

Martes 18 de noviembre

15:00 h. Mesa 7

Control en pacientes transplantados/inmunodeprimidos

MESA 7

Moderadores: **Francesca Sánchez,**
Julio García

Ponentes: **Carlos Bravo,**
Xavier Martínez Lacasa, Sara Calleja,
Héctor E. Torres Rivas,
Jose M. García Ruiz de Morales,
Lucca Richeldi

Tuberculosis en receptores de un trasplante pulmonar. Diagnóstico, profilaxis y tratamiento

Carlos Bravo
Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Sorprendentemente, existen pocas publicaciones que hagan referencia a la tuberculosis en receptores de un trasplante pulmonar. La menor experiencia a nivel mundial en este tipo de trasplante y el hecho de realizarse, fundamentalmente, en países con baja prevalencia de infección tuberculosa, y por tanto también de enfermedad tuberculosa, pueden ser los principales motivos. Ello, probablemente explica también el porque no existen recomendaciones consensuadas en relación a la necesidad o no de realizar protocolos de despistaje de la infección o de la enfermedad, la TITL pre-trasplante, o en relación a los esquemas terapéuticos a utilizar.

De las series publicadas hasta la fecha, se desprende que la incidencia varía desde un 0.8% a un 2% en la mayoría de países desarrollados, hasta un 6.5% en una serie francesa. Sin embargo, países con una incidencia mayor de infección tuberculosa en la población general, como el nuestro, y en un futuro próximo también los países asiáticos y del este de Europa, con índices aún mayores de infección tuberculosa y con programas de trasplante de órgano sólido, pueden incrementar de manera considerable las complicaciones infecciosas derivadas del *M. tuberculosis*. Actualmente se sabe que el riesgo de infección tuberculosa en los pacientes receptores de un injerto pulmonar es varias veces superior que el de la población general. Un programa encaminado a la detección y el TITL de la infección tuberculosa parece razonable, especialmente en países con índices elevados de infección pulmonar entre la población general.

Otra de las cuestiones diferenciables, entre el trasplante pulmonar y el de otros órganos, es el hecho de que el pulmón nativo suele presentar manifestaciones clínicas y lesiones en las radiografía de tórax, por su enfermedad de base u otras infecciones concomitantes. En el periodo post-trasplante, la presencia de síntomas respiratorios debidas a otras complicaciones y la variedad de lesiones radiológicas que puede adoptar la tuberculosis (lesiones cavitadas a lesiones nodulares bilaterales...) tampoco facilitan su sospecha clínica. Además, algunos autores han referenciado la posibilidad de

transmisión de la tuberculosis por el órgano implantado; cuando ello ocurre, en la mayoría de los casos no existen antecedentes clínicos y la radiografía de tórax no muestra alteraciones valorables. En los países con alta prevalencia de infección tuberculosa en la población general o con alta tasa de inmigración deberá tenerse en cuenta esta posibilidad de transmisión de la enfermedad tuberculosa. Creemos que un protocolo encaminado a descartar la enfermedad tuberculosa en el pulmón nativo y en el pulmón implantado, tanto en el momento del acto quirúrgico como posteriormente, debería ser establecido.

El tratamiento de la enfermedad tuberculosa no está exento de dificultades ya que algunos fármacos pueden dar lugar a interacciones con fármacos inmunosupresores y antibióticos que estén recibiendo y puedan alterar su efectividad. La utilización de la R puede ser un problema importante debido a la inducción del sistema enzimático hepático P450, lo que puede provocar una disminución de los niveles sanguíneos de los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus). Se han documentado episodios de rechazo agudo en relación a niveles subóptimos de estos inmunosupresores y es por ello que algunos centros evitan sistemáticamente su utilización. Otros autores aconsejan utilizar rifabutin en lugar de rifampicina por ser menos inductor enzimático y hacer más manejable las interacciones medicamentosas.

Aunque el tratamiento óptimo no está bien definido, la respuesta al mismo suele ser buena; sin embargo, existe una nada despreciable mortalidad, probablemente ligada a diagnósticos tardíos y al desarrollo de formas diseminadas, a veces facilitadas por los corticosteroides que muchos de estos pacientes reciben tanto en el periodo pre- como post-trasplante.

El riesgo elevado de desarrollar enfermedad tuberculosa en nuestro país, ligado a la alta prevalencia de la infección tuberculosa en la población general, y el hecho de ser nuestro grupo de referencia en tuberculosis y en trasplante pulmonar; justifica la realización de este proyecto con los objetivos de valorar la eficacia de un protocolo orientado a diagnosticar y tratar la infección tuberculosa como medida profiláctica del desarrollo de la enfermedad tuberculosa; diagnosticar y tratar la enfermedad tuberculosa durante el periodo post-trasplante; y evaluar la eficacia de un esquema terapéutico sin rifampicina.

