

# **Tuberculosis en Trasplante de Órganos Sólidos**

Dra. Thery Alvarez

Dra. Rocío Ormaechea

Tutor: Docente Aux Honorario Dra. Jimena Prieto

Cátedra de Enfermedades Infecciosas, septiembre 2020



# Índice

- Importancia del tema
- Epidemiología
- Patogenia
- Factores de riesgo
- Enfermedad tuberculosa: Diagnóstico y tratamiento
- Infección tuberculosa latente: Screening y tratamiento en TOS
- Historia clínica
- Aprendizajes



# Importancia del tema

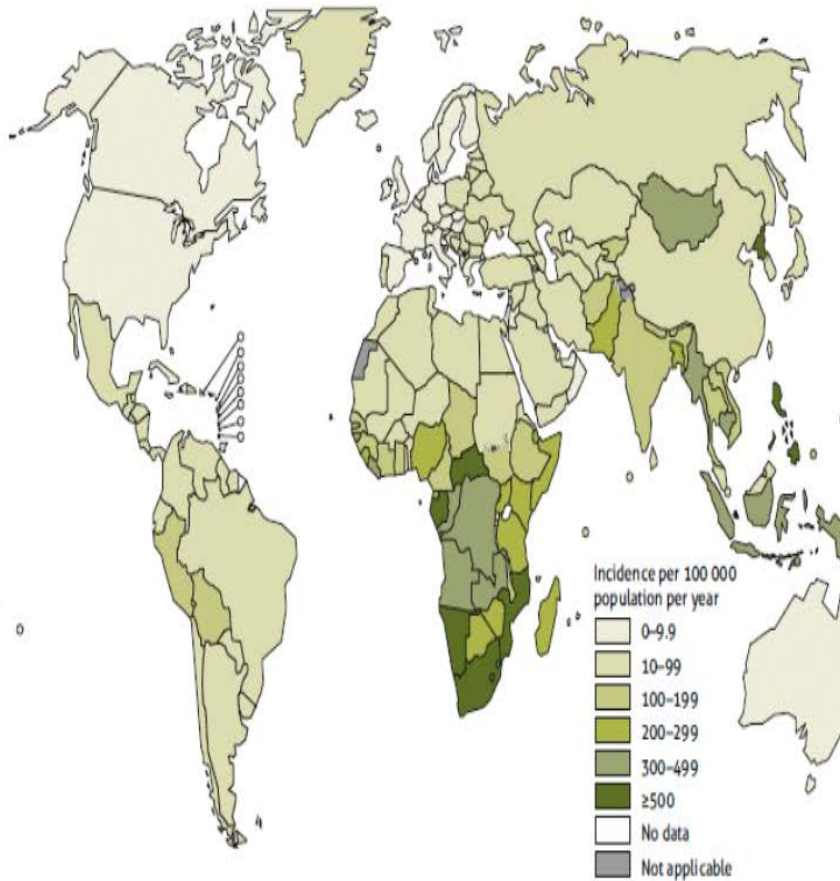
- El *Mycobacterium tuberculosis* es un importante patógeno oportunista en receptores de trasplante de órganos sólidos (TOS) con altas tasas de morbilidad y mortalidad
- Mayor incidencia en TOS, de 20 a 74 veces más alta que la de la población en general.
- Dificultad diagnóstica por presentaciones atípicas y necesidad de técnicas diagnósticas invasivas
- Dificultad terapéutica debido a las interacciones y a la toxicidad directa de las drogas



# Epidemiología

- Varía según región, poblaciones, migración
- Incidencia de tuberculosis (TB) en Uruguay registra un aumento progresivo en los últimos 10 años, alcanzando un 28.6/100mil hab en 2018
- La frecuencia TB en los TOS oscila entre el 1,2 y el 15%
- Mortalidad relacionada a TB en TOS ha sido reportada hasta de un 40% y en la TB activa sin tto es de 100%

Estimated TB incidence rates, 2018



Estimated TB incidence rates: Global tuberculosis report by World Health Organization 2019



# Prevalencia e Incidencia de TB en TOS

- El riesgo de desarrollar TB varía entre los diferentes tipos de trasplantes
- La incidencia es particularmente alta en el trasplante de pulmón, tienen 5.6 veces mayor riesgo de desarrollar tuberculosis que otros TOS y 73,3 veces más riesgo de TB que los pacientes no inmunosuprimidos

