Profilaxis de tuberculosis en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos

Mónica Lafourcade

Prophylaxis against tuberculosis in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation

Recipients of SOT and HSCT constitute a risk group for becoming ill with tuberculosis (TB). The prevalence of active TB in patients undergoing TOS is higher than in patients undergoing HSCT, probably for the shortest period of immunosuppression of the latter. Most TB cases occur in transplant patients by reactivation of latent infection after immunosuppression, which occurs most often within the first year post-transplant, causing graft loss and in some cases death. Relevant variables to assess the risk of TB infection in a transplant recipient are the medical history of donor and recipient, images, microbiology and tuberculin tests and interferon gamma levels. PPD is routinely performed in the donor and in the recipient before transplantation. If PPD is > 5 mm in the recipient or > 10 mm in the donor, it is necessary to exclude active TB (pulmonary and renal) (A2). It is recommended chemoprophylaxis in recipients PPD (+) and in recipients with recent seroconversion (B3), if the donor has a history of untreated TB, there was contact to someone with active TB (B3), the radiological images are suspect (A2) and interferon gamma release assays is (+) (B2). The selected drug is isoniazid (C3).

Key words: Tuberculosis, prophylaxis, transplant, solid organ transplantation, hematopoietic stem cells transplantation.

Palabras clave: Tuberculosis, profilaxis, trasplante, trasplante de órganos sólidos, trasplante de precursores hematopoyéticos.

Laboratorio de Microbiología
Clínica Santa María, Santiago.

La autora declara no tener
conflictos de interés.

Correspondencia a:
mlafourcade@hotmail.com

Introducción

Los pacientes receptores de trasplantes constituyen un grupo de riesgo para enfermar de tuberculosis (TBC) y enfrentan grandes dilemas diagnósticos y terapéuticos; su presentación clínica es atípica y la sensibilidad de las técnicas de diagnóstico disponibles es baja. Por otro lado, los fármacos anti TBC poseen alta toxicidad e interacciones con los antineoplásicos, lo que dificulta el manejo de esta enfermedad.

La mayoría de los casos de TBC en pacientes sometidos a trasplantes ocurren por reactivación de una infección latente luego de la inmunosupresión. Existen casos documentados de infección a través del injerto¹ y adquisición nosocomial² pero son excepcionales.

La enfermedad, en términos generales, se produce con más frecuencia dentro del primer año post-trasplante, causando pérdida del injerto y en algunos casos la muerte. En trasplante de órganos sólidos (TOS), dos tercios de los casos de TBC activa se presentan en el primer año post-trasplante y es común su manifestación extra pulmonar y diseminada (30-50% de los casos)³.

mantienen cifras elevadas⁴. En Chile, la tasa de incidencia de TBC en la población general ha descendido drásticamente en los últimos años, desde 77 /100.000 habitantes en el año 1980 a 14/100.000 habitantes en el 2008, con diferencias regionales importantes, siendo la más elevada en la Región de Arica-Parinacota con 35/100.000⁵. A los factores de riesgo clásicamente descritos para infección por *Mycobacterium tuberculosis*, se han sumado la co-infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el trasplante. Se estima que la prevalencia de TBC activa en pacientes sometidos a TOS en la mayoría de los países desarrollados es de 1,2 a 6,4%, mientras que en zonas de alta endemia, ésta puede llegar hasta 15%⁶. La incidencia varía según el órgano trasplantado, siendo más alta en trasplante pulmonar comparado con otros órganos⁵. En trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), ésta es menor que en TOS, probablemente debido al menor tiempo de inmunosupresión al que son sometidos los pacientes. En estudios norteamericanos, la cifras fluctúan entre 0,6 y 1%; sin embargo, en países donde la endemia es mayor, la incidencia es más elevada: 1,6% en España, 5% en Hong Kong y Taiwán⁷.

Epidemiología

En las últimas décadas, los programas de prevención de TBC en países desarrollados han logrado disminuir su incidencia; no obstante, los países en vías de desarrollo aun

Factores de riesgo

Trasplante de órganos sólidos. Se han definido pocos factores de riesgo con claridad para el desarrollo de TBC

en estos pacientes. La principal dificultad para obtener datos precisos está dada por la calidad de los estudios donde la mayoría son retrospectivos y series de casos. Además, la información disponible se refiere fundamentalmente a trasplante renal y por tanto, no es necesariamente aplicable a los receptores de otros trasplantes⁸⁻¹⁰.

