

Tesis Doctoral

TUBERCULOSIS EN RECEPTORES DE UN TRASPLANTE
PULMONAR. DIAGNÓSTICO, PROFILAXIS Y
TRATAMIENTO.

Carles Bravo Masgoret

Directores de la tesis: Dr. Javier de Gracia Roldán

Dr. Ferran Morell Brotad



Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Medicina. Facultat de Medicina

Septiembre 2004

A l'Isa per compartir amb mi la seva vida

Als meus pares per regalar-me una infància feliç

Al David i a la Sara

A tota la meva família

Agraïments

Al Dr Ferran Morell, co-director d'aquesta tesi, per la seva amistat, optimisme, capacitat de treball i esperit crític.

Al Dr Xavier de Gracia, co-director d'aquesta tesi, pel seu recolzament constant, serietat, amistat i esperit científic.

Al meu amic, Dr Antonio Román, per la seva ajuda desinteressada, la seva infinita capacitat de treball i el seu bon humor.

Al Dr Víctor Monforte per la seva amistat i capacitat de treball.

Al Dr Juan Roldán, Dr Javier Guerra i Dr Gur Levy per la seva amistat i ajuda durant la seva estada entre nosaltres.

Al Dr Vidal i Dr Majó pel seu recolzament durant la realització d'aquesta tesi.

A tots els membres del Servei de Pneumologia .

A la Maite Vadeolivas, Montse Murillo, Rosa LLòria i Yolanda Portomeñe per la ajuda constant i l'enorme paciència que han demostrat tenir amb mi.

A la Merche Catalán per la seva amistat i suport i a tot el personal d'infermeria del Servei de Pneumologia.

ABREVIATURAS

SBO	Síndrome de bronquiolitis obliterante
BTB	Biopsia transbronquial
C	Ciprofloxacino
CMV	Citomegalovirus
E	Etambutol
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FPI	Fibrosis pulmonar idiopática
FQ	Fibrosis quística
H	Isoniazida
HPP	Hipertensión pulmonar primaria
LBA	Lavado broncoalveolar
O	Ofloxacino

PCHR	Pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
PPD	<i>Purified protein derivate</i>
PT	Prueba de la tuberculina
Pz	Pirazinamida
R	Rifampicina
S	Estreptomina
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
TC	Tomografía computerizada
TITL	Tratamiento de la infección tuberculosa latente
VEB	Virus de epstein-Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Trasplante pulmonar.	
1.2 Complicaciones infecciosas.	
1.3 Tuberculosis en el paciente trasplantado.	
1.4 Tuberculosis en el trasplante pulmonar.	
2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....	38
3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	39
4. CONCLUSIONES.....	55
5. BIBLIOGRAFÍA.....	57

6. ARTÍCULOS ORIGINALES.....65

- 6.1 Antonio Román, Carles Bravo, Gur Levy, Victor Monforte, Rafael Vidal, Joan Solé, José Maestre and Ferran Morell. Isoniazid prophylaxis in lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2000;19 : 903-906.

(Factor de Impacto: 2,8 según ISI del 2003)

- 6.2 Carlos Bravo, Juan Roldán, Antonio Roman, Javier de Gracia, Joaquím Majó, Javier Guerra, Victor Monforte, Rafael Vidal, Ferran Morell. Tuberculosis in lung transplant recipients. *Transplantation* (en prensa).

(Factor de impacto: 3,6 según ISI del 2003)

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Trasplante Pulmonar

Aunque un número reducido de trasplantes pulmonares y cardio-pulmonares fueron realizados entre 1963 y 1973 ^{1,2}, la historia del trasplante cardio-pulmonar ³ (1981) y pulmonar⁴ (1983) está entrando en su tercera década. Después de los éxitos iniciales a principio de los años ochenta, el número de trasplantes pulmonares realizados y de candidatos incluidos en las listas de espera crecieron rápidamente. Hoy en día, el estancamiento en el número de donantes pulmonares válidos, ha llevado a una estabilización de los trasplantes realizados, a un incremento del tiempo de espera y en consecuencia a un aumento de la mortalidad en las listas de espera ⁵. Además, el éxito considerable de estas modalidades de trasplante de órgano sólido, se ha visto enturbiado por la incidencia y gravedad del rechazo crónico o “Síndrome de bronquiolitis obliterante” (SBO).

Nuestro centro viene realizando trasplantes pulmonares desde 1990 y hasta la actualidad se han practicado cerca de 300 intervenciones. En los últimos años la actividad trasplantadora contabiliza unos 30 trasplantes anuales en las modalidades unipulmonar y bipulmonar secuencial, lo que nos convierte en uno de los grupos con más experiencia a nivel mundial.

La actividad del trasplante cardio-pulmonar ha ido decreciendo desde 1995 debido en parte a la sustitución de algunas de sus indicaciones por el trasplante pulmonar. Por el contrario el número de trasplantes pulmonares se ha visto incrementado desde 1995 y en la actualidad, aproximadamente el 50% de las intervenciones corresponden a trasplantes unipulmonares y el otro 50% bipulmonares.

Junto al crecimiento de la actividad trasplantadora, también se incrementó el espectro de enfermedades tributarias de trasplante. Según datos del Registro Internacional de la Sociedad de Trasplante de Corazón y Pulmón del año 2003 ^{6l} las principales indicaciones para el trasplante pulmonar fueron la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (39%), la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (17%), la fibrosis quística (FQ) (16%) y el déficit de α_1 -antitripsina (9.1%). El trasplante unipulmonar ha sido la modalidad más utilizada en la FPI y en la EPOC, mientras que para el déficit de α_1 - antitripsina el trasplante unipulmonar y bipulmonar se realizaron con la misma frecuencia. En las enfermedades vasculares como la hipertensión pulmonar primaria (HPP) el trasplante bipulmonar fue el más utilizado y en enfermedades sépticas como la FQ se realizó el trasplante bipulmonar casi de manera exclusiva. Desde 1998 las patologías que motivaron el trasplante pulmonar no han variado significativamente, a excepción de la hipertensión pulmonar primaria (HPP), que ha disminuido como consecuencia de la aparición de fármacos más efectivos para su tratamiento. Otras indicaciones menos habituales incluyen: la sarcoidosis, la linfangioleiomatosis, las colagenopatias, la fibrosis pulmonar secundaria a radiación o toxicidad por fármacos etc... El cáncer pulmonar se considera una contraindicación absoluta para el trasplante pulmonar aunque se han documentado pacientes con carcinoma broncoalveolar trasplantados con éxito ⁷. Existen modelos teóricos, basados en índices pronósticos, para las principales enfermedades pulmonares tributarias de trasplante pulmonar, que nos orientan sobre el momento ideal para valorar a un paciente como candidato a trasplante ⁸ .