Valor según tipo de TOS						
Medidas de frecuencia	Total	Pulmonar	Cardiaco	Renal	Hepático	Reno-Pancreático
Prevalencia en la literatura	1.2-6,4%	2-6,5%	1-1.5%	0.5-15%	0.7-2.3%	
RESITRA	0.48%	1.32%	0.25%	0.34%	0.53%	0.82%
Incidencia (casos/105 trasp/año) ( rango)	512 (317 - 783)	2,072 (565 – 5,306)	255 (6.5 – 1,421)	358 (144 - 728)	541 (269 - 1.065)	1,204 (30.5 – 6,710)



# Patogenia

Reactivación ITBL\* del receptor

Reactivación ITBL del órgano trasplantado

Infección de novo en el postransplante

Cursando enfermedad tuberculosa activa al momento del trasplante

\*ITBL: Infección tuberculosa latente





# Factores de Riesgo en Paciente TOS

## Historial de exposición previa a *Mycobacterium tuberculosis*:

- PPD / IGRA
- Estudios de imagen con lesiones residuales

## Condiciones clínicas previas al trasplante:

- Edad del receptor, Enfermedad renal crónica en terapia de restitución renal, Diabetes mellitus, VHC, Enfermedad hepática crónica
- Otras infecciones oportunistas: Micosis graves, CMV, PNJ, *Nocardia*

## Terapia inmunosupresora:

- Anticuerpos anti-linfocitos T: Timoglobulina, OKT3 (Muromonab-CD3)
- Intensificación de la inmunosupresión asociada al rechazo injerto
- Micofenolato mofetil y tacrolimus
- Everolimus en el trasplante de pulmón

\*VHC: Virus hepatitis C    CMV: Citomegalovirus    PNJ: *Pneumocystis jirovecii*



# Enfermedad Tuberculosa en TOS

- Alto índice de sospecha – Demora diagnóstico por cuadros paucisintomáticos
- Mayoría desarrollan la enfermedad en el 1er año postrasplante (95%) - Dificultad diagnóstica por otras enfermedades oportunistas
- La enfermedad pulmonar es el tipo más frecuente en TOS
- 30-35% presentará enfermedad diseminada o extrapulmonar - más frecuentes en los primeros 6 meses postrasplante, coincidiendo con el pico de la máxima inmunosupresión
- Hasta 1/3 de pacientes tienen una radiografía de tórax normal. Presentaciones radiológicas clásicas son poco frecuentes: Infiltrados focal, miliar, nódulos, derrame pleural, y cavitaciones





# Diagnóstico TB en TOS

- 3 pilares:
  - Clínico: Cuadros clínicos atípicos, paucisintomáticos
  - Imagenológico: Presentaciones clásicas son poco frecuentes
  - Microbiológico: Confirmación de la enfermedad tuberculosa



## Baciloscopía:

- Sensibilidad <70% (resultado negativo no descarta diagnóstico)
- Necesita 10.000 bacilos/cc de muestra

## Cultivo:

- Método de certeza de diagnóstico
- 10 bacilos/cc de muestra
- Demora >4 semanas

## GeneXpert:

- Presencia ADN de *M. tuberculosis* e identifica cambios que pueden generar resistencia a RFP
- 131 bacilos/cc muestra

- Procedimientos diagnósticos invasivos: FBC, biopsias de cualquier lesión- ganglio, piel, masa

# Tratamiento TB en TOS

- La complejidad de estos pacientes hace que en su resolución deba participar un equipo multidisciplinario
- Dos problemas principales del tratamiento en TOS:

Interacciones de tratamiento anti-TB con inmunosupresores (IS)

Duración del tratamiento anti-TB



# Interacciones de tratamiento anti-TB con inmunosupresores

- Las Rifamicinas: Rifampicina (RIF) y Rifabutina (RFB): Son drogas esterilizadoras potentes, esenciales en los tratamientos de corta duración.
- Son potentes inductores del citocromo P450 (CYP3A4) y los sistemas de transporte de efluentes de glicoproteína P y muestran importantes interacciones:
  - Inhibidores de calcineurina (Ciclosporina y Tacrolimus)
  - Inhibidores mTOR (everolimus y sirolimus): Mayor interacción
- Reducen la concentración de la mayoría de los IS – Necesario aumento dosis 2-5 veces de las dosis de IS para mantener rango terapéutico

