted. Definitions were normalized and predefined for the cohort [14].

The patient was considered to have been cured when symptoms disappeared (clinical cure) and when no *M. tuberculosis* was identified in the same type of clinical sample in which it had been identified previously (microbiological cure) after completion of an adequate treatment regimen. Likewise, death was considered to be related to TB when there was no clinical and/or microbiological cure at the time of death.

**Calculation of TB incidence.** The incidence of TB in the RESITRA cohort was calculated by dividing the number of patients with a diagnosis of TB by the time included in the cohort or the number of days at risk, expressed as the number of cases per  $10^5$  patients per year. Time of exposure to risk for each patient was estimated as the time from transplant to the development of TB, patient death, or the end of follow-up. On the basis of official incidence data from 2005 [12], incidence in the general Spanish population was estimated to be 18.9 cases per  $10^5$  inhabitants per year.

**Immunosuppression and clinical management.** Immunosuppression and clinical management were done according to the protocols of each center.

**Variables analyzed as possible risk factors.** As possible risk factors, we analyzed (1) pretransplant variables (recipient age, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, chronic renal failure, chronic hepatopathy, chronic hepatitis C virus infection, previous SOT, recipient's PPD test result, cytomegalovirus serological mismatch [seropositive donor/seronegative recipient], and HLA matching); (2) type of transplanted organ; and (3) posttransplant variables (use of cyclosporine, azathioprine, tacrolimus, sirolimus, muromonab-CD3, basiliximab, daclizumab, and everolimus as well as rejection episodes). We could not analyze the value of signs of residual TB lesions on pretransplant chest radiographs, because this variable was not included in the RESITRA database.

**Statistical analysis.** The global incidence of TB, the incidence of TB among SOT recipients, and the relative risk (RR) of TB were calculated along with 95% confidence intervals (CIs). A difference was considered to be statistically significant if the incidence of TB in the general Spanish population was found to be outside of the 95% CI of the incidence in the RESITRA cohort.

Continuous variables were expressed either as means and standard deviations (for variables with a normal distribution) or as medians and ranges (mostly for variables with a skewed distribution). Discrete variables were expressed as percentages.

Student's unpaired *t* test was used to compare continuous variables, the Mann-Whitney *U* test was used to compare continuous variables with a nonnormal distribution, and the  $\chi^2$  or Fisher's exact test was used to compare proportions. All statistical tests were 2-tailed, and the threshold of statistical significance was established at  $P < .05$ .

R Rs were calculated for variables with statistically significant differences between patients with and those without TB. Cox regression was applied individually to each variable to obtain an RR in univariate analysis. Variables that were statistically significant ( $P < .05$ ) in univariate analysis were introduced into a multivariate model by means of forward stepwise logistic regression, to identify independent risk factors for TB. In ad-

**Table 1. Characteristics of 4388 solid-organ transplant (SOT) recipients in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort.**

Characteristic	Value
Sex, % male/female	67/33
Pretransplant diabetes mellitus	826 (19)
Pretransplant COPD	269 (6.2)
Pretransplant chronic renal failure	2115 (48.6)
Chronic hepatopathy	1243 (28.6)
Chronic HCV infection	746 (17)
Donor age, mean years $\pm$ SD	46.8 $\pm$ 18
Recipient age, mean years $\pm$ SD	50.3 $\pm$ 13.8
Transplant type	
Kidney	2052 (46.8)
Kidney-pancreas	122 (2.8)
Liver	1507 (34.3)
Heart	404 (9.2)
Lung	303 (6.9)
Previous SOT	504 (11.6)
HLA matching ( $\geq$ 2 of 6)	368 (28.8)
CMV serological mismatch (D <sup>+</sup> /R <sup>-</sup> )	356 (8.4)
HCV infection	746 (17)
Positive PPD test result	338 (19)
Isoniazid prophylaxis	147 (3.3)
Immunosuppressive therapy <sup>a</sup>	
Cyclosporine	1525 (35.1)
Tacrolimus	3068 (70.5)
Mycophenolate	3328 (76.5)
Sirolimus	407 (9.4)
Azathioprine	315 (7.2)
ATG/muromonab-CD3 <sup>b</sup>	126 (8.6)
Basiliximab/daclizumab	390 (9.0)
Duration of follow-up, median days (range)	360 (0–720)
Global mortality	296 (6.8)

**NOTE.** Data are no. (%) of patients, unless otherwise indicated. ATG, antithymocyte globulin; CMV, cytomegalovirus; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; D<sup>+</sup>/R<sup>-</sup>, seropositive donor/seronegative recipient; HCV, hepatitis C virus; PPD, tuberculin purified protein derivative; SD, standard deviation.

<sup>a</sup> Data indicate whether the indicated drug was included in the immunosuppressive regimen.

<sup>b</sup> Muromonab-CD3 is an anti-CD3 monoclonal antibody.

dition, clinically relevant factors with  $P < .1$  that were considered to be potential confounders (on the basis of experience and the existing literature) were forced into the multivariate model, with the aim of investigating their effect. Patients were censored at death or when they were lost to follow-up. SPSS statistical software, version 13.0 (SPSS), was used to perform calculations.

## RESULTS

From September 2003 through June 2006, a total of 4388 SOT recipients were prospectively included in the RESITRA cohort (2052 kidney transplant recipients, 1507 liver transplant recipients, 404 heart transplant recipients, 303 lung transplant recipients,

and 122 kidney-pancreas transplant recipients). The median duration of follow-up was 360 days (range, 0–720 days). The general characteristics of the cohort are described in table 1.

**Latent TB infection.** In accordance with the protocols of each center and before transplant, the PPD test was done for 1775 patients (40.5%), and the result was positive for 338 (19.0%). Pretransplant chemoprophylaxis with isoniazid was performed for 147 (46.2%) of the 338 patients with a positive PPD test result. Table 2 describes PPD test data by type of transplant.

**TB frequency and incidence.** TB was diagnosed in 21 (0.48%) of the SOT recipients in the cohort (table 3). This

**Table 2. Analysis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort, as determined by the tuberculin purified protein derivative (PPD) skin test.**

Transplant type	PPD performed/total patients <sup>a</sup> (%)	PPD positive/PPD performed <sup>b</sup> (%)	Prophylaxis/PPD positive <sup>c</sup> (%)
Heart	266/404 (65.8)	40/266 (15.0)	30/40 (75.0)
Kidney	625/2052 (30.5)	85/625 (13.6)	45/85 (52.9)
Liver	695/1507 (46.1)	162/695 (23.3)	48/162 (29.6)
Kidney-pancreas	17/122 (13.9)	4/17 (23.5)	2/4 (50.0)
Lung	172/303 (56.8)	47/172 (27.3)	22/47 (46.8)
All	1775/4388 (40.5)	338/1775 (19.0)	147/338 (43.5)

<sup>a</sup> Number of patients for whom a PPD test was performed per the total number of patients.

<sup>b</sup> Number of patients with a positive PPD test result per the number of patients for whom a PPD test was performed.

<sup>c</sup> Number of patients who received prophylaxis per the number of patients with a positive PPD test result.

frequency represented an incidence of 512 cases per 10<sup>5</sup> patients per year (95% CI, 317–783), which was statistically significantly higher than that for the general Spanish population (18.9 cases per 10<sup>5</sup> inhabitants per year). TB incidence was statistically higher among SOT recipients than in the general population for all transplant types except the heart (255 cases per 10<sup>5</sup> patients per year; 95% CI, 6.5–1421)—for all other transplant types, the general population's incidence was within the 95% CI for the RESITRA cohort. The greatest TB incidence was observed for lung transplants (2072 cases per 10<sup>5</sup> patients per year; 95% CI, 565–5306), which was statistically higher than that observed for kidney transplants (RR, 3.87; 95% CI, 1.14–13.14). No statistically significant differences were observed between incidences for any of the other transplant types.

Although the incidence of TB among SOT recipients with a positive PPD test result (864 cases per 10<sup>5</sup> patients per year; 95% CI, 178–2526) was higher than the incidence among those with a negative result (190 cases per 10<sup>5</sup> patients per year; 95% CI, 39–554), the difference was not statistically significant (RR 4.21; 95% CI, 0.84–20.41).

**Description of TB cases.** The distribution of the 21 cases of TB was as follows: 8 cases among 1507 liver transplant recipients (0.53%), 7 among 2052 kidney transplant recipients

(0.34%), 4 among 303 lung transplant recipients (1.32%), 1 among 404 heart transplant recipients (0.25%), and 1 among 122 kidney-pancreas transplant recipients (0.82%) (table 4). The median age of these patients was 59 years (range, 37–75 years).

For 15 (71.4%) of these 21 patients, no PPD test was performed, and none of them received prophylaxis with isoniazid. The PPD test result was positive for 3 (50.0%) of the 6 patients for whom it was performed. Only 1 of these 3 patients received prophylaxis.

TB appeared a median of 183 days after transplant (range, 28–499 days). Of the 21 cases, 20 (95.2%) appeared within the first posttransplant year. Most frequently, TB appeared after the third month (14 instances [66.7%]); in 7 instances (33.3%), TB appeared within the first 3 months.

Pulmonary TB was observed in 16 patients (76.2%; 2 cases had laryngeal involvement), extrapulmonary TB was observed in 3 patients (14.3%; 1 case of meningitis, 1 case of spondylitis, and 1 case of genitourinary tract TB), and disseminated TB was observed in 2 patients (9.5%). TB involved the pulmonary graft in all lung transplant recipients. No differences were observed in the time of appearance between pulmonary TB and extrapulmonary or disseminated TB.

**Table 3. Frequency and incidence of tuberculosis (TB) in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort.**

Transplant type	Recipients with TB, proportion (%)	Incidence <sup>a</sup> (95% CI)	RR (95% CI)
Heart	1/404 (0.25)	255 (6.5–1421)	13.7 (1.9–97.3)
Kidney	7/2052 (0.34)	358 (144–728)	19.0 (9.0–39.7)
Liver	8/1507 (0.53)	541 (269–1065)	29.5 (14.8–58.9)
Kidney-pancreas	1/122 (0.82)	1204 (30.5–6710)	45.5 (6.5–320.4)
Lung	4/303 (1.32)	2072 (565–5306)	73.3 (27.7–194.1)
All	21/4388 (0.48)	512 (317–783)	26.6 (17.4–40.8)

**NOTE.** CI, confidence interval; RR, relative risk.

<sup>a</sup> Cases per 10<sup>5</sup> transplant recipients per year.

**Table 4. Cases of tuberculosis among 4388 solid-organ transplant recipients in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort.**

Patient no. (age in years, sex)	Transplant type	Underlying disease	PPD test result	Posttransplant tuberculosis			Status (days after transplant)	Cause of death	
				Onset <sup>a</sup>	Localization	Treatment			
Patient 1 (65, male)	Liver	Viral cirrhosis	Positive	242	Disseminated	H-R-Z	Cure	Dead (509)	Nonrelated
Patient 2 (63, male)	Liver	Alcoholic cirrhosis	ND	114	Extrapulmonary	H-R-E	Progression	Dead (152)	Related
Patient 3 (38, male)	Liver	Hepatocellular carcinoma	ND	28	Pulmonary	H-R-Z-E	Cure	Alive (540)	...
Patient 4 (43, male)	Liver	Hepatocellular carcinoma	ND	54	Extrapulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (360)	...
Patient 5 (59, male)	Liver	Hepatocellular carcinoma	Positive	292	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (360)	...
Patient 6 (60, male)	Liver	Viral cirrhosis	ND	280	Pulmonary	H-Z-E	Cure	Alive (720)	...
Patient 7 (67, female)	Liver	Viral cirrhosis	ND	325	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (540)	...
Patient 8 (70, female)	Liver	Viral cirrhosis	ND	121	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (720)	...
Patient 9 (75, male)	Kidney	Hypertensive nephropathy	ND	225	Disseminated	H-Z-E-C	Progression	Dead (236)	Related
Patient 10 (46, male)	Kidney	Glomerulonephritis	ND	192	Pulmonary	H-Z-E	Cure	Alive (720)	...
Patient 11 (52, male)	Kidney	Glomerulonephritis	ND	76	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (720)	...
Patient 12 (53, female)	Kidney	Polycystic kidney	ND	246	Extrapulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (540)	...
Patient 13 (53, male)	Kidney	Polycystic kidney	ND	229	Pulmonary	H-Z-E	Cure	Alive (720)	...
Patient 14 (56, male)	Kidney	Hypertensive nephropathy	Negative	86	Pulmonary	H-R-Z-M	Cure	Alive (720)	...
Patient 15 (62, male)	Kidney	Hypertensive nephropathy	ND	183	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (360)	...
Patient 16 (63, male)	Lung	COPD	Positive	33	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Dead (105)	Nonrelated
Patient 17 (53, male)	Lung	Pulmonary fibrosis	Negative	239	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (720)	...
Patient 18 (59, male)	Lung	COPD	Negative	140	Pulmonary	H-R-Z-E	Cure	Alive (180)	...
Patient 19 (60, male)	Lung	Pulmonary fibrosis	ND	55	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (90)	...
Patient 20 (37, male)	Kidney-pancreas	Diabetic nephropathy	ND	37	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (360)	...
Patient 21 (53, male)	Heart	Dilated cardiomyopathy	ND	499	Pulmonary	H-R-Z	Cure	Alive (720)	...

**NOTE.** C, ciprofloxacin; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; E, ethambutol; H, isoniazid; M, moxifloxacin; ND, not done; R, rifampicin (rifampicin or rifabutin); PPD, tuberculin purified protein derivative; Z, pyrazinamide.

<sup>a</sup> Time of TB onset, given as the number of days after transplant.

**Table 5. Univariate and multivariate analysis of risk factors for tuberculosis among 4388 solid-organ transplant (SOT) recipients in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort.**

Risk factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	RR (95% CI)	P	RR (95% CI)	P
<b>Pretransplant variables</b>				
Recipient age	1.05 (1.0–1.1)	.029	<b>1.05 (1.0–1.1)</b>	<b>.021</b>
Pretransplant diabetes mellitus	2.1 (0.9–5.3)	.099		
Pretransplant COPD	2.6 (0.8–8.7)	.129		
Pretransplant chronic renal failure	0.5 (0.2–1.3)	.164		
Chronic hepatopathy	0.7 (0.3–2.0)	.564		
Chronic HCV infection	0.6 (0.2–1.9)	.652		
Previous SOT	0.4 (0.0–3.1)	.400		
<b>PPD test result</b>				
Negative	1.0 (reference)	...		
Positive	4.3 (0.9–21.2)	.075		
Isoniazid prophylaxis	1.6 (0.2–12.3)	.663		
CMV serological mismatch (D+/R-)	0.1 (0.6–1.6)	.978		
HLA matching ( $\leq 2$ of 6)	33.4 (0.0–3.5)	.266		
<b>SOT type</b>				
Nonlung	1.0 (reference)	...		
Lung	4.5 (1.6–14.1)	.005	<b>5.6 (1.9–16.9)</b>	<b>.002</b>
<b>Posttransplant variables</b>				
Cyclosporine use	2.7 (1.1–6.6)	.024	1.74 (0.7–4.5)	.252
Tacrolimus use	0.7 (0.28–1.7)	.436		
Azathioprine use	3.5 (1.2–10.6)	.022	0.31 (0–9.9)	.511
Micofenolate use	0.4 (0.16–0.9)	.036		
Sirolimus use	1.4 (0.42–4.8)	.563	0.48 (0.2–1.2)	.136
Muromonab-CD3 <sup>a</sup> use	0.05 (0–1.3)	.559		
Basiliximab use	0.05 (0–6.6)	.752		
Daclizumab use	0.05 (0–5.4)	.723		
Everolimus use	0.05 (0–2.3)	.742		
Rejection episode	1.1 (0.4–3.1)	.780		

**NOTE.** Boldface type indicates potential risk factors that were consistently retained in the various logistic regression models (see Results). ATG, antithymocyte globulin; CI, confidence interval; CMV, cytomegalovirus; D\*/R-, seropositive donor/seronegative recipient; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; HCV, hepatitis C virus; PPD, tuberculin purified protein derivative; RR, relative risk.

<sup>a</sup> Muromonab-CD3 is an anti-CD3 monoclonal antibody.

Treatment included isoniazid for all patients with TB. The most widely followed regimen was isoniazid, rifampicin or rifabutin, and pyrazinamide and/or ethambutol (for 2 months), followed by isoniazid and rifampicin or rifabutin (17 patients [81%]). For 3 patients, another drug was added for the first 2 months (ethambutol for 2 patients and moxifloxacin for 1). For 4 patients (19.0%), a rifamycin was not included in the therapeutic regimen; these patients were treated with isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol for 2 months, followed by isoniazid and either ethambutol or pyrazinamide. Ciprofloxacin was added for the first 2 months for 1 patient. The database did not enable us to analyze interactions between TB treatment and immunosuppressive drugs. Multidrug-resistant TB was not observed.

Crude mortality was 19.0% (4 cases); however, death was attributable to TB for only 2 patients (9.5%), 1 liver transplant recipient with meningitis (who was treated with 3 drugs, including rifampicin) and 1 kidney transplant recipient with disseminated TB (who was treated with 4 drugs, none of which were rifamycin).

**TB risk factors.** To study TB risk factors, we first performed a univariate analysis comparing patients who had TB with the remainder of the patients in the cohort (table 5). Because of the paucity of events in the study cohort, we could not construct a multivariate logistic regression model that included only the major potential risk factors; instead, we performed an exploratory analysis of the major statistically significant variables obtained in univariate analysis, adjusting each variable for all other



variables by constructing different logistic regression models that included a maximum of 2 variables. The potential risk factors that were consistently retained in the various models were recipient age (RR, 1.05; 95% CI, 1.0–1.1;  $P = .021$ ) and lung transplant (RR, 5.6; 95% CI, 1.9–16.9;  $P = .002$ ).

