



***ATENEO***

***TUBERCULOSIS EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS***

**Postg. Dr. Angel Leal**

**Asist. Dra. Sofia Griot**

**Prof. Adj. Dra. Victoria Frantchez**



## Caso clínico 1

- SF, 18 años. Procedente de Canelones.
- **AP:**
  - Debut ERC secundaria a glomérulo esclerosis focal y segmental 2016.
  - Inmunosupresión: PDN 1 mg/kg. 12/2017 PDN + ciclosporina 50 mg cada 8 H + MMF 1 gr/día.
  - TRR HD: 7/2017 por FAV MSD.
- **Valoración pre TR 11/2018:**
  - ITBL: PDD 0. No contamos con booster. Rx. Tórax sin lesiones pleuropulmonares.
- **Trasplante renal 18/01/21:**
  - Donante cadavérico, SM, 26 años, muerte por: TEC. Riesgo inmunológico alto.
  - Estatus CMV +/-, VEB +/+. AchBs > 1000. Resto de serologías no reactivas.
  - IS de inducción: MP 500, FK 4,5/4,5 y timoglobulina 50 mg.
  - AAQ: 3 H (TIF 20 H). Px. quirúrgica: Piperacilina tazobactam.



## Caso Clínico 1

- **Evolución**

- IS de mantenimiento: FK 4.5/4.5, MMF 500/500, PDN 40.
- Profilaxis con SXT mas ácido folínico y VGC 900 mg/día.
- Recuperación función renal lenta y progresiva.

- **Complicaciones**

- **D7** registros subfebriles y dolor en herida quirúrgica sin elementos de severidad.  
PC: GB 6690, N 5810, **L 330**, HB 8.2, PTL 158. Crea 1,91, U 74. **PCR 169**. UC: *E. coli*.

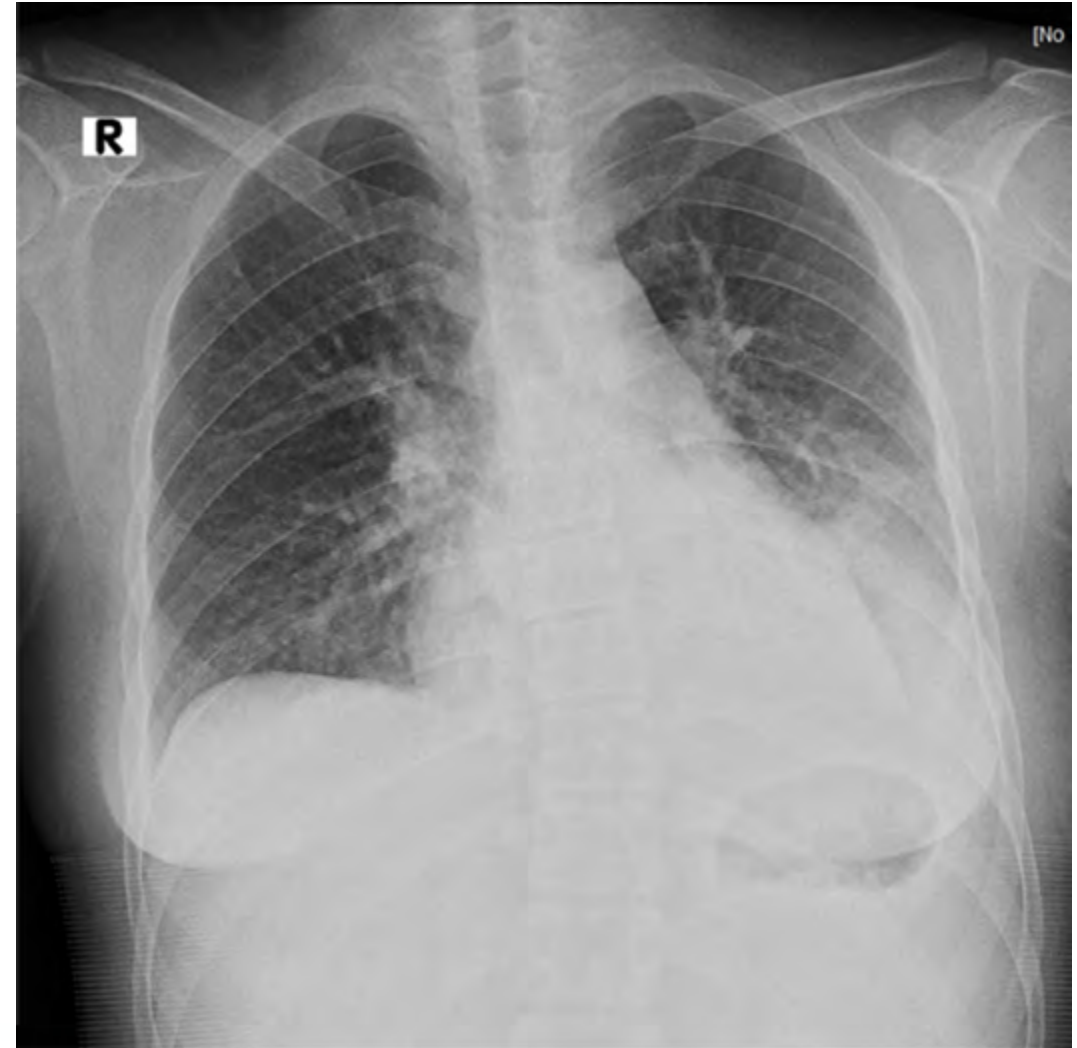
**Planteo:** PNA del injerto.

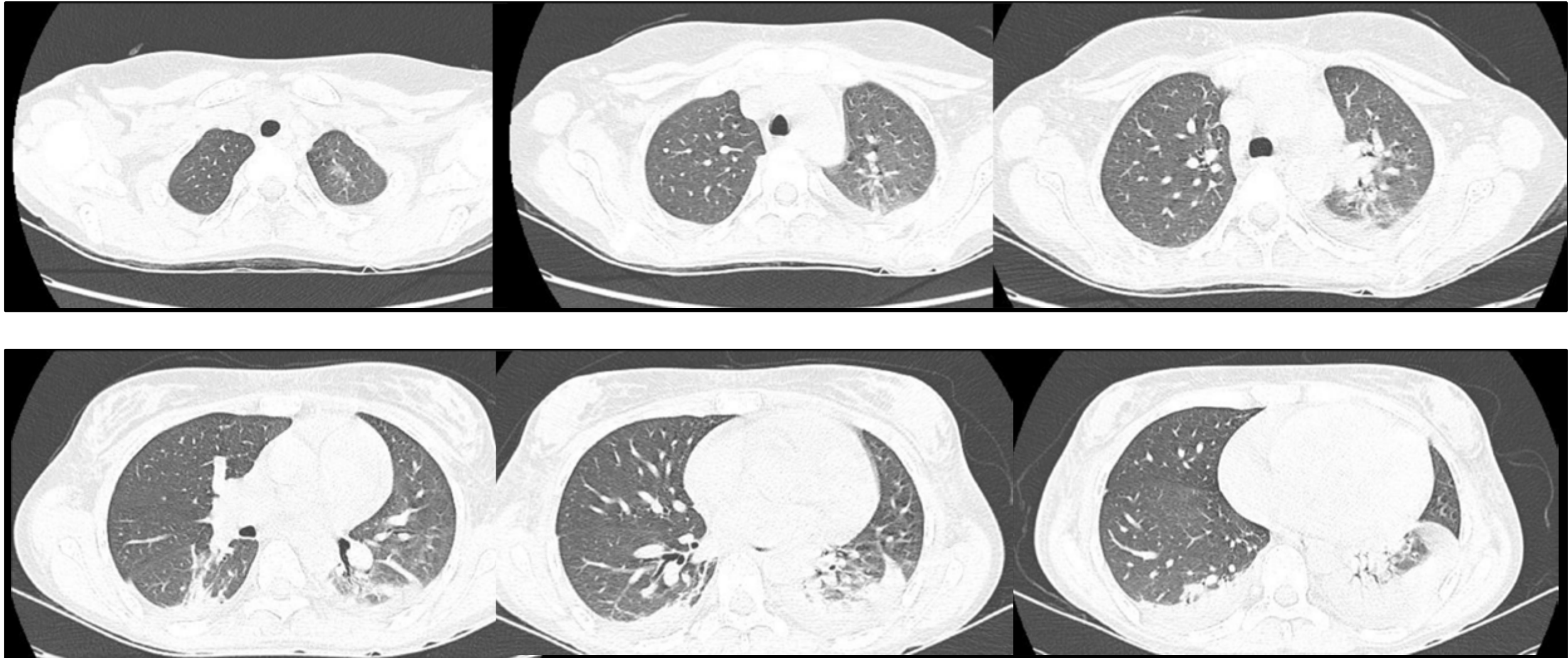
**Conducta:** Inicia meropenem 1 gr cada 12 H IV empírico.