La mayoría de las contraindicaciones relativas y absolutas son aceptadas por los distintos grupos trasplantadores ⁸ . Estas consideraciones se encuentran en constante discusión y en muchos casos requieren una valoración individual del candidato. Así, la osteoporosis, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la enfermedad coronaria serán aceptables si pueden controlarse con medicación

y no existe una afectación grave de los órganos básicos. La mejora de la técnica quirúrgica permite en la actualidad aceptar candidatos que tomen dosis moderadas de corticosteroides ⁹. Los pacientes con ventilación mecánica invasiva, sometidos a trasplante presentan un índice mayor de mortalidad ¹⁰. La cirugía torácica y la pleurodesis previa al trasplante dificultan la intervención quirúrgica e incrementan el riesgo de sangrado, especialmente si se precisa de un *bypass* cardiopulmonar. En relación a la infección crónica del tracto respiratorio antes del trasplante, sobre todo en pacientes con FQ, algunos centros excluyen a los candidatos colonizados con *Pseudomona aeruginosa* panresistente; sin embargo, algunas series demuestran índices de supervivencia similares al resto de los pacientes ¹¹. Por otro lado, el aislamiento de la *Burkholderia cepacea* sí presenta un alto riesgo de complicaciones infecciosas postoperatorias, lo que hace que sea una contraindicación absoluta para la mayoría de centros ^{11,12}. El aislamiento de *Aspergillus spp* previo al trasplante no es predictivo de infección posterior en el injerto y no debería ser una contraindicación ¹³.

En relación a la edad del receptor se recomienda que no se supere los 65 años para el trasplante unipulmonar, los 60 años para el bipulmonar y los 55 años para el cardio-pulmonar.

Existen cuatro modalidades de trasplante pulmonar: unipulmonar, bilateral secuencial, corazón-pulmón y trasplante lobar de donante vivo.

El trasplante de corazón-pulmón, se utiliza en pacientes con síndrome de Eisenmenger y defectos cardíacos no reparables quirúrgicamente y en aquellos pacientes con una neumopatía y mala función ventricular izquierda y/o con coronariopatía extensa.

El trasplante unipulmonar es la modalidad más utilizada. El máximo aprovechamiento de los recursos al beneficiar a dos receptores y la mayor sencillez técnica, ha hecho que se utilice en la

mayoría de neumopatías, excepto en las formas sépticas como la FQ y las bronquiectasias. Está en discusión su utilidad en la HPP, aunque hay trabajos que demuestran su validez ¹⁴. En el emfisema hay grupos que prefieren no utilizarlo de forma rutinaria por los problemas de hiperinsuflación del pulmón nativo y por las alteraciones en la ventilación /perfusión ^{15,16}.

El trasplante bilateral, que actualmente reemplaza a la modalidad de trasplante doble pulmonar en bloque, se realiza en forma de dos implantes unipulmonares secuenciales y en ausencia de hipertensión pulmonar marcada, evita la necesidad del *by-pass* cardiopulmonar. Su indicación principal son las neumopatías sépticas como la FQ y las bronquiectasias. Muchos centros lo utilizan en la HPP y en los pacientes jóvenes con emfisema ^{17,18}.

El trasplante lobar de donante vivo se ha utilizado casi exclusivamente en pacientes con FQ y consiste en el implante bilateral de dos lóbulos inferiores de donantes vivos compatibles ¹⁹.

No existe consenso entre los distintos centros en cuanto a las pautas inmunosupresoras. Menos del 50% de los receptores reciben algún tipo de terapia de inducción, que muestra una tendencia a sustituir los agentes policlonales antilinfocíticos y antitimocíticos por los antagonistas de los receptores de la interleukina-2 (IL-2). Nuestro grupo, al igual que el 80% de los centros utiliza como pauta de mantenimiento la combinación de un inhibidor de la calcineurina (tacrolimus o ciclosporina), un antagonista de la síntesis de purinas (azatioprina o micofenolato mofetil) y corticosteroides. A los cinco años del trasplante, el 4.6% de los pacientes utiliza el sirolimus (rapamicina). Las pautas libres de corticosteroides representan el 5% a los cinco años del trasplante. La toxicidad secundaria a los fármacos inmunosupresores puede provocar, entre otros: osteoporosis, hipertensión arterial, insuficiencia renal, hiperlipidemia y diabetes mellitus. También en relación con la inmunosupresión se ha observado un incremento de las neoplasias *de novo* que afectan al 10% de los pacientes a los 5 años post-trasplante

La supervivencia actuarial del trasplante pulmonar en el periodo 1990-2001 fue del 83% a los 3 meses, 73% al año, 57% a los 3 años, 45% a los 5 años y 23% a los 10 años. Sin embargo, la supervivencia ha mejorado significativamente en los últimos años si se comparan los periodos 1998-2001 y 1988-1992.

El diagnóstico pre-trasplante tiene un factor de impacto importante en la supervivencia precoz del injerto. La HPP, FPI y la sarcoidosis presentan una mortalidad precoz superior a los otros diagnósticos. A partir de los 2 años, los pacientes con FPI presentan los peores resultados y los pacientes con FQ la mejor supervivencia. La supervivencia actuarial del trasplante unipulmonar en la EPOC y en el enfisema por déficit de α_1 - antitripsina es significativamente mayor que en la modalidad bipulmonar. Sin embargo, estas diferencias no se observan en los pacientes con HPP y FPI⁶.

Los principales factores de riesgo de mortalidad al año post-trasplante se corresponden con: la edad elevada del donante y/o receptor, el tiempo de isquemia, el volumen de trasplantes realizados por el centro trasplantador, los niveles de creatinina y bilirrubina sérica, la relación del índice de masa corporal donante-receptor, y las necesidades de oxígeno del receptor en reposo. El fallo precoz del órgano y las infecciones no producidas por el citomegalovirus (CMV) son las principales causas de muerte durante los primeros 30 días post-trasplante. El rechazo agudo y la infección por CMV son complicaciones habituales durante el primer año post-trasplante. Después de los doce primeros meses un 30% de los fallecimientos son como consecuencia del SBO.

Entre las principales complicaciones derivadas del trasplante pulmonar se han de destacar:

- *Fallo primario del órgano:* aproximadamente en un 15% de los casos se produce una forma de síndrome de daño respiratorio agudo, que refleja una lesión grave de isquemia-reperusión , con una mortalidad superior al 60% ²⁰ . Se han utilizado tratamientos alternativos a la ventilación mecánica invasiva como el óxido nítrico inhalado, la ventilación mecánica selectiva diferenciada y la oxigenación mediante membrana extracorpórea^{20, 21} . En estos pacientes, el trasplante urgente ha dado malos resultados ²² .
- *Complicaciones de la vía aérea:* se presenta en el 15% de los pacientes trasplantados ²³⁻²⁵ La dehiscencia completa es una situación de emergencia que requiere corrección quirúrgica inmediata o trasplante, mientras que la dehiscencia parcial puede manejarse de forma conservadora. La estenosis de la vía aérea es la complicación más frecuente y suele aparecer a las pocas semanas del trasplante. Habitualmente es corregible mediante la colocación de una prótesis endobronquial o mediante dilataciones repetidas con el broncoscopio.
- *Rechazo agudo:* la mayor parte de los pacientes sometidos a trasplante pulmonar presentan al menos un episodio de rechazo agudo. La incidencia disminuye a partir de los 100 días post-trasplante aunque puede presentarse en cualquier momento de su evolución. La realización de una biopsia transbronquial en pacientes asintomáticos demostró la existencia de rechazo agudo mínimo o moderado en el 39% de los casos ²⁶⁻²⁸ Las manifestaciones clínicas, radiográficas y espirométricas son inespecíficas y lo hacen indistinguible de un proceso infeccioso ²⁹ . La biopsia transbronquial (BTB) es un método seguro y eficaz para el diagnóstico de rechazo agudo. En un estudio, el rechazo agudo se confirmó histológicamente mediante BTB en el 66% de pacientes con sospecha clínica ^{28,29} . En el examen histológico se observan infiltrados linfocíticos perivasculares que en ocasiones afectan el intersticio y los espacios alveolares ³⁰ . El tratamiento consiste en la administración de bolus de