## DISCUSSION

Studies of TB after SOT usually report frequencies instead of incidences [17], and the frequencies reported have been quite variable (1.2%–15%) [1]. Our study reports a TB frequency of 0.48%. A retrospective study conducted by GESITRA (Spanish Transplantation Infection Study Group) in the 1990s observed a frequency of 0.8% [3]. Other studies conducted in Spain have shown higher frequencies among both kidney [18] and lung [19, 20] transplant recipients. Our data reflect a slight decrease in the frequency of TB among SOT recipients. The obtained TB incidence (512 cases per  $10^5$  patients per year) was much higher than that observed in the general Spanish population (18.9 cases per  $10^5$  inhabitants per year; RR, 26.6), among recipients of allogeneic transplant of hematopoietic stem cells (135.6 cases per  $10^5$  transplant recipients per year) [17], and among candidates for transplant (80 cases per  $10^5$  candidates per year) in our environment [21]. Therefore, patients undergoing SOT should be considered at high risk for the development of TB, although differences in incidence have been shown among different types of organ transplants. For organ transplants with a low incidence of TB, a greater sample size is required for differences to appear, as was demonstrated in the present study for heart transplant recipients.

TB incidence was particularly high among lung transplant recipients. Receipt of a pulmonary graft instead of another organ increases the risk of developing TB up to 5.6-fold. In our series, a lung transplant recipient had a 73.3-fold higher risk of developing TB than did a person from the general Spanish population. This problem was already known—Bravo et al. [19] reported a frequency of 6.4% among lung transplant recipients, and in our previous study [3] prevalence was 1.15%, similar to that observed here (1.32%). Risk factors that have been previously described in the literature are previous exposure to *M. tuberculosis* (positive PPD test result and/or signs of residual TB lesions on pretransplant chest radiographs), pretransplant clinical condition (dialysis, diabetes, cirrhosis, and hepatitis C virus infection), and the intensity of immunosuppression (use of antilymphocyte antibodies, type of basal immunosuppression, and intensification of immunosuppressive treatment as a result of rejection) [1, 5, 8, 10, 22, 23]. The demonstration that receipt of a pulmonary graft constitutes a risk factor for TB would be novel.

This reality should result in practical consequences for lung transplantation. TB should be considered early in the differential diagnosis of pulmonary infiltrates. For candidates with

pulmonary infiltrates, the results of PPD testing and pretransplant chest radiography have limited value, because TB can appear through the reactivation of latent infection in the graft (especially for bipulmonary transplant recipients). It would be necessary to validate the profitability of new techniques—such as the quantification of interferon- $\gamma$  release in response to *M. tuberculosis* antigens (QuantiFERON-TB Gold test; Cellestis)—for the detection of latent infection in donors [24, 25]. It should also be emphasized that, of the 3 lung transplant recipients in the present study who developed TB, 2 had negative PPD test results before the transplant, and TB appeared in the pulmonary graft.

Here, recipient age was found to be a risk factor for TB, as has been observed in at least one other study [10]. The prevalence of latent TB infection has progressively decreased in Spain since the 1960s, likely as a result of an increase in Spain's sociohealth level [26, 27]; this may explain why the risk of TB reactivation is higher in older SOT recipients, given that it mirrors the situation in the general population.

Current recommendations of chemoprophylaxis are based on a history of contact with *M. tuberculosis* (PPD test positivity, wrongly treated TB, or coresidence with a person with active TB) and/or the presence of signs of residual injuries on the recipient's chest radiograph [28]. These indications should be kept. The variables included in the RESITRA database hindered us in assessing whether the presence of signs of residual TB lesions on pretransplant chest radiographs constitutes a risk factor. The same problem has been faced by previous studies of risk factors [10]. The result of the pretransplant PPD test was positive for 19.0% of patients in the present study, a figure similar to that reported in our previous series (20%). Only 3 (0.9%) of 338 patients with a positive PPD test result developed TB, and one of them was a bipulmonary transplant recipient with graft TB whose PPD test result had limited value. PPD test positivity and isoniazid prophylaxis were not found to be risk factors for TB in the present study, but we cannot rule out the possibility that this finding was due to a lack of statistical power. The PPD test, despite being widely recommended, was conducted for only 40.6% of patients, whereas it had been performed for 59% of patients during the period 1980–1994. The PPD test was not performed for 15 (71.4%) of the 21 patients with a diagnosis of TB in the present study. Moreover, prophylaxis was prescribed for less than half of the patients with a positive PPD test result. It is necessary to insist on the advisability of performing the PPD test and administering prophylaxis when indicated. Because we cannot identify other risk factors (e.g., type of transplant and age), classic prevention strategies maintain all of their currency.

We did not find that the chronology of TB among SOT recipients is changing. Although in the present study 95% of cases were diagnosed within the first year after transplant during

the period 2003–2006, compared with 61% during the period 1980–1994 in the preliminary study [3], patient follow-up in the present study was far greater, thus favoring the inclusion of late forms of TB. Neither did we observe a change in the form in which the infection appeared—pulmonary forms predominated in both studies. Even though we ascertained a reduction in crude mortality (19.0% vs. 31%) and related mortality (9.5% vs. 20%) between the studies, the current TB mortality figure remains very high.

The use of rifampicin in the transplant context continues to provoke controversy, because it reduces immunosuppressor levels. Rifabutin has excellent efficacy with less cytochrome P450 induction, and it is an attractive alternative in the transplant population. Of the patients in our series, 81% were treated with a rifamycin. Some series have demonstrated that these drugs may be safe with rigorous control of immunosuppressor levels [29], as has been acknowledged by European guidelines [30], even though in certain cases they have increased the frequency of rejection and mortality [31]. In the present study, we did not observe higher crude mortality among patients who received a rifamycin (17.6% vs. 25%).

In short, we found the incidence of TB to be higher among SOT recipients than among the general population, in particular among lung transplant recipients and older SOT recipients. Nevertheless, our study of risk factors for TB has important limitations. We could not assess the value of signs of residual TB lesions on pretransplant chest radiographs, and a PPD test was not performed in many cases—although positivity was not related to a higher risk of TB among those for whom a PPD test was performed. Most patients with a positive PPD test result were treated with a rifamycin, and use of this class of drugs was not associated with higher mortality.

## Acknowledgments

We thank the Andalusian Society of Infectious Diseases (Manuel Milla) for performing statistical analyses.

**Financial support.** Spanish Ministry for Health and Consumption, Carlos-III Health Institute, Spanish Network of Infection in Transplantation (grant G03/075), and Spanish Network for Research in Infectious Diseases (grant RD06/0008).

**Potential conflicts of interest.** All authors: no conflicts.

## References

1. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266–77.
2. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40:581–7.
3. 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; 63:1278–86.
4. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 398–402.
5. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Jirasiritum S, Nilthong C, Pipatpanawong K, Mavichak V. Tuberculosis in Thai renal transplant recipients: a 15-year experience. *Transplant Proc* 2008; 40:2376–9.
6. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc* 2008; 40:1382–5.
7. Chou NK, Wang JL, Chi NH, et al. Tuberculosis after heart transplantation: twenty years of experience in a single center in Taiwan. *Transplant Proc* 2008; 40:2631–3.
8. Basiri A, Moghaddam SM, Simforoosh N, et al. Preliminary report of a nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3041–4.
9. John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002; 17:274–83.
10. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001; 60: 1148–53.
11. Jie T, Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DE, Dunn DL, Humar A. Mycobacterial infections after kidney transplant. *Transplant Proc* 2005; 37:937–9.
12. Rodríguez E, Díaz O, Hernández M, Hernández G, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2007; 18:205–8.
13. Garrido-Cantarero G, Matesanz-Acedos R. Epidemiology of transplantation in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25:54–62.
14. Spanish Network of Infection in Transplantation (RESITRA). Definiciones RESITRA. In: RESITRA Network. Available at: <http://www.resitra.retics.net/web/index.asp>. Accessed 11 October 2008.
15. World Health Organization (WHO). Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: WHO, 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf). Accessed 12 October 2008.
16. World Health Organization (WHO). Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. Geneva: WHO, 2007. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_HTM\\_TB\\_2007\\_379\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007_379_eng.pdf). Accessed 12 October 2008.
17. de la Camara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000; 26:291–8.
18. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9:518–25.
19. Bravo C, Roldan J, Roman A, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79:59–64.
20. 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; 37:4050–5.
21. Torre-Cisneros J, Caston JJ, Moreno J, et al. Tuberculosis in the transplant candidate: importance of early diagnosis and treatment. *Transplantation* 2004; 77:1376–80.
22. Torres J, Aguado JM, San Juan R, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int* 2008; 21:873–8.
23. Basiri A, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, 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; 10:231–5.
24. Dheda K, Udhwadia ZF, Huggett JF, Johnson MA, Rook GA. Utility of the antigen-specific interferon-gamma assay for the management of tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:195–202.
25. Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, et al. Posttransplant *Mycobacterium tuberculosis* disease following liver transplantation and the need

- for cautious evaluation of Quantiferon TB GOLD results in the transplant setting: a case report. *Transplant Proc* **2006**;38:1083–5.
26. Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Current status of tuberculosis in Spain: a precarious health care perspective with regard to developed countries [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* **1995**;105:703–7.
27. Caminero Luna JA. The project of a national control program for tuberculosis in Spain [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* **1998**;110:25–31.
28. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Saenz JL, de la Torre-Cisneros J. Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2002**;20:448–61.
29. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* **2006**;38:1344–5.
30. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* **2002**;17(Suppl 4):39–43.
31. Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation* **2000**;69:64–9.



## IMMUNOCOMPROMISED HOSTS INVITED ARTICLE

David R. Snyderman, Section Editor

# 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

José María Aguado,<sup>1</sup> Julián Torre-Cisneros,<sup>4</sup> Jesús Fortún,<sup>2</sup> Natividad Benito,<sup>5</sup> Yolanda Meije,<sup>1</sup> Antonio Doblas,<sup>4</sup> and Patricia Muñoz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, <sup>2</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, and <sup>3</sup>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, <sup>4</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, and <sup>5</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas (Servicio de Medicina Interna), Hospital de Sant Pau, Barcelona, Spain

Tuberculosis is a particularly important condition in solid-organ transplant recipients because of the delay in treatment caused by the difficulties involved in its diagnosis and because of the pharmacological toxicity associated with this treatment. Both treatment delay and toxicity are responsible for the many clinical complications of and high mortality associated with tuberculosis in this population. The Consensus Statement from the Spanish Group for the Study of Infectious Diseases in Transplant Recipients defines the indications for treatment of latent tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients, especially in patients with a high risk of pharmacological toxicity, as is the case with liver recipients. We established a series of recommendations regarding the types of drugs and the duration of treatment of tuberculosis in solid-organ recipients, giving special attention to pharmacological interactions between rifampin and immunosuppressive drugs (cyclosporine, tacrolimus, rapamycin, and corticosteroids).

## RATIONALE FOR AND TIMING OF THE CONSENSUS DOCUMENT

Tuberculosis (TB) is one of the most important opportunistic infections affecting solid-organ transplant (SOT) recipients [1–4] because of the high associated morbidity and mortality. Complications of TB therapy include interactions with immunosuppressors, lack of clear guidelines for the treatment of latent TB infection, and high risk of toxicity, particularly among liver recipients. Therefore, a goal of the Spanish Group for Study of Infectious Diseases in Transplant Recipients, as part of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, was to unify the indications for and improve the management of TB in SOT recipients.

## DEFINITIONS AND METHODOLOGY

This article was written in accordance with the international recommendations on consensus statements (table 1) [5, 6]. The authors and coordinators agree on the content and conclusions.

## EPIDEMIOLOGY AND RISK FACTORS

The exact incidence of disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* in SOT recipients is unknown. Although the literature mentions prevalence, this cannot be converted to or compared with incidence. Table 2 shows the prevalence and incidence rates of TB in SOT recipients in the most numerous series in the literature and compares them with information available (unpublished data) to the Spanish Group for Study of Infectious Diseases in Transplant Recipients and collected by the Spanish Network for the Study of Infection in Transplant Recipients. These data reveal a considerably higher risk of TB among SOT recipients, compared with the general population.

Most cases of TB in SOT recipients are caused by reactivation of a latent infection after immunosuppressive therapy is started. However, few risk factors have been clearly defined for these patients [7, 8]. This is mainly because most series are retro-

Received 20 November 2008; accepted 22 January 2009; electronically published 25 March 2009.

Reprints or correspondence: Dr. José María Aguado, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Av. de Andalucía km 5400, 28041 Madrid, Spain (jaguadog@medynet.com).

**Clinical Infectious Diseases** 2009;48:1276–84

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.  
1058-4838/2009/4809-0021\$15.00  
DOI: 10.1086/597590

**Table 1. Classification of the recommendations in this article, based on the strength and quality of the evidence analyzed.**

Category, grade	Definition
Strength of the evidence	
A	Solid evidence for efficacy and clinical benefit
B	Solid or moderately solid evidence for efficacy, but clinical benefit is limited
C	Insufficient evidence for efficacy, or the possible benefits in terms of efficacy do not outweigh the cost or risks (toxicity and medication interactions); valid alternatives are available
D	Moderately solid evidence for a lack of efficacy or poor outcome
E	Strong evidence for a lack of efficacy or poor outcome
Quality of the evidence	
I	Evidence from at least 1 well-designed and performed trial
II	Evidence from at least 1 well-designed nonrandomized clinical study, cohort study, or case-control study, or a noncontrolled experimental study with nonconclusive results
III	Expert opinion based on clinical experience, descriptive studies, or reports from expert panels

spective or small and lack control transplant recipients without TB. Furthermore, most of the available information refers to kidney recipients and cannot necessarily be applied to recipients of other organs. Table 3 shows the risk factors for TB that have been reported in the literature [7–10]. It seems reasonable to assume that other factors associated with increased risk of TB in the general population can also be applied to transplant recipients. These include smoking, malnutrition, and HIV infection.

## EVALUATION OF CANDIDATES AND DONORS

### Evaluation of Candidates for SOT

Evaluation for TB in an SOT candidate must include recording of any history of infection or disease and, if there is a history, determination of whether treatment was administered, which drugs were used, and the duration of treatment. It is important to know whether there has been contact with patients with active TB in the family or workplace and whether the patient has undergone purified protein derivative skin testing (PPD; B-III). History should include possible institutional exposure and travel to areas where TB is highly endemic. All candidates should undergo PPD testing, even patients who have been vaccinated against bacille Calmette-Guérin infection (A-II). PPD tests should be repeated 7–10 days after the first test (booster effect). The only reason for not performing PPD testing would be if the patient had already had a positive PPD result or a history of TB [12]. Correct interpretation of the PPD test result necessarily involves knowledge of whether the transplantation candidate has received treatment against latent TB infection [11, 12]. The PPD test result should be interpreted independent of the bacille Calmette-Guérin vaccination status [13].

Active TB infection should always be ruled out by a chest

radiograph. In symptomatic patients, active TB must be ruled out, because it is a contraindication for transplantation [11]. A patient with active pulmonary TB could be considered to be a candidate for nonpulmonary SOT if the patient is receiving anti-TB treatment and if results of stains for the detection of acid-fast bacilli in sputum are negative shortly before transplantation.

### *Treatment of candidates with a positive PPD test result.*

It is extremely important to rule out active TB in patients who have a positive PPD test result (A-II). If clinical or radiological data suggest TB, sputum smears and culture must be performed or, if this is not possible, bronchoscopy and culture of the bronchoalveolar aspirate and/or lavage fluid specimen should be performed. Additional clinically guided examinations may be necessary, such as abdominal ultrasound (to detect enlarged abdominal lymph nodes) or biopsy and lymph node culture. For an asymptomatic patient whose chest radiograph reveals residual lesions, sputum samples should be cultured, and in specific cases, bronchoscopy and culture of aspirate or lavage fluid specimens should be performed.

When active TB has been ruled out, treatment of latent TB infection should be considered. The transplantation candidate could initiate treatment of latent TB infection, be registered on the waiting list, and, if possible, continue treatment after the transplantation.

### *Treatment of candidates with a negative PPD test result.*

If the initial PPD test result is negative, PPD testing should be repeated 7–10 days after the initial test (booster effect). According to the recommendations of the American Thoracic Society, an induration of  $\geq 5$  mm indicates a positive test result (B-III) [14]. Patients waiting for an SOT often experience cutaneous anergy because of their underlying disease. Cellular

**Table 2. Frequency of tuberculosis among solid-organ transplant recipients.**

Variable	Solid-organ transplantation type					
	Overall	Pulmonary	Cardiac	Renal	Hepatic	Renal-pancreatic
Prevalence, %						
Literature <sup>a</sup>	1.2–6.4 <sup>b</sup>	2–6.5	1–1.5	0.5–15	0.7–2.3	...
GESITRA	0.45	1.15	0.26	0.35	0.47	0.85
Incidence, cases per 10 <sup>5</sup> inhabitants per year (95% CI 95): GESITRA	512 (317–783)	2072 (565–5306)	255 (6.5–1421)	358 (144–728)	541 (269–1065)	1204 (30.5–6710)

**NOTE.** Data from the Network for the Study of Infection in Transplant recipients (GESITRA) are from 2008.

<sup>a</sup> Data are from [1–4].

<sup>b</sup> Data shown are for developed countries; the prevalence in countries where tuberculosis is highly endemic was 15%.

immune testing (multitest or specific testing for selected antigens, such as *Candida albicans* or tetanus toxoid) could be performed at the time of the second PPD skin test to determine the presence of anergy. Unfortunately, there is not enough data on the use of these tests in SOT recipients.

**Treatment of candidates with cutaneous anergy.** The real risk of TB among patients with cutaneous anergy is unknown. It is probable that not all anergic patients require treatment, particularly if they have a low risk of acquiring primary infection. If there is a high risk for primary infection, these patients should be treated as if they had a positive PPD test result until more data are available [11].

New techniques, such as measurement of the release of IFN- $\gamma$  in response to *M. tuberculosis* antigens (QuantiFERON TB Gold Test), are being developed and validated, and these could help improve the diagnosis of latent TB infection in transplantation candidates. Figures 1, 2, and 3 provide our approach to the diagnostic management of TB in candidates for SOT [15].

### Evaluation of Solid Organ Donors

TB has been transmitted through kidney, lung, and liver grafts [14]. Latent infection with *M. tuberculosis* in the donor could be reactivated in the transplant recipient. Therefore, all living donors should undergo PPD skin testing. If the result is positive, active TB should be ruled out (A-II) [12]. The situation is more complex in cadaveric donors, because there is often not enough information to rule out the existence of latent TB infection or active TB. Therefore, in principle, not only active TB, but also a well-founded suspicion of it should contraindicate SOT (A-II). Biopsy samples must be obtained, and cultures must be performed at the time of transplantation to rule out active TB in the donor.