- **D9** fiebre, disnea y dolor torácico inespecífico.

Radiografía de tórax: opacidad homogénea del LII.

**Planteo:** Infiltrado pulmonar en el primer mes post TR.





- **TAC tórax:** áreas parcheadas en vidrio deslustrado a nivel de LSI. Derrame pleural bilateral de leve a moderada entidad que presenta componente cisural. Asocia atelectasia pasiva. Micronódulos bilaterales a predominio LSD.



## Caso Clínico 1

- **D14 FBC LBA:** Bacteriológico, micológico, IFD y Film array negativo. Baciloscopias y cultivo negativo. **Genexpert positivo.**
- **Diagnostico:** Tuberculosis pulmonar en el primer mes post TR
- *Conducta:*
  - DFC más piridoxina.
  - Cefuroxime VO 500 cada 8 H hasta 14 días.
  - Ajuste de IS: FK 30/30, PDN 40 mg/día y susp. MMF.
  - Px: VGC 450 y SXT trisemanal mas acido folinico.
- **Egreso 10/2:** Clínicamente estable, sin elementos de actividad infecciosa. PC a destacar: HB 9, PTL 201, GB 7530, N 5670, L 1300, Crea 0.75.



## Caso Clínico 2

- SF, 44 años. Procedente de Soriano
- **AP:**
  - Artritis reumatoidea – SAF.
  - ERC diagnosticada 1997, etiología no aclarada.
  - HD desde 1997, accesos venosos con múltiples complicaciones trombóticas e infecciosas. Agotamiento vascular 2013, ultimo territorio *Canaud izquierdo*.
  - DP: 2001 – 2002 y 5/2005 – 6/2008.
- **1<sup>er</sup> TR 2005.** Rechazo mixto en el 1<sup>er</sup> mes. 2008 rechazo humoral crónico activo sin respuesta a tratamiento.
- **2<sup>do</sup> TR 2013.**

Complicaciones infecciosas: IRB 5/2016. Bacteriológico, micológico, IFD PCP y micobacterias negativos.

Complicaciones inmunológicas: rechazo crónico activo 01/2019 sin respuesta a MP.



## Caso Clínico 2

- **Valoración pre 3er TR (2/2019):** PPD 0. No booster. RxTx sin lesiones pulmonares.
- **3er TR 25/09/2019**
  - Donante cadavérico. SF, 19 años, muerte por meningitis por *St. pneumoniae*.
  - Riesgo inmunológico alto. Estatus CMV +/+, VEB +/+, Toxoplasmosis -/+. Resto de serologías no reactivos.
  - IS inducción: Timoglobulina 50 mg, MP 500 mg, FK 5/5, MMF e Ig IV 2g/kg.
  - AQQ 4 (TIF 15 H). Px. Piperacilina tazobactam.
- **Evolución:**
  - Buena evolución con recuperación funcional inmediata.
  - IS: FK 2,5/2,5, MMF 1/1, PDN 15 mg/día. Px. VGC 900 mg/trisemanal.



## Caso Clínico 2: *Complicaciones infecciosas*

**D12** Tos y expectoración mucosa

PC: L 780, HB 8.6, U 59, Crea 1.40

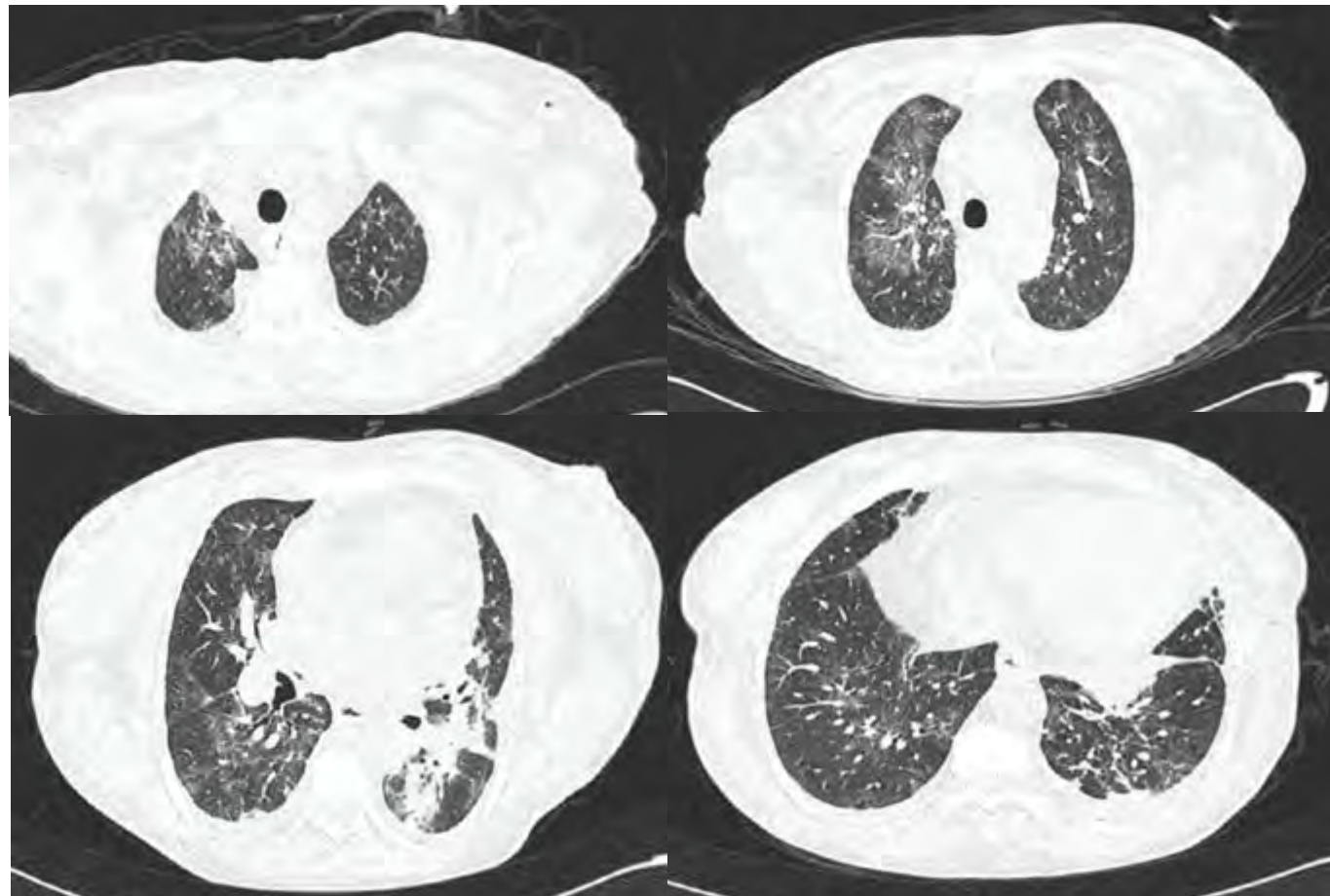
**Planteo:** IRB en paciente IS en 1<sup>er</sup> mes post TR

PIP / TZP + LVX por 10 días. **D26**, egreso: PCR 4.