metilprednisolona endovenosa a dosis de 10-15 mg/Kg/día durante 3 días consecutivos, asociándose en algunos casos a un incremento transitorio de la terapia inmunosupresora. A pesar de ello, un 30% de los pacientes presentan rechazo agudo persistente o recurrente ²⁸.

- Rechazo crónico: representa la causa principal de morbi-mortalidad en el seguimiento a largo plazo de estos pacientes. Histológicamente se manifiesta en forma de bronquiolitis obliterante que consiste en un proceso linfoproliferativo que afecta las pequeñas vías aéreas produciendo fibrosis de la submucosa y obliteración luminal. La sensibilidad de la BTB para su diagnóstico es tan pobre (17%) ³¹, que en lugar de definirlo histológicamente, se prefiere el término de SBO en relación a la obstrucción bronquial. Entre los factores de riesgo conocidos destacan: el rechazo agudo, la infección por el CMV, la isquemia de la vía aérea y la compatibilidad del antígeno leucocitario humano (HLA) ³²⁻³⁷. El SBO es raro durante los seis meses post-trasplante, pero su prevalencia aumenta con el tiempo y afecta al 60-70% de los pacientes a los 5 años ^{33, 37}. La clínica es insidiosa con disnea, tos productiva, colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y episodios de traqueobronquitis purulenta. Funcionalmente existe evidencia de obstrucción bronquial progresiva ^{37,38}. La evolución es muy variable y se caracteriza por periodos de estabilidad. El tratamiento del SBO consiste en el aumento de la inmunosupresión. Se han probado distintas pautas con tacrolimus, rapamicina, ciclosporina inhalada, metotrexate y altas dosis de corticosteroides, pero ninguna ha demostrado ser superior a las demás. En algunos casos, se ha conseguido enlentecer la pérdida de función pulmonar ³⁹⁻⁴³. El pronóstico es malo con una mortalidad del 40% a los dos años del diagnóstico. El retrasplante es un tratamiento muy controvertido debido a los malos resultados y a la escasez de donantes ⁴². Ante la falta de tratamiento efectivo para el SBO, se intentan realizar estrategias preventivas mediante BTB de

seguimiento durante el primer año, en espera de que una detección precoz y el tratamiento del rechazo agudo asintomático disminuya el riesgo de SBO. También la profilaxis para el CMV parece que podría disminuir la incidencia de SBO^{44, 45}. Actualmente se están realizando estudios comparativos con gran número de pacientes que comparan la ciclosporina y el tacrolimus para valorar la incidencia de SBO.

- Las complicaciones infecciosas y su prevención se comentan más adelante.

1.2. Complicaciones pulmonares.

La infección en el trasplante de órgano sólido es un proceso dinámico que evoluciona de distinta forma dependiendo del tipo e intensidad de la terapia inmunosupresora utilizada, del tipo de órgano implantado, de la técnica quirúrgica y de la localización geográfica y características medioambientales del centro trasplantador. Todo ello da como resultado que la incidencia de las complicaciones infecciosas varíe entre los distintos grupos, por lo que los protocolos de tratamiento y profilaxis de las infecciones deberán ajustarse en función de las características de cada centro (Tabla 1).

Con la utilización de las nuevas pautas inmunosupresoras más potentes, la supervivencia del injerto ha mejorado pero a expensas de un incremento del riesgo del desarrollo de infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o parasitarias. La prevención de las complicaciones infecciosas con antimicrobianos puede ser de gran utilidad para mejorar la evolución de los receptores de un trasplante. Sin embargo, la aparición de gérmenes multirresistentes, la toxicidad farmacológica y las interacciones medicamentosas deben ser bien evaluadas cuidadosamente. Las infecciones que ocurren durante las dos primeras semanas del post-trasplante son similares a las de los pacientes inmunocompetentes pero con una incidencia mayor debido a la inmunosupresión. Estas infecciones incluyen la neumonía nosocomial, las bacteriemias en relación a catéteres endovenosos, la infección de la herida quirúrgica y las infecciones relacionadas con sondajes. A partir de la segunda o tercera semana del trasplante es cuando se observan el mayor número de complicaciones infecciosas en relación con la intensidad de la inmunosupresión administrada. Los gérmenes patógenos más frecuentes incluyen la familia de los herpes virus (CMV), virus de Epstein-Barr (VEB), Hongos (*Pneumocystis Carinii*, *Aspergillus sp*, *Cryptococcus neoformans*) y parásitos

(*Toxoplasma gondii* sobre todo en los receptores de un trasplante cardiaco). Tras el trasplante, las infecciones dependen básicamente de la inmunosupresión de mantenimiento que precisa cada paciente. Aquellos pacientes con SBO y repetidos periodos de incremento de la inmunosupresión tiene un riesgo más elevado de sufrir infecciones oportunistas. Los microorganismos como los hongos de crecimiento lento y las micobacterias tienden a manifestarse en este periodo.

Tabla 1. Factores que modifican las pautas profilácticas para la prevención de las infecciones en el trasplante

1. Tipo de órgano trasplantado
 2. Epidemiología de la complicación infecciosa
 3. Historia natural de la infección
 4. Tipo de pauta inmunosupresora
 5. Uso de tratamiento anti-rechazo (OKT3, ALG, Anti -CD25)
 6. Morbilidad y mortalidad de la infección
 7. Efectividad del régimen profiláctico
 8. Efectos secundarios y toxicidad del fármaco antimicrobiano
 9. Interacciones farmacológicas con los inmunosupresores
 10. Coste económico de la pauta profiláctica
-

La información sobre la temporalidad de cada tipo de infección y de su historia natural en los receptores de un trasplante pulmonar en ausencia de profilaxis, ayuda a establecer la duración y la dosis precisa de las medidas preventivas a realizar.