Residual pulmonary lesions in the donor contraindicate lung transplantation; however, this is not true for other organs. For lung transplantation, a histopathological and microbiological study of the donor lung should be performed to rule out active infection. Techniques that amplify the nucleic acids of *M. tuberculosis* in respiratory samples are highly sensitive and specific

and could prove to be useful in the evaluation of donors [16]. Disseminated TB is an absolute contraindication for the use of any organ for transplantation [17].

### Emergency Transplantation

When the transplantation is urgent, respiratory and urine samples must be obtained for culture for *M. tuberculosis*. Similarly, samples should be obtained from both the donor and the recipient during surgery of any enlarged lymph nodes from the surgical bed. A positive culture result would indicate the need to start specific treatment (figure 3) [15].

### Lung Transplantation

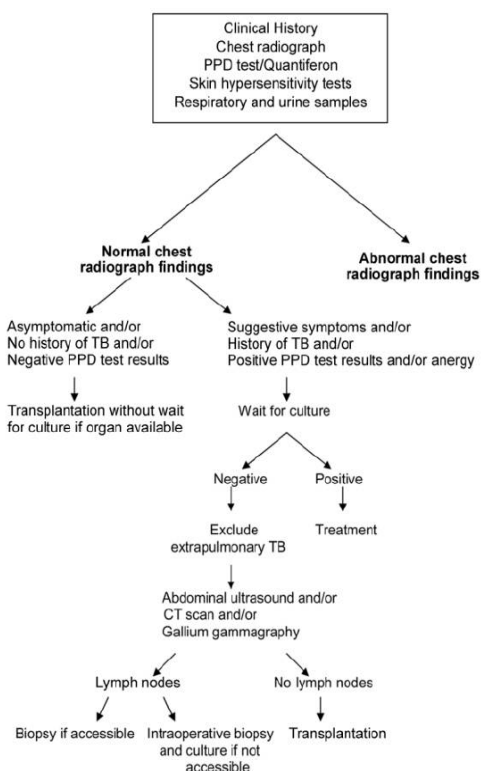
Although there may be extrapulmonary or pulmonary (single-lung transplantation) reactivation in the recipient, the main

**Table 3. Risk factors for tuberculosis (TB) after transplantation.**

Risk factor
Immunosuppressive therapy <sup>a</sup>
OKT3 or anti-T lymphocyte antibodies (III)
Intensification of immunosuppression associated with graft rejection (II)
Cyclosporine A vs. azathioprine plus prednisone (II)
Mycophenolate mofetil and tacrolimus vs. azathioprine, cyclosporine, and prednisone (III)
History of exposure to <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Positive PPD test result (III)
Radiological evidence of previous untreated TB (III)
Clinical condition
Chronic renal insufficiency or hemodialysis (kidney transplantation; II)
Diabetes mellitus (II)
Hepatitis C virus infection (kidney transplantation; III)
Chronic liver disease (III)
Other coexisting infections: profound mycoses, cytomegalovirus, or <i>Pneumocystis jirovecii</i> or <i>Nocardia pneumonia</i> (III)

**NOTE.** Roman numerals indicate the degree of evidence (table 1). PPD, purified protein derivative.

<sup>a</sup> No information was available on recently introduced immunosuppressors, such as sirolimus, everolimus, or monoclonal antibodies (daclizumab and basiliximab).



**Figure 1.** Flow diagram of the approach to the diagnosis of tuberculosis (TB) in patients undergoing nonurgent transplantation and in patients with normal chest radiograph findings. PPD, purified protein derivative.

risk for lung recipients is pulmonary reactivation from the graft (especially in double-lung transplantations). As mentioned above, residual pulmonary lesions contraindicate lung transplantation, although they do not contraindicate transplantation of other organs. For lung transplantation, a histopathological and microbiological study of the lung should be performed to rule out active infection.

#### Treatment of Latent TB Infection in SOT Recipients or Candidates

**Indications for treatment of latent TB infection.** In SOT recipients, TB usually develops from a site of latent infection in the recipient. Ideally, treatment of latent TB infection should start before transplantation. If treatment cannot be completed before the procedure, it should be completed after the procedure. Treatment of latent TB infection should be provided for all patients on the waiting list for a transplantation or for recipients who have  $\geq 1$  of the following conditions: (1) a PPD skin test (initial or after a booster effect) with an induration  $\geq 5$  mm, (2) a history of untreated TB, or (3) a history of contact with a patient with active TB. Patients with chest radiograph findings compatible with untreated TB (apical fi-

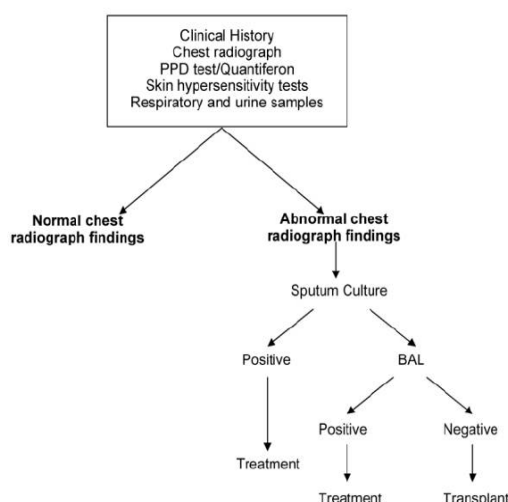
bronodular lesions, calcified solitary nodule, calcified lymph nodes, or pleural thickening) should also receive therapy for latent TB infection (A-II) [18]. The value of such radiological data as an indication of a history of TB is greater in areas such as Europe, where there are no regional mycoses (e.g., histoplasmosis, coccidioidomycosis, or blastomycosis) that could cause similar lesions.

Transmission of active TB from a donor is less common, although it has been reported [19]. In general, except in the case of living donors [20, 21], clinical data indicating whether the donor had TB may not be available. Therefore, as stated above, biopsies and cultures must be performed at the time of transplantation to rule out active TB in the donor. Treatment of latent TB infection must be administered to recipients of an organ whose donor has a history of or data that suggest untreated TB [3].

Before initiation of treatment of latent TB infection, patients should undergo a thorough evaluation to rule out active TB (culture and PCR for mycobacteria in blood, sputum, and urine samples) [3,10, 20]. For patients with radiological alterations who are unable to expectorate, sputum should be induced with hypertonic saline, or fiberoptic bronchoscopy should be performed. Patients whose previous case of TB was properly treated do not require treatment for latent TB infection [22].

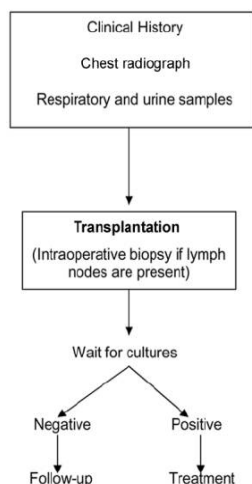
#### Recommendations for the treatment of latent TB infection.

The drug of choice for treatment of latent TB infection is isoniazid (300 mg/day), supplemented with vitamin B<sub>6</sub> for 9 months [3, 10, 23–26]. Prophylaxis with isoniazid was proven



**Figure 2.** Flow diagram of the approach to the diagnosis of tuberculosis in patients undergoing nonurgent transplantation and in patients with abnormal chest radiograph findings. BAL, bronchoalveolar lavage; PPD, purified protein derivative.





**Figure 3.** Flow diagram of the approach to the diagnosis of tuberculosis in patients undergoing urgent transplantation.

to prevent TB in randomized studies involving kidney recipients (A-I) [23, 27, 28].

The ideal approach is to treat latent TB infection before transplantation, except possibly in the case of liver transplantation. The duration and dose of isoniazid therapy are the same, irrespective of whether it is administered before or after transplantation. Patients who have completed therapy before transplantation do not need to repeat it after the procedure.

The possibility of isoniazid-induced hepatotoxicity is possible in these patients. Tolerance to isoniazid is generally good [29, 30], and the interaction with calcineurin inhibitors is very limited [31, 32]. All patients should have baseline hepatic measurements of serum aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and bilirubin levels. They should receive follow-up evaluations at least monthly. Patients should be educated about the adverse effects associated with treatment of latent TB infection and should be advised to stop treatment and promptly seek medical evaluation when adverse effects occur [13]. Treatment of latent TB infection must be suspended if aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase values increase 3-fold in patients with symptoms or 5-fold in patients with no accompanying symptoms [34].

Alternatives to isoniazid include rifampicin (with or without isoniazid) for 4 months (B-II) [31] or rifampicin and pyrazinamide for 2 months (C-III) [33]. However, this last combination has been associated with severe liver toxicity and is generally not recommended (except when prophylaxis must be completed over a short period) and must always be administered under expert supervision [34]. This regimen is not recommended for patients with previous liver disease, consumers of alcohol, or patients who have developed isoniazid-induced hepatotoxicity [18]. The regimens that include rifampicin are

only recommended for pretransplantation treatment of latent TB infection because of the medication interactions that affect this drug.

For severe toxicity, a liver biopsy is only recommended when there is a doubtful diagnosis or when laboratory values do not return to normal after treatment is suspended. When suspension of treatment of latent TB infection is necessary because of toxicity, the patient should be closely monitored, and treatment of latent TB infection should be completed with drugs other than isoniazid, although only in patients at high risk of TB, such as those who recently had a positive PPD result after having had a negative result. For patients at high risk of TB, we recommend treatment with levofloxacin and ethambutol for at least 6 months (B-III).

When active TB cannot be ruled out in a transplant recipient, we recommend initiation of treatment with 3 drugs (isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide). Treatment can be completed with only isoniazid if, after 8 weeks of incubation of samples, cultures are negative for *M. tuberculosis* and the chest radiograph findings remain normal.

**Exclusions from treatment of latent TB infection and precautions.** Liver transplant recipients present special problems when they receive treatment for latent TB infection because of the high risk of hepatotoxicity. Some authors consider that this risk outweighs any potential benefits, because the frequency of reactivation is not excessively high [10]. However, other authors have not observed increased toxicity associated with isoniazid in liver transplant recipients [35].

We recommend delaying the administration of treatment for latent TB disease in liver recipients until after the transplantation, when liver function is stable, because administration of therapy when the patient is still on the waiting list (which is recommended for recipients of other organs) can cause liver dysfunction and lead to the need for an emergency transplantation (B-III). The convenience of treating latent TB infection in liver recipients is clearer when there are risk factors, such as a recent change in PPD results from negative to positive, a history of incorrectly treated TB, direct contact with an untreated person with TB, residual TB lesions on the chest radiograph, and added immunosuppression factors (e.g., treatment of graft rejection episodes in patients with a positive PPD result who have not received treatment for latent TB infection).

**Isolation measures for the prevention of nosocomial TB.** There have been reports of isolated cases and outbreaks of nosocomial TB after diagnostic or therapeutic maneuvers among patients with smear-positive pulmonary TB. The maneuvers that are most likely to lead to nosocomial TB transmission include orotracheal intubation, fiberoptic bronchoscopy, and induction of sputum.

Patients with pulmonary TB and especially those with laryngeal TB should be isolated, because these are the most trans-

**Table 4. Tuberculosis (TB) treatment options, recommended doses, alternative dosing regimens, and drug interactions and contraindications.**

Situation	Initial treatment	Maintenance treatment
Patients with localized, nonsevere forms of TB, without suspicion or evidence of resistance to isoniazid	Avoid the use of rifamycins; if rifamycins are used, the levels of immunosuppressors should be closely monitored, and the dose of cyclosporine or tacrolimus should be increased (A-II); if treatment is started early, it is not necessary to reduce the level of immunosuppression (C-III)	Isoniazid and ethambutol (or pyrazinamide) are recommended for 12–18 months (C-III); the incorporation of a third drug, such as pyrazinamide or levofloxacin, <sup>a</sup> could reduce this period to 12 months (C-III)
Severe forms or disseminated forms of TB or suspicion or evidence of resistance to isoniazid <sup>b</sup>	Consider adding rifampicin or rifabutin to the regimen (B-III) <sup>c</sup>	Complete treatment with isoniazid and rifampicin or rifabutin for at least 9 months
Multidrug-resistant TB or when there is some limitation for the use of the aforementioned drugs	If isoniazid and rifamycins cannot be used, induction treatment should include 4–6 drugs, including injectable antimicrobials (e.g., streptomycin, <sup>d</sup> amikacin, kanamycin, or capreomycin), linezolid, or other second-line drugs (C-III) <sup>e</sup>	The absence of isoniazid and rifampicin in the initial treatment makes it difficult to calculate the duration of treatment and the types of drugs to be used; therapy should be individualized

<sup>a</sup> Prolonged use of fluoroquinolones can be associated with arthralgias, and the combination of pyrazinamide and levofloxacin is poorly tolerated by the digestive system.

<sup>b</sup> If isoniazid cannot be used, induction and maintenance treatment that includes 4 drugs for at least 18 months is recommended (C-III).

<sup>c</sup> Use of rifampicin or rifabutin would require an increased dose of cyclosporine or tacrolimus and closer monitoring of the levels of these drugs (A-II). Resistance to rifampin is almost systematically associated with cross-resistance to rifabutin and rifapentine; therefore, these drugs are not suitable alternatives (D-II).

<sup>d</sup> In cases of resistance to streptomycin, there is no cross-resistance with other injectable drugs (e.g., amikacin, kanamycin, and capreomycin); however, cross-resistance between amikacin and kanamycin is universal. The combination of injectable drugs is not recommended because of their intolerance and the association of adverse effects (D-II).

<sup>e</sup> There is no experience with the use of intermittent regimens, which, in any case, are not recommended for the management of multidrug-resistant TB, with the of injectable drugs after a period of at least 2–3 months of daily therapy (D-II).

missible forms of TB. International recommendations state that (1) isolation should be maintained until it has been shown that the patient does not have TB (if the isolation occurs because of suspected disease); (2) isolation should be suspended for patients with TB who receive treatment, are improving clinically, and have 3 consecutive negative sputum smear results; and (3) the patient can be discharged from the hospital if it can be guaranteed that he or she will not be in contact with patients who are particularly susceptible to infection, such as small children and immunodepressed patients.

Patients with smear-positive TB should be placed in individual rooms with negative pressure (compared with the corridor). The windows and doors should remain closed, except when persons are entering or leaving the room [36].

### TREATMENT OF TB IN SOT RECIPIENTS

The recommendations for treatment of TB in transplant recipients are similar to those for treatment of the general population [18], with the exception of the 2 following differences: (1) the treatment regimen, because of the interaction between rifamycins (rifampicin, rifabutin, or rifapentine) and immunosuppressors of the calcineurin inhibitor family (cyclosporine and tacrolimus), rapamycin, and corticosteroids; and (2) the duration of treatment. The decision to use a determinate num-

ber of drugs for treatment of SOT recipients is driven by the rate of drug resistance in each country and is based on the epidemiology in individual cases. Mycobacterial susceptibility testing is currently critical for the determination of treatment of TB in SOT recipients, especially because of the eventuality of multidrug-resistant and extensively drug-resistant TB. Our recommendations with regard to the type of regimen and duration of treatment are based fundamentally on the opinion of the panel of experts (table 4).

**Use of rifamycins in transplant recipients.** Although rifampicin has been widely administered to SOT recipients (mainly kidney recipients), the need for the drug in all cases is controversial [37, 38]. European kidney transplantation guidelines recommend 2 months of isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide therapy (with the addition of ethambutol when there is >4% isoniazid resistance), followed by isoniazid and rifampicin for an additional 4 months (B-III) [25].

Rifampicin reduces the seric levels of tacrolimus, cyclosporine, rapamycin (sirolimus), everolimus, and corticosteroids (although there is less information about corticosteroids). The reductions in these levels have been associated with a high risk of graft rejection [39, 40]; therefore, the dose of calcineurin inhibitors should be increased 3–5-fold, and levels should be closely monitored [1, 2]. Even with suitable monitoring, com-

bining rifampicin and cyclosporine increases the frequency of graft rejection, graft loss, and overall TB-related mortality [1–3].

Rifabutin could be an alternative, because it is a weaker inducer of cytochrome P450, compared with rifampicin. There have been favorable experiences with rifabutin in kidney recipients [41–43], but data are limited. It is worth remembering that, as occurs in HIV-infected patients, SOT recipients with TB can develop an immune reconstitution syndrome related to changes in immunosuppressive treatment and to interactions with immunosuppressors and the medication used to treat TB, especially the rifamycins.

**Use of other anti-TB drugs in transplant recipients.** Isoniazid and pyrazinamide have been widely used in transplant recipients with TB. Because of the risk of hepatotoxicity, close monitoring of liver enzyme values is necessary, especially in patients undergoing liver transplantation.

The administration of streptomycin and aminoglycosides to transplant recipients should be considered carefully because of the risk of boosting the nephrotoxicity of these drugs with calcineurin inhibitors. Fluoroquinolones are an alternative for these patients because of the disadvantages associated with rifamycins and aminoglycosides, and they can sometimes be used as first-line agents [44]. Nevertheless, indiscriminate use of fluoroquinolones in the general population has been associated with an increase in resistance of *M. tuberculosis* to these drugs in recent years [45]. Combined and prolonged use of levofloxacin and pyrazinamide has been associated with poor tolerance in SOT recipients, mainly in the digestive system [46].

In special cases of drug resistance or drug-related toxicity, linezolid has proven to be effective for patients with TB [47]. However, prolonged use of this drug is associated with frequent development of thrombopenia and anemia and, in some cases, polyneuropathy, especially in patients with other associated conditions, such as diabetes or kidney disease. Therefore, use of linezolid in transplant recipients is limited.

**Tolerance of anti-TB treatment by the transplant recipient.** For liver recipients, the development of liver toxicity is of particular concern during the treatment of TB [1]. In recipients of other organs, isoniazid is generally well tolerated, although the risk of hepatotoxicity has also been reported in kidney recipients [3, 48].

As mentioned above, rifampicin must be used with extreme caution when treating TB in transplant recipients. When combined with isoniazid, rifampicin has led to a considerable increase in the frequency of hepatotoxicity, especially in liver recipients [48]. Initial treatment with isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide in liver recipients with TB has been associated with histologically confirmed hepatotoxicity in 88% of cases [49]. A particularly high risk of hepatotoxicity has also been

reported with the combination of rifampicin and pyrazinamide for the treatment of latent TB infection [50].