**TR 09/19**







**TC tórax:** Micronódulos centrolobulillares que conforman árbol en brote. Engrosamiento focal pleural. Calcificación a nivel de la vena cava superior a nivel de la confluencia del tronco braquiocefálico.



## Caso Clínico 2: *Complicaciones infecciosas*

**D12** Tos y expectoración mucosa

PC: L 780, HB 8.6, U 59, Crea 1.40

**Planteo:** IRB en paciente IS en 1<sup>er</sup> mes post TR

PIP / TZP + LVX por 10 días. **D26**, egreso: PCR 4.

**TR 09/19**

**M2 D21** Dolor hemiabdomen derecho 15 días + eritema herida quirúrgica con centro purulento + T 38,5 ° hace 24 H

PC: L 330, Crea 1.55, U 68. **PCR 159. HC + UC + exudado s/d**

**Planteo:** ISQ profunda en el 2<sup>do</sup> mes post TR

TZP + SXT 5D, luego LNZ + ETP 9D. **M3 D 29**, egreso. PCR 23.



- **TAC abdomen pelvis:** Imagen hipodensa que impresiona presentar pared a nivel intrabdominal adyacente a la fascia lateroconal derecha en topografía subhepática que podría estar en relación a liquido colectado. Mide 32 mm x 48 mm x 15 mm L, T y AP.
- Adyacente al borde lateral del musculo recto anterior derecho se observa imagen de similares características de 21 x 19 x 13 mm.



## Caso Clínico 2: *Complicaciones infecciosas*

**D12** Tos y expectoración mucosa

PC: L 780, HB 8.6, U 59, Crea 1.40

**Planteo:** IRB en paciente IS en 1<sup>er</sup> mes post TR

PIP / TZP + LVX por 10 días. **D26**, egreso: PCR 4.

**M4** Fistula en hemiabdomen derecho + Drenaje purulento espontaneo + Sensación febril

PC: **VES 50**, L 1220, HB 8.7, U 59, Crea 1.40. HC + UC + exudado s/d.

**Planteo:** Recurrencia de absceso de pared fistulizado.

MEM + LNZ por 14 días. **Egreso**, ATB VO AMC + DOX por 13 días.

**TR 09/19**

**M2 D21** Dolor hemiabdomen derecho 15 días + eritema herida quirúrgica + T 38,5 ° hace 24 H

PC: L 330, Crea 1.55, U 68. **PCR 159**. HC + UC + exudado s/d

**Planteo:** ISQ profunda en el 2<sup>do</sup> mes post TR

TZP + SXT 5D, luego LNZ + ETP 9D. **M3 D 29**, egreso. PCR 23.



**Ecografía:** En hipocondrio derecho y adyacente a ultimo arco costal en el sector anterior, **colección ya conocida, contornos irregulares, hipoecoica, mide actualmente 30 x 20 mm.** Se extiende desde cara profunda del musculo recto abdominal, atravesando el mismo, hacia el tejido celular subcutáneo, la misma **presenta trayecto fistuloso a la piel.**

No se identifica extensión intra abdominal. No se constata protrusión del contenido abdominal en los sectores valorados durante la exploración activa y pasiva.





## Caso Clínico 2: *Complicaciones infecciosas*

**D12** Tos y expectoración mucosa

PC: L 780, HB 8.6, U 59, Crea 1.40

**Planteo:** IRB en paciente IS en 1<sup>er</sup> mes post TR

PIP / TZP + LVX por 10 días. **D26**, egreso: PCR 4.

**M4** Fistula en hemiabdomen derecho + Drenaje purulento espontaneo + Sensación febril

PC: **VES 50, L 1220, HB 8.7, U 59, Crea 1.40. HC + UC + exudado s/d.**

**Planteo:** Recurrencia de absceso de pared fistulizado.

MEM + LNZ por 14 días. **Egreso**, ATB VO AMC + DOX por 13 días.

**TR 09/19**

**M2 D21** Dolor hemiabdomen derecho 15 días + eritema herida quirúrgica + T 38,5 ° hace 24 H

PC: L 330, Crea 1.55, U 68. **PCR 159. HC + UC + exudado s/d**

**Planteo:** ISQ profunda en el 2<sup>do</sup> mes post TR

TZP + SXT 5D, luego LNZ + ETP 9D. **M3 D 29**, egreso. PCR 23.

**M5** Fiebre + vómitos + dolor abdominal 24 H

PC: **VES 75, L 950, PCR 2019. Crea 1,58, U 45. HC + UC + exudado s/d.**

**Planteo:** Absceso de pared abdominal recurrente

TGC + MEM (por 11 días)

TAC + punción de colección subhepática.



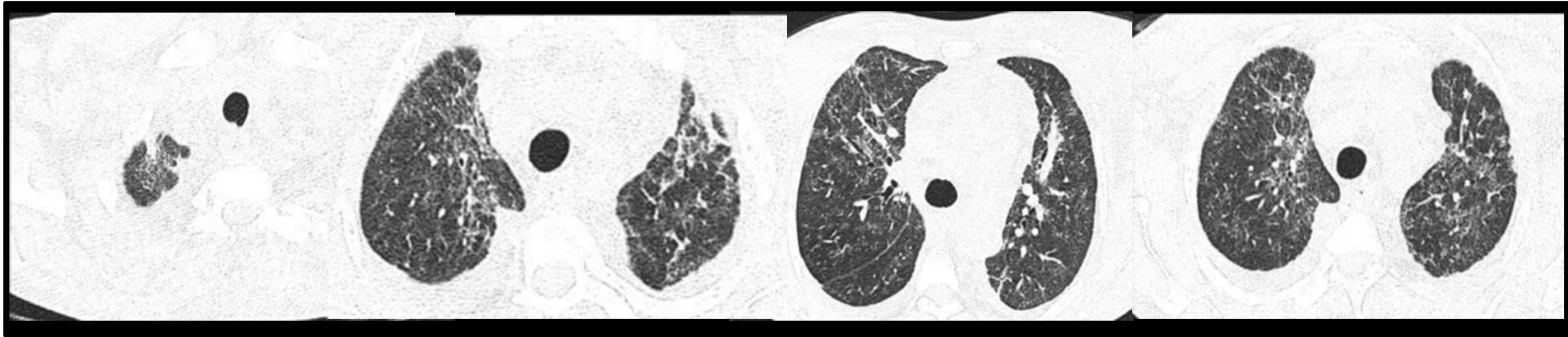
**TAC abdomen:** Se observa al menos seis colecciones:

- Pared anterolateral derecha a nivel de HD 18 mm \* 13 mm.
- **Subhepático del lóbulo izquierdo adyacente a la línea media 30 mm \* 15 mm.**
- Gotera parietocolica derecha 12 mm \* 22 mm.
- Presacra 30 mm \* 15 mm.
- Dos a nivel interasas a nivel de pelvis mayor de 39mm \* 31 mm y 24mm \* 25 mm.

Punción de colección bajo ecografía de colección intraabdominal subhepática. Estudio bacteriológico y micológico sin desarrollo. ***Baciloscopia positiva y cultivo M. tuberculosis.***



**TAC tórax 7/3:** Patrón micronodular bilateral y engrosamiento pleural focal lateral izquierda.



**Diagnóstico:** Tuberculosis diseminada con compromiso pulmonar y abdominal en 5° mes post TR.

**Conducta:**

1. Aislamiento respiratorio.
2. DFC (5/3) y ajuste de IS: suspensión MMF, FK 10/10, PDN 15 mg/día. Px. SXT más ácido folínico.
3. Suspende tigeciclina y meropenem.

PC HB 9.8, PTL 356, GB 3320, N 1760, **L 900**, U 57, Crea 57. **PCR 28.**



## Caso clínico 3

SM, 59 años. Procedente de Canelones.

### AP:

- Tabaquista intenso. Enfisema pulmonar. HTA .
- PQRAD con compromiso hepático diagnosticado en 2001.
- HD 03/2017 – 01/2021. FAV nativa humero cefálica confeccionada 06/2020.