La utilización de agentes antimicrobianos puede hacerse en forma de profilaxis universal o como profilaxis preventiva. La profilaxis universal consiste en la administración, a la mayoría de los pacientes, de un fármaco y se inicia tras el trasplante. Está indicada cuando la incidencia de la infección es elevada; y existe un fármaco eficaz, fácil de administrar, bien tolerado, económico y con un buen perfil de efectos secundarios. Un ejemplo de este tipo de profilaxis es la administración de trimetoprim-sulfametoxazole para prevenir la neumonía por *Pneumocystis carinii*. La profilaxis preventiva se define como la administración de un fármaco para prevenir la infección a un grupo de pacientes con riesgo elevado de sufrirla. Se recomienda cuando los datos epidemiológicos indican que no todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar la infección y los fármacos utilizados no son fácilmente administrables, son costosos y potencialmente tóxicos. Ejemplos de este tipo de profilaxis incluirían la profilaxis en pacientes con riesgo epidemiológico de desarrollar una infección fúngica.

El mejor conocimiento de la infección en el paciente trasplantado, ya sea la transmitida por el órgano injertado o la originaria del receptor, constituye un aspecto básico y contribuye a mejorar dos de los problemas importantes del trasplante como son la escasez de órganos y la seguridad en la actividad clínica trasplantadora. Es necesaria una correcta evaluación de las posibles complicaciones infecciosas previas al acto del trasplante, tanto del donante como del receptor. Con la adecuada selección de los donantes evitaremos aquéllos que no son válidos por tener contraindicaciones absolutas y detectaremos los donantes que nos alerten sobre la necesidad de profilaxis en el receptor. Por otro lado, la evaluación adecuada de los receptores, permitirá detectar situaciones

asociadas a un riesgo especial de sufrir determinados procesos infecciosos. Aunque estas bases son de aceptación general, la extensión de la evaluación preoperatoria habitual y los criterios para desestimar a los donantes y receptores son, al menos en parte, motivo de controversia ⁴⁶. La asunción del riesgo de infección puede ser modificada por la urgencia y la disponibilidad de órganos para el trasplante. En nuestro país, el grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) ha publicado unas directrices consensuadas con la Organización Nacional de Trasplante para la evaluación del donante ⁴⁷ y del receptor ⁴⁸.

En los pacientes candidatos a recibir un injerto sólido deberán descartarse infecciones activas que pueda suponer una contraindicación para el trasplante y detectar la presencia de formas crónicas o latentes de microorganismos que pueden reactivarse con la inmunosupresión. Como principio general, el receptor debe estar libre de infección activa antes del inicio de la inmunosupresión. Existen pocos datos sobre el intervalo de tiempo necesario entre la detección de la infección y la realización del trasplante ⁴⁹, pero siempre que sea posible se documentará la curación clínica, radiológica y microbiológica. Las infecciones activas por *M. tuberculosis*, hongos y otros gérmenes oportunistas constituyen una contraindicación para el trasplante. Aunque algunos grupos rechazan trasplantar pacientes que presenten una tuberculosis activa ⁵⁰, la mayoría de grupos no lo consideran una contraindicación si está recibiendo tratamiento antituberculoso correcto y las tinciones de bacilos ácido-alcohol resistentes en las muestras respiratorias son negativas en el momento del trasplante⁵¹. En nuestra experiencia, los receptores con una tuberculosis, no son excluidos de la evaluación pre-trasplante; sin embargo no se incluyen en la lista de espera hasta que la infección ha sido controlada microbiológicamente. La realización de exploraciones complementarias, como la radiografía de tórax y la tomografía computerizada (TC) de tórax deben

ser realizadas en todos los pacientes para descartar lesiones sugestivas de tuberculosis, así como una radiografía de senos paranasales en los pacientes con antecedentes de sinusitis.

Por otra parte, la existencia de infección y colonización por bacterias multirresistentes puede ser causa de complicaciones graves. La colonización no implica infección, pero puede predecirla. En los pacientes con sospecha de infección pulmonar, debe efectuarse siempre un estudio microbiológico de las de las secreciones respiratorias. En el caso del trasplante pulmonar es necesario descartar la infección por microorganismos como el *Aspergillus spp.*, *Burkholderia cepacia*, *Mycobacterium tuberculosis* o patógenos multirresistentes, con el fin de realizar tratamientos previos al trasplante ⁵²⁻⁵⁴.

Los estudios serológicos son de ayuda para identificar infecciones crónicas o latentes ocasionadas por gérmenes transmisibles como el VHB y el VIH. Aunque las técnicas poseen una elevada sensibilidad, la interpretación de los resultados debe ser cuidadosa por la existencia de falsos negativos (debidos al periodo ventana y a la hemodilución) y falsos positivos (hemólisis).

En aquellas enfermedades que no dispongan de marcadores de transmisión, deberemos recurrir, siempre que sea posible, a otras técnicas como la prueba de la tuberculina (PT), para descartar infección tuberculosa, o a valoraciones clínico-epidemiológicas como en el caso de procesos neuro-degenerativos por priones.

El manejo pre-trasplante de las infecciones crónicas o latentes dependerá en gran medida de las posibilidades de tratamiento y prevención. En caso de infecciones crónicas que no pueden ser erradicadas (VHB, HC) la decisión de trasplante debe individualizarse.

Infecciones bacterianas

Las infecciones bacterianas son las más comunes y presentan una distribución bimodal. En el postoperatorio inmediato, la neumonía bacteriana (favorecida por la inmunosupresión, abolición de la tos, la falta de drenaje linfático, el aclaramiento mucociliar insuficiente, la estenosis de la sutura bronquial y la existencia de microorganismos procedentes del pulmón del donante) es la infección más frecuente con una incidencia de hasta el 16% de los casos⁵⁵. Con posterioridad, la infección bacteriana del tracto respiratorio inferior reaparecen asociadas al SBO⁵⁶. Suelen cursar con episodios recurrentes de traqueobronquitis purulenta y evidencia radiográfica de bronquiectasias. En ambas situaciones los microorganismos gram negativos (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomona aeruginosa*, *Eschericia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter cloacae* y *al Haemophilus influenzae*) y en especial la *Pseudomona aeruginosa* son los gérmenes más frecuentes en las secreciones respiratorias^{56,57}. En pacientes con FQ la colonización de la vía aérea por *Burkholderia cepácea* se asocia con una morbilidad y mortalidad elevada; por lo que la presencia de este organismo en los cultivos preoperatorios puede llegar a constituir una contraindicación para el trasplante pulmonar.

La profilaxis antibiótica se basará en los resultados obtenidos de los cultivos tanto del donante como del receptor en el momento del trasplante, y su duración dependerá del curso postoperatorio y de los datos microbiológicos de las muestras respiratorias cursadas (esputo, aspirado traqueal, broncoaspirado, lavado broncoalveolar y /o catéter telescopado). En pacientes con FQ, la profilaxis se realizará con una combinación de dos antibióticos antipseudomónicos durante 10-14 días post-trasplante; y en pacientes colonizados por *Burkholderia cepácea* deberá valorarse un tratamiento antibacteriano intenso junto a una inmunosupresión menos potente.