**Special considerations for HIV-infected transplant recipients.** More than 200 liver transplantations have been performed in HIV-infected patients, and the risk of TB does not seem to be significantly greater after transplantation than it is before transplantation [51, 52]. The main problems that can occur after transplantation are drug interactions and recurrence of hepatitis C virus infection, which may increase the risk of TB [8] and favor toxicity.

Although reported experience is scant, the standard regimen used for treatment of TB in HIV-infected transplant recipients seems to be as effective as the regimen used for treatment of TB in other HIV-infected patients [51]. Rifamycins may lead to greater hepatotoxicity in HIV-infected patients (compared with HIV-uninfected patients) and jeopardize antiretroviral therapy because of their interaction with protease inhibitors and nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitors. All 3 groups of drugs can inhibit or induce the isoenzyme family of cytochrome P450, thus leading to interactions that are difficult to manage. We recommend the combination of isoniazid, pyrazinamide, and ethambutol, in addition to a quinolone. The use of aminoglycosides is limited by the risk of nephrotoxicity induced by calcineurin inhibitors.

**Duration of anti-TB treatment in transplant recipients.** The duration of treatment and type of drugs used after the first 2 months of treatment are very controversial issues, especially if rifampicin therapy was not used during the first 2 months or was suspended because of intolerance. Experience in the general population with anti-TB regimens that do not include rifampicin should be considered. Most patients who receive suitably managed rifamycin therapy and who experience relapse are usually infected with a rifamycin-susceptible strain. However, in rifamycin-sparing regimens, especially if these are not supervised, drug resistance occurs more frequently [18].

In the general population, isoniazid, pyrazinamide, and streptomycin have proven to be effective when the regimen is administered for 9 months [18], although it is difficult to maintain injected therapy for long periods because of the risk of ototoxicity and renal toxicity. Furthermore, the use of injectable drugs in transplant recipients should be avoided because of the risk of nephrotoxicity. There are no studies on the use of ethambutol instead of streptomycin in these circumstances. Nevertheless, in the general population, and therefore in transplant recipients, oral regimens should be maintained for 12–18 months (C-III), and the benefit of treatment with injectable agents should be evaluated during the first 2–3 months in extensive or cavitary forms.

One Spanish study [1] observed that administration of treatment for <9 months was associated with greater mortality. Another study [53] observed that the only factor that was signif-

icantly associated with greater recurrence of TB was duration of treatment: no recurrence was observed in patients who received >12 months of treatment, irrespective of whether the treatment regimen included rifampicin [53].

### Acknowledgments

**Financial support.** Network for the Study of Infection in Transplant Recipients (G03/075 to A.D. and Y.M.) and the Spanish Network for Research in Infectious Disease (RD06/0008 to A.D. and Y.M.)

**Potential conflicts of interest.** All authors: no conflicts.

### References

1. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* **1997**; *63*:1278–86.
2. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* **2005**; *40*:581–7.
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. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* **2004**; *4*(Suppl 10):37–41.
5. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis* **2001**; *32*:851–4.
6. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **1994**; *18*:421.
7. Basiri A, Hosseini Moghaddam SMM, Simforoosh N, et al. Preliminary report of nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* **2005**; *37*:3041–4.
8. Torres J, Aguado JM, San Juan R, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int* **2008**; *21*:873–8.
9. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* **2001**; *60*:1148–53.
10. Benito N, Sued O, Moreno A, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* **2002**; *74*:1381–6.
11. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, et al. Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates [in Spanish]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2002**; *20*:448–61.
12. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* **2004**; *4*(Suppl 10):164–6.
13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Statement of the ATS and the CDC. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**; *161*:S221–47.
14. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto SA, et al. Hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation* **1997**; *63*:905–7.
15. Torre-Cisneros J, Castón JJ, Moreno J, et al. Tuberculosis in the transplant candidate: importance of the early diagnosis and treatment. *Transplantation* **2004**; *77*:1376–80.
16. Blanes M, Pumarola T. Evaluación de la infección en el donante y receptor de órgano sólido. In: Aguado JM, ed. *Infecciones en pacientes trasplantados*. 2nd ed. Madrid: Elsevier, **2004**:191–211.
17. Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. Documento de consenso ONT-GESITRA. 2nd ed. November **2004**. Available at: [http://www.seimc.org/grupos/gesitra/fuentes/gesitra\\_dyc103.pdf](http://www.seimc.org/grupos/gesitra/fuentes/gesitra_dyc103.pdf). Accessed 19 March 2009.
18. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; *167*:603–62.
19. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, et al. Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* **2001**; *43*:251–4.
20. Hernandez-Hernandez E, Alberu J, Gonzalez-Michaca L, Bobadilla-del Valle M, Correa-Rotter R, Sifuentes-Osornio J. Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country. *Transplantation* **2006**; *81*:290–2.
21. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* **1995**; *21*:398–402.
22. Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonen J. Tuberculosis and renal allograft transplantation. *Transplant Proc* **1987**; *19*:4096–7.
23. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* **1994**; *57*:1683–4.
24. Varela A, Alvarez Kindelan A, Roman A, Ussetti P, Zurbano F. Traslante pulmonar. Grupo de Trabajo de la SEPAR (Guías de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio). *Arch Bronconeumol* **2001**; *37*:307–15.
25. EBPG Expert Group in Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* **2002**; *17*(Suppl 4):39–43.
26. Roman A, Bravo C, Levy G, et al. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* **2000**; *19*:903–6.
27. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis* **2005**; *7*:99–108.
28. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, Bhowmik D, Tiwari SC. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol* **2004**; *36*:425–31.
29. Lui SL, Li FK, Choy BY, Chan TM, Lo WK, Lai KN. Long-term outcome of isoniazid prophylaxis against tuberculosis in Chinese renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* **2004**; *6*:55–6.
30. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant* **1997**; *11*:34–7.
31. Sud K, Muthukumar T, Singh B, et al. Isoniazid does not affect bioavailability of cyclosporine in renal transplant recipients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* **2000**; *22*:647–9.
32. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* **2000**; *49*:1–51.
33. Horsburgh CR Jr, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis* **2000**; *31*:633–9.
34. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; *167*:1472–7.
35. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation* **2002**; *74*:892–5.
36. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM. Controlling tuberculosis in the United States: recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep* **2005**; *54*:1–81.
37. Sayiner A, Ece T, Duman S, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* **1999**; *68*:1268–71.
38. al-Sulaiman MH, Dhar JM, al-Khader AA. Successful use of rifampicin in the treatment of tuberculosis in renal transplant patients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* **1990**; *50*:597–8.
39. Dromer C, Nshaf SA, Velly JF, Martigne C, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant* **1993**; *12*:924–7.
40. Offermann G, Keller F, Molzahn M. Low cyclosporin A blood levels

- and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol* **1985**; 5:385–7.
41. Lopez-Montes A, Gallego E, Lopez E, et al. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis* **2004**;44: e59–63.
  42. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CS. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* **2003**; 22:1168–73.
  43. Vandeveld C, Chang A, Andrews D, Riggs W, Jewesson P. Rifampin and ansamycin interactions with cyclosporine after renal transplantation. *Pharmacotherapy* **1991**; 11:88–9.
  44. O'Brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis—at long last! *Am J Respir Crit Care Med* **2003**; 168: 1266–8.
  45. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* **2003**; 3:432–42.
  46. Lou HX, Shullo MA, McKaveney TP. Limited tolerability of levofloxacin and pyrazinamide for multidrug-resistant tuberculosis prophylaxis in a solid organ transplant population. *Pharmacotherapy* **2002**; 22: 701–4.
  47. Fortun J, Martin-Davila P, Navas E, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* **2005**; 56: 180–5.
  48. Schluger LK, Sheiner PA, Jonas M, et al. Isoniazid hepatotoxicity after orthotopic liver transplantation. *Mt Sinai J Med* **1996**; 63:364–9.
  49. Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents: cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation* **2000**; 69:64–9.
  50. Kunitomo D, Warman A, Beckon A, Doering D, Melenka L. Severe hepatotoxicity associated with rifampin-pyrazinamide preventative therapy requiring transplantation in an individual at low risk for hepatotoxicity. *Clin Infect Dis* **2003**; 36:e158–61.
  51. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin* **2005**; 23:353–62.
  52. Miró JM, Agüero F, Laguna M, et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther* **2007**; 12:24–35.
  53. Park YS, Choi JY, Cho CH, et al. Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. *Yonsei Med J* **2004**; 45:865–72.





# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

## Documento de consenso para el tratamiento de la tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano sólido<sup>☆</sup>

José María Aguado<sup>a,\*</sup>, Julián Torre-Cisneros<sup>b</sup>, Jesús Fortún<sup>c</sup>, Natividad Benito<sup>d</sup>, Yolanda Meije<sup>a</sup>, Antonio Doblás<sup>b</sup> y Patricia Muñoz<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

<sup>c</sup> Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

<sup>d</sup> Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Sant Pau, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 29 de septiembre de 2008

Aceptado el 10 de octubre de 2008

On-line el 23 de mayo de 2009

#### Palabras clave:

Tuberculosis

Trasplante de órgano sólido

*Mycobacterium tuberculosis*

### RESUMEN

La relevancia de la tuberculosis en los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido viene dada por las dificultades en su diagnóstico que condicionan un retraso en el inicio del tratamiento médico, así como por la toxicidad farmacológica asociada. Todo esto conduce a un gran número de complicaciones clínicas y a una elevada mortalidad en estos pacientes.

En este documento de consenso del Grupo de Estudio de las Infecciones en el Paciente Trasplantado se definen las indicaciones para la profilaxis de la infección tuberculosa latente en estos pacientes, especialmente en las situaciones de elevado riesgo de toxicidad farmacológica, como es el caso del trasplante de hígado.

Se recoge también una serie de recomendaciones con respecto a la elección de los fármacos y la duración del tratamiento de la enfermedad tuberculosa en el paciente trasplantado, con mención especial a la vigilancia del desarrollo de interacciones farmacológicas entre rifampicina y los fármacos inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, rapamicina y esteroides).

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Consensus document for the management of tuberculosis in solid organ transplant recipients

#### ABSTRACT

The relevance of tuberculosis in solid organ transplant recipients stems from the difficulties in the diagnosis, which delay the start of treatment, and the associated toxicity of pharmacological therapy. These facts are responsible for the large number of clinical complications and the high mortality in this population.

This Consensus Document from GESITRA (Spanish Transplantation Infection Study Group) defines the indications for prophylaxis of latent tuberculosis infection in patients undergoing solid organ transplantation, in particular those with a high risk of pharmacological toxicity, as is the case of liver transplant recipients.

This Consensus Document also establishes recommendations for the choice of drugs to use and duration of treatment for tuberculosis in solid organ transplant recipients, with special mention of vigilance for the development of pharmacological interactions between rifampin and immunosuppressive drugs (cyclosporine, tacrolimus, rapamycin, and steroids).

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

#### Keywords:

Tuberculosis

Solid organ transplantation

*Mycobacterium tuberculosis*

### Justificación y oportunidad del documento de consenso

La tuberculosis (TB) es una de las infecciones oportunistas más importantes en los pacientes receptores de un trasplante de órgano sólido (TOS)<sup>1-4</sup>. Su importancia viene determinada fundamentalmente por su alta morbilidad. Además, todavía hay graves dificultades en el tratamiento de la TB en estos pacientes, como las dificultades que se deben a las interacciones

<sup>☆</sup> La versión en inglés de este artículo se ha publicado en: Clin Infect Dis. 2009;48:1276-84.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaguadog@medynet.com (J.M. Aguado).

**Tabla 1**  
Frecuencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido

Medidas de frecuencia	Trasplante de órgano sólido					
	Global	Pulmonar	Cardíaco	Renal	Hepático	Pancreático
<b>Prevalencia</b>						
Literatura médica <sup>a</sup>	Del 1,2 al 6,4 <sup>b</sup> o 15 <sup>c</sup>	2-6,5	1-1,5	0,5-15	0,7-2,3	-
RESITRA, %	0,45	1,15	0,26	0,35	0,47	0,85
<b>Tasa de incidencia (casos × 10<sup>5</sup> hab/año)</b>						
Literatura médica	-	-	-	-	-	-
RESITRA	286,8	730,28	166,55	221,80	308,09	540,94

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

<sup>a</sup> Datos recogidos de las citas bibliográficas 1 a 4.

<sup>b</sup> En países desarrollados.

<sup>c</sup> En áreas de alta endemicidad de tuberculosis.

existentes entre fármacos antituberculosos e inmunosupresores, la ausencia de indicaciones claras sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL) o el elevado riesgo de toxicidad de los fármacos antituberculosos, particularmente en los trasplantados hepáticos.

Por este motivo, el Grupo de Estudio de las Infecciones en el Paciente Trasplantado (GESITRA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) ha decidido elaborar este documento con la idea de homogeneizar el tratamiento de la TB en el paciente con TOS.

### Definiciones y metodología utilizada

El documento se ha elaborado de acuerdo con las normativas de elaboración de los documentos de consenso SEIMC (disponible en: <http://www.seimc.org>) y las recomendaciones internacionales en la elaboración de documentos de consenso<sup>5</sup>. Todos los expertos son socios de la SEIMC y sus recomendaciones se valoraron según el grado de las pruebas científicas, de acuerdo con la clasificación de los CDC (Centers for Diseases Control and Prevention 'Centro para el Control y prevención de enfermedades') americanos que se exponen en el anexo 1<sup>6</sup>. Los autores y los coordinadores han consensado el contenido y las conclusiones de este documento.

### Epidemiología y factores de riesgo

No se conoce exactamente cuál es la incidencia de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* en los receptores de TOS. Aunque a menudo la literatura médica se refiere a la prevalencia, ésta no puede convertirse ni compararse con la tasa de incidencia. En la tabla 1 se recoge la prevalencia y la tasa de incidencia de la TB en el TOS descrita en las series más numerosas de la literatura médica y se la compara con la información disponible (datos no publicados) de GESITRA, que se recogió a través de la Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante (RESITRA). Estos datos muestran el considerable mayor riesgo de TB que presentan los receptores de TOS con respecto a la población general.

La mayoría de los casos de TB en receptores de TOS se deben a la reactivación de una infección latente tras el inicio del tratamiento inmunosupresor. Sin embargo, pocos factores de riesgo de desarrollo de enfermedad tuberculosa se han definido con claridad en estos pacientes<sup>7,8</sup>. La principal limitación viene dada por las características de los estudios: la mayoría son retrospectivos y describen series pequeñas de casos y, además, carecen de grupos control que incluyan a los pacientes trasplan-

**Tabla 2**  
Factores de riesgo de tuberculosis postrasplante

<b>Tratamiento inmunosupresor*</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• OKT3 o anticuerpos antilinfocitos T (pruebas de grado III)</li> <li>• Intensificación de la inmunosupresión relacionada con el rechazo del injerto (pruebas de grado II)</li> <li>• Ciclosporina A frente a azatioprina con prednisona (pruebas de grado II)</li> <li>• Mofetil micofenolato y tacrolimus frente a azatioprina con ciclosporina y prednisona (pruebas de grado III)</li> </ul>
<b>Historia de exposición previa a <i>Mycobacterium tuberculosis</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• PPD positivo (pruebas de grado III)</li> <li>• Pruebas radiológicas de una TB antigua no tratada (pruebas de grado III)</li> </ul>
<b>Condiciones clínicas</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuficiencia renal crónica con hemodiálisis (en trasplantes renales) (pruebas de grado II)</li> <li>• Diabetes mellitus (pruebas de grado II)</li> <li>• Virus de la hepatitis C (en trasplantes renales) (pruebas de grado III)</li> <li>• Hepatopatía crónica (pruebas de grado III)</li> <li>• Otras infecciones coexistentes: micosis profundas, citomegalovirus, neumonía por <i>Pneumocystis jirovecii</i> o <i>Nocardia</i> (pruebas de grado III)</li> </ul>

OKT3: muromonab, anticuerpo monoclonal anti-CD3; PPD: *purified protein derivative* 'derivado proteico purificado'; TB: tuberculosis.

\* No hay información sobre inmunosupresores introducidos más recientemente como sirolimus, everolimus, o anticuerpos monoclonales como daclizumab o basiliximab.

tados que no han desarrollado TB, lo que hace difícil obtener información fiable sobre los factores de riesgo de TB en esta población. Por tanto, la información referente a los factores de riesgo tiene en general un bajo grado de pruebas. Por otra parte, la mayoría de la información disponible se refiere al trasplante renal y esta información no es necesariamente aplicable a los receptores de otros trasplantes. En la tabla 2 se exponen los diferentes factores de riesgo de TB postrasplante que se han descrito en la literatura médica<sup>7-10</sup>. Cabe asumir que otros factores que en la población general se asocian a un aumento del riesgo de TB son también aplicables a los receptores de trasplante. Entre estos factores se encuentra el tabaco, la desnutrición o la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

### Evaluación de candidatos y donantes

#### Evaluación del candidato a trasplante de órgano sólido

En la evaluación del candidato a TOS, en lo que se refiere a la TB, se debe investigar si hay antecedentes de infección o



enfermedad, y en ese caso si recibió tratamiento, con qué fármaco y durante cuánto tiempo.

Es importante conocer si hubo contacto con casos de TB activa en el ámbito familiar o en el lugar de trabajo y si se le ha realizado al paciente una prueba cutánea con PPD (*purified protein derivative* 'derivado proteico purificado') (B-III). Se debe hacer mención en la anamnesis sobre las posibles exposiciones institucionales y viajes a áreas con alta endemicidad de TB. Para interpretar correctamente la prueba cutánea con PPD es fundamental saber si el candidato a trasplante ha recibido profilaxis para ITL y si se ha vacunado con bacilo de Calmette y Guérin (BCG)<sup>11,12</sup>.

Siempre debe descartarse enfermedad tuberculosa activa mediante radiografía de tórax. Se debe realizar una prueba cutánea con PPD a todos los candidatos, incluso a aquellos pacientes con historia de vacunación con BCG (A-II). Se recomienda repetir la prueba a los 7 a 10 días ("efecto booster"). El único motivo para no realizar la prueba cutánea con PPD es la constancia de que el paciente tenía una prueba cutánea con PPD positiva o enfermedad tuberculosa previa<sup>12</sup>.