Dentro de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de TBC están la terapia con OKT3 o anticuerpos anti-linfocitarios⁶, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, co-infecciones (CMV, micosis profunda, neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y *Nocardia* sp)¹¹, edad avanzada y el uso de ciclosporina. Otros factores de riesgo tienen que ver con antecedentes de exposición a TBC, PPD positivo ($\geq$ a 5 mm) o imágenes pulmonares compatibles¹⁰.

Trasplante de precursores hematopoyéticos. En este grupo los factores de riesgo descritos son EICH crónica, trasplante alogénico e irradiación corporal total¹².

Evaluación de candidatos a trasplante

Para evaluar el riesgo de infección tuberculosa de un receptor, se debe recolectar exhaustivamente su historial médico, incluyendo actividad laboral, viajes, antecedente de contacto previo con *M. tuberculosis*, si existió tratamiento anti-tuberculoso y duración de éste.

La utilidad de la prueba de tuberculina en la evaluación de un candidato a trasplante es controversial. Esta puede estar falsamente negativa en 50 a 80% de ellos por el estado de anergia en que se encuentran y también puede haber falsos positivos por interferencia con la vacunación con BCG (Bacillus Calmette Guérin); sin embargo, el efecto absoluto de ésta se pierde si la vacunación se realizó hace más de 10 años¹³. Las guías de la Sociedad Americana de Trasplante recomiendan el empleo de tuberculina en forma independiente del estado de vacunación del candidato¹⁴.

Respecto del empleo de IGRAS (*Interferon Gamma Release Assays*), la sensibilidad y especificidad de estos métodos varía según el tipo empleado y la población estudiada y fluctúa entre 50 a 100% y 85 a 100%, respectivamente, en los diferentes estudios¹⁵. Hay pocos reportes de detección de TBC latente con estos métodos, por lo que se requiere una mejor evaluación. Un estudio en que se comparó *Quantiferon® TB gold* con test de tuberculina para el diagnóstico de TBC latente en candidatos a trasplante hepático, demostró que ambas técnicas eran comparables¹⁶.

Un paciente con test de tuberculina positivo, imágenes pulmonares sugerentes de TBC activa o cicatrizada (le-

siones infiltrativas, cavitarias o fibronodulares apicales, nódulos calcificados, patología pleural) o con sintomatología sospechosa, debe someterse a una búsqueda activa del bacilo de Koch, a través de cultivo y amplificación genética en muestras de expectoración, lavado bronquio-alveolar y orina¹⁷.

Toda enfermedad por *M. tuberculosis* en el donante o receptor debe ser tratada hasta su regresión microbiológica y resolución radiológica antes de considerar el trasplante¹⁷. Un donante con TBC activa o sospecha de ella no debe ser considerado para trasplante^{1,18}.

Tratamiento de la tuberculosis latente

El tratamiento de TBC latente supone un riesgo variable de toxicidad, principalmente hepática y requiere un control muy estricto de los niveles plasmáticos de la terapia inmunosupresora. A la fecha, isoniazida es el fármaco de elección para la profilaxis y ha demostrado ser efectiva en trasplante renal, hepático y cardíaco¹⁹⁻²¹. La ATS y el CDC recomiendan nueve meses de terapia. Algunos autores sugieren que el riesgo de hepatotoxicidad de la isoniazida sobrepasa el beneficio de su uso. No obstante, el seguimiento de la función hepática cada 15 días ha demostrado ser una estrategia útil para controlarla.

Recomendación N° 8: Quimioprofilaxis de tuberculosis en candidatos a TOS y TPH

- Realizar PPD en el donante y el receptor. Si el PPD es $\geq$ de 5 mm en el receptor o $>$ de 10 mm en el donante, se debe evaluar una TBC activa (pulmonar y renal) (A2)
- Una TBC activa en el donante o receptor debe ser tratada antes de considerar el trasplante (C3)
- Se recomienda efectuar quimioprofilaxis en el receptor PPD (+) y/o seroconversión reciente (B3), si el donante tiene el antecedente de TBC no tratada, existió contacto con persona con TBC activa (B3), las imágenes radiológicas son sospechosas (A2) e IGRAs (+) (B2)
- Se recomienda efectuar quimioprofilaxis con isoniazida durante nueve meses, diariamente o dos veces por semana (C3). En adultos 5 mg/kg/día y en niños 10-15 mg/kg/día. Agregar piridoxina (vitamina B₆) 25-50 mg/día para disminuir los riesgos de neurotoxicidad por fármacos (C3). Alternativamente, si se presenta intolerancia a isoniazida, se recomienda emplear la asociación de etambutol más moxifloxacina o levofloxacina (C3)

Agradecimientos: Un especial agradecimiento a Victorino Farga por sus oportunos consejos científicos y editoriales. Un maestro, ejemplo de dedicación y sencillez.