Entre julio de 1990 y enero del 2002 se valoraron 187 pacientes consecutivos candidatos a trasplante pulmonar con el objetivo de detectar los pacientes con riesgo elevado de desarrollar una tuberculosis y posteriormente iniciar TITL con H en el momento de ingresar en la lista de espera. El seguimiento medio fue de 24 meses. El 82% de los pacientes estaban tomando corticosteroides en el momento del estudio y 11 de ellos habían sido previamente diagnosticados y tratados de una tuberculosis pulmonar.

PHCR utilizando la metodología previamente descrita fueron realizadas en todos los pacientes en el momento de su inclusión en la lista de espera de trasplante pulmonar. Como extractos antigénicos se utilizaron candidine-Leti Laboratorios, 1:100; staphylococcal toxoid-Leti laboratorios, 1:100; tuberculin purified protein derivative (PPD) Evans Laboratories, 5 U tuberculin/0,1 ml; trichophyton-Leti Laboratorios, 1:100; y streptokinase-

streptodornase 4 U/1 U/0,1 ml. Las reacciones cutáneas fueron consideradas positivas cuando el diámetro transversal de la pápula fue 5 mm o mayor a las 48-72 horas. De acuerdo con los resultados obtenidos los pacientes fueron clasificados como: anérgicos (negatividad cutánea a todos los antígenos); reactivos no infectados (positividad a uno o más antígenos siendo la PT negativo); o infectados (PT positiva).

Los resultados demostraron que 48 (25,6%) pacientes eran anérgicos, 61 pacientes (32,6%) estaban infectados y los 78 pacientes (41,7%) restantes no estaban infectados por el *M. tuberculosis*. Por otro lado, el 100% de los pacientes anérgicos, el 76% de los infectados y el 78 % de los no infectados, estaban tomando corticosteroides en el momento del estudio.

Estos resultados demuestran que al menos el 33% de los candidatos estaban infectados en el periodo preoperatorio, cifra superior al 26 % estimado en la población general española. Además, una cuarta parte de los candidatos a trasplante pulmonar eran anérgicos; en comparación con el 3.5% de la población española. Estos resultados evidencian que un 58% de la población en lista de espera de un trasplante pulmonar tienen factores de riesgo evidentes de desarrollar tuberculosis tras el trasplante pulmonar y son sometidos a tratamiento inmunosupresor intenso. Por otra parte, es de destacar que los porcentajes de anergia e infección en los candidatos a trasplante son muy similares al 29% y 30% respectivamente obtenidos en un extenso grupo de pacientes españoles infectados con el VIH. De ahí podríamos inferir que el grado de depresión de la inmunidad celular en nuestra población de pacientes evaluados en el periodo preoperatorio, es similar a la población con el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA) según los resultados de los PCHR.

Por todo ello pensamos que dada la alta incidencia de inmunosupresión celular objetivada en los candidatos a trasplante pulmonar, puesta de manifiesto por el elevado porcentaje de pacientes anérgicos, junto con el alto porcentaje de pacientes infectados por el *M. tuberculosis* (62%), se hace necesario tomar medidas preventivas para evitar la tuberculosis, de forma parecida a las establecidas en los pacientes con SIDA y tuberculosis, al tener nuestro país una elevada prevalencia de infección tuberculosa entre la población general.

El tratamiento de la infección tuberculosa latente con H a dosis de 5 mg / kg de peso / día (dosis máxima de 300 mg /día) fue indicado en todos los pacientes anérgicos o con PT positiva. Previo al inicio del tratamiento con H, se investigó la presencia de una tuberculosis mediante criterios clínico-radiológicos y exámenes bacteriológicos (tinción de Zhiel-Neelsen y cultivo en medio de Löwenstein-Jensen o BACTEC) de tres muestras de esputo siempre que fue posible.

Fueron excluidos del TITL con H, aquellos pacientes con alteraciones en las pruebas hepáticas o los que tenían antecedentes de tuberculosis y habían recibido un tratamiento antituberculoso correcto.

Del total de 109 pacientes candidatos a TITL, éste fue finalmente administrada en 95 pacientes (45 anérgicos y 50 infectados). Tres pacientes anérgicos rechazaron su utilización y 11 pacientes con PT positiva fueron excluidos por haber recibido y completado correctamente un tratamiento antituberculoso.