Infecciones fúngicas

De las infecciones fúngicas, la aspergilosis invasiva es la principal causa de morbi-mortalidad. La incidencia de esta complicación varía entre el 1-5% en el trasplante hepático y renal, el 5% en el trasplante cardiaco y superior al 15% en el trasplante pulmonar⁵⁹. En más del 90% de los casos, los pulmones son la fuente de infección demostrando que la exposición al *Aspergillus* es ambiental y su transmisión por vía aérea. Aunque el *Aspergillus spp.* coloniza en el 29-40% de los casos las vías aéreas de los receptores de un trasplante pulmonar, sólo un 3% suelen desarrollar infección clínica^{59, 60}. Una vez en el tracto respiratorio, este patógeno puede llegar a causar enfermedad invasiva^{13, 61, 62}, en ocasiones favorecido por la coinfección por el CMV y la utilización de tratamiento anti-rechazo. Sin embargo, en la mayoría de los casos aparecen formas de infección local alrededor de las suturas, favorecidas por la propia isquemia de la zona y un cartílago debilitado. Las formas limitadas de la infección suelen responder bien al tratamiento con itraconazol o anfotericina B endovenosa o inhalada, al contrario de las formas invasivas que se asocian a una mortalidad elevada. Aunque existen pocos estudios randomizados y controlados que determinen la eficacia de las pautas profilácticas frente a las formas invasivas; estudios recientes, apuntan a una disminución de su incidencia utilizando profilaxis con anfotericina B nebulizada cuando se comparan con un grupo histórico de similares características⁵⁸. Otras pautas utilizando voriconazol e itraconazol están siendo motivo de investigación.

El *Pneumocystis carinii*, en ausencia de profilaxis específica, es la causa más común de neumonía por gérmenes oportunistas, afectando el 10% de los receptores de un trasplante de órgano sólido. Sin embargo la profilaxis con trimethoprim-sulfamethoxazole a dosis bajas (80 mg de trimethoprim y 400 mg de sulfamethoxazole en una única dosis diaria) tiene una efectividad elevada y pocos efectos adversos. La pentamidina nebulizada y la dapsona son fármacos alternativos

eficaces en caso de alergia a las sulfamidas. Debido a la intensa inmunosupresión que precisan los pacientes receptores de un trasplante pulmonar, la profilaxis frente al *Pneumocystis carinii* debe mantenerse de por vida.

Infecciones virales.

En el trasplante pulmonar, la infección por CMV contribuye sustancialmente a la morbilidad post-trasplante: incrementa el riesgo de infecciones asociadas por bacterias y virus y se considera un factor de riesgo para el desarrollo del SBO^{63,64}. Los pacientes seronegativos para el CMV que sufren una primoinfección a partir del órgano implantado tienen el mayor riesgo de desarrollar infección grave (neumonitis)³⁴. Por el contrario, en pacientes seropositivos la gravedad de la infección latente reactivada o de la reinfección a partir del órgano implantado suele mitigarse por la presencia de inmunidad intrínseca, siempre y cuando no estén bajo tratamiento con anticuerpos antilinfocitos. La infección por CMV suele aparecer entre el 1-3 mes post-trasplante. A menudo es subclínica, evidenciándose únicamente por una viremia elevada. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde un síndrome con fiebre y leucopenia, hasta formas invasivas que afectan el pulmón, sistema gastrointestinal, sistema nervioso central o la retina. La detección del virus en sangre periférica mediante antigenemia pp65 o por PCR (*polimerasa chain reaction*) establece el diagnóstico de infección viral. El diagnóstico de neumonía viral se confirma mediante lesiones citopáticas específicas en el lavado broncoalveolar (LBA) o en la biopsia pulmonar. El tratamiento con ganciclovir endovenoso durante 15-21 días es efectivo en la mayoría de los casos; sin embargo, pueden aparecer recidivas en el 60% de las primoinfecciones y en el 20% de los pacientes seropositivos. En pacientes con cepas resistentes al ganciclovir (5%) el tratamiento de elección es el foscarnet. Otros antivíricos como el valganciclovir oral están siendo evaluados⁶⁵. La estrategia

profiláctica más eficaz frente a la infección por CMV de los receptores seronegativos sería el uso de donantes seronegativos; sin embargo esta estrategia está limitada por el escaso número de donantes seronegativos. Por ello la mayoría de los grupos preconizan la utilización de ganciclovir profiláctico durante el postoperatorio inmediato o de forma preventiva ante la evidencia de viremia valorable, lo que parece retarda y atenúa la infección por CMV ⁶⁶.

En el caso del virus del herpes humano la profilaxis con acyclovir o con ganciclovir parecen efectivos evitando su replicación.

En el caso del virus de Epstein Barr (VEB) su reactivación puede provocar un síndrome linfoproliferativo en los pacientes sometidos a un trasplante pulmonar, con una incidencia de hasta el 10% en los receptores seronegativos de un donante seropositivo e incluso mayor si además se utilizan anticuerpos antilinfocitos OKT3 como parte del tratamiento inmunosupresor. El ganciclovir podría ser efectivo para evitar el síndrome proliferativo asociado a trasplante especialmente en pacientes seronegativos para el al VHB.

Infecciones por parásitos.

En la infección por *Toxoplasma gondii* la instauración de profilaxis con trimethoprim-sulfametoxazole durante al menos seis meses es altamente eficaz.

La infección diseminada por *Strongyloides stercoralis* en un portador crónico sometido a inmunosupresión puede ser mortal. Los pacientes de áreas endémicas como la mayor parte de países en desarrollo, Puerto Rico, y el sureste de los Estados Unidos deben ser investigados. En los pacientes infectados deben iniciarse tratamiento con antihelminfos.

1.3. Tuberculosis en el paciente trasplantado.

Actualmente se estima que una tercera parte de la población mundial está infectada por el *M. tuberculosis*. Durante los últimos 50 años, los países en desarrollo han seguido programas de control de la tuberculosis que han permitido detectarla precozmente, curar a la mayoría de los enfermos y disminuir de manera drástica la prevalencia de infección tuberculosa en la población general. Por el contrario, los países en vías de desarrollo han seguido manteniendo una elevada prevalencia de infección tuberculosa en la comunidad lo que conlleva una alta incidencia anual de tuberculosis. En la actualidad se estima una prevalencia de unos 16 millones de enfermos en todo el mundo, con una mortalidad del 20%, sobre todo en los países en desarrollo ⁶⁷.

Incidencia

Al igual que ocurre con la mayoría de los microorganismos, la incidencia de tuberculosis se incrementa considerablemente entre los pacientes inmunodeprimidos, incluidos los receptores de un órgano sólido. Por ello, debe considerarse a la tuberculosis como una infección oportunista, pero a diferencia de otros microorganismos (CMV, *Pneumocystis carinii*, etc), el riesgo de sufrirla va a estar muy condicionada por la prevalencia de infección tuberculosa entre la población general de referencia. Ello explica que a pesar de la información relativamente escasa, en relación a la tuberculosis, en el paciente trasplantado, las distintas series publicadas ⁶⁸⁻⁷⁸ muestren grandes diferencias en relación a la incidencia de la enfermedad entre los distintos países y órganos implantados, aunque en todos los casos esta incidencia se incrementa de manera considerable en relación a sus poblaciones de referencia (Tabla 2).