Resumen

Los pacientes receptores de trasplante constituyen un grupo de riesgo para enfermar de tuberculosis (TBC). La prevalencia de TBC activa en pacientes sometidos a TOS es mayor que en TPH, probablemente por el menor tiempo de inmunosupresión. La mayoría de los casos de TBC en pacientes trasplantados ocurren por reactivación de infección latente luego de la inmunosupresión, la que se produce con más frecuencia dentro del primer año post-trasplante, causando pérdida del injerto y en algunos casos la muerte. Para evaluar el riesgo de infección tuberculosa de un receptor son relevantes elementos tales como el

historial médico del donante y receptor, las imágenes, el estudio microbiológico y pruebas como la tuberculina y ensayos que miden interferón gamma. De rutina se realiza PPD en el donante y el receptor previo al trasplante. Si el PPD es $\geq$ de 5 mm en el receptor o $\geq$ de 10 mm en el donante, se debe descartar una TBC activa (pulmonar y renal) (A2). Se recomienda efectuar quimioprofilaxis en el receptor PPD (+) y seroconversión reciente (B3), si el donante tiene el antecedente de TBC no tratada, existió contacto con persona con TBC activa (B3), las imágenes radiológicas son sospechosas (A2) e IGRAs (+) (B2). El medicamento de elección para la profilaxis es isoniacida (C3).

Referencias bibliográficas

- 1.- Peters T G, Reiter C G, Boswell R L. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 514-6.
- 2.- Jereb J A, Burwen D R, Dooley S W, Haas W H, Crawford J T, Geiter L J, 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.
- 3.- Singh N, Paterson D L. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 1266-77.
- 4.- Farga V. Tuberculosis. Tercera ed: Mediterráneo; 2011.
- 5.- Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado J M, San Juan R, Blanes M, Montejo M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 1657-65.
- 6.- Muñoz P, Rodríguez C, Bouza E. *Mycobacterium tuberculosis* infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 581-7.
- 7.- Cordonnier C, Martino R, Trabasso P, Held T K, Akan H, Ward M S, et al. Mycobacterial infection: a difficult and late diagnosis in stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1229-36.
- 8.- Basiri A, Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan A, et al. Preliminary report of a nationwide case-control study for identifying risk factors of tuberculosis following renal transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3041-4.
- 9.- Torres J, Aguado J M, 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.
- 10.- John G T, Shankar V, Abraham A M, Mukundan U, Thomas PP, Jacob C K. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Intern* 2001; 60: 1148-53.
- 11.- Tharayil John G, Shankar V, Talaulikar G, Mathews M S, Abraham Abraham M, Punnakuzhathil Thomas P, et al. Epidemiology of systemic mycoses among renal-transplant recipients in India. *Transplantation* 2003; 75: 1544-51.
- 12.- Mary M S, Yuen K Y, Woo P C, Luk W K, Tsang K W, Lam W K, et al. Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant recipients. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 158: 1173-7.
- 13.- Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1192-204.
- 14.- Society A T. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 161 (Suppl): 221-47.
- 15.- CDC. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect *Mycobacterium tuberculosis* Infection-United States, 2010. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2010; 59.
- 16.- Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, Doucette K, Shokoples S, Peleg AY, 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.
- 17.- Fischer S A, Avery R K, Practice ASTIDCo. Screening of donor and recipient prior to solid organ transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S7-18.
- 18.- Mourad G, Souillou J P, Chong G, Pouliquen M, Hourmant M, Mion C. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* with renal allografts. *Nephron* 1985; 41: 82-5.
- 19.- Agarwal S A, Gupta S, Dash S C, Bhowmik D, Tiwari S C. Prospective randomised trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Intern Urol Nephrol* 2004; 36: 425-31.
- 20.- Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada J P, González J, Navasa M, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002; 74: 1381-6.
- 21.- John GT, Thomas P P, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob C K, Shastri J C. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994; 57: 1683-4.