El TITL fue completado durante el periodo post-trasplante en el 93,6% (89/95) de los pacientes. En ningún caso se observaron abandonos e incumplimientos del tratamiento. Los efectos adversos relacionados con la H incluyeron 9 casos de transaminitis transitoria y 6 casos de intolerancia gástrica que no requirieron, en ningún caso, la suspensión definitiva del TITL. Durante el periodo de TITL post-trasplante, no se observaron interacciones significativas entre la H y el tratamiento inmunosupresor.

El TITL y sus indicaciones en el trasplante de órganos sólidos es un tema controvertido por diversas razones ya previamente apuntadas. Entre ellas, destaca la posibilidad de provocar reacciones adversas, en especial hepatotoxicidad, cuando ésta se administra en los periodos post-trasplante y las posibles interacciones farmacológicas con los inmunosupresores. En la mayoría de los casos, estas complicaciones ocurren cuando la H se administra en el contexto de un tratamiento antituberculoso y no como único fármaco en forma de TITL. Así, estudios realizados en pacientes trasplantados, exceptuando el hepático, no mostraron una incidencia mayor de toxicidad con la H que a la observada en la población general sin hepatopatía previa y en la mayoría de los casos, no fue necesaria su suspensión. Aunque posibles interacciones entre H con los corticoesteroides y la ciclosporina han sido sugeridas, éstas no han sido observadas por otros autores ni por nuestro grupo en este estudio. En ningún caso hubo de modificarse las pautas del tratamiento inmunosupresor.

Otro punto a destacar de este estudio fue el alto índice de cumplimiento del TITL por parte de los candidatos a trasplante pulmonar, probablemente por la gran predisposición de estos pacientes a preservar la integridad de sus nuevos pulmones.

El diagnóstico de enfermedad tuberculosa fue establecido cuando se demostró la presencia del bacilo de Koch en los cultivos de secreciones respiratorias o de tejido pulmonar (tinción de Zhiel-Neelsen y cultivo en medio de Löwenstein-Jensen, o mediante sistema rápido de BACTEC); o cuando se observaron lesiones inflamatorias específicas en muestras de tejido pulmonar (granulomas con necrosis caseosa) y tinción de Zhiel-Neelsen positivo. En aquellos casos en que había una histología compatible y la tinción de Zhiel-Neelsen fue negativa, el diagnóstico de tuberculosis fue considerado de alta probabilidad. El procesamiento de las muestras se realizó siguiendo métodos estándar previamente descritos; y la diferenciación de micobacterias diferentes del *M. Tuberculosisi* se llevó a término siguiendo las guías del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta.

Durante el acto quirúrgico del trasplante pulmonar, se practicaron, de manera sistemática para estudio histológico y bacteriológico, dos biopsias del hilio pulmonar y cinco de tejido pulmonar en cada uno de los lóbulos de los pulmones explantados, y se practicaron cepillados bronquiales de los pulmones implantados y explantados para estudio microbiológico.

Durante el periodo post-trasplante, fueron recogidas tres muestras de esputo en cada una de las visitas de control (siempre que el paciente presentara expectoración), con un intervalo máximo de 12 semanas, para estudio bacteriológico. Estudios adicionales de esputo fueron realizados siempre que fue ne-

cesario. Muestras broncoscópicas incluyendo broncoaspirado, LBA y BTB fueron practicadas de manera rutinaria a la semana, 1, 4, 8 y 12 meses, y cada 6 meses a partir del primer año del trasplante y siempre que existió un deterioro clínico. Se realizó un análisis bacteriológico para descartar tuberculosis en todas las muestras obtenidas y además un estudio histológico de las muestras biópsicas.

En el análisis estadístico, la comparación de variables cualitativas se llevó a cabo mediante la prueba de ji al cuadrado o la fórmula exacta de Fisher dos colas cuando estuvo indicada. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

La comparación entre la incidencia de tuberculosis entre pacientes trasplantados pulmonares y los receptores de otro órgano sólido diferente del pulmón se realizó a partir de los datos obtenidos de una serie con 6326 pacientes trasplantados en 7 centros españoles.

La tuberculosis fue diagnosticada en 12 (6.4%) de 187 pacientes trasplantados de pulmón de manera consecutiva, con un máximo de incidencia de cuatro casos en 1996. En todos, la enfermedad tuberculosa estaba localizada en el pulmón. En 6 pacientes (3.2%) se objetivaron lesiones granulomatosas con necrosis caseosa en el pulmón explantado. Estas lesiones fueron consideradas concluyentes en dos pacientes y de alta probabilidad en los otros cuatro. En los 6 pacientes restantes (3,2%), la tuberculosis fue diagnosticada en el pulmón implantado mediante cultivo de muestras respiratorias durante un periodo de seguimiento de 51-2350 (media: 565,6) días post-trasplante. Esta incidencia es significativamente mayor a la de la tuberculosis en pacientes receptores de otros órganos sólidos (6/187 vs 51/6327, $p = 0,07$). Por otra parte, un caso de M. abscesus osteoarticular fue diagnosticado en un paciente.