### • Pre trasplante

PDD 0 1/2017. Rx. Tx. Sin lesiones pleuropulmonares.

**PPD 10 5/2019.** TAC: Opacidad LSI y patrón micronodular + LBA: **Genexpert positivo**, cultivo *s/d*.

**TB pulmonar 06/2019. Recibe tratamiento DFC hasta 20/1/2020.**

Rx.Tx. pre trasplante (9/2019): Opacidad en tercio superior derecho de aspecto secuelar. Cultivos de control *s/d*.

### • TR 3/12/2020:

Donante cadavérico, SF, 36 años. HTA, obesidad mórbida. Causa de muerte: HSA.

Estatus CMV +/+, toxo +/+, VEB +/+. AchBs 139. Resto de serologías no reactivas.

Riesgo inmunológico moderado. IS de inducción: Basiliximab 20 mg, MP bolo 500 mg y FK 6.5 mg.

AAQ 3 H (TIF 19 H). Px. Piperacilina tazobactam.



## Caso Clínico 3: *Complicaciones infecciosas*

**D19** Sin clínica infecciosa.

PC: L 420, Crea 13.07, U 147, PCR 5. UC: *Ps. putida*.

**Planteo:** Bacteriuria asintomática.

No recibe antibióticos.

**TR 12/20**

HD por no recuperación funcional. IS: FK + MMF + PDN.

Timoglobulina a las 48 H (susp. 10 días), ajuste MMF.

Profilaxis VGC, SXT y continuar PIP TZ por 10 días  
(Complicación intraoperatoria)





### Caso Clínico 3: *Complicaciones infecciosas*

**D25** Fiebre + hipotensión + Dehiscencia de herida quirúrgica 4 cm. + Líq. serohemático + Se observa asas delgadas.

PC: **HB 9.1, GB 2140, N 1910, L 110, PTL 85 PCR 93, Crea 4.89, U 113**

**Planteo:** 1. ISQ órgano / espacio. 2. Evisceración a través de herida quirúrgica

**Conducta:** 1. MEM + AMK. 2. Reparación de pared abdominal. Px. VAN + AMK. Alta 72 H.

**D19** Bacteriuria asintomática por *Ps. putida*

**TR 12/20**

HD por no recuperación funcional  
IS: FK + MMF + PDN.  
PIP TZ 10 D



## Caso Clínico 3: *Complicaciones infecciosas*

**D25** 1. ISQ órgano / espacio.  
2. Evisceración a través de herida quirúrgica.  
MEM + AMK 3 D

**D19** Bacteriuria asintomática por *Ps. putida*

**TR 12/20**

HD por no recuperación funcional  
IS: FK + MMF + PDN.  
PIP TZ 10 D

**D28** Persistencia de fiebre y eritema en herida quirúrgica

**PC** HB 9,4, PTL 98, GB 2360, N 1990, **L 220, U 186, Crea 6.01, PCR 56**

**Planteo:** ISQ con colecciones residuales

TGC + CIP + FCZ



## Caso Clínico 3: *Complicaciones infecciosas*

**D28** ISQ con colecciones residuales  
TGC + FCZ + CIP 8 D

**D25** 1. ISQ órgano / espacio.  
2. Evisceración a través de herida quirúrgica.  
MEM + AMK 3 D

**D19** Bacteriuria asintomática por *Ps. putida*

**TR 12/20**

D20 recuperación funcional  
IS: FK + PDN. D30 susp. MMF

**D35** Mejoría franca de partes blandas, descenso de PCR 34.  
*Conducta:* suspender TGC y FCZ. Mantener CIP hasta 14 días.



## Caso Clínico 3: *Complicaciones infecciosas*

**D28** ISQ con colecciones residuales  
TGC + FCZ + CIP 8 D

**D25** 1. ISQ órgano / espacio.  
2. Evisceración a través de herida quirúrgica.  
MEM + AMK 3 D

**D35** PCR 34 (en descenso).  
Susp. TGC + FCZ. Cont. CIP 14 D

**D19** Bacteriuria asintomática por *Ps. putida*

**TR 12/20**

HD por no recuperación funcional  
IS: FK + MMF + PDN.

**D41** Peoria signos fluxivos en herida quirúrgica + registros subfebriles.

PC: L 2560, **HB 8,9**, **PTL 79**, U 86, Crea 2,79. **PCR 45**.  
HC s/d. UC: *K. pneumoniae* BLEE.

**Planteo:** ISQ en paciente IS por TR colonizado por *Ps. Putida* y levaduras.

**Conducta:** VAN + TGC + MEM en perfusión extendida + CFG



- **D44 TAC abdomen**

- Riñón trasplantado en FID aumentado de tamaño sin alteraciones.
- Dilatación ureteropielocaliceal de leve entidad
- Pequeña colección subcapsular de 5 mm de espesor a nivel del sector anterior del tercio medio del riñón.
- En topografía laterovesical derecha se observa lesión con realce parietal: 33 \* 47 \* 29 mm.
- Colección en hipogastrio a nivel de TCS subyacente a la incisión quirúrgica 20 \* 14 mm.





## Caso Clínico 3: *Complicaciones infecciosas*

**D28** ISQ con colecciones residuales  
TGC + FCZ + CIP 8 D

**D25** 1. ISQ órgano / espacio.  
2. Evisceración a través de herida quirúrgica.  
MEM + AMK 3 D

**D35** PCR 34 (en descenso).  
Susp. TGC + FCZ. Cont. CIP 14 D

**D19** Bacteriuria asintomática por *Ps. putida*

**D41** PCR 45.  
VAN + TGC + MEM + CFG

**TR 12/20**

HD por no recuperación funcional  
IS: FK + MMF + PDN.

**D48** Punción latero vesical bajo imagen de 60 ml liquido citrino claro.

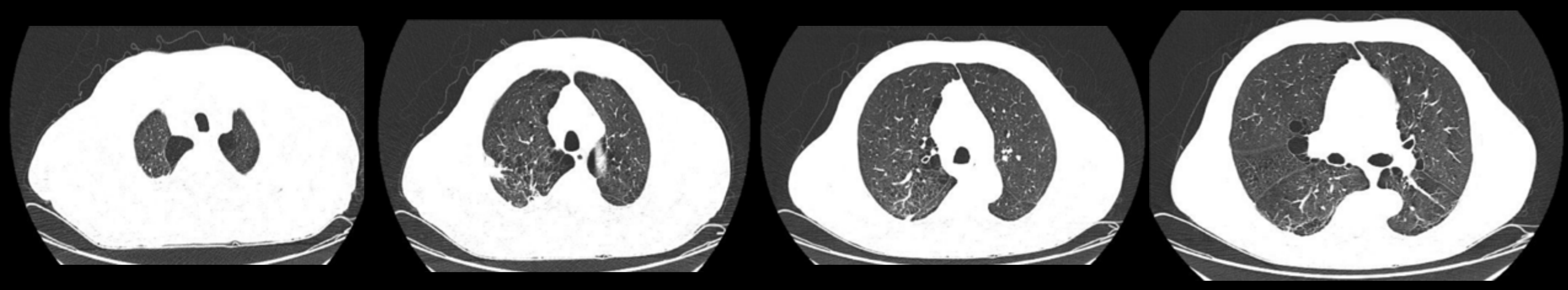
Bacteriológico: Directo, escasos PMN, no bacterias. Cultivo sin desarrollo.  
Micológico negativo.

**Baciloscopia, genexpert positivo y cultivo *M. tuberculosis*.**  
**Baciloscopias en orina +++**

DFC + piridoxina. Suspende antibacteriano inespecífico y CFG (14 D)



**D50 TAC tórax:** Enfisema centrilobulillar y paraseptal. Bullas enfisematosas. Se identifican algunos tractos densos y engrosamiento pleural derecho calcificado de aspecto secuelar. Atelectasias laminares bibasales. Granuloma calcificado de 7 mm a nivel del segmento medial del LM. No nódulos, derrame pleural o adenomegalias.