Tabla 2. Tuberculosis en trasplantes de órganos sólidos

Autor	País	Nº de pacientes	Incidencia (%)	Incidencia en relación con la población general	Mortalidad global (%)
Wong	EE.UU	5	0,5	x 53	40
Higgins	EE.UU	5	0,2	-	40
Lloveras	EE.UU	4	0,37	x 40	25
Malhotra	India	9	9,5	x 9	44
Qunibi	Arabia Saudí	14	3,5	x 50	14
Higgins	Gran Bretaña	10	1,6	-	10
Riska	Finlandia	29	2,3	x 20	14
Dromer	Francia	4	6,5	-	0
Sundberg	EE.UU	8	-	-	50
Hall	Sudáfrica	21	4,3	x 6	20
John	India	41	5	-	34
Stöblen	Alemania	4	0,9	-	0
Koselj	Eslovenia	5	2,7	-	40
Meyers	EE.UU	4	0,7	32	50
Naqvi	Paquistán	22	15	-	23
Aguado	España	51	0,8	x 20	31
Total		241	3,4	x 26	27

En España, en una revisión realizada por el Grupo de Estudio de Infecciones en el Trasplante (GESITRA), la incidencia global de la tuberculosis fue del 0.8% entre 6326 pacientes receptores de un órgano sólido⁷⁹; lo que representa que es aproximadamente veinte veces mayor

que la del resto de la población española ⁸⁰⁻⁸². En Europa y Estados Unidos la tuberculosis afecta al 0.2%-4.3% de los trasplantados de órgano sólido; aunque en otros países como Pakistán se ha descrito hasta en el 15% de los casos con una incidencia 50 veces mayor que la de su población general (Tabla 2). Sin embargo, el aspecto más preocupante de la tuberculosis en los pacientes trasplantados es la elevada mortalidad reseñada en la mayoría de las series publicadas, que alcanza en algunos casos hasta el 50% de los casos, incluso en países con baja incidencia de infección tuberculosa. Así, en diferentes series de EEUU con una incidencia de tuberculosis del 0,2-0,7 % de los pacientes trasplantados, la mortalidad ascendía hasta el 25-50% de los casos ^{69, 83, 84}. Aunque probablemente no existe una única razón que explique esta mortalidad tan elevada al tratarse de una enfermedad con tratamiento efectivo; factores como la gravedad de la enfermedad de base, la morbilidad asociada al tratamiento inmunosupresor y antituberculoso, y muy probablemente también debido a la baja sospecha clínica, en especial en países con baja incidencia de tuberculosis, deben ser tenidos en cuenta. Por todo ello, es importante conocer a fondo las características y peculiaridades que rodean la infección y enfermedad tuberculosa en estos pacientes, y establecer una vigilancia activa y una elevada sospecha clínica que se inicie en el periodo pre-trasplante y se mantenga una vez que éste se haya producido.

Entre los aspectos más importantes de la tuberculosis a tener en cuenta en los pacientes trasplantados, en relación a la población inmunocompetente, debe destacarse: por una parte, la mayor incidencia de afectación extrapulmonar ⁸⁵; y por otra, que además de que la enfermedad se produzca por la reactivación de una infección latente, también puede tratarse de una primoinfección o por transmisión del órgano implantado ^{83,86-90}.

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo para el desarrollo de la tuberculosis en el trasplante de órgano sólido están por definir; sin embargo, factores como la situación epidemiológica del país, la intensidad de la inmunosupresión, el uso de anticuerpos antilinfocitarios OKT3, la exposición a pacientes con tuberculosis activa, la existencia de lesiones tuberculosas previas y los antecedentes personales de tuberculosis ayudan a aumentar su incidencia ^{83, 84, 87, 89, 90}.

Características Clínicas y Radiológicas

La mayoría de los pacientes desarrollan la enfermedad en los primeros nueve meses post-trasplante, siendo más precoz en los pacientes con antecedentes previos de tuberculosis ⁹⁰; aunque también se han descritos casos después de los dos años del trasplante.

Las características clínicas y radiológicas pueden ser superponibles a la de los pacientes inmunocompetentes como son la presencia de fiebre, tos, disnea, artromialgias, sudoración nocturna, pérdida de peso, aparición de linfadenopatías, leucocitosis y lesiones radiológicas típicas. Sin embargo, no es infrecuente observar pacientes asintomáticos y hasta en un 30% de los casos la radiografía del tórax puede ser anodina o mostrar lesiones atípicas en forma de nódulos pulmonares solitarios.

Diagnóstico Enfermedad e Infección Tuberculosa

La inespecificidad clinico-radiológica puede favorecer un bajo índice de sospecha de la tuberculosis y por tanto, un retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento lo que dar lugar a un aumento de la morbi-mortalidad en estos pacientes. Es por ello que el estudio microbiológico de vigilancia rutinario para micobacterias ⁹¹, que permita detectar precozmente la enfermedad, aún

cuando los pacientes no muestren características clinico-radiológicas de tuberculosis, debe de completar las evaluaciones rutinarias realizadas a estos pacientes.

Un aspecto tan importante como el del diagnóstico de la tuberculosis en pacientes inmunodeprimidos, es el del diagnóstico de la infección tuberculosa. Ya se ha mencionado la importancia que tiene la reactivación de una infección tuberculosa previa en el desarrollo de enfermedad; por lo que el estudio de infección tuberculosa tanto en el donante como en el receptor adquieren la mayor importancia para establecer estrategias dirigidas a realizar tratamientos profilácticos que ayuden a disminuir la incidencia de la enfermedad. En la actualidad, la PT sigue siendo la técnica de mayor fiabilidad a la hora de establecer el diagnóstico de infección tuberculosa; sin embargo, ésta no es posible realizarla en el donante, por lo que sólo podremos disponer de un cuidadoso examen de su radiografía del tórax y de su historial clínico para establecer la sospecha de infección tuberculosa y tomar medidas preventivas en el receptor. Por el contrario, además del estudio radiológico y la historia clínica, en el receptor será posible practicar la prueba de la tuberculina; sin embargo, su interpretación se ve dificultada por posibles falsos negativos como consecuencia de la anergia secundaria al tratamiento inmunosupresor que reciben los pacientes receptores tanto antes como después del trasplante. Estrategias dirigidas al estudio de la infección tuberculosa y al establecimiento del tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL) deberían ser establecidas especialmente en aquellos países, como el nuestro, donde la prevalencia de la infección tuberculosa en la población general es elevada.

El diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis en este tipo de pacientes inmunodeprimidos no difiere especialmente de los esquemas y técnicas utilizados para otros pacientes. Las tinciones de micobacterias siguen teniendo su lugar primordial como métodos de diagnóstico rápido y sencillo, pero deben ser complementadas con métodos de cultivo. El estudio del esputo será, en la mayoría de

los casos de elección; sin embargo, secreciones respiratorias o tejido pulmonar obtenidos a partir de técnicas broncoscópicas deberán valorarse en caso de sospecha elevada, en pacientes en que no sea posible obtener muestras válidas de esputo. Los sistemas actuales de cultivo en medio líquido, que aportan un porcentaje significativo de diagnósticos adicionales sobre los métodos convencionales en medio sólido, acortan el tiempo de detección y simplifican el trabajo del laboratorio. Otras técnicas como las de diagnóstico molecular (ampliación enzimática del ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa), cuya aplicación en la detección de *Mycobacterium tuberculosis* está siendo evaluada, podrían tener, en un futuro, un papel importante en el diagnóstico de enfermedad y de infección.