[Latent TB Infection : Updated and consolidated guidelines for programmatic management](#). WHO. 2018  
Guía Nacional de Tuberculosis en situaciones especiales. MSP. Uruguay. 2017



# Interacciones de tratamiento anti-TB con inmunosupresores

- La rifamicinas es de elección en presentaciones severas y diseminadas
- Mayor intensidad de disminución de niveles de IS en las primeras 2 semanas de inicio de RIF y 2 semanas posteriores a suspensión
- El no uso de rifamicinas lleva a mayor riesgo de recurrencia de TB y de resistencia.
- RBF es un inductor CYP3A4 más débil que la RIF, lo que podría ser favorecedor para tratar la TB



# Duración del tratamiento anti-TB

- La duración óptima del tratamiento es controvertida
- La Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas recomienda un mínimo de 9 meses de tratamiento que incluye un régimen que contiene rifamicina
- 9 meses de tratamiento para los receptores con tuberculosis extrapulmonar y para los receptores con tuberculosis pulmonar cavitaria que permanecen cultivo positivo después de 2 meses
- 12 a 18 meses de tratamiento para los regímenes que no se usan rifamicinas.





# Duración del tratamiento anti-TB

Presentación clínica	Tratamiento	Duración total de primera fase más segunda fase
Severa o diseminada	<p>Primera fase (2 meses): Plan estándar según normativa con isoniazida, rifampicina, etambutol,pirazinamida.</p> <p>Segunda fase (7 meses): isoniacida, rifampicina</p>	9 meses
	<p>De ser posible la implementación de la monitorización estrecha de los niveles de anti calcineurínicos e inhibidores de la mTOR el plan recomendado incluirá rifampicina</p> <p>Primera fase (2 meses): Plan estándar según normativa con isoniazida, rifampicina, ethambutol,pirazinamida.</p> <p>Segunda fase (7 meses): isoniacida, rifampicina</p>	9 meses
Localizada	<p>Si no podemos tener control estricto de los niveles de los IS nos inclinaremos hacia planes alternativos que no incluyan rifampicina.</p> <p>Primera fase (2 meses): isoniacida, pirazinamida, etambutol, levofloxacina.</p> <p>Segunda fase (16 meses): isoniacida + etambutol + levofloxacina.</p>	18 meses





# Síndrome reconstitución inmune TB

- TOS con TB pueden desarrollar un Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune (SIRI) relacionados con los cambios de terapia inmunosupresora, o relacionado a la interacciones entre las drogas IS y los anti-TB
- Con el uso de RIF se observan mayor frecuencia de SIRI
- Puede ser interpretado como un fracaso de la terapia o un rechazo del injerto, lo que puede llevar a cambios inadecuados en el tratamiento
- Los síntomas más frecuentes son la fiebre, adenopatías y empeoramiento de los síntomas respiratorios



# Evaluación Pre-trasplante

## Receptor

- Evaluación de antecedentes:
  - TB activa y tratamiento
  - ITBL y profilaxis
  - Exposición a individuos con TB activa/ viajes a zonas endémicas
- Evaluación actual:
  - Protocolo de dg ITBL
  - Descartar TB actual: Clínica + Rayos X tórax
  - Tratamiento de TB activa o ITBL previo a trasplante (ideal)

## Donante

- La transmisión: Trasplante de riñón, pulmón e hígado
- Donantes vivos - Evaluación similar a la de los candidatos
- Descartar la TB activa
- Donantes no vivos - no se hace screening de ITBL- historia familia
- TB activa- contraindicación donación
- Lesiones pulmonares residuales compatibles: contraindican donación de pulmón