**En suma:** SM, IS (FK, PDN) por TR segundo mes, con diagnóstico de tuberculosis urinaria. Px. SXT trisemanal y VCG.

## Preguntas y reflexiones en base a casos clínicos

1. ¿Cuáles son los mecanismos etiopatogénicos de la tuberculosis en TOS?
2. ¿Cuál es la mejor estrategia de valoración de riesgo de tuberculosis en candidatos/receptores de TOS?
3. En el cribado pre trasplante, ¿Qué hacer con PPD 0? Utilidad de repetir los test.
4. ¿Cuál es la sensibilidad del cribado clínico para sospecha de tuberculosis activa al momento del trasplante?
5. En cuanto al riesgo de reactivación, ¿Cómo proceder en el post trasplante en pacientes con TBC previa tratada? ¿El tratamiento es efectivo para esterilizar las lesiones?
6. Remarcar la importancia de sospecha de tuberculosis en el estudio de complicación infecciosa post trasplante por alta frecuencia presentaciones atípicas, del protocolo infiltrado pulmonar en TOS y estudio exhaustivo de colecciones residuales con búsqueda microbiológica de *M. tuberculosis*.
7. ¿Tiempo de tratamiento?



***REVISIÓN***

---

***TUBERCULOSIS EN TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS***



# Generalidades

- **La TB en TOS representa un gran desafío:**
  - Diagnóstico:
    - Mal desempeño para diagnóstico de ITBL en pacientes inmunosuprimidos de PPD e IGRA.
    - Formas de presentación atípica y con mayor frecuencia de formas extrapulmonares y diseminadas.
    - Mayor frecuencia de estudios microbiológicos dirigidos negativos en inmunosuprimidos.
  - Terapéutico:
    - Interacción farmacológica.
    - Mayor toxicidad.
- 2/3 de los casos de tuberculosis ocurre en el primer año postrasplante.
- Solo 20-25% de los casos ocurre en personas con PPD positivo previo al trasplante.
- Mortalidad global 20-30%.
- La complejidad de estos pacientes hace que su resolución requiera un equipo multidisciplinario.



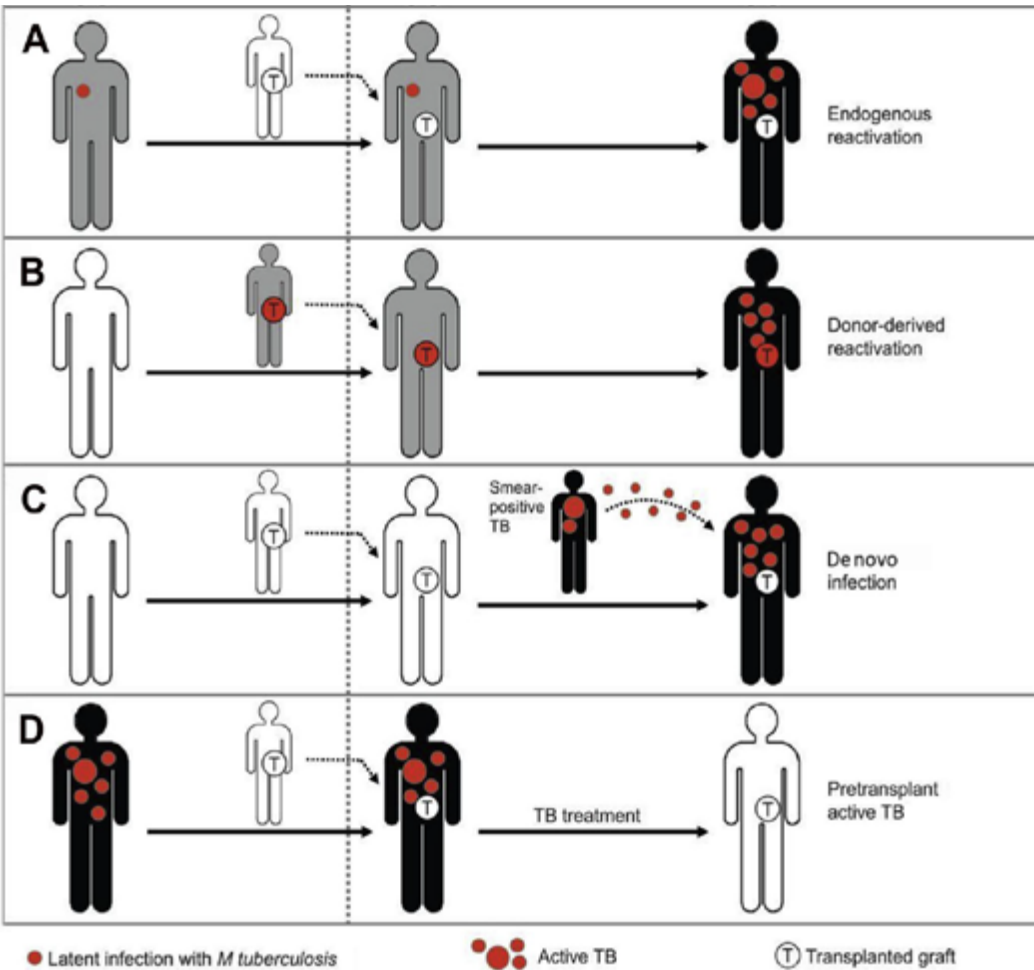


## *Mycobacterium tuberculosis* after solid organ transplantation: A review of more than 2000 cases

- Revisión sistemática estudios 1998-2016.
- Mayoría de casos trasplante renal porque fueron los más representados.
- Incidencia global de TB en trasplante renal 1,69%

CHARACTERISTIC	OVERALL <sup>^</sup>	Kidney	Liver	Heart	Lung	Other
Age, (yrs)	NA	43.75/47~	53/51	64/50	51/50	43.5
Gender, Male	1301/2073(62.76)	896/1316 (68.09)	78/106(73.58)	20/22(90.9)	10/19 (52.63)	1/2(50)
Immunosuppression	1630	1165	45	21	7	2
CSA	685 (42.02)	572 (49.1)	12 (26.67)	17(80.95)	4 (57.14)	0
Non-CSA	945 (57.98)	593 (51.9)	33 (73.33)	4 (19.15)	3 (42.86)	2 (100)
h/o acute rejection prior to TB	223/687 (32.46)	184/531 (34.65)	5/17 (29.41)	6/8 (75)	4/6 (66.67)	1 (50)
Time of Onset, median (mos)						
Early <12 mos	417 (41.16)	255 (37.67)	43 (72.88)	14 (63.64)	15(75)	0
Late >12 mos	596 (58.84)	422 (62.33)	16 (27.12)	8 (36.36)	5 (25)	2 (100)
Type of TB, n	1642	1257	63	22	19	2
PTB	890 (54.2)	678 (53.94)	23(36.51)	12(54.55)	15(78.95)	1 (50)
EPTB	490 (29.84)	403 (32.06)	23(36.51)	4(18.18)	2(10.53)	0
Disseminated	262 (15.96)	176 (14)	17 (26.98)	6 (27.27)	2 (10.53)	1 (50)
Fever	513/597 (86)	370/533 (69.42)	39/57 (68.42)	13/22 (60)	9/18(50)	1 (50)

# Mecanismos etiopatogénicos



Reactivación ITBL del receptor

Tuberculosis derivada del donante

Infección de novo en el postrasplante

Cursando enfermedad tuberculosa activa al momento del trasplante

# ¿Cómo se evalúa el riesgo de TB en los candidatos y receptores de TOS?

## Candidato / Receptor

- Evaluación de antecedentes:
  - ITBL, enfermedad tuberculosas y tratamiento.
  - Exposición a individuos con enfermedad tuberculosa / viajes a zonas endémicas con TB MDR.
  - Exposición de riesgo a TB: en pre y post-transplante
- Evaluación actual:
  - Protocolo de diagnóstico ITBL.
  - Descartar TB actual: Clínica + Radiografía / TC.
  - Tratamiento de enfermedad tuberculosa o ITBL previo a trasplante (ideal).