De los pacientes con enfermedad en el pulmón implantado, la tuberculosis se diagnosticó en 1 (1,3%) de los 78 sin indicación TITL (PT negativa y PCHR positivas); y entre los 109 pacientes con indicación de TITL (anérgicos y PT positiva), la tuberculosis se diagnosticó en 2(2%) de los 95 pacientes que completaron correctamente el TITL y en 3 (24%) de los 14 pacientes que no lo realizaron por negarse a ello (2 de 3 casos con anergia) o por tener antecedentes de una enfermedad tuberculosa previa correctamente tratada (1 de 11 casos). La incidencia de tuberculosis en pacientes anérgicos o previamente infectados que recibieron TITL fue similar a la de los pacientes sin indicación de TITL (PT negativa y PCHR positivas) (2/95 vs 1/78 respectivamente, $p = 1$). Sin embargo, se observó un incremento significativo de enfermedad tuberculosa en aquellos pacientes anérgicos o previamente infectados pero que no realizaron TITL cuando se compararon con el grupo con indicación de TITL que si la realizaron (3/14 vs 2/95, $p = 0,07$); y lo mismo sucedió cuando se compararon con el grupo sin indicación del TITL (3/14 vs 1/75, $p = 0,07$).

Este estudio representa una de las mayores series de pacientes con tuberculosis post-trasplante pulmonar publicada hasta la fecha.

En nuestra serie, la incidencia de tuberculosis en los receptores de un trasplante pulmonar fue del 6.41% y representa una incidencia de 55 veces la de la población general española estimada en 25-49 casos por 100000. Estos resultados confirman

que los pacientes trasplantados de pulmón en zonas geográficas con una alta incidencia de infección tuberculosa tienen un riesgo elevado de padecer una tuberculosis post-trasplante. El estudio, también pone de manifiesto que la existencia de una infección tuberculosa previa al trasplante es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar la enfermedad en el periodo post-trasplante; así como la eficacia del TITL que reduce, en estos pacientes, la incidencia de tuberculosis a valores similares a la de los pacientes no previamente infectados.

Complicaciones infecciosas en pacientes trasplantados pulmonares causados por micobacterias ambientales han sido publicadas con incidencias muy superiores a la mostrada en este trabajo, donde sólo diagnosticamos un caso durante el seguimiento de estos pacientes. Ello, ocurre probablemente en países donde a diferencia del nuestro, la infección por *M. tuberculosis* entre la población general es baja, lo que favorece su emergencia.

Otro importante resultado de este estudio, es el hecho de haber diagnosticado en 6 casos (3,2%) una tuberculosis en los pulmones explantados. Todos los pacientes recibieron tratamiento antituberculoso después del diagnóstico, incluido un paciente con TITL previo, y en ningún caso se evidenció una recaída de la enfermedad. En una corta serie de pacientes trasplantados pulmonares el porcentaje de tuberculosis en los pulmones explantados fue del 62,5% y en otra revisión histológica fue un diagnóstico no sospechado en 8 casos de un total de 183 pulmones explantados. En base a todo ello, parece razonable intensificar los métodos de investigación para descartar una tuberculosis durante el periodo pre-trasplante, incluyendo procedimientos de diagnóstico broncoscópico, en regiones endémicas o siempre que exista una sospecha clínica razonable. Por otra parte estos resultados, ponen de manifiesto la importancia de realizar estudios sistemáticos en los pulmones explantados que permitan identificar lesiones sugestivas de enfermedad tuberculosa. Además, nuestro trabajo confirma que el establecimiento de un protocolo de tratamiento antituberculoso en pacientes con lesiones sugestivas de tuberculosis en el pulmón explantado, incluidos aquellos que recibieron TITL previamente, evitan el riesgo de enfermedad posterior con sus consecuencias en el órgano injertado.

Desde el momento de la inclusión en la lista de espera de trasplante, todos los pacientes fueron controlados por el equipo de trasplante pulmonar. Los controles se realizaron mensualmente en el periodo pre-trasplante, entre una semana y dos meses en el periodo post-trasplante una vez tenían el alta hospitalaria, y siempre que la situación del paciente lo precisaba.