Debido a las características peculiares de los trasplantados, las pruebas de sensibilidad a los fármacos antituberculosos deben realizarse con carácter general cuando se obtienen cultivos positivos de *M tuberculosis*⁸⁵, ya que han sido descritos casos multi-resistentes en receptores de un trasplante⁹².

Tratamiento de la Enfermedad Tuberculosa

El tratamiento de la tuberculosis en el paciente trasplantado se basa en los mismos principios que para la población inmunocompetente; sin embargo, en función de la terapia inmunosupresora utilizada en cada caso, será preciso modificar considerablemente las pautas de tratamiento tanto por lo que se refiere a los diferentes fármacos antituberculosos a utilizar como en su duración. La efectividad del tratamiento no difiere, en sus líneas generales, a la de la población inmunocompetente; sin embargo, es conocido que la mortalidad por tuberculosis en pacientes trasplantados es mayor que en la población inmunocompetente y que la de los pacientes trasplantados sin tuberculosis. Los condicionamientos de la efectividad del tratamiento

antituberculoso y la mayor mortalidad va a depender fundamentalmente de los fármacos antituberculosos que puedan ser utilizados en cada caso, de la toxicidad de éstos fármacos sobre órganos previamente dañados y de las consecuencias derivadas de las interacciones entre los fármacos antituberculosos con los inmunosupresores. En este sentido, una disminución de los niveles de la inmunosupresión, puede favorecer la aparición de rechazo agudo y/ o crónico del órgano trasplantado, lo que puede comprometer su viabilidad.

Entre las interacciones más importantes destacan las de la rifampicina (R) con los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) provocando un descenso importante de los niveles séricos de ambos, lo que dificulta enormemente el control de la inmunosupresión^{93, 94}. Está demostrado en estos casos, que incluso administrando dosis elevadas de ciclosporina puede desarrollarse un rechazo agudo, que es la causa principal de muerte y de pérdida del injerto en los pacientes trasplantados con tuberculosis⁹⁵⁻⁹⁹. Por otra parte, la R también puede reducir los niveles séricos de trimetoprim-sulfametoxazol y aumentar el riesgo de neumonía por *Pneumocystis carinii*¹⁰⁰.

No existe consenso general en cuanto a la duración y el número óptimo de fármacos para el tratamiento de la tuberculosis en estos pacientes. Para las formas localizadas de la enfermedad, algunos autores recomiendan un curso de 6 a 9 meses¹⁰¹. Sin embargo, nuestro grupo, al igual que otros autores¹⁰² preconizan ajustar la duración del tratamiento en función de la pauta de fármacos administrada, a semejanza de lo que se hace con los pacientes inmunocompetentes, cuando fármacos antituberculosos de primera línea, como la R, no puedan ser utilizados. En cualquier caso, no parece que sea necesario reducir el grado de inmunosupresión, siempre que el tratamiento sea instaurado lo más precozmente posible^{103, 104}.

También la toxicidad directa derivada de los fármacos antituberculosos es mayor que en la población general ^{91, 105} pudiendo llegar a afectar a la tercera parte de los pacientes durante el tratamiento, especialmente la hepatotoxicidad, que en el trasplante hepático puede confundirse con el rechazo agudo.

Tratamiento de la infección tuberculosa latente (TITL)

Los criterios de indicación y duración del TITL dirigida a la prevención de la tuberculosis es un tema enormemente controvertido. El TITL con isoniacida (H) durante 6-12 meses debe ser considerada en los pacientes con PT positiva, especialmente aquellos que pertenecen a grupos de riesgo ^{87, 106}: contacto con enfermos tuberculosos, países con alta prevalencia de infección tuberculosa y portadores de imágenes sugestivas de lesiones tuberculosas antiguas en la radiografía de tórax; en estos casos, distintas series apuntan un descenso en la incidencia de tuberculosis post-trasplante entre aquellos que recibieron profilaxis con H ^{70,84}. Un factor limitante para el uso de H es el riesgo de hepatotoxicidad en pacientes de más 35 años y en los que tienen una hepatopatía previa; así como su posible interacción farmacológica con los corticoesteroides y la ciclosporina ^{107,108}. Por otra parte, la profilaxis con H, especialmente en el trasplante hepático, no está exenta de riesgos, ya que con frecuencia tienen infección concomitante con los VHB y VHC, lo que favorece la hepatotoxicidad. Es por ello que algunos autores, incluida The American Thoracic Association, recomienda realizar profilaxis con H sólo en aquellos casos en que además de una PT positiva, existan otros factores de riesgo añadidos como la presencia lesiones residuales en la radiografía de tórax ^{73, 84, 109}. En general, la tolerancia a la H, administrada a dosis de 300 mg/día durante un año, es buena y el fármaco resulta bastante seguro siempre y cuando se vigile estrechamente la función hepática durante su administración ^{69, 84}.

Una pauta de profilaxis, alternativa a la H, es la administración de rifampicina y pirazinamida (Pz) durante dos meses; sin embargo, la falta de estudios controlados en pacientes trasplantados, los inconvenientes resultantes de la utilización de R y el mayor riesgo potencial de hepatotoxicidad en la utilización conjunta de R y Pz, relega su prescripción a aquellos casos en que la H pueda ser utilizada ¹¹⁰.

Como hemos mencionado, la prevención de la tuberculosis se ha basado fundamentalmente en la presencia de una PT positiva. Sin embargo, la evaluación correcta de la PT en estos pacientes puede verse enormemente limitada por la presencia de anergia secundaria a tratamientos inmunosupresores. Para evaluar correctamente estas situaciones es conveniente realizar de manera concomitante estudios dirigidos a descartar alteraciones en la inmunidad celular mediante pruebas de hipersensibilidad cutáneas retardadas (PHCR) o pruebas que midan la liberación de interferón-gamma por parte de las células sanguíneas cuando son estimuladas con antígenos de *M. tuberculosis* ¹¹¹⁻¹¹². No obstante, sigue siendo un tema de debate y no existe todavía consenso en relación a la utilidad del TITL en pacientes anérgicos. Así, mientras unos autores no la utilizan, otros incluso la indican en pacientes trasplantados de donantes con antecedentes de tuberculosis o PT positiva ⁸⁵. Estas diferencias, se deben en parte a las distinta prevalencia de infección tuberculosa entre las poblaciones generales de referencia, que sin duda van a condicionar en gran medida la incidencia posterior de tuberculosis en estos pacientes. En cualquier caso, parece que países con alta prevalencia de infección tuberculosa deberían desarrollar protocolos dirigidos a la prevención, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis entre los pacientes trasplantados.