## Donante

- Transmisión: Riñón, pulmón e hígado.
- Donantes vivos - Evaluación similar a la de los candidatos.
- Donantes cadavéricos: Historia de exposición a TB, antecedentes familiares o contactos con la salud.
- Enfermedad tuberculosa - contraindicación donación.
- Lesiones pulmonares residuales compatibles: contraindicación para donación de pulmón.



## ¿Con cuales métodos diagnósticos contamos para el cribado de ITBL?

El objetivo del cribado es poder identificar y tratar aquellos individuos con riesgo de progresión.

PPD/IGRA solo detectan sensibilización a antígenos por lo que no diferencian infección latente de activa.

<b>Prueba de Mantoux o Prueba Tuberculínica (PPD)</b>	<b>Ensayos de liberación de interferón gamma de células T (IGRAs)</b>
<p>No requiere equipamiento y puede ser hecho sin laboratorio.</p> <p>Económico en comparación a IGRAs.</p> <p>Requiere una inyección intradérmica y visita de 48 – 72 para valoración de resultado por personal entrenado.</p> <p>Falsos positivos por vacuna BCG o sensibilización por micobacterias no tuberculosas.</p> <p>Baja sensibilidad en inmunosuprimidos.</p> <p>Booster puede minimizar la necesidad de screening en 2 pasos.</p> <p>PPD puede causar reacciones adversas cutáneas (úlceras).</p>	<p>No requiere segunda visita.</p> <p>Mayor costo de PPD.</p> <p>Requiere extracción de sangre, equipamiento de laboratorio y experticia técnica.</p> <p>No ocurre falsos positivos por vacuna BCG.</p> <p>Baja sensibilidad en inmunosuprimidos</p> <p>Interpretación seriada de IGRA es complicado con frecuentes conversiones y reversiones.</p>

Guía Nacional para manejo de la Tuberculosis. MSP. Uruguay 2016

Subramanian, AK, Theodoropoulos, NM; *Clin Transplant*. 2019; 33:e13513. <https://doi.org/10.1111/ctr.13513>

Epstein DJ, Subramanian AK. *Infect Dis Clin North Am*. 2018;32(3):703-718. doi: 10.1016/j.idc.2018.05.002

Domínguez J, et al. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(5):302–311





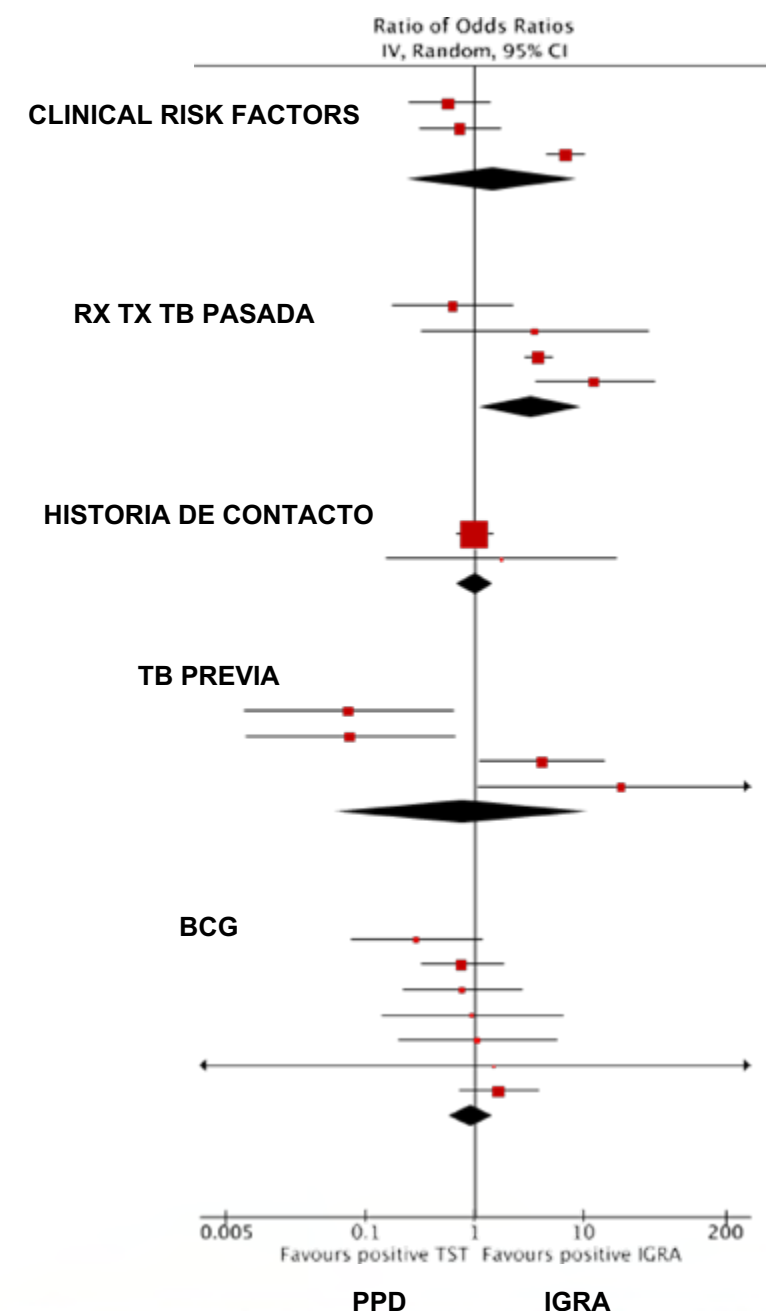
# Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis

Revisión sistemática y metaanálisis para evaluar IGRA y PPD en personas que se someten a un TOS (2002 – 2013).

24 estudios (N = 7811). 12 compararon IGRA con TST directamente, 9 estudios solo PPD y 3 estudios solo IGRA. 10/24 en base a TR.

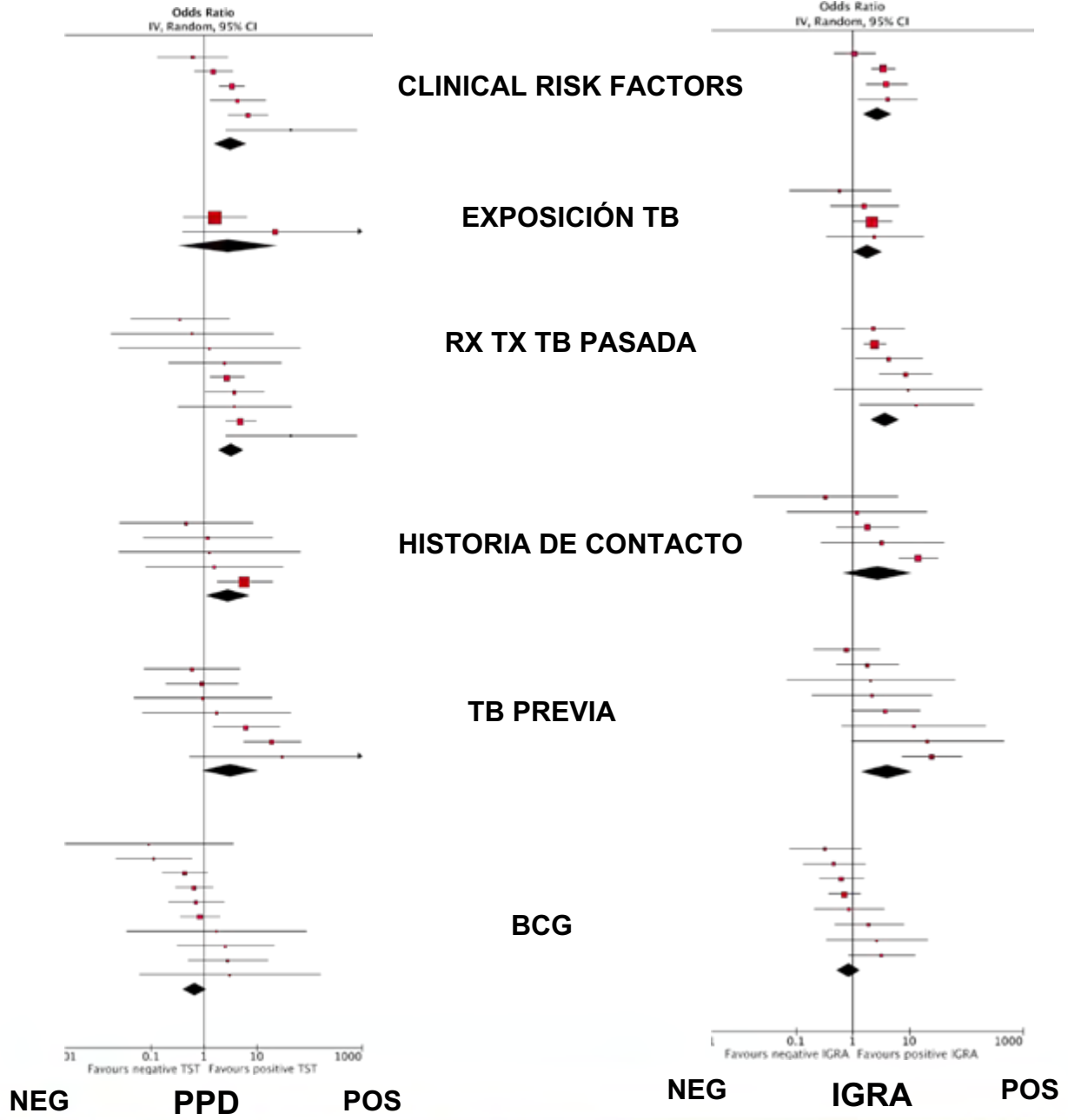
La presencia de elementos clínicos y evidencia radiológica de TB anterior se asociaron a mayores resultados positivos para **ambos métodos**.