# Infección Tuberculosa Latente

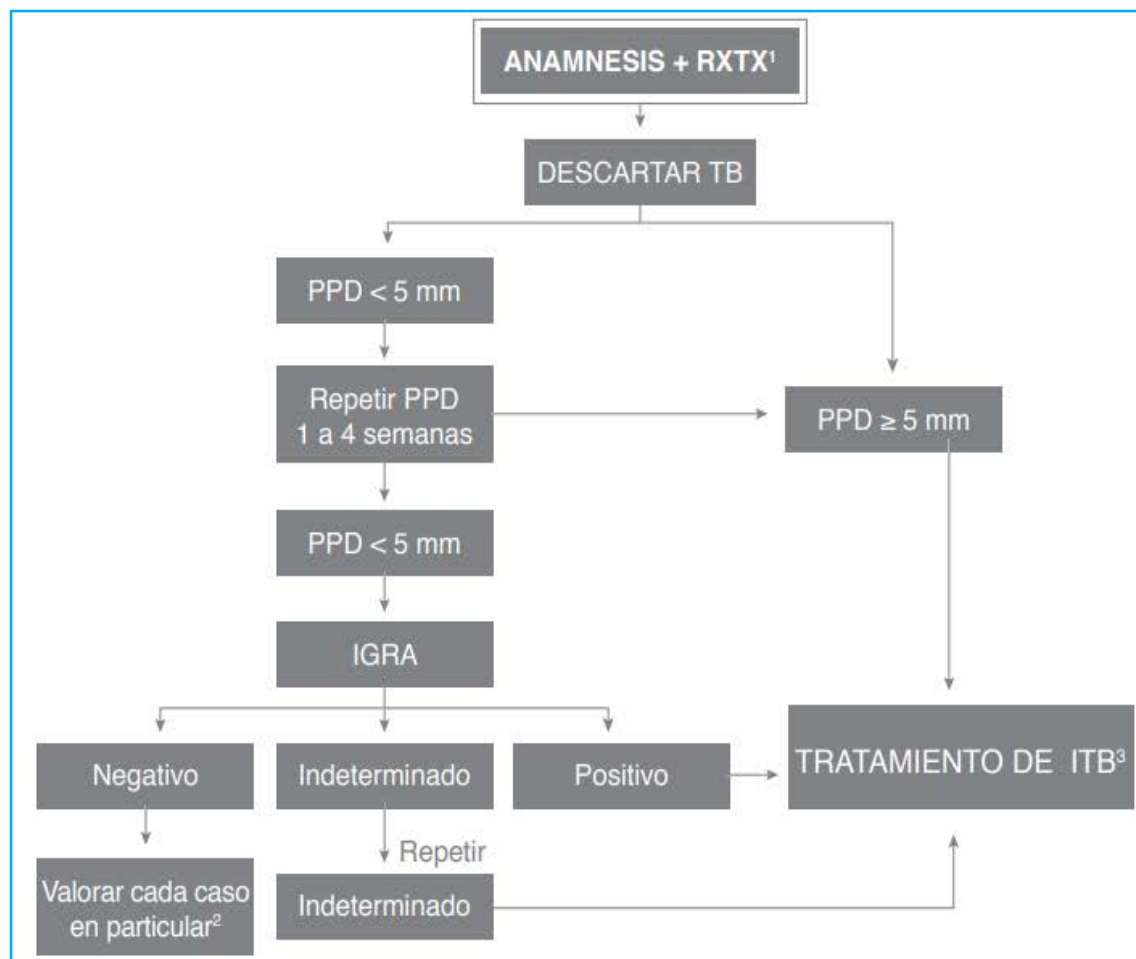
- Definición: Evidencia inmunológica de sensibilización a tuberculosis en paciente sin enfermedad activa

<b>Prueba de Mantoux o Prueba Tuberculínica (PPD)</b>	<b>Ensayos de liberación de interferón gamma de células T (IGRA)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Sensibilización previa a antígenos de diferentes micobacterias</li><li>- Derivado proteico purificado (PPD) estimula hipersensibilidad mediada por linfocitos T</li><li>- Resultado Positivo: <math>\geq 5</math> mm (48-72hrs)</li></ul>	<p>QuantiFERON-Gold In-Tube T-SPOT TB (Oxford Immunotec Ltd)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Cuantifica el interferón gamma: Respuesta inmune celular frente a antígenos específicos de M. tuberculosis</li><li>- Falsos negativos: periodo ventana, inmunosupresión severa</li><li>- Indeterminado: Inmunosupresión, errores del procedimiento</li></ul>