Si al momento de la evaluación el candidato a trasplante presentara una clínica compatible con enfermedad tuberculosa activa, es obligatorio descartarla ya que esta situación contraindica el trasplante y es necesario el inicio del tratamiento antituberculoso<sup>11</sup>. Puede llegar a considerarse la realización de un TOS (no pulmonar) en un paciente con enfermedad pulmonar tuberculosa activa siempre y cuando el paciente esté recibiendo tratamiento antituberculoso y las tinciones para la detección de bacilos resistentes al ácido y al alcohol en esputo sean negativas al momento de llevarse a cabo el trasplante.

#### *Tratamiento de los candidatos con una prueba cutánea con derivado proteico purificado positiva*

Lo más importante es descartar que el paciente presente TB activa (A-II). Si hay datos clínicos o radiológicos compatibles con TB se deben realizar baciloscopias y cultivo de esputo, y si esto no fuera posible se debe realizar broncoscopia con cultivo del aspirado y lavado broncoalveolar (LBA). En algunos casos, puede ser necesario realizar exploraciones adicionales, pero esto depende de la clínica concreta como ecografía abdominal (con el fin de investigar si hay adenopatías abdominales) o biopsia y cultivo de adenopatías.

Si el paciente no tiene síntomas de TB pero hay lesiones residuales en la radiografía de tórax, se recomienda llevar a cabo cultivo de esputo y, en casos concretos, broncoscopia y cultivo del material aspirado y LBA.

Una vez que se descarta TB activa, hay que plantearse el tratamiento de la ITL (v. más adelante). El candidato a trasplante puede iniciar el tratamiento de la ITL (anteriormente denominada quimioprofilaxis), incluirse en lista de espera y, si fuera posible, continuar el tratamiento después del trasplante.

#### *Tratamiento de los candidatos con una prueba cutánea con derivado proteico purificado negativa*

Conviene repetir la prueba cutánea con PPD a los 7 a 10 días ("efecto booster") en caso de que la prueba inicial sea negativa. Si la induración es menor de 5 mm, se considera negativa; por el contrario, una induración igual o mayor de 5 mm indica que la prueba es positiva (B-III). Es frecuente que los pacientes que están a la espera de un TOS presenten anergia cutánea debido a su enfermedad de base, por lo que se aconseja realizar una prueba de inmunidad celular (Multitest<sup>®</sup> u otros antígenos seleccionados, como el de *Candida albicans* o el toxoide tetánico) en el momento en que se lleve a cabo la segunda prueba cutánea con PPD, con el fin de determinar la presencia de anergia.

#### *Tratamiento de los candidatos con anergia cutánea*

No se conoce cuál es el riesgo de desarrollo de TB en estos pacientes. Se recomienda tratarlos como si tuvieran una prueba cutánea con PPD positiva hasta que haya estudios que demuestren cuál es el riesgo real en esta situación<sup>11</sup>.

Aunque la rentabilidad de la prueba cutánea con PPD en un paciente candidato a trasplante es baja, sigue siendo el primer paso en la evaluación de estos pacientes con el fin de descartar infección tuberculosa. Actualmente se están desarrollando y validando nuevas técnicas, como la cuantificación de la liberación de interferón X en respuesta a antígenos de *M. tuberculosis* (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB Gold test) que pueden contribuir a mejorar el diagnóstico de ITL en los pacientes candidatos a trasplante. En las figuras 1, 2 y 3 se propone una aproximación al tratamiento diagnóstico de la TB en el paciente candidato a TOS<sup>13</sup>.

#### *Evaluación del donante de un trasplante de órgano sólido*

Si hay una infección latente por *M. tuberculosis* en el donante, ésta puede reactivarse en el receptor, especialmente si se tiene en cuenta la inmunosupresión que recibe en el período postrasplante. Se ha descrito la transmisión de TB a través del injerto en el trasplante de riñón, pulmón e hígado.

Por todo esto, a los donantes vivos se les debe realizar una prueba cutánea con PPD. En el caso de que la prueba sea positiva se debe descartar TB activa (A-II)<sup>12</sup>. En los donantes cadáver la situación es más compleja ya que, con frecuencia, no se dispone de información suficiente que permita descartar la existencia de ITL o de TB activa. Por esto, no sólo la TB activa, sino la sospecha fundada de ésta debe contraindicar en principio la utilización de órganos para el trasplante (A-II).

Se tienen pocos datos acerca de cómo los antecedentes de infección o de enfermedad tuberculosa (con tratamiento correcto o no) pueden influir en la transmisión al receptor de una TB, en especial si se trata de un receptor con una prueba cutánea con PPD negativa. Por todo esto, es esencial la toma de biopsias y cultivos en el momento del trasplante con el fin de descartar una TB activa en el donante.

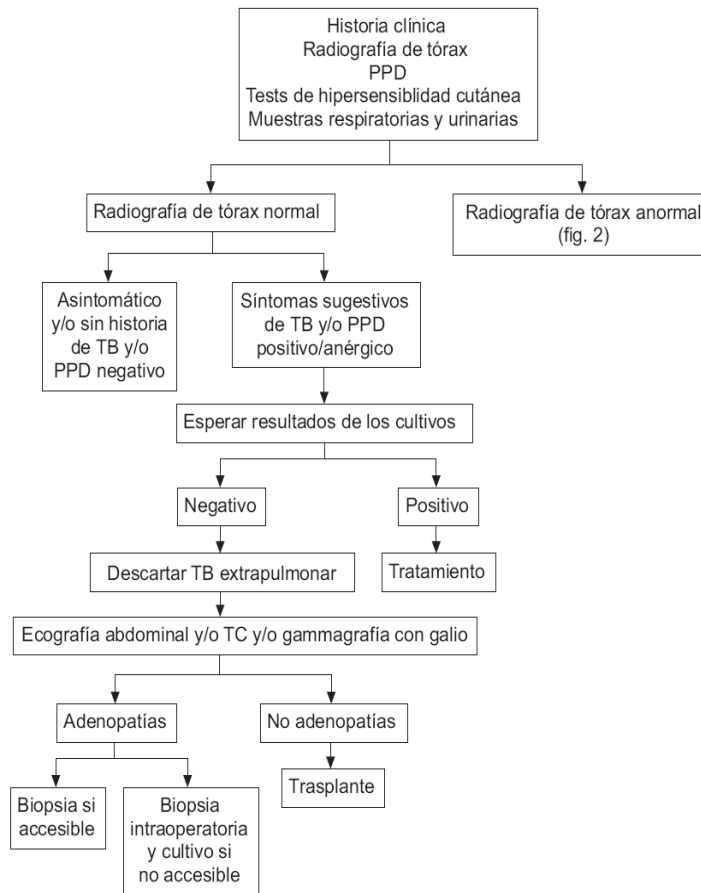
Las lesiones residuales pulmonares en el donante contraindican el trasplante de pulmón, aunque no el de otros órganos. En estos casos, se recomienda el estudio anatomopatológico y microbiológico del pulmón del donante con el fin de descartar infección activa. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos de *M. tuberculosis* tienen una alta sensibilidad y especificidad en muestras respiratorias y pueden ser útiles en la evaluación de los donantes<sup>14</sup>. La enfermedad tuberculosa diseminada contraindica de forma absoluta la utilización de cualquier órgano para trasplante<sup>15</sup>.

#### *Situación en trasplante urgente*

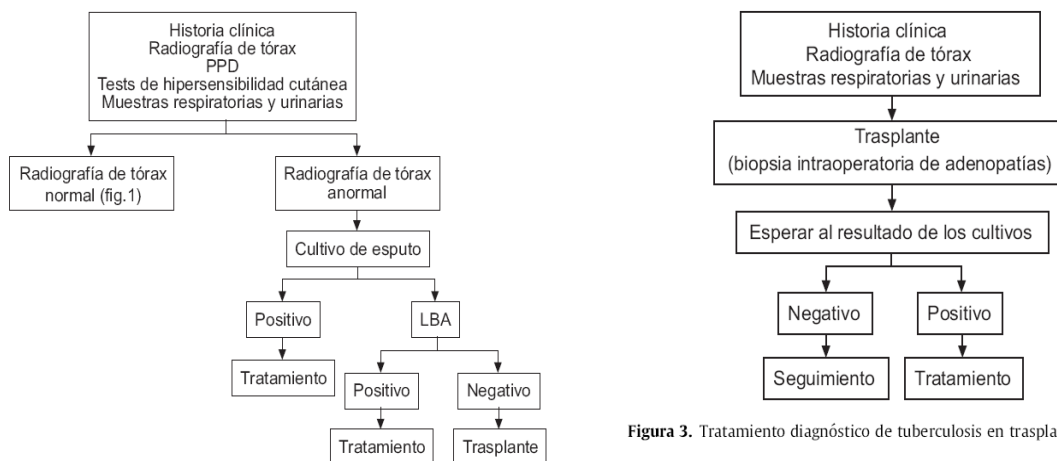
Cuando la indicación de trasplante es urgente, se deben obtener previamente muestras respiratorias y urinarias para cultivo de *M. tuberculosis*. Asimismo, durante la intervención quirúrgica deben tomarse muestras de las adenopatías del lecho quirúrgico, en el caso de que se encontraran, tanto en el donante como en el receptor. Un cultivo positivo indica que se debe iniciar tratamiento específico (fig. 3)<sup>13</sup>.

#### *Situación en trasplante de pulmón*

En los pacientes trasplantados de pulmón, aunque puede haber una reactivación extrapulmonar o pulmonar (trasplante unipulmonar) a partir del propio receptor, el principal riesgo para el desarrollo de TB procede de la reactivación pulmonar a partir del



**Figura 1.** Tratamiento diagnóstico de tuberculosis en trasplante no urgente y radiografía de tórax normal<sup>13</sup>. PPD: *purified protein derivative* 'derivado proteico purificado'; TB: tuberculosis; TC: tomografía computarizada.



**Figura 2.** Tratamiento diagnóstico de tuberculosis en trasplante no urgente y radiografía de tórax anormal<sup>13</sup>. LBA: lavado broncoalveolar; PPD: *purified protein derivative* 'derivado proteico purificado'.

**Figura 3.** Tratamiento diagnóstico de tuberculosis en trasplante urgente<sup>13</sup>.

**Tratamiento de la infección tuberculosa latente (profilaxis) en el paciente con trasplante de órgano sólido o candidato a trasplante**

*Indicaciones de tratamiento de la infección tuberculosa latente*

injerto (sobre todo en los trasplantes bipulmonares). Como se ha comentado anteriormente, las lesiones residuales pulmonares contraindican el trasplante de pulmón, aunque no el de otros órganos. En estos casos, se recomienda el estudio anatomopatológico y microbiológico del pulmón con el fin de descartar enfermedad activa.

La TB en el paciente receptor de TOS se desarrolla generalmente a partir de un foco de infección latente en el receptor. Por tanto, la profilaxis debe iniciarse idealmente antes del trasplante. Si no fuera posible finalizarla antes del trasplante debe completarse después de éste. Lamentablemente, en la

mayoría de los casos no es posible o no se realiza profilaxis antes del trasplante y es preciso realizarla después.

Deben recibir tratamiento de la ITL todos los pacientes en lista de espera de trasplante o ya trasplantados que tengan una o más de las siguientes condiciones: a) una prueba cutánea con PPD (inicial o tras un "efecto booster") superior a 5 mm; b) antecedentes de TB previa tratada incorrectamente, y c) antecedentes de contacto con un paciente con TB activa. Se recomienda también administrar profilaxis a los pacientes con cambios en la radiografía de tórax compatibles con TB pasada no tratada (lesiones fibronodulares apicales, nódulo solitario calcificado, ganglios linfáticos calcificados o engrosamientos pleurales) (A-II)<sup>16</sup>. El valor de estos datos radiológicos como indicación de TB previa es mayor en países como España, en los que no hay micosis regionales (histoplasmosis, coccidioidomicosis, blastomicosis) que puedan causar lesiones similares.

La transmisión de una TB activa a partir del donante es menos frecuente, pero se ha descrito<sup>17</sup>. Por lo general, salvo en el caso de donantes vivos<sup>18</sup>, pueden no estar disponibles los datos clínicos que permitan conocer si el donante tenía una TB. Es por tanto esencial, como se dijo antes, la toma de biopsias al momento del trasplante con el fin de descartar TB activa en el donante. Se recomienda administrar tratamiento de ITL a los receptores de un órgano de un donante que tenga historia o datos indicativos de TB no tratada<sup>3</sup>.

Antes de iniciar el tratamiento de la ITL se recomienda que los pacientes reciban un estudio exhaustivo con el objeto de descartar la existencia de TB activa (cultivo y reacción en cadena de la polimerasa para micobacterias de sangre, esputo y orina)<sup>3,10,19</sup>. En pacientes con alteraciones en la radiografía pero que no expectoran debe considerarse la inducción de esputo con suero hipertónico o la realización de una fibrobroncoscopia. Los pacientes con una TB bien tratada en el pasado no precisan recibir profilaxis<sup>20</sup>.

#### *Recomendaciones sobre el tratamiento de la infección tuberculosa latente*

El fármaco de elección es la isoniazida (INH) (300 mg/día) suplementada con vitamina B<sub>6</sub> durante 9 meses<sup>3,10,21-24</sup>. La profilaxis con INH ha demostrado que previene la TB en estudios aleatorizados en trasplante renal<sup>21,25,26</sup> (A-I).

Es ideal realizar el tratamiento de la ITL antes del trasplante, excepto posiblemente en el trasplante hepático (del que se hablará posteriormente). La duración y posología del tratamiento con INH son iguales, se realice antes o después del trasplante. Los pacientes que han completado el tratamiento antes del trasplante no deben repetirlo después.

Hay que tener presente en estos pacientes la posibilidad de hepatotoxicidad por INH. En general, la tolerancia a la INH es buena<sup>27,28</sup> y la interacción con inhibidores de calcineurina es muy limitada<sup>29</sup>. Se recomienda monitorizar las enzimas hepáticas y suspender la profilaxis si éstas se elevan 3 veces y el paciente está sintomático o si se elevan 5 veces en pacientes sin clínica acompañante<sup>30</sup>.

Antes de la administración de la INH hay otras alternativas, como la rifampicina (con o sin INH) durante 4 meses<sup>29</sup> (B-II) o rifampicina con pirazinamida durante 2 meses<sup>31</sup> (C-III). Sin embargo, esta última combinación se ha asociado a casos de hepatotoxicidad grave y por lo general no se recomienda, salvo que sea necesario completar la profilaxis en un período breve y siempre bajo estrecha supervisión de un experto<sup>32</sup>. Se desaconseja esta pauta en pacientes con hepatopatía previa, que ingieren alcohol o que han presentado hepatotoxicidad por INH<sup>16</sup>. Los

regímenes que incluyen rifampicina sólo se aconsejan para realizar la profilaxis antes del trasplante, debido a las interacciones medicamentosas de este fármaco.

En casos de toxicidad grave sólo se recomienda la biopsia hepática cuando haya duda diagnóstica o ausencia de normalización analítica al suspender el tratamiento. Una vez que se precisa suspender la profilaxis por toxicidad se recomienda realizar un seguimiento estrecho del paciente y tratar de completar la profilaxis con otros fármacos distintos a la INH sólo en pacientes de muy alto riesgo, como los conversores recientes de la prueba cutánea con PPD. Se recomienda para estos casos utilizar levofloxacina con etambutol durante al menos 6 meses (B-III).

Cuando no puede excluirse con certeza que un paciente trasplantado tenga una TB activa, se recomienda iniciar un tratamiento con 3 fármacos (INH, etambutol y pirazinamida). Si tras 8 semanas de incubación de las muestras el cultivo de *M. tuberculosis* es negativo y la radiografía de tórax permanece estable, puede completarse el tratamiento sólo con INH.

#### *Exclusiones del tratamiento de la infección tuberculosa latente y precauciones*

Los trasplantados hepáticos presentan un problema especial a la hora de administrarles un tratamiento de ITL por el riesgo de hepatotoxicidad. Algunos autores consideran que este riesgo supera el potencial beneficio ya que la frecuencia de reactivación no es demasiado elevada<sup>10</sup>. Sin embargo, otros autores no han observado un incremento de la toxicidad con la administración de INH a candidatos de trasplante hepático<sup>33</sup>.

Se recomienda retardar la administración del tratamiento de la ITL en los trasplantados hepáticos hasta después del trasplante, cuando la función hepática ya es estable, dado que cuando el paciente está aún en la lista de espera (que es lo deseable en el resto de los trasplantes), la administración puede desequilibrar la situación y obligar a realizar el trasplante de forma urgente (B-III). La conveniencia de administrar el tratamiento de la ITL a los trasplantados hepáticos es más clara en caso de que haya factores de elevado riesgo, como son: a) conversión reciente de la prueba cutánea con PPD; b) antecedentes de TB incorrectamente tratada; c) contacto directo con un enfermo con TB no tratada; d) lesiones tuberculosas residuales en la radiografía de tórax, y e) factores de inmunosupresión añadidos, como tratamiento de episodios de rechazo en pacientes con una prueba cutánea PPD positiva que no hayan recibido profilaxis.

#### *Prevención de tuberculosis nosocomial. Medidas de aislamiento*

Se han descrito casos de TB nosocomial de forma aislada o en brotes tras la realización de maniobras diagnósticas o terapéuticas a pacientes con TB pulmonar bacilífera. Entre las más peligrosas se encuentran las maniobras de intubación orotraqueal, la realización de fibrobroncoscopias y la inducción de esputos.

Las formas de TB que deben recibir aislamiento respiratorio son la TB pulmonar y sobre todo la TB laríngea, que es la más transmisible. Las normas internacionales recomiendan que el aislamiento respiratorio se mantenga hasta: a) demostrar que el paciente no tiene TB, si el aislamiento se realizó por sospecha de la enfermedad; b) en pacientes con TB que reciban tratamiento, estén mejorando clínicamente y tengan 3 tinciones de esputo consecutivos negativos, y c) que asegure que no estará en contacto con pacientes especialmente susceptibles (niños pequeños, inmunodeprimidos, etc.).

Los pacientes con TB bacilífera deben estar en habitaciones individuales con presión negativa con respecto al pasillo. Las

ventanas deben permanecer cerradas, así como las puertas, salvo cuando se entre o salga de la habitación<sup>34</sup>.