Durante los controles, a todos los pacientes se les realizó un exhaustivo interrogatorio y exploración clínica con especial referencia a la valoración de signos y síntomas respiratorios. Además, durante el periodo post-trasplante los pacientes cumplieron diariamente un cuaderno con las incidencias clínicas y anotaron los valores espirométricos obtenidos mediante un espirómetro de turbina portátil que les fue suministrado. Los estudios bacteriológicos e histológicos encaminados a detectar una tuberculosis durante el periodo pre- y post-trasplante y en los pulmones explantados ya han sido descritos anteriormente.

Estudios radiológicos simples de tórax y TC torácico se realizaron con periodicidad cada 1-3 meses y cuando lo precisaba la situación del paciente.

La enfermedad fue asintomática en el 33.3% de los casos. Ninguno de los pacientes diagnosticados histológicamente en el pulmón explantado presentaba clínica compatible con una enfermedad tuberculosa activa en el pre- y post-trasplante inmediato. Cuatro pacientes de este grupo estaban realizando TITL en el momento del diagnóstico. De los otros seis pacientes diagnosticados durante el seguimiento post-trasplante, dos estaban asintomáticos y fueron diagnosticados mediante una broncofibroscopia de rutina. La fiebre, la disnea, los síntomas constitucionales y los cambios en las características de la expectoración fueron los síntomas más frecuentes en los cuatro pacientes restantes. La radiografía de tórax mostró un patrón alveolar difuso en cuatro pacientes, mientras que los dos pacientes restantes no mostraron cambios o alteraciones radiológicas valorables. En un único caso objetivamos un derrame pleural en un paciente con tuberculosis en el pulmón explantado siendo el estudio del líquido pleural negativo para tuberculosis.

Las características mostradas en este estudio son similares a las descritas por otros autores en que la fiebre, la disnea, la tos y los síntomas constitucionales son las manifestaciones observadas con mayor frecuencia. Junto a la inespecificidad de los síntomas clínicos, cuando éstos se presentan, se debe añadir la ausencia de expresividad radiológica en buena parte de los pacientes; lo que explica, que la tuberculosis fuese diagnosticada en la mayoría de los casos a través de una exploración broncoscópica de rutina durante el periodo post-trasplante, o mediante estudio histológico en los pulmones explantados. En estos últimos, la valoración de las manifestaciones clínico-radiológicas todavía se ve más dificultada por las características clínicas y radiológicas debidas a la enfermedad pulmonar de base en el periodo pre-trasplante. Todo ello, pone de manifiesto la necesidad de protocolizar la sistematización de las exploraciones encaminadas a detectar la tuberculosis en áreas geográficas con alta incidencia de infección tuberculosa.

La aparición de derrame pleural en pacientes tras el inicio del tratamiento para la tuberculosis ha sido excepcionalmente descrita. Además de nuestro paciente, sólo otro caso ha sido publicado; en ambos, el estudio bacteriológico del líquido pleural resultó negativo para *M. Tuberculosis*, por lo que la etiología de estos derrames es incierta.

Tratamiento antituberculoso fue administrado a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico. La pauta de tratamiento inicial consistió en isoniácida (H) 300mg/kg/día, pirazinamida (Pz) 30mg/kg/día y etambutol (E) 25mg/kg/día o estreptomina (S) 15mg/kg/día durante doce meses. La H fue remplazada por ofloxacino (O) o ciprofloxacina (C) 1500mg/día en pacientes que recibieron TITL previo con H. En los dos últimos años, siguiendo las indicaciones de la British Thoracic Society se añadió un cuarto fármaco al tratamiento. Cambios en el esquema inicial fueron considerados en base a la presencia de resistencias a los fármacos utilizados, reacciones adversas o interacciones con tratamientos inmunosupresores.

El tratamiento inmunosupresor que recibieron los pacientes se basó en una terapia triple con ciclosporina, azatioprina y corticosteroides. En los últimos tres años, la ciclosporina fue remplazada por su forma liposomal; y el tacrolimus se introdujo ocasionalmente en sustitución de la ciclosporina como tratamiento inmunosupresor de mantenimiento o como terapia de rescate en casos de rechazo pulmonar persistente o recurrente. Corticosteroides a dosis elevadas fueron administradas en caso de rechazo pulmonar agudo.

Tratamiento profiláctico con ganciclovir se administró durante los primeros 120 días post-trasplante en todos los pacientes excepto cuando receptor y donante tuvieron serologías para CMV negativas. Profilaxis con cotrimoxazol oral y anfotericina B nebulizada fueron indicadas de por vida.