Dada la incertidumbre residual, un enfoque clínico pragmático sería utilizar la prueba que sea más fácil de conseguir a nivel local.





# PPD vs. IGRAs



Ambos test pueden generar FP, FN o resultados indeterminados:

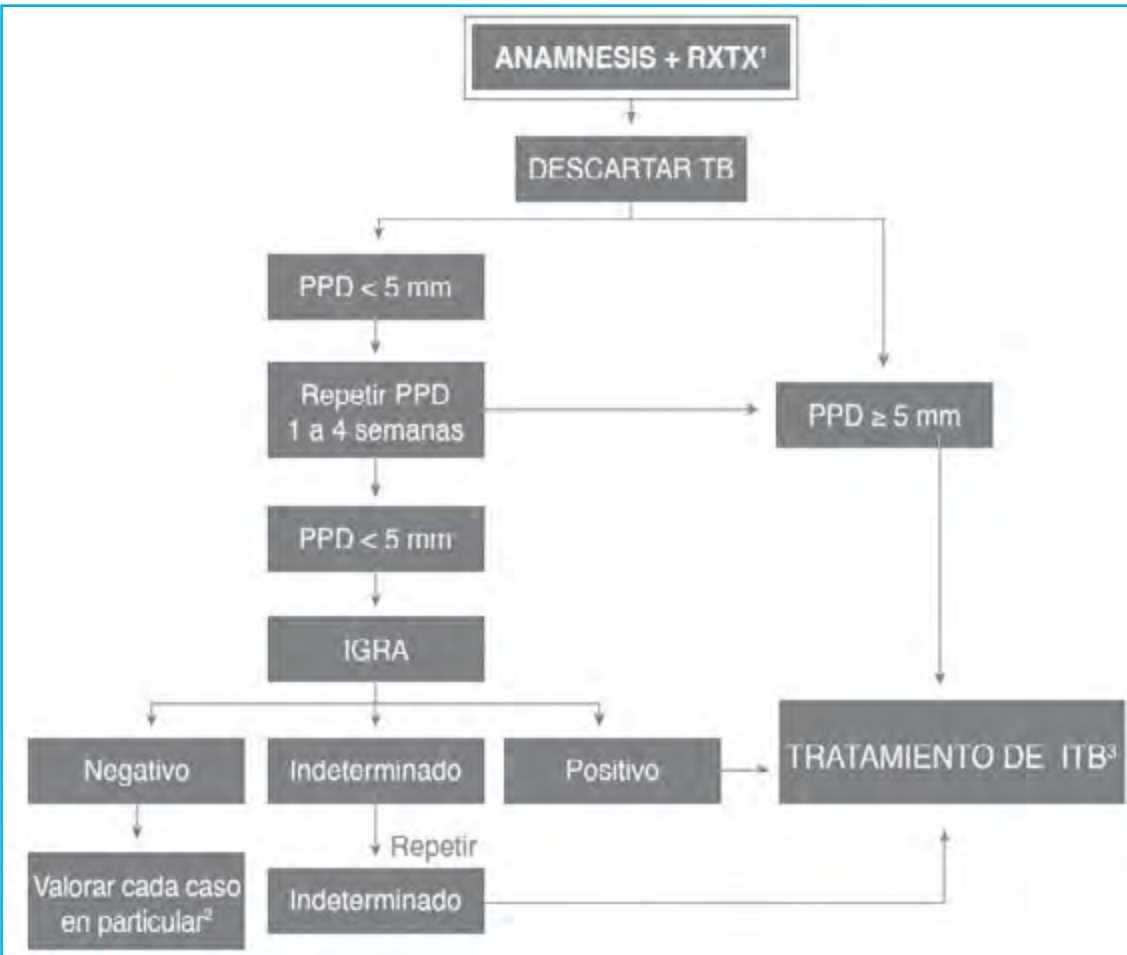
FP e indeterminado son mas frecuentes con IGRAs.

FN son mas comunes con PPD

## Discordancias

- Vacunación BCG
- Exposición a diferentes tipos de MNT
- Limitaciones de lectura de PPD
- Periodo de ventana. IGRAs positiviza mas precoz y menos influenciado por IS
- Las discordancias deben ser interpretadas de forma cautelosa en función del tipo de población en la que se aplique

## Recomendaciones nacionales de screening ITBL



- Si paciente con tratamiento IS requiere tomografía de tórax.
- PPD <5 + IGRA (-): Valorar riesgo de exposición previa o actual (cárceles, instituciones cerradas, trabajadores de la salud, consumidores drogas), actual IS.

En caso de cambiar riesgo de exposición, se deberá repetir PPD anualmente mientras se encuentre en lista de espera.

**¿Qué hacer en aquellos pacientes que recibieron tratamiento para *M. tuberculosis*?**

## ¿Cómo actuar frente al antecedente de tratamiento completo previo para TB?

*“Pacientes con antecedentes de tuberculosis correctamente tratada en el pre trasplante se individualizará indicación de profilaxis. Se deberá solicitar la documentación de que el tratamiento fue completo, además de evaluar si el paciente ha tenido riesgo de exposición post tratamiento”.*

---

**¿Cual es la efectividad del tratamiento para ITBL y enfermedad tuberculosa?**

**¿Cual es el riesgo de reinfección o recaída?**



## ¿Cuál es la efectividad del tratamiento para ITBL y enfermedad tuberculosa?

El tratamiento de primera línea para enfermedad tuberculosa se ha mantenido incambiado en los últimos 40 años.

El tratamiento para ITBL reduce el riesgo progresión en 60 – 90% y los regímenes para enfermedad tuberculosa poseen efectividad cercana al 100% en las presentaciones pulmonares.

Alto índice de sospecha de nuevo episodio de enfermedad tuberculosa posterior al tratamiento de ITBL o infección en actividad.

En países de alta prevalencia, se recomienda iniciar isoniazida en el 1<sup>er</sup> mes post TR.