#### **Tratamiento de la tuberculosis en el paciente con trasplante de órgano sólido**

Las recomendaciones del tratamiento de la TB en pacientes trasplantados son similares a las que se recomendaron para la población general<sup>16</sup>, sólo hay 2 aspectos diferenciales: a) la interacción de rifamicinas (rifampicina, rifabutina o rifapentina) con los fármacos inmunosupresores de la familia de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimus), con rapamicina y con esteroides, y b) la duración del tratamiento.

#### *Utilización de rifamicinas en el paciente trasplantado*

La inclusión de rifamicinas, fundamentalmente rifampicina, en las pautas del tratamiento de la TB en los pacientes trasplantados es el aspecto más controvertido del tratamiento de estos pacientes. Hay argumentos a favor y en contra de su uso y las recomendaciones varían de unos autores a otros.

La rifampicina se ha utilizado ampliamente en pacientes trasplantados. Algunas series, fundamentalmente realizadas en trasplantes renales, han confirmado el éxito de pautas que incluyen rifampicina con un riguroso ajuste de concentraciones de los inmunosupresores en el tratamiento de estos pacientes, con una respuesta favorable y sin incremento del riesgo de rechazos<sup>35,36</sup>. Las guías europeas para el tratamiento de la TB en el paciente con trasplante renal recomiendan un tratamiento similar al de la población general: 2 meses de tratamiento con INH, rifampicina y pirazinamida, se puede incorporar etambutol si la frecuencia de resistencia a INH en la comunidad es superior al 4%, seguido de INH con rifampicina durante 4 meses más (B-III)<sup>37</sup>.

Sin embargo, el razonamiento para la elección definitiva de esta pauta, con una eficacia completamente demostrada en la población general<sup>16</sup>, deja muchos puntos oscuros en el paciente trasplantado. La rifampicina reduce las concentraciones séricas de tacrolimus con ciclosporina y también, aunque de forma menos estudiada, los de rapamicina (sirolimus), everolimus y corticoides. Esto se ha asociado en algunas series con un riesgo de rechazo elevado y muy superior al observado en los pacientes tratados sin rifampicina<sup>38,39</sup>. Por tanto, se recomienda incrementar la dosis de inhibidores de la calcineurina aproximadamente 3 a 5 veces cuando se utilice simultáneamente rifampicina en estos pacientes y realizar un control estrecho de las concentraciones de los inmunosupresores<sup>1,2</sup>.

No hay muchos trabajos que hayan evaluado el papel del empleo o no de la rifampicina en la evolución de pacientes trasplantados con TB. Se ha documentado que la asociación de rifampicina con ciclosporina incrementa la frecuencia de rechazo, la pérdida del injerto, así como la mortalidad global y la mortalidad directamente relacionada con la TB, a pesar de que se incremente la dosis de ciclosporina y se realice una monitorización adecuada de las concentraciones del fármaco<sup>1-3</sup>.

La rifabutina es un inductor enzimático del citocromo p450 hepático más débil que la rifampicina. Se usa como alternativa a la rifampicina en pacientes con infección por el VIH y puede ser una alternativa también en pacientes trasplantados ya que los pacientes requerirían un incremento menor de las dosis de inhibidores de la calcineurina. Hay algunas experiencias favorables con el uso de rifabutina en pacientes con trasplante renal<sup>40-42</sup>. Sin embargo, la experiencia en este colectivo es todavía escasa y la capacidad de interacción persiste.

Es conveniente recordar también que al igual que lo que ocurre en los enfermos con infección por VIH, en los pacientes con TOS y TB se puede desarrollar un síndrome de reconstitución inmune relacionado con los cambios en el tratamiento inmunosupresor y con las interacciones de los fármacos inmunosupresores y la medicación utilizada para el tratamiento de la TB, especialmente con las rifamicinas.

#### *Utilización de otros fármacos antituberculosos en el paciente trasplantado*

La INH y la pirazinamida se han utilizado ampliamente en pacientes trasplantados con TB. Dado el riesgo de hepatotoxicidad, es necesario un especial seguimiento de las enzimas hepáticas, especialmente en pacientes que reciben un trasplante hepático.

La administración de estreptomina y aminoglucósidos en los pacientes trasplantados debe sopesarse con prudencia dado el riesgo de potenciación de nefrotoxicidad de estos fármacos con los inhibidores de la calcineurina.

Las fluoroquinolonas pueden ser una alternativa para considerar en estos pacientes dados los inconvenientes asociados al uso de rifamicinas y aminoglucósidos y en determinadas ocasiones pueden pasar a ser fármacos de primera línea<sup>43</sup>. No obstante, el uso indiscriminado de estos fármacos en la población general se ha asociado a un incremento de resistencia de *M. tuberculosis* a fluoroquinolonas en los últimos años<sup>44</sup>. La utilización conjunta y prolongada de levofloxacina con pirazinamida se ha asociado a una pobre tolerancia, fundamentalmente digestiva, en pacientes receptores de TOS<sup>45</sup>.

En casos especiales de resistencia o toxicidad la utilización de linezolid ha sido eficaz en pacientes con TB<sup>46</sup>. Sin embargo, el uso prolongado de éste se asocia al desarrollo frecuente de trombocitopenia y anemia y en algunos casos con polineuropatía, sobre todo en pacientes con otras enfermedades asociadas, como diabetes o nefropatía, lo que puede limitar su uso en trasplantados.

#### *Tolerancia del tratamiento antituberculoso en el paciente trasplantado*

En los pacientes trasplantados hepáticos es especialmente preocupante el desarrollo de toxicidad hepática durante el tratamiento de una TB<sup>1</sup>. En el paciente trasplantado no hepático la INH se tolera bien generalmente, aunque también se ha descrito riesgo de hepatotoxicidad en trasplantados renales<sup>3,47</sup>.

Como se comentó anteriormente, la rifampicina debe usarse con precaución extrema en el tratamiento de la TB en pacientes trasplantados debido al elevado riesgo de hepatotoxicidad. Su uso en combinación con INH se asocia a un incremento considerable de la hepatotoxicidad, especialmente en pacientes con trasplante hepático<sup>48</sup>. El tratamiento inicial con INH, rifampicina y pirazinamida en trasplantados hepáticos con TB se ha asociado a hepatotoxicidad con confirmación histológica hasta en el 88% en algunas series<sup>49</sup> y, como se comentó anteriormente en el apartado de profilaxis, también se ha documentado un especial riesgo de hepatotoxicidad con el uso combinado de rifampicina con pirazinamida durante el tratamiento de TB<sup>50</sup>.

#### *Consideraciones especiales en pacientes trasplantados con infección por virus de la inmunodeficiencia humana*

Una situación especial la plantea el paciente con infección por VIH que ha recibido un trasplante hepático. Se han comunicado en

la literatura médica más de 200 trasplantes hepáticos en pacientes infectados por VIH y no parece que el riesgo de TB sea significativamente mayor en estos pacientes comparado con el que ya tenían antes de ser trasplantados<sup>51,52</sup>. Por otro lado, el tener una TB previa no es un criterio estricto de exclusión de trasplante hepático en los pacientes infectados con VIH, ni parece que estos pacientes tengan un mayor riesgo de reactivación de TB si recibieron tratamiento antituberculoso correcto.

Los principales problemas en el período postrasplante son las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los antirretrovíricos, los tuberculostáticos y los agentes inmunosupresores y la recurrencia de la infección por virus de la hepatitis C que parece incrementar el riesgo de TB<sup>8</sup> y favorece la toxicidad farmacológica. Hay especial riesgo de interacción farmacológica entre las rifamicinas y 2 familias de antirretrovíricos: los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos. El problema radica en la capacidad de inducción o inhibición que poseen los 3 grupos de fármacos sobre la familia de isoenzimas del citocromo P450, lo que condiciona interacciones de difícil tratamiento.

Aunque la experiencia que se ha publicado es muy escasa, la pauta estándar de tratamiento de la TB en pacientes trasplantados infectados por VIH parece tener la misma eficacia que en pacientes no trasplantados infectados por VIH<sup>51</sup>. Por tanto, las recomendaciones en cuanto a regímenes de tratamiento de la TB realizadas para pacientes trasplantados infectados por VIH son aplicables a pacientes no trasplantados infectados por retrovirus.

En estos pacientes el uso de rifamicinas es especialmente problemático ya que no sólo condiciona mayor hepatotoxicidad, sino que puede poner en riesgo un tratamiento antirretrovírico eficaz. En caso de decidir no emplear rifampicina o rifabutina se recomienda la asociación de INH a pirazinamida y etambutol, así como a una quinolona. El uso de aminoglucósidos queda limitado por el riesgo de favorecer la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina.

#### *Duración del tratamiento antituberculoso en el paciente trasplantado*

Hay 2 motivos de controversia en estos pacientes, la duración y el tipo de los fármacos que se debe utilizar tras los primeros 2 meses, sobre todo si no se utiliza rifampicina en los 2 primeros meses o ésta debe suspenderse por intolerancia. La experiencia en la población general con las pautas antituberculosas que no incluyen rifampicina debe hacer reflexionar sobre algunos aspectos. La mayoría de los pacientes con un tratamiento adecuado que incluye rifampicina si recidiva lo suele hacer con una cepa sensible. Sin embargo, en pautas que no incluyen rifamicinas, sobre todo si no son supervisados, la aparición de resistencia suele ser más frecuente.

En la población general, INH, pirazinamida y estreptomina administradas durante 9 meses han demostrado eficacia<sup>16</sup>, pero es difícil mantener fármacos inyectables durante largos períodos, además la utilización de fármacos inyectables en los pacientes trasplantados debe evitarse dado el riesgo de nefrotoxicidad que conllevan. No hay estudios sobre la utilización de etambutol en lugar de estreptomina en estas circunstancias. No obstante, en la población general y, por tanto, aplicable también al paciente trasplantado, se recomienda mantener 12 a 18 meses las pautas orales y se debe valorar el beneficio de agentes inyectables en los primeros 2 a 3 meses en las formas extensas o cavitadas.

En un estudio español se apreció que una duración del tratamiento inferior a 9 meses fue un factor asociado a una mayor mortalidad<sup>1</sup>. En otro estudio, el único factor que se asoció de forma significativa a una mayor recurrencia de enfermedad tuberculosa fue la duración del tratamiento, no se observó

ninguna recurrencia en los pacientes que lo recibieron por más de 12 meses, independientemente de que incluyeran o no rifampicina<sup>53</sup>.

#### *Recomendaciones finales del tratamiento*

##### *1. Tratamiento de inicio*

Los pacientes con formas no diseminadas y en los que no haya sospecha de infección por cepas resistentes pueden tratarse inicialmente con una combinación de INH, pirazinamida y etambutol (en las dosis habituales) y así se evita el uso de rifamicinas o con monitorización muy estrecha de las concentraciones de inmunosupresores con los que interaccionan (B-III).

En las formas más graves, principalmente formas diseminadas, o en caso de sospecha o pruebas de resistencia a la INH, debe valorarse añadir al tratamiento rifampicina o rifabutina (B-III) y puede recomendarse en algunos casos la incorporación al tratamiento de levofloxacina, especialmente si hay toxicidad a otros fármacos (C-III). El uso de rifampicina o rifabutina obliga a incrementar las dosis de ciclosporina o tacrolimus y a una monitorización más estrecha de las concentraciones de estos fármacos (A-II).

Pueden utilizarse fármacos inyectables (estreptomina, amikacina, kanamicina o capreomicina), linezolid u otros fármacos de segunda línea en casos de multiresistencia o cuando haya alguna limitación para el uso de los fármacos anteriormente mencionados (C-III).

La resistencia a rifampicina se asocia de forma casi sistemática a resistencia cruzada a rifabutina y rifapentina, por lo que éstas no son una alternativa adecuada (D-II). No hay resistencia cruzada en los casos de resistencia a estreptomina respecto a los otros fármacos inyectables (amikacina, kanamicina, capreomicina); sin embargo la resistencia cruzada entre amikacina y kanamicina es universal. No obstante, no es recomendable la asociación de fármacos inyectables debido a su intolerancia y la asociación de efectos secundarios (D-II).

Si el tratamiento se inicia de forma precoz no es necesaria una reducción de la inmunosupresión (C-III).

##### *2. Tratamiento de mantenimiento*

La recomendación de no incluir rifampicina en las pautas de inicio en estos pacientes hace difícil estimar la duración y el tipo de fármacos a utilizar tras los primeros 2 meses. En pacientes estables sin afectación extrapulmonar se recomienda utilizar INH y etambutol (o pirazinamida) durante 12 a 18 meses (C-III). La incorporación de un tercer fármaco, como pirazinamida o levofloxacina, puede acortar esta duración a 12 meses (C-III). Es preciso tener en cuenta que el uso prolongado de fluoroquinolonas se puede asociar a la aparición de artralgias y la asociación de pirazinamida a levofloxacina puede ser especialmente mal tolerada en estos pacientes desde el punto de vista digestivo.

Si no pudiera utilizarse INH ni alguna rifamicina en las pautas de tratamiento de estos pacientes deben utilizarse pautas de inducción y mantenimiento que incluyan de 4 a 6 fármacos durante al menos 24 meses (C-III). No hay experiencia en el uso de pautas de tratamiento intermitentes, que en cualquier caso no están recomendadas en el tratamiento de TB multiresistentes, excepto el uso de fármacos inyectables una vez que se ha completado un período de al menos 2 a 3 meses de aplicación diaria (D-II).

#### **Conflicto de intereses**

Ninguno de los autores refiere tener ningún conflicto de interés.

### Agradecimientos

Antonio Doblas y Yolanda Meije han recibido ayuda económica como becarios de la Red Española de Investigación de la Infección en el Trasplante (RESITRA G03/075) y de la Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI RD06/0008).

### Anexo 1

Clasificación de las recomendaciones del documento sobre la base de la potencia y la calidad de las pruebas analizadas

#### Potencia de las pruebas

- A Pruebas fuertes de eficacia y beneficio clínico
- B Pruebas fuertes o moderadas de eficacia, pero el beneficio clínico es limitado
- C Pruebas insuficientes de eficacia o los posibles beneficios en eficacia no compensan el costo o los riesgos (toxicidad medicamentosa, interacciones); hay otras alternativas válidas
- D Pruebas moderadas de falta de eficacia o de mala evolución
- E Pruebas fuertes de falta de eficacia o de mala evolución

#### Calidad de las pruebas

- I Pruebas de al menos un estudio aleatorizado bien diseñado y realizado
- II Pruebas de al menos un estudio clínico no aleatorizado bien diseñado, estudios de cohortes o de casos y controles, estudios experimentales no controlados pero de resultados concluyentes
- III Opiniones de expertos basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

### Bibliografía

1. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Rufi G, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation*. 1997;63:1278-86.
2. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40:581-7.
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. Green M, Avery RK, Preiksaitis J, editors. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:37-41.
5. Kish MA. Guide to development of practice guidelines. *Clin Infect Dis*. 2001;32:851-4.
6. Gross PA, Barrett TL, Dellinger P, Krause PJ, Martone WJ, McGowan Jr JE, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis*. 1994;18:421.
7. Basiri A, Hosseini Moghaddam SMM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan A, et al. Preliminary report of nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:3041-4.
8. 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.
9. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int*. 2001;60:1148-53.
10. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, González J, Navas M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation*. 2002;74:1381-6.
11. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Pérez-Sáenz JL, et al. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20:448-61.
12. Green M, Avery RK, Preiksaitis J, editors. Guidelines for the prevention and management of infectious complications of solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2004;4 Suppl 10:164-166.
13. Torre-Cisneros J, Castón JJ, Moreno J, et al. Tuberculosis in the transplant candidate: Importance of the early diagnosis and treatment. *Transplantation*. 2004;77:1376-80.
14. Blanes M, Pumarola T. Evaluación de la infección en el donante y receptor de órgano sólido. En: Aguado JM, editor. *Infecciones en pacientes trasplantados*. 2.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 191-211.
15. Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. Documento de consenso ONT-GESITRA. 2.ª ed. Noviembre 2004. Disponible en: <http://www.seimc.org/gesitra/dyc205.doc>

16. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:603-62.
17. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, El-Sheikh MF, Hudson M, Manas D, et al. Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect*. 2001;43:251-4.
18. Hernández-Hernández E, Alberu J, González-Michaca L, Bobadilla del Valle M, Correa-Rotter R, Sifuentes-Osornio J. Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country. *Transplantation*. 2006;81:290-2.
19. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodríguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 1995;21:398-402.
20. Riska H, Gronhagen-Riska C, Ahonen J. Tuberculosis and renal allograft transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19:4096-7.
21. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation*. 1994;57:1683-4.
22. Varela A, Álvarez Kindelan A, Roman A, Ussetti P, Zurbano F. Trasplante pulmonar. Grupo de Trabajo de la SEPAR (Guías de la Sociedad Española de Patología del Aparato Respiratorio). *Arch Bronconeumol*. 2001;37:307-15.
23. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. *Tuberculosis. Nephrol Dial Transplant*. 2002;17:39-43.
24. Roman A, Bravo C, Levy G, Monforte V, Vidal R, Sole J, et al. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2000;19:903-6.
25. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, Bhowmik D, Tiwari SC, Dash SC, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis*. 2005;7:99-108.
26. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, Bhowmik D, Tiwari SC. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol*. 2004;36:425-31.
27. Lui SL, Li FK, Choy BY, Chan TM, Lo WK, Lai KN. Long-term outcome of isoniazid prophylaxis against tuberculosis in Chinese renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2004;6:55-6.
28. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1997;11:34-7.
29. Sud K, Muthukumar T, Singh B, Garg SK, Kohli HS, Jha V, et al. Isoniazid does not affect bioavailability of cyclosporine in renal transplant recipients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2000;22:647-9.
30. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-51.
31. Horsburgh Jr CR, Feldman S, Ridzon R. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2000;31:633-9.
32. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1472-7.
33. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. *Transplantation*. 2002;74:892-5.
34. Taylor Z, Nolan CM, Blumberg HM. Controlling tuberculosis in the United States. Recommendations from the American Thoracic Society, CDC, and the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-81.
35. Sayiner A, Ece T, Duman S, Yildiz A, Ozkaha M, Kilicaslan Z, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1999;68:1268-71.
36. Al-Sulaiman MH, Dhar JM, Al-Khader AA. Successful use of rifampicin in the treatment of tuberculosis in renal transplant patients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation*. 1990;50:597-8.
37. EBPG Expert Group on renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:39-43.
38. Dromer C, Nashef SA, Velly JF, Martigne C, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant*. 1993;12:924-7.
39. Offermann G, Keller F, Molzahn M. Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol*. 1985;5:385-7.
40. López-Montes A, Gallego E, López E, Pérez J, Lorenzo I, Llamas F, et al. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. *Am J Kidney Dis*. 2004;44:e59-63.
41. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CS. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant*. 2003;22:1168-73.
42. Vandeveld C, Chang A, Andrews D, Riggs W, Jewesson P. Rifampin and ansamycin interactions with cyclosporine after renal transplantation. *Pharmacotherapy*. 1991;11:88-9.
43. O'Brien RJ. Development of fluoroquinolones as first-line drugs for tuberculosis-at long last!. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:1266-8.
44. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:432-42.
45. Lou HX, Shullo MA, McKaveney TP. Limited tolerability of levofloxacin and pyrazinamide for multidrug-resistant tuberculosis prophylaxis in a solid organ transplant population. *Pharmacotherapy*. 2002;22:701-4.
46. Fortun J, Martín-Dávila P, Navas E, Pérez-Elias MJ, Cobo J, Tato M, et al. Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother*. 2005;56:180-5.
47. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. *Clin Transplant*. 1997;11:34-7.
48. Schluger LK, Sheiner PA, Jonas M, Guarrera JV, Fiel IM, Meyers B, et al. Isoniazid hepatotoxicity after orthotopic liver transplantation. *Mt Sinai J Med*. 1996;63:364-9.

49. Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: Increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation.* 2000;69:64-9.
50. Kunimoto D, Warman A, Beckon A, Doering D, Melenka L. Severe hepatotoxicity associated with rifampin-pyrazinamide preventative therapy requiring transplantation in an individual at low risk for hepatotoxicity. *Clin Infect Dis.* 2003;36:e158-61.
51. Miró JM, Torre-Cisneros J, Moreno A, et al. Documento de consenso GESIDA/GESITRA-SEIMC, SPNS y ONT sobre trasplante de órgano sólido en pacientes infectados por el VIH en España (marzo 2005). *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:353-62.
52. Miró JM, Agüero F, Laguna M, et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis coinfection. *J HIV Ther.* 2007;12:24-35.
53. Park YS, Choi JY, Cho CH, Chang KH, Song YG, Kim YS, et al. Clinical outcomes of tuberculosis in renal transplant recipients. *Yonsei Med J.* 2004;45:865-72.





## EDITORIAL COMMENTARY

## Tuberculosis and Transplantation: Battling the Opportunist

Deepali Kumar and Atul Humar

Transplant Infectious Diseases, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

(See the article by Torre-Cisneros et al. on pages 1657–65)

Tuberculosis (TB) reactivation after solid-organ transplant carries significant morbidity and confers high mortality (up to 30%) [1]. Incidences among transplant recipients vary—the variation depends primarily on geographic location, and incidences range from <1% in Europe and North America to 2%–15% in Africa, the Middle East, and Asia—but are generally greater than those in the general population. Rates also vary depending on the type of organ transplant performed as well as on local screening practices and immunosuppression protocols. In this issue of *Clinical Infectious Diseases*, Torre-Cisneros et al. [2] review a large Spanish database of information on organ transplant recipients (the RESITRA [Spanish Network of Infection in Transplantation] cohort) and describe an incidence of posttransplant TB of 512 cases per 10<sup>5</sup> patients per year in their cohort. This was significantly greater than the incidence for the general population of the country, among whom the incidence was 18.9 cases per 10<sup>5</sup> inhabitants per year, resulting in 26.6-fold greater relative risk.

Perhaps the most comprehensive anal-

ysis conducted to date of the epidemiology of TB after transplant was published in 1998 by Singh and Paterson [1], who reviewed the published literature on TB and transplantation. Their analysis found that approximately two-thirds of TB cases occurred during the first year after transplant. Risk factors for early posttransplant TB included nonrenal transplant, allograft rejection occurring <6 months before the onset of TB, and primary immunosuppression with muromonab-CD3 or other T cell-depleting agents. The majority of reactivation cases were pulmonary, although at least one-third of cases were disseminated. It is clear from published series that the diagnosis of active TB is often delayed because of atypical presentations and should be suspected in transplant recipients presenting with fever of unknown origin, pulmonary mass lesions, or meningoencephalitis. A broad range of opportunistic infections are included in the differential diagnosis of such presentations.

In the RESITRA cohort, the greatest incidence of posttransplant TB was observed among lung transplant recipients. Lung transplant recipients are at greater risk for pulmonary infection in general, because they are more immunosuppressed and the allograft is in direct contact with the environment. It is difficult to discern from Torre-Cisneros et al.'s study whether the TB in the lung transplant recipients represented reactivation of latent TB, new infection after transplant, or donor-derived

infection. Donor-derived TB is thought to represent ~4% of TB cases described in the literature [1]. A determination of donor transmission can be made by restriction fragment-length polymorphism analysis of donor and recipient TB strains, as was done for the recently documented multiorgan transmission of TB in the United States [3]. However, this is not generally possible in most cases of potential transmission, because mycobacterial infection is present only in a latent form in donor organs. Ultimately, the incidence of donor-derived TB is likely underestimated, because donors (at least deceased donors) do not undergo formal screening for latent infection. Although information on history of travel and prior exposure to TB is sought and chest radiography and lower respiratory tract cultures for acid-fast bacilli are commonly performed, it is generally not possible to screen cadaveric donors by a tuberculin purified protein derivative (PPD) skin test. The practical issues of screening deceased donors may be overcome by interferon- $\gamma$  release assays, such as the QuantiFERON-TB Gold assay (Cellestis). No studies are published evaluating this assay in organ donors, and this would be a good area for further investigation. Results would not necessarily be available before organ procurement and transplant and would likely not change the decision to accept the organ, but they could guide appropriate prophylaxis for the recipient after transplant.

Screening of living donors (as is the case

Received 2 March 2009; accepted 3 March 2009; electronically published 15 May 2009.

Reprints or correspondence: Dr. Atul Humar, 4103A RTE, 8308 114 St., Edmonton, Alberta T6G 2E1, Canada (ahumar@ualberta.ca).

*Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1666–8

© 2009 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved.

1058-4838/2009/4812-0006\$15.00

DOI: 10.1086/599036

for renal, liver, or lobar lung donation) is recommended [4]. If latent TB is detected in a living donor, the options are to provide prophylaxis either to the donor before transplant or to the recipient after transplant. This decision often depends on a number of concurrent factors, including the urgency of the transplant.

Pretransplant screening for latent TB in potential organ recipients may be problematic. Pretransplant screening by means of a PPD test and a chest radiograph is widely recommended [4]. In Torre-Cisneros et al.'s study, among patients with TB, only 3 of 6 had a positive PPD test result. Although the numbers are small, this finding is consistent with the literature, which suggests that many cases of reactivation occur in those with a negative PPD test result. This finding also suggests that the sensitivity and specificity of the PPD test in this population are poor, which is also consistent with published findings [5]. Many patients with chronic end-stage organ failure may experience anergy (up to 70%) [1, 5]. Use of anergy testing is no longer recommended by guidelines for the general population or by transplant guidelines [4, 6]. Interferon- $\gamma$  release assays have been evaluated in patients awaiting liver transplant [7]. Although there is no criterion standard for the diagnosis of latent TB, the QuantiFERON-TB Gold assay had sensitivity and specificity similar to those of the PPD test. Data on the utility of these assays in the posttransplant population are limited. It is important to note that accurate results from interferon- $\gamma$  release assays depend on adequate numbers of lymphocytes as well as adequate stimulation of T cells by the TB-specific antigens, both of which may be diminished after transplant.

In Torre-Cisneros et al.'s study, pretransplant screening was performed for 40.5% of patients, and approximately half of those with a positive PPD test result received chemoprophylaxis. A relatively low rate of chemoprophylaxis use for patients with a positive PPD test result is often observed in transplant populations,

the reason for which may be multifactorial. For example, there may not be sufficient time to commence prophylaxis because of the urgent nature of some transplants. There also is a significant reluctance to administer prophylaxis to patients with end-stage liver disease, because of the risk of precipitating further hepatic decompensation. Two small studies have now assessed the safety of isoniazid for patients with compensated liver disease [8, 9]. Jahng et al. [9] also demonstrated the safety of rifampin monotherapy in this population, although only 5 patients were analyzed. However, it is common practice to wait until after the liver transplant to begin prophylaxis. For nonliver transplant recipients, it is reasonable to begin prophylaxis before transplant and to continue it after transplant until a total of 9 months of prophylaxis are completed; this would not be considered a contraindication to proceed with a transplant by most programs. To our knowledge, no cases of reactivation during receipt of prophylaxis have been reported in the posttransplant setting, although multidrug-resistant TB in transplant recipients has been reported [10].

There is no standard time to begin TB prophylaxis after transplant, although it should be initiated as early as possible given that the majority of reactivations occur during the first year. Isoniazid is recommended and does not have clinically significant interactions with immunosuppressive medications. Data on isoniazid hepatotoxicity after transplant are limited. However, in the review by Singh and Paterson [1], isoniazid hepatotoxicity requiring discontinuation of drug occurred in 41% of liver transplant recipients, in 2.5% of renal transplant recipients, in 10% of heart transplant recipients [1]. Given the relatively low risk of toxicity in nonliver transplant recipients, isoniazid is a reasonable option. However, special consideration should be given to alternatives in the liver transplant population, for whom a rise in transaminase levels may result from multiple etiologies, such as acute re-

jection, recurrent hepatitis C, or opportunistic infection (e.g., cytomegalovirus infection). A liver biopsy is often required for diagnosis. In liver transplant recipients, a nonhepatotoxic alternative for prophylaxis would be ideal. Rifampin is generally unsuitable, because of the risk of hepatotoxicity and significant drug interactions with immunosuppressive medications. Rifampin is a potent inducer of cytochrome P3A4 and decreases calcineurin-inhibitor levels (thereby potentially triggering acute rejection) as well as levels of azole antifungals, which are commonly used after transplant. Rifabutin has an efficacy equal to that of rifampin but has less effect on cytochrome P3A4 and fewer interactions with immunosuppressive medications. An alternative would be quinolone prophylaxis, although no studies have evaluated it in the transplant population. Although quinolones are recommended as second-line therapy in the American Thoracic Society's guidelines for the treatment of TB, some investigators have suggested that this class be considered part of the first-line regimen in the treatment of posttransplant TB [11, 12].

Torre-Cisneros et al. have highlighted the increased risk of posttransplant TB. However, improved methods for screening organ donors and recipients need to be identified, and alternative therapies that have lower toxicity profiles are needed for transplant recipients.

## Acknowledgments

*Potential conflicts of interest.* D.K. and A.H. have received research support from Cellectis.

## References

1. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:1266–77.
2. Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 12:1657–65 (in this issue).
3. Centers for Disease Control and Prevention. Transplantation-transmitted tuberculosis—

- Oklahoma and Texas, 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep **2008**; 57:333–6.
4. *Mycobacterium tuberculosis*. Am J Transplant **2004**; 4:37–41.
  5. Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. Nephrol Dial Transplant **2005**; 20:2720–4.
  6. Weir E, Fisman DN. Latent tuberculosis: revised treatment guidelines. CMAJ **2003**; 169: 937–8.
  7. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of Quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. Am J Transplant **2007**; 7:2797–801.
  8. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. Transplantation **2002**; 74:892–5.
  9. Jahng A, Tran T, Bui L, et al. Safety of treatment of latent tuberculosis infection in compensated cirrhotic patients during transplant candidacy period. Transplantation **2007**; 83: 1557.
  10. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CS. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. J Heart Lung Transplant **2003**; 22:1168–73.
  11. Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. Clin Infect Dis **2005**; 40:581–7.
  12. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Disease Society of America: treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med **2003**; 167: 603–62.





## **X CONGRESO SAEI**

Granada 11 a 13 Diciembre 2008.  
Hotel M.A. Nazaries

Certificamos que los firmantes :

**Doblas-Delgado A; Aguado JM; San Juan R; Torre-Cisneros J, por la Red Española para la Investigación de Patología Infecciosa (REIPI)**

Han presentado la comunicación en forma de poster :

**TUBERCULOSIS EN TRASPLANTE DE ORGANO SOLIDO:INCIDENCIA, FACTORES DE RIESGO Y CARACTERISTICAS CLINICAS EN LA COHORTI RESITRA**

En el :

### **X CONGRESO DE LA SOCIEDAD ANDALUZA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS**

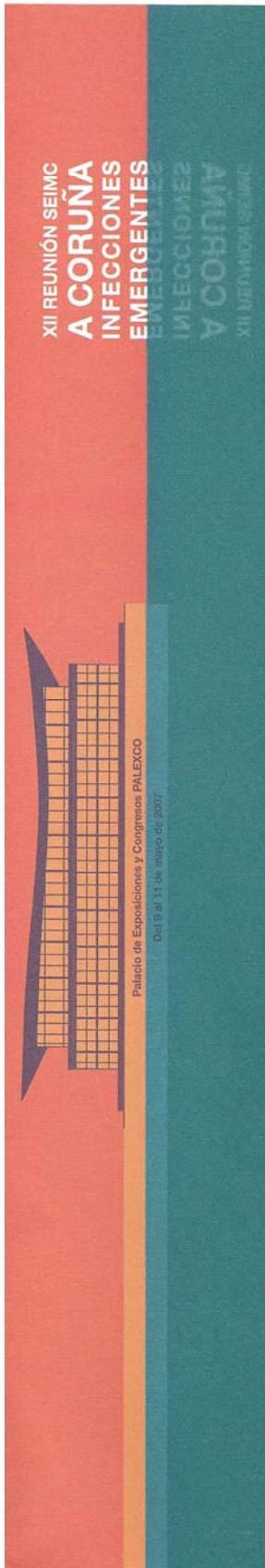
**DECLARADO DE INTERÉS CIENTÍFICO SANITARIO POR  
LA CONSEJERÍA DE SALUD DE LA  
JUNTA DE ANDALUCÍA**

**Celebrado en Granada los días 11 a 13 de Diciembre de 2008.**

Fdo.: Dr. Miguel Angel López Ruz  
Presidente Comité Organizador

Granada, 13 de Diciembre 2008.





## La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)

Certifica que el trabajo de investigación titulado:

\* INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS EN PACIENTES TRASPLANTADOS DE ORGANOS SÓLIDOS. ANÁLISIS DE LA COHORTE RESITRA\*.

Presentada por el autor/es: A. Doblas, R. SanJuan, JJ. Castón, JM. Aguado, J. Torre-Cisneros, RESITRA

A la XII Reunión SEIMC celebrada en La Coruña del 9 al 11 de mayo de 2007, ha obtenido la calificación de comunicación oral.

La Coruña, mayo de 2007

**Dr. Pedro Linares Mondéjar**  
Presidente del Comité Organizador

**Dr. Enrique Míguez Rey**  
Presidente del Comité Científico









**INFECCIOSAS**

14-16 de diciembre de 2006  
Roquetas de Mar, Almería



VIII Congreso de la  
Sociedad Andaluza de  
Enfermedades Infecciosas  
14-16 de diciembre de 2006  
Roquetas de Mar  
ALMERÍA

El Presidente del VIII Congreso de la SAEI

### CERTIFICA QUE:

La comunicación científica C.O. 026 titulada:

**Incidencia de Tuberculosis en Pacientes Trasplantados  
de Órgano Sólido. Análisis Descriptivo de la Cohorte  
RESITRA.**

de la que son autores:

**A Doblas Delgado, J M Aguado, R San Juan, J Torre-Cisneros**

Ha sido presentada en el VIII Congreso de la Sociedad Andaluza de  
Enfermedades Infecciosas, celebrado en Roquetas de Mar (Almería)  
los días 14-16 de diciembre de 2.006.

Roquetas de Mar, 16 de diciembre de 2.006

Felipe Díez García  
Presidente del Comité Organizador



**9. REFERENCIAS**



1. Hill RB, Jr., Rowlands DT, Jr., Rifkind D. Infectious Pulmonary Disease in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy for Organ Transplantation. *N Engl J Med* 1964;271:1021-7.
2. Rifkind D, Marchioro TL, Waddell WR, Starzl TE. Infectious Diseases Associated with Renal Homotransplantation. *JAMA* 1964;189:397-407.
3. Hill RB, Jr., Dahrling BE, 2nd., Starzl TE, Rifkind D. Death after transplantation; an analysis of sixty cases. *Am J Med* 1967;42:327-34.
4. Love WB. Infection complicating organ transplantation. *South Med J* 1969;62:1259-60.
5. Burgos-Calderon R, Pankey GA, Figueroa JE. Infection in kidney transplantation. *Surgery* 1971;70:334-40.
6. Lakshiminarayan S, Sahn SA. Tuberculosis in a patient after renal transplantation. *Tubercle* 1973;54:72-6.
7. Neff TA, Hudgel DW. Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:677-8.
8. Rattazzi LC, Simmons RL, Spanos PK, Bradford DS, Najarian JS. Successful management of miliary tuberculosis after renal transplantation. *Am J Surg* 1975;130:359-61.
9. Bell TJ, Williams GB. Successful treatment of tuberculosis in renal transplant recipients. *J R Soc Med* 1978;71:265-8.
10. Coutts, II, Jegarajah S, Stark JE. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Br J Dis Chest* 1979;73:141-8.
11. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5:216-26.
12. 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;63:1278-86.
13. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-77.

14. Muñoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005;40:581-7.
15. Muñoz RM, Pulpon LA, Yebra M, Segovia J, San Martin M, Salas C. Three cases of tuberculosis after heart transplantation in Spain. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:801-6.
16. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, Rodriguez-Creixems M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:398-402.
17. Qunibi WY, al-Sibai MB, Taher S, et al. Mycobacterial infection after renal transplantation--report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1990;77:1039-60.
18. 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.
19. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, et al. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest* 1997;111:365-9.
20. Schulman LL, Scully B, McGregor CC, Austin JH. Pulmonary tuberculosis after lung transplantation. *Chest* 1997;111:1459-62.
21. Garcia-Leoni ME, Martin-Scapa C, Rodeno P, Valderrabano F, Moreno S, Bouza E. High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:283-5.
22. Koselj M, Buturovic J, Malovrh M. Tuberculosis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 1992;24:1909-10.
23. Meyers BR, Halpern M, Sheiner P, Mendelson MH, Neibart E, Miller C. Tuberculosis in liver transplant patients. *Transplantation* 1994;58:301-6.
24. Wang B, Lu Y, Yu L, Liu C, Wu Z, Pan C. Diagnosis and treatment for tuberculosis infection in liver transplant recipients: case reports. *Transplant Proc* 2007;39:3509-11.
25. Ghafari A, Makhdoomi K, Ahmadpoor P, Afshari AT, Fallah MM, Rezaee K. Tuberculosis in Iranian kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39:1008-11.
26. Bravo C, Roldan J, Roman A, et al. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation* 2005;79:59-64.
27. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez-

- Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003;9:518-25.
28. 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;37:4050-5.
  29. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2009.
  30. Garcia-Goez JF, Linares L, Benito N, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. *Transplant Proc* 2009;41:2268-70.
  31. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Ribeiro Resende M, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc* 2009;41:883-4.
  32. Matuck TA, Brasil P, Alvarenga Mde F, et al. Tuberculosis in renal transplants in Rio de Janeiro. *Transplant Proc* 2004;36:905-6.
  33. Ruangkanhasetr P, Natejumnong C, Kitpanich S, Chaiprasert A, Luesutthiviboon L, Supaporn T. Prevalence and manifestations of tuberculosis in renal transplant recipients: a single-center experience in Thailand. *Transplant Proc* 2008;40:2380-1.
  34. Hall CM, Willcox PA, Swanepoel CR, Kahn D, Van Zyl Smit R. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Chest* 1994;106:435-9.
  35. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, Dakshinamurthy KV. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 2007;9:97-101.
  36. Koselj M, Kandus A, Ales A, Bren AF. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2000;32:152-4.
  37. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:797-802.
  38. Koseoglu F, Emiroglu R, Karakayali H, Bilgin N, Haberal M. Prevalence of mycobacterial infection in solid organ transplant recipients. *Transplant Proc* 2001;33:1782-4.
  39. John GT, Shankar V. Mycobacterial infections in organ transplant recipients. *Semin Respir Infect* 2002;17:274-83.

40. Kesten S, Chaparro C. Mycobacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* 1999;115:741-5.
41. Basiri A, Moghaddam SM, Simforoosh N, et al. Preliminary report of a nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3041-4.
42. Basiri A, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, 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;10:231-5.
43. 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.
44. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Jirasiritum S, Nilthong C, Pipatpanawong K, Mavichak V. Tuberculosis in Thai renal transplant recipients: a 15-year experience. *Transplant Proc* 2008;40:2376-9.
45. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. *Transplant Proc* 2008;40:1382-5.
46. Vandermarliere A, Van Audenhove A, Peetermans WE, Vanrenterghem Y, Maes B. Mycobacterial infection after renal transplantation in a Western population. *Transpl Infect Dis* 2003;5:9-15.
47. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001;60:1148-53.
48. Ergun I, Ekmekci Y, Sengul S, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2006;38:1344-5.
49. Jie T, Matas AJ, Gillingham KJ, Sutherland DE, Dunn DL, Humar A. Mycobacterial infections after kidney transplant. *Transplant Proc* 2005;37:937-9.
50. Lui SL, Tang S, Li FK, et al. Tuberculous infection in southern Chinese renal transplant recipients. *Clin Transplant* 2004;18:666-71.
51. Meyers BR, Papanicolaou GA, Sheiner P, Emre S, Miller C. Tuberculosis in orthotopic liver transplant patients: increased toxicity of recommended agents; cure of disseminated infection with nonconventional regimens. *Transplantation* 2000;69:64-9.



- 
52. Rodríguez E, Díaz O, Hernández M, Hernández G, Tello O. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Semanal 2007;18:205-8.
  53. Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Current status of tuberculosis in Spain. A precarious health care perspective with regard to developed countries. *Med Clin (Barc)* 1995;105:703-7.
  54. Garrido-Cantarero G, Matesanz-Acedos R. Epidemiology of transplantation in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:54-62.
  55. Verma A, Dhawan A, Wade JJ, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:625-30.
  56. John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infections. *Transplantation* 1994;58:247-9.
  57. Rose G. The risk of tuberculosis transmission in solid organ transplantation: Is it more than a theoretical concern? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:304-8.
  58. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, et al. Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* 2001;43:251-4.
  59. Malone A, McConkey S, Dorman A, Lavin P, Gopthian D, Conlon P. Mycobacterium tuberculosis in a renal transplant transmitted from the donor. *Ir J Med Sci* 2007;176:233-5.
  60. Winthrop KL, Kubak BM, Pegues DA, et al. Transmission of mycobacterium tuberculosis via lung transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:1529-33.
  61. Mourad G, Soullillou JP, Chong G, Pouliquen M, Hourmant M, Mion C. Transmission of Mycobacterium tuberculosis with renal allografts. *Nephron* 1985;41:82-5.
  62. Peters TG, Reiter CG, Boswell RL. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984;38:514-6.
  63. Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P, et al. Transmission of Mycobacterium tuberculosis to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1166-8.
  64. Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:98-104.
-

65. Kiuchi T, Inomata Y, Uemoto S, et al. A hepatic graft tuberculosis transmitted from a living-related donor. *Transplantation* 1997;63:905-7.
66. Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J Infect Dis* 1993;168:1219-24.
67. Skogberg K, Ruutu P, Tukiainen P, Valtonen V. Effect of immunosuppressive therapy on the clinical presentation and outcome of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1993;17:1012-7.
68. Torre-Cisneros J, de la Mata M, Rufian S, et al. Importance of surveillance mycobacterial cultures after liver transplantation. *Transplantation* 1995;60:1054-5.
69. Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:37-41.
70. Middleton AM, Cullinan P, Wilson R, Kerr JR, Chadwick MV. Interpreting the results of the amplified *Mycobacterium tuberculosis* direct test for detection of *M. tuberculosis* rRNA. *J Clin Microbiol* 2003;41:2741-3.
71. Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *MMWR* 2000;49:593-4.
72. From the Centers for Disease Control and Prevention. Update: Nucleic acid amplification tests for tuberculosis. *JAMA* 2000;284:826.
73. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CS. Multidrug-resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:1168-73.
74. Di Perri G, Luzzati R, Forni A, et al. Fatal primary multidrug-resistant tuberculosis in a heart transplant recipient. *Transpl Int* 1998;11:305-7.
75. Chen JY, Zhu YH, Jin CH, Zheng MF, Zhang J, Zhou M. Successful treatment of multi-drug resistant tuberculosis by double lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 2009;87:1611-3.
76. Wong CF, Fung SL, Yan SW, Lee J, Cheng LC, Chiu CS. Lung transplantation in Hong Kong: 12 years of experience. *Respirology* 2008;13:903-7.
77. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases

- 
- Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
78. McAllister WA, Thompson PJ, Al-Habet SM, Rogers HJ. Rifampicin reduces effectiveness and bioavailability of prednisolone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983;286:923-5.
  79. Offermann G, Keller F, Molzahn M. Low cyclosporin A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol* 1985;5:385-7.
  80. Zimmerman JJ. Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J* 2004;6:e28.
  81. Vandeveld C, Chang A, Andrews D, Riggs W, Jewesson P. Rifampin and ansamycin interactions with cyclosporine after renal transplantation. *Pharmacotherapy* 1991;11:88-9.
  82. Kuypers DR, Verleden G, Naesens M, Vanrenterghem Y. Drug interaction between mycophenolate mofetil and rifampin: possible induction of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:81-8.
  83. Naesens M, Kuypers DR, Streit F, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther* 2006;80:509-21.
  84. Chenhsu RY, Loong CC, Chou MH, Lin MF, Yang WC. Renal allograft dysfunction associated with rifampin-tacrolimus interaction. *Ann Pharmacother* 2000;34:27-31.
  85. Bhaloo S, Prasad GV. Severe reduction in tacrolimus levels with rifampin despite multiple cytochrome P450 inhibitors: a case report. *Transplant Proc* 2003;35:2449-51.
  86. Paterson DL, Singh N. Interactions between tacrolimus and antimicrobial agents. *Clin Infect Dis* 1997;25:1430-40.
  87. Kiuchi T, Tanaka K, Inomata Y, et al. Experience of tacrolimus-based immunosuppression in living-related liver transplantation complicated with graft tuberculosis: interaction with rifampicin and side effects. *Transplant Proc* 1996;28:3171-2.
  88. Kim YH, Yoon YR, Kim YW, Shin JG, Cha IJ. Effects of rifampin on cyclosporine disposition in kidney recipients with tuberculosis. *Transplant Proc* 1998;30:3570-2.
-

89. 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;48:1276-84.
90. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún J, et al. Consensus document for the management of tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009;27:465-73.
91. Blumberg HM. Treatment of latent tuberculosis infection: back to the beginning. *Clin Infect Dis* 2004;39:1772-5.
92. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
93. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
94. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of quantiferon-TB gold with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2797-801.
95. Ferrara G, Losi M, Meacci M, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:631-5.
96. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
97. Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004;4:761-76.
98. Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:560-8.
99. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
100. Piana F, Codecasa LR, Besozzi G, Migliori GB, Cirillo DM. Use of commercial interferon-gamma assays in immunocompromised patients for tuberculosis diagnosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:130-1

- 
101. Manuel O, Kumar D. QuantiFERON-TB Gold assay for the diagnosis of latent tuberculosis infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2008;8:247-56.
  102. Ferrara G, Losi M, D'Amico R, et al. Use in routine clinical practice of two commercial blood tests for diagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*: a prospective study. *Lancet* 2006;367:1328-34.
  103. Codeluppi M, Cocchi S, Guaraldi G, et al. Posttransplant *Mycobacterium tuberculosis* disease following liver transplantation and the need for cautious evaluation of QuantiFERON TB GOLD results in the transplant setting: a case report. *Transplant Proc* 2006;38:1083-5.
  104. Lindemann M, Dioury Y, Beckebaum S, et al. Diagnosis of tuberculosis infection in patients awaiting liver transplantation. *Hum Immunol* 2009;70:24-8.
  105. Kobashi Y, Mouri K, Obase Y, Fukuda M, Miyashita N, Oka M. Clinical evaluation of QuantiFERON TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2007;30:945-50.
  106. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006;28:31-4.
  107. Piana F, Codecasa LR, Baldan R, Miotto P, Ferrarese M, Cirillo DM. Use of T-SPOT.TB in latent tuberculosis infection diagnosis in general and immunosuppressed populations. *New Microbiol* 2007;30:286-90.
  108. Hornum M, Mortensen KL, Kamper AL, Andersen AB. Limitations of the QuantiFERON-TB Gold test in detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection in immunocompromised patients. *Eur J Intern Med* 2008;19:137-9.
  109. Abbott KC, Klote MM. Update on guidelines for prevention and management of mycobacterium tuberculosis infections after transplant. *Am J Transplant*; 2005:1163.
  110. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. Tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17 Suppl 4:39-43.
  111. Schaffner A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 1:S9-14.
  112. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros JM, Perez-Saenz JL, Torre-Cisneros J. Infectious disease assessment in solid organ transplant candidates.
-

- Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20:448-61.
113. Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. Clin Infect Dis 2002;35:1513-9.
  114. Benito N, Sued O, Moreno A, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. Transplantation 2002;74:1381-6.
  115. Naqvi R, Akhtar S, Noor H, et al. Efficacy of isoniazid prophylaxis in renal allograft recipients. Transplant Proc 2006;38:2057-8.
  116. Singh N, Wagener MM, Gayowski T. Safety and efficacy of isoniazid chemoprophylaxis administered during liver transplant candidacy for the prevention of posttransplant tuberculosis. Transplantation 2002;74:892-5.
  117. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. Transplantation 1994;57:1683-4.
  118. Singh N. The prevention and treatment of tuberculosis in transplantation. Curr Opin Organ Transplant 1999;4:281-4.
  119. Rubin RH. Management of tuberculosis in the transplant recipient. Am J Transplant 2005;5:2599-600.
  120. Barcena R, Oton E, Angeles Moreno M, et al. Is liver transplantation advisable for isoniazid fulminant hepatitis in active extrapulmonary tuberculosis? Am J Transplant 2005;5:2796-8.
  121. Higgins RSD, Kusne S, Reyes J, et al. Mycobacterium tuberculosis after liver transplantation: Management and guidelines for prevention. Clin Transplant 1992;6:81-90.
  122. Antony SJ, Ynares C, Dummer JS. Isoniazid hepatotoxicity in renal transplant recipients. Clin Transplant 1997;11:34-7.
  123. Thomas PA, Jr., Mozes MF, Jonasson O. Hepatic dysfunction during isoniazid chemoprophylaxis in renal allograft recipients. Arch Surg 1979;114:597-9.
  124. Schluger LK, Sheiner PA, Jonas M, et al. Isoniazid hepatotoxicity after orthotopic liver transplantation. Mt Sinai J Med 1996;63:364-9.
  125. Jahng AW, Tran T, Bui L, Joyner JL. Safety of treatment of latent tuberculosis infection in compensated cirrhotic patients during

- transplant candidacy period. *Transplantation* 2007;83:1557-62.
126. Agarwal SK, Gupta S, Dash SC, Bhowmik D, Tiwari SC. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int Urol Nephrol* 2004;36:425-31.
  127. Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:23-46.
  128. Roman A, Bravo C, Levy G, et al. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:903-6.
  129. Vikrant S, Agarwal SK, Gupta S, et al. Prospective randomized control trial of isoniazid chemoprophylaxis during renal replacement therapy. *Transpl Infect Dis* 2005;7:99-108.
  130. Blumberg HM, Leonard MK, Jr., Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA* 2005;293:2776-84.
  131. Torre-Cisneros J, Caston JJ, Moreno J, et al. Tuberculosis in the transplant candidate: importance of early diagnosis and treatment. *Transplantation* 2004;77:1376-80.
  132. Hill RB, Jr., Rowlands DT, Jr., Rifkind D. Infectious pulmonary disease in patients receiving immunosuppressive therapy for organ transplantation. 1964. *Rev Med Virol* 1999;9:5-10; discussion 3-5.
  133. Gross PA, Barrett TL, Dellinger EP, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.
  134. Torres J, Aguado JM, San Juan R, et al. Hepatitis C virus, an important risk factor for tuberculosis in immunocompromised: experience with kidney transplantation. *Transpl Int* 2008;21:873-8.
  135. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, Lee WC, Shu KH. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl Infect Dis* 2006;8:148-56.
  136. Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998;338:1741-51.
  137. Fishman JA. Infection in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med* 2007;357:2601-14.
  138. World Health Organization. Global tuberculosis control: surveillance,

- planning, financing. 2008. Available at: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf). Accessed 12 October 2009.
139. World Health Organization. Improving the diagnosis and treatment of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis among adults and adolescents: recommendations for HIV-prevalent and resource-constrained settings. 2007. Available at: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO\\_HTM\\_TB\\_2007.379\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2007/WHO_HTM_TB_2007.379_eng.pdf). Accessed 12 October 2009.
140. de la Camara R, Martino R, Granados E, et al. Tuberculosis after hematopoietic stem cell transplantation: incidence, clinical characteristics and outcome. Spanish Group on Infectious Complications in Hematopoietic Transplantation. Bone Marrow Transplant 2000;26:291-8.
141. Kumar D, Humar A. Tuberculosis and transplantation: battling the opportunist. Clin Infect Dis 2009;48:1666-8.
142. Marra F, Cox VC, FitzGerald JM, Moadebi S, Elwood RK. Successful treatment of multidrug-resistant tuberculosis following drug-induced hepatic necrosis requiring liver transplant. Int J Tuberc Lung Dis 2004;8:905-9.
143. Shitrit D, Bendayan D, Saute M, Kramer MR. Multidrug resistant tuberculosis following lung transplantation: treatment with pulmonary resection. Thorax 2004;59:79-80.
144. Centers for Disease Control and Prevention. Transplantation-transmitted tuberculosis--Oklahoma and Texas, 2007. MMWR 2008;57:333-6.
145. McGregor MM, Olliaro P, Wolmarans L, et al. Efficacy and safety of rifabutin in the treatment of patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 1996;154:1462-7.
146. Lopez-Montes A, Gallego E, Lopez E, et al. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. Am J Kidney Dis 2004;44:e59-63.
147. Gonzalez-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus Rifampicin. Rifabutin Study Group. Tuber Lung Dis 1994;75:341-7.
148. Blanes M, Pumarola T. Evaluación de la infección en el donante y receptor de órgano sólido. In: Aguado JM, ed. Infecciones en pacientes



- trasplantados. Madrid: Elsevier;2004:191-211.
149. Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:2720-4.
  150. Khosroshahi HT, Shoja EA, Beiglu LG, Hassan AP. Tuberculin testing of kidney allograft recipients and donors before transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:1982-4.
  151. Weir E, Fisman DN. Latent tuberculosis: revised treatment guidelines. *CMAJ* 2003;169:937-8.
  152. Holty JE, Gould MK, Meinke L, Keeffe EB, Ruoss SJ. Tuberculosis in liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Liver Transpl* 2009;15:894-906.
  153. Caminero Luna JA. La erradicación de la Tuberculosis: ¿Mito o realidad? *Enf Emerg* 2006;8:271-81.
  154. Vikram HR, Kusne S. Mycobacterium tuberculosis infection in immunocompromised hosts: a diagnostic challenge. *Liver Transpl* 2009;15:834-7.
  155. Choi JC, Shin JW, Kim JY, Park IW, Choi BW, Lee MK. The effect of previous tuberculin skin test on the follow-up examination of whole-blood interferon-gamma assay in the screening for latent tuberculosis infection. *Chest* 2008;133:1415-20.
  156. Dewan PK, Grinsdale J, Kawamura LM. Low sensitivity of a whole-blood interferon-gamma release assay for detection of active tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2007;44:69-73.
  157. Kobashi Y, Obase Y, Fukuda M, Yoshida K, Miyashita N, Oka M. Clinical reevaluation of the QuantiFERON TB-2G test as a diagnostic method for differentiating active tuberculosis from nontuberculous mycobacteriosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:1540-6.
  158. Camacho A, Perez-Camacho I, Rivero A, et al. Use of rifampicin plus pyrazinamide for antituberculosis prophylaxis does not increase the risk of severe hepatotoxicity in HIV patients: Meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2009.
-