Los ocho primeros pacientes recibieron un régimen de tratamiento antituberculoso con tres fármacos y los restantes, con cuatro fármacos. En dos pacientes (16,6%), se precisó un cambio del esquema terapéutico inicial por reacciones adversas (síndrome vertiginoso, náuseas y hepatotoxicidad) que se resolvieron con el cambio de S o Pz por O. En ningún caso fue necesario modificar el protocolo de inmunosupresión por interacción con los fármacos antituberculosos.

El tratamiento lo finalizaron con éxito 11 de los 12 (92%) pacientes sin que se observara una reactivación de la tuberculosis tras un periodo medio de seguimiento de 514 días (rango: 112-1419 días). El único paciente que no completó el tratamiento falleció a los 7 meses de iniciarlo por un rechazo crónico y mostraba buena respuesta al tratamiento. No se objetivaron casos de muerte relacionadas con la tuberculosis.

El tratamiento óptimo de la enfermedad tuberculosa en receptores de un órgano sólido no está bien definido y es tema de controversia. Aunque la utilización de pautas antituberculosas que no incluyen la R esta en discusión, nuestra experiencia, al igual que la de otros autores, apoya su utilidad a pesar de la necesidad de prolongar el tiempo de tratamiento. En este sentido, nuestros resultados confirman la curación microbiológica en todos los casos utilizando esta estrategia terapéutica sin R; así como su buena tolerancia, ya que sólo un pequeño número de pacientes presentaron reacciones adversas leves que cedieron tras la sustitución de los fármacos implicados en dos de ellos.

En aquellos casos en que se deba recurrir a la R, deben monitorizarse estrechamente los niveles de los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus y ciclosporina) ya que la R incrementa su metabolismo, disminuye su biodisponibilidad y su vida media. Ello favorece el descenso de las concentraciones séricas de estos fármacos y aumenta el riesgo de rechazo agudo.

Con el esquema terapéutico utilizado en este estudio, tampoco se observaron interacciones con los fármacos utilizados en la profilaxis frente a gérmenes oportunistas. Como, ya hemos mencionado anteriormente, la interacción entre la R y el cotrimoxazol puede incrementar el riesgo de enfermedad por *Pneumocystis carinii*.

También es de destacar que la sustitución de la H por O o C, en los casos en que habían recibido TITL previamente, no comportó disminución de la efectividad del tratamiento ni incremento de los efectos adversos.

Como ya se ha comentado, la mortalidad asociada a la tuberculosis en receptores de un trasplante de órgano sólido ha sido descrita previamente oscilando entre el 20% al 29% de los casos. En nuestra serie, ningún paciente falleció como consecuencia de la tuberculosis; probablemente, el manejo de protocolos encaminados al diagnóstico precoz de la enfermedad y la utilización de esquemas terapéuticos antituberculosos evitando las interacciones con los fármacos inmunosupresores y con los utilizados en la profilaxis de infecciones oportunistas, sean en gran parte responsables de ello.

Riesgo de tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF

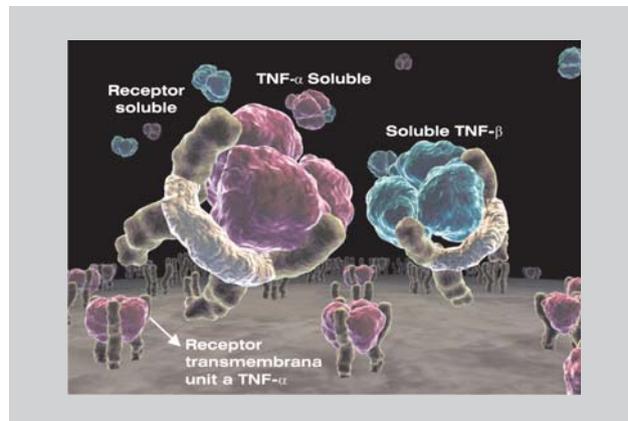
Xavier Martínez Lacasa

Hospital Mútua de Terrassa. Unidad de control de la tuberculosis

El Tumor Necrosis factor alfa (TNF- α) es una citoquina muy potente que tiene actividad tanto autocrina como paracrina. Promueve una respuesta inflamatoria a través de la producción de otras citoquinas (como las interleukinas 1, 6 y 8; así como el factor estimulador de colonias granulocíticas-monocíticas (GM-CSF). También estimula a las células mesenquimales, los osteoclastos y los condrocitos, de manera que liberan metaloproteinasas que pueden destruir el tejido matricial óseo o cartilaginoso, actuando también mediante una acción de bloqueo de la producción del inhibidor de las metaloproteinasas. Todo ello genera la producción de lesión ósea, articular y subcondral.