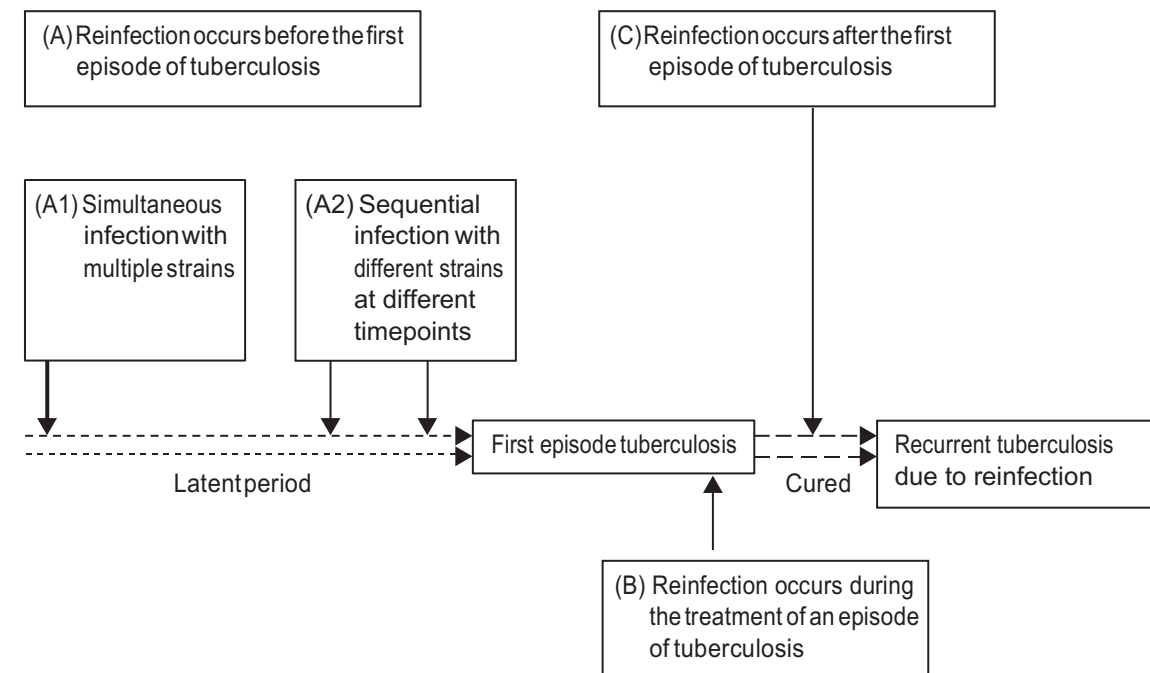
En los casos de *recaída* se debe iniciar el esquema de tratamiento primario y solicitar test sensibilidad a drogas o en los casos de *fracaso* se inicia tratamiento de MDR estandarizado.



# ¿Cual es el riesgo de reinfección o recaída?

No hay diferencias clínicas por lo que se necesita técnicas de genotipificación para demostrar reinfección.

El riesgo de recaída después de 2 años de tratamiento completado con cepas susceptible oscila entre 2 – 7%.



## TB recurrence risk

Treatment response: relapse	Individual vulnerability: relapse or reinfection	Repeat exposure: reinfection
<ol style="list-style-type: none"> <li>Treatment regimen <ul style="list-style-type: none"> <li>Inadequate treatment</li> <li>Undetected drug resistance</li> </ul> </li> <li>Treatment adherence <ul style="list-style-type: none"> <li>Poor compliance</li> <li>Drug shortage</li> </ul> </li> <li>Drug PK/PD* and pharmacogenomic determinants <ul style="list-style-type: none"> <li>Poor drug penetration</li> <li>Variable PK values</li> <li>Genetic mutations that alter drug metabolizing enzymes</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Individual Vulnerability <ul style="list-style-type: none"> <li>HIV infection (CD4 count)</li> <li>Previous TB disease and residual lung damage</li> <li>Greater area of lung tissue involved</li> <li>Positive sputum culture at 2 months of treatment</li> <li>Diabetes Mellitus</li> <li>Extremes of Age</li> <li>Vulnerable groups and social risk factors</li> <li>Infection with strains that have an increased propensity for drug resistance</li> </ul> </li> <li>Reduced local defenses <ul style="list-style-type: none"> <li>Cigarette smoking</li> <li>Air pollution</li> <li>Silicosis</li> <li>Chronic lung disease</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Epidemic control <ul style="list-style-type: none"> <li>High TB prevalence</li> </ul> </li> <li>Infection control <ul style="list-style-type: none"> <li>Clinics/hospitals/prisons</li> <li>Public transport</li> <li>Places of socialization</li> </ul> </li> <li>TB contacts <ul style="list-style-type: none"> <li>Household contacts</li> <li>Social or work contacts</li> <li>Overcrowding or poor living conditions</li> </ul> </li> </ol>





## Tratamiento

- **ITBL:**
  - Isoniacida diaria por 9 meses + Piridoxina 25 - 50 mg/día.
  - Tiempo de inicio individualizado. Trasplante renal iniciar antes del trasplante. En trasplante hepático si compensado pre trasplante, si descompensado post – trasplante.
  - Si INH se inició pre - trasplante, se puede suspender transitoriamente peri trasplante y reiniciar cuando esté estable y con tolerancia VO.
- **TBC activa:**
  - Régimen habitual HRZE 2 meses + 4 meses HR.
  - Si diseminada se prolonga segunda fase 7-10 meses.
  - Si tratamiento de 2° línea mínimo 1 año.
  - El gran desafío es la hepatotoxicidad y las interacciones farmacológicas, sobre todo RIF con tratamiento inmunosupresor.
  - Hepatotoxicidad con terapia anti TB en TOS 20% en general y 27,5% en receptores de trasplante hepático.



**TABLE 1** Drugs to treat tuberculosis

Drug	Daily dose (adult)	Daily dose (pediatric)	Dose alteration for renal dysfunction	Common adverse events	Important drug interactions <sup>a</sup>
<b>1st Line</b>					
Isoniazid (INH) <sup>b</sup> PO/IM/IV	5 mg/kg (max 300 mg)	10-15 mg/kg (max 300 mg)	Minimal	Hepatotoxicity Neurotoxicity Cytopenias	Corticosteroids Azole antifungals Concomitant hepatotoxicity
Rifampin <sup>c</sup> PO/IV	10 mg/kg (max 600 mg)	10-20 mg/kg	None	Hepatotoxicity Cytopenias Red-orange body fluids Interstitial nephritis Severe rash	Calcineurin inhibitors Corticosteroids mTOR inhibitors Mycophenolate HIV-1 protease inhibitors Most HIV antiretroviral agents Azole antifungals Atovaquone Methadone Warfarin Concomitant hepatotoxicity
Pyrazinamide PO	40-55 kg: 1000 mg 56-75 kg: 1500 mg 76-90 kg: 2000 mg (use lean body weight)	35 (30-40) mg/kg	Mild	Hepatotoxicity Cytopenias Hyperuricemia Interstitial nephritis	Cyclosporine Concomitant hepatotoxicity
Ethambutol PO	15-20 mg/kg (max 1.6 g)	20 (15-25) mg/kg	Mild	Hepatotoxicity Neurotoxicity (optic neuritis, visual loss) cytopenias	Concomitant hepatotoxicity

## Aprendizajes

La TB en receptores de trasplante de órganos sólidos es un desafío diagnóstico y terapéutico.

El adecuado screening para ITBL permite ofrecer tratamiento y disminuir riesgo de progresión. Las pruebas diagnósticas de infección tuberculosa presentan baja sensibilidad en IS, por lo que la imagen y la investigación de exposición de riesgo son pilares fundamentales.

Se debe mantener alta sospecha clínica en complicaciones infecciosas post trasplante para realizar la búsqueda oportuna de TB. Frecuentemente requiere técnicas invasivas.

Se mantiene la incertidumbre en el manejo de pacientes que ya han recibido en forma completa tratamiento para ITBL o tuberculosis activa, por lo que las decisiones se deberán tomar caso a caso con evaluación de aproximación sintomática e imagen (TC).

Se determina la necesidad de métodos accesibles y algoritmos a fin de evaluar posibilidad de reinfección o recaída a futuro.







**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.**