# Screening de Infección tuberculosa latente

## Screening en 2 pasos en pre trasplante:



## Situaciones especiales:

- Si paciente con tto IS puede requerir TAC Tórax
- PPD<5 + IGRA (-): Valorar riesgo de exposición previa o actual (cárceles, instituciones cerradas, trabajadores de la salud, consumidores drogas), actual IS

# Tratamiento Infección tuberculosa latente

- Regímenes 1era línea:

- Isoniazida (INH)/RFB semanal por 3 meses

- **RIF diaria por 4 meses**

- RIF /INH diaria 3 meses

- **INH monoterapia 6 a 9 meses asociado a piridoxina.**

- Guia de tratamiento ITBL CDC 2020 recomienda regímenes en base a rifamicinas que son de menor duración, por sobre INH en monoterapia que son más prolongados.



# Historia Clínica

- SF, 69 años, reside en Las Piedras
  - AP: Herpes zóster hace 1 año, con neuralgia posherpética. Tratamiento con Carbamacepina.
- Consulta por Ictericia, coluria, vómitos, dolor abdominal
  - Planteo inicial: Probable hepatotoxicidad por carbamacepina
- Mala evolución: transaminasas, bilirrubinas en ascenso a predominio de directa + Encefalopatía hepática → Ingresa a CTI
  - Planteo: Falla hepática fulminante etiología Aautoimmune vs tóxica

Ingresa a lista de emergencia de Trasplante hepático (TH) por planteo de falla hepática fulminante.

- Valoración pre trasplante: Hep A, B y C: negativos. VIH: no reactivo. CMV IgM: No reactivo. Toxoplasma: Negativo. VEB +/-+. No se cuenta con PPD.
- 25/4/19 se realiza TH. Buena evolución. Buena tolerancia al injerto. Alta.





# Historia Clínica

- 6 meses pos TH: Reingresa por cuadro febril, con astenia y adenopatía yugulocarotídea alta dolorosa a derecha, crepitantes base derecha
- Ronda bacteriológica sin desarrollo.
- Carga CMV: 205 UI/ml
- TAC cuello y tórax: Aumento de número de ganglios yugulocarotídeos, que asocia alteración de la grasa adyacente, en tórax a nivel de segmento posterior de lóbulo inferior derecho nódulo de 6.4x6mm, fina lámina de derrame pleural a derecha. Se observa área que impresiona en vidrio deslustrado.

**¿Planteos diagnósticos?**

**¿Conducta siguiente?**



# Historia Clínica

## ¿Planteos diagnósticos?

- Paciente TH en máximo periodo de inmunosupresión, cursando cuadro de probable etiología infecciosa con conglomerado adenopático yugular + foco respiratorio: crepitantes + imagen nodular, vidrio deslustrado y derrame pleural.
- No contamos con screening ITBL
- Planteos
  - Bacteriano: Específico- Enfermedad por *M. tuberculosis* diseminada
  - Micológico: Histoplasmosis, *Cryptococcus*, más alejados *Aspergillus*, *PNJ* (Más alejado por profilaxis con TMP-SMX)
  - Virus: Síndrome linfoproliferativo, status *VEB* +/- (mas alejado dado el corto tiempo de evolución)



# Historia Clínica

- FBC-LBA (GenXpert y cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*) y biopsia de ganglio: cultivo positivo para *Mycobacterium tuberculosis*
- **Planteo:**
  - TH cursando enfermedad diseminada por *M. tuberculosis*
  - Inicio tratamiento anti-TB con comprimidos INH/RIF/PZ/ETB
  - Hepatotoxicidad severa vinculada a drogas anti TBC.
  - Tratamiento alternativo: Etambutol + Moxifloxacina + Estreptomina + Linezolid escalonado los primeros 3 meses.
  - Posteriormente Etambutol + Moxifloxacina + Linezolid hasta completar 12 a 18 meses.
  - Buena evolución.



# Aprendizajes

- *M. tuberculosis* es una importante enfermedad oportunista en TOS con una incidencia en aumento, con altas tasas de morbilidad y mortalidad
- Se debe tener un alto índice de sospecha dada las presentaciones atípicas de la misma
- Es fundamental un exhaustivo tamizaje de la ITBL en el pretrasplante.
- La enfermedad tuberculosa en TOS es un desafío terapéutico debido a las interacciones y toxicidades medicamentosas, así como la posibilidad de rechazo del injerto







**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.**