El papel del antiTNF alfa en la patogénesis de la artritis reumatoide ya sido extensamente estudiado y el desarrollo de agentes que neutralizan la actividad de estas citoquinas inflamatorias ha supuesto un avance notable en el tratamiento de la artritis reumatoide, pero también de otras enfermedades inflamatorias que comparten la producción de altos niveles de citoquinas como causa de la lesión tisular, como es el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (Figura 1).

Figura 1. Mecanismo de acción de las terapias biológicas



Los antiTNF aprobados por la FDA y la agencia Española del medicamento son hasta el momento: el etanercept, que se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, la poliartritis crónica juvenil, la artritis psoriásica y la espondilitis anquilosante; 2) El infliximab utilizado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn; y 3) el adalimumab que fue aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

El papel del antiTNF alfa en la respuesta celular humana frente a la tuberculosis no resulta bien clarificado. En el animal de experimentación se ha visto que el TNF alfa tiene un papel central en la respuesta del huésped frente a la tuberculosis, incluyendo la formación del granuloma y la contención de la enfermedad (disminuyendo la posibilidad de enfermedad diseminada). Conclusiones similares se han obtenido en pacientes con enfermedades inflamatorias sistémicas que han sido tratados con estos fármacos.

En 2001 se publicaron en el NEJM la primera descripción de 70 casos de tuberculosis en un total de 147000 pacientes tratados con infliximab lo que suponía una incidencia de tbc de 24 casos por 100000 habitantes, muy superior a la población general. En publicaciones posteriores y ya en el año 2002 se declararon un total de 295 casos de tuberculosis en pacientes tratados con infliximab y 36 casos con etanercept. La incidencia más reciente podría ser cercana a los 52 casos por 100000, lo cual constituye un problema de primer orden y hace que la tuberculosis sea la infección más frecuente declarada en estos pacientes.

Las características de la tuberculosis en este tipo de enfermedades son peculiares predominando las formas de infección diseminada especialmente la tuberculosis miliar y las formas extrapulmonares, asociadas o no a tuberculosis pulmonar. Especial importancia ofrece el denominado cuadro de reconstitución inmune o respuesta paradójica de la tuberculosis, que ha sido reportada por diversos autores, nosotros entre ellos. Este fenómeno consiste en empeoramiento de síntomas de la enfermedad con la introducción del tratamiento y especialmente cuando se para el tratamiento con antiTNF. Esta complicación que generalmente se solventa con tratamiento corticoideo o con antiinflamatorios no esteroideos; en ocasiones también ha precisado de cirugía.

Las diferentes sociedades científicas han elaborado guías de prevención y screening de tuberculosis en estos pacientes con la idea de descartar infección tuberculosa y tratarla previa a la instauración del tratamiento con antiTNF. Esta maniobra todavía de plena vigencia ha permitido descender la tasa de enfermedad tuberculosa de una manera notable, si bien en algunos estudios recientes se aprecia que en ocasiones la tuberculosis puede aparecer incluso en pacientes que han recibido tratamiento de la infección latente tuberculosa (TILT).

Nosotros hemos tenido oportunidad de estudiar a todos nuestros pacientes tratados con anti TNF de forma prospectiva, encontrando 4 casos de tuberculosis antes de instaurar el screening preventivo. A partir de 2002 no hemos tenido ningún otro caso de tuberculosis. En un artículo reciente hemos podido además analizar todas las infecciones oportunistas que presentaron nuestros pacientes.

El despistaje de infección tuberculosa latente parece el mejor método para prevenir el desarrollo de enfermedad tuberculosa en estos pacientes motivado por el tratamiento de este potente inmunosupresor. En muchos casos se precisa de una estricta historia clínica ya que la utilidad del Mantoux es dispar en estos pacientes que en ocasiones presentan alergia a la tuberculina.

Hemos tenido oportunidad también de valorar utilidad del quantiferon en este grupo de pacientes demostrando su utilidad en ciertos pacientes, especialmente en casos de positividad frente al Mantoux. Faltan, no obstante, estudios en este grupo de pacientes para validar la técnica.

Bibliografía

- Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology* 2005;44:714-20.
- Fischkoff S. Preliminary analysis of phase I and II safety data from the adalimumab (D2E7) clinical trials program. *Proceedings of Advances in Targeted Therapies Meeting*, April 27-May 2001.
- Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumour necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004;39:295-9.
- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-9.
- Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk, and for managing M. tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Tuberculin testing. In: *Vaccination and immunisation*, Chapter 32. London: HMSO, 1996.
- National Institute for Clinical Excellence. *Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. Health Technology Guidance No. 36*. London: National Institute for Clinical Excellence, 2002.

Quantiferon en el diagnóstico de tuberculosis latente: nuestra experiencia en población hospitalaria

Sara Calleja, Héctor E. Torres Rivas, Jose M. Garcia Ruiz de Morales

Sección de Inmunología. Hospital de León

Tras 5 años desde su aparición comercial, los tests de cuantificación de IFN- γ (IGRAs) producido por Linfocitos T de memoria cuando son reestimulados *in vitro* con antígenos específicos parecen definitivamente incluidos en el algoritmo diagnóstico utilizado en los hospitales españoles en la aproximación al diagnóstico de las distintas formas de infección por *Mycobacterium tuberculosis* (BK). Existe consenso en cuanto a que representan un salto cualitativo en el estudio de la respuesta inmune frente a BK, y en cuanto a su aplicabilidad de forma rutinaria en el diagnóstico hospitalario¹. Sin embargo, su verdadera utilidad aún no está bien definida, como demuestran las diferentes recomendaciones observadas en las guías hasta ahora publicadas.

A pesar de que aún no hay estudios con suficiente número de casos y/o tiempo de seguimiento, la mayor parte de los

publicados parecen ser coincidentes en que los IGRA – bien QuantiFERON-gold o ELISPOT – podrían aportar información adicional de utilidad a los tests convencionales en uso para el diagnóstico de una respuesta inmune específica a BK (Mantoux) al menos en dos escenarios: a) en la detección de conversiones recientes tras contacto con casos activos y b) en el diagnóstico de TB latente. En ambos, QFN es más específico de infección por BK y al menos tiene la misma sensibilidad². En el primer caso, parece ser más rápido que el Mantoux para detectar seroconvertidores².

En el noroeste de España, incluyendo Galicia, Asturias, Cantabria y el norte de Castilla y León, se registra la prevalencia más elevada de Enfermedad tuberculosa en España, alcanzándose en algunas provincias los 40 casos/100.000. En alguna de estas CCAA se sigue incluyendo la BCG en el calendario vacunal. Este hecho podría contribuir a un mayor número de falsos positivos con Mantoux a la hora de estimar la prevalencia real de TB latente en esta población. Debido al riesgo a desarrollar alguna forma de TB activa, en los últimos cuatro años nuestro grupo ha estado valorando la utilidad del QuantiFERON-Gold en el diagnóstico hospitalario de TB latente³. Para ello, seleccionamos 500 sujetos procedentes del medio hospitalario mayores de 14 años, que no presentaban enfermedad tuberculosa activa, pero que pertenecían a alguno de los grupos que, por albergar alguna forma de inmunodepresión, presentan un riesgo aumentado de reactivación tuberculosa si habían tenido contacto previo con el BK. Los grupos estudiados incluyeron: 1- Sujetos con infección por VIH; 2- Sujetos con enfermedades autoinmunes a tratamiento

con fármacos inmunosupresores; 3- Pacientes en Hemodiálisis; 4- Pacientes con Diabetes; 5- Pacientes cirróticos y/o desnutridos; 6- Pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas.

Los resultados obtenidos reflejan que:

- La prevalencia de TB latente con QFN en estos grupos de riesgo es del 15,43%.
- En conjunto, en poblaciones inmunosuprimidas, el porcentaje de resultados indeterminados con QuantiFERON fue del 10,19%. El mayor número de indeterminados se observó en los grupos de pacientes con enfermedades neoplásicas y autoinmunes a tratamiento inmunosupresor (18 y 17% respectivamente).
- En el grupo de pacientes con infección VIH el número de resultados indeterminados fue bajo (4,6%), y se correlacionó con las cifras de linfocitos T CD4 más bajas, en general por debajo de 200/ μ l. Una correlación similar fue observada en los otros grupos de riesgo.
- En esta misma población, cuando se realizó estudio simultáneo con Mantoux, la concordancia entre ambas fue pobre (κ 0,452).

Bibliografía

1. 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.
2. Pai M, Riley LW, Colford JM Jr. T cell assays for the diagnosis of latent infection: moving the research agenda forward. *Lancet Infect. Dis.* (2007);7:428-38.
3. Torres HE, Zapico M, Vivas S, *et al.* Clinical performance of an antigen-specific Interferon- γ assay for the diagnosis of latent tuberculosis in a risky hospital-based population. *Med Clin* 2008;130:761-6.