Se ha descrito la transmisión de la tuberculosis a través del injerto en el trasplante de riñón, pulmón e hígado ¹¹³⁻¹¹⁴. Aunque puede ser difícil evaluar esta situación, tanto la tuberculosis como la sospecha fundada de la misma deben contraindicar la utilización de esos órganos. Se conocen pocos datos acerca de cómo los antecedentes de infección o enfermedad tuberculosa (con tratamiento correcto o no) pueden influir en su transmisión al receptor, en especial si se trata de un receptor con una PT negativa. Además, puede considerarse la TITL con H en receptores de órganos de donantes con antecedentes de tuberculosis o PT positiva ⁸⁵. En este sentido, TITL con H durante tres meses previos al trasplante en los donantes vivos de riñón con PT positiva parece evitar la transmisión de la enfermedad al receptor ¹¹⁵.

1.4. Tuberculosis en el trasplante pulmonar

Sorprendentemente, existen pocas publicaciones que hagan referencia a la tuberculosis en receptores de un trasplante pulmonar ¹¹⁶⁻¹²¹. 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 ¹¹⁷⁻¹¹⁹, hasta un 6.5% en una serie francesa.¹²⁰ 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 ¹¹⁶⁻¹²¹. Además, algunos autores han referenciado la posibilidad de transmisión de la tuberculosis por el órgano implantado ¹¹⁶⁻¹²¹; 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 ¹²²⁻¹²³. 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)¹²⁴. Se han documentado episodios de rechazo agudo en relación a niveles sub-óptimos de estos inmunosupresores y es por ello que algunos centros evitan sistemáticamente su utilización^{120, 121}. Otros autores aconsejan utilizar rifabutina en lugar de rifampicina por ser menos inductor enzimático y hacer más manejable las interacciones medicamentosas ¹²⁵.

Aunque el tratamiento óptimo no está bien definido, la respuesta al mismo suele ser buena; sin embargo, existe una nada despreciable mortalidad ^{116,117, 121} probablemente ligada a diagnósticos tardíos y al desarrollo de formas diseminadas ¹²⁰, a veces facilitadas por los corticoesteroides 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.

2. OBJETIVOS

- 2.1. Detectar los pacientes receptores de un trasplante pulmonar con riesgo elevado de desarrollar tuberculosis (presencia de infección tuberculosa o anergia) durante la evaluación pre-operatoria como candidatos a trasplante pulmonar.
- 2.2. Valorar la tolerancia y adhesión al tratamiento de la infección tuberculosa con isoniacida en los pacientes con prueba de la tuberculina positiva y en los pacientes anérgicos.
- 2.3. Valorar la incidencia de tuberculosis en los receptores de un trasplante pulmonar.
- 2.4. Determinar las características clínicas, radiológicas y métodos de diagnóstico de la tuberculosis en los receptores de un trasplante pulmonar.
- 2.5. Valorar el rendimiento de las pautas de tratamiento antituberculoso que no incluyen la rifampicina.

3. RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Detectar los pacientes receptores de un trasplante pulmonar con riesgo elevado de desarrollar tuberculosis (presencia de infección tuberculosa o anergia), durante la evaluación preoperatoria como candidato a trasplante pulmonar.

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 descrita¹²⁶ 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 ¹²⁷. Además, una cuarta parte de los candidatos a trasplante pulmonar eran anérgicos; en comparación con el 3.5% de la población española¹²⁸. 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 VIH¹²⁹. 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 ¹³⁰.

En conclusión, entre los pacientes candidatos a trasplante pulmonar existe una elevada prevalencia de infección tuberculosa y anergia.

3.2. Valorar la tolerancia y adhesión al tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniazida, en los pacientes con prueba de la tuberculina positiva y en los pacientes anérgicos.

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 ¹³¹ 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.

En conclusión, nuestros resultados apuntan a que el TITL con H es bien tolerado, no comporta interacciones con los fármacos inmunosupresores cuando se administra en el periodo post-trasplante, y es de gran cumplimiento entre los pacientes candidatos a recibir un trasplante pulmonar.

3.3. Valorar la incidencia de tuberculosis en los receptores de un trasplante pulmonar.

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. Tuberculosis* se llevó a término siguiendo las guías del Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta ¹³².

Durante el acto quirúrgico del trasplante pulmonar, se practicaron, de manera sistemática para estudio histológico y bacteriológico, dos biópsias 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 espectoración), con un intervalo máximo de 12 semanas, para estudio bacteriológico. Estudios adicionales de esputo fueron realizados siempre que fue necesario. 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 ⁷⁹.

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 (Tabla 3). 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, $p = 0,01$). 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, $p = 0,01$); y lo mismo sucedió cuando se compararon con el grupo sin indicación del TITL (3/14 vs 1/75, $p = 0,01$).

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 ¹³³. 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 ^{134, 135}. 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 ^{116,117}, 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%⁴⁰ y en otra revisión histológica fue un diagnóstico no sospechado en 8 casos de un total de 183 pulmones explantados¹³⁶. 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.

En conclusión, nuestros resultados apuntan a que en nuestro medio existe una incidencia elevada de tuberculosis en pacientes trasplantados; que la incidencia de tuberculosis es mayor en los trasplantados pulmonares que en los receptores de otro tipo de órganos sólidos, que la TITL es efectivo en prevenir la enfermedad post-trasplante en pacientes anérgicos e infectados; y que existe una incidencia elevada de tuberculosis en los pulmones explantados.

3.4. Determinar las características clínicas, radiológicas y métodos de diagnóstico de la tuberculosis en los receptores de un trasplante pulmonar.

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.

Las características clínicas se resumen en la Tabla 3. 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 espectoración fueron los síntomas mas 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 ¹³⁷.

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.^{118,122} 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 clinico-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 ¹³⁸.

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 publicado¹³⁹; en ambos, el estudio bacteriológico del líquido pleural resultó negativo para *M. Tuberculosis*, por lo que la etiología de estos derrames es incierta.

Tabla 3: Clinical outcome, diagnostic criteria and treatment for lung transplant patients with tuberculosis

Patient	Diagnosis	Transplant type	DTH	Prophylaxis	PO Days to Diagnosis	Symptoms	Radiology	Source	Therapy	Change in therapy	Duration months	Status/Days postoperative	Cause of death
1	IPF	SLT	A	No	386	Dyspnea	DAP	BAL	H, Z, E	No	12	Death 522d	BOS
2	IPF	SLT	A	No	201	Fever, cough, dyspnea, sputum.	DAP	SPUTUM	H, Z, S	S/O	12	Death 232d	BOS
3	LAM	SLT	N	No	292	Asymptomatic	Negative	BAL	H, Z, O	NO	7	Death 228d	BOS
4	IPF	SLT	P	Yes	1	None	Negative	NATIVE LUNG	Z, E, O	NO	12	Death 411d	BOS
5	COPD	SLT	P	No	114	Asymptomatic	Negative	BAL	H, Z, E	NO	12	Death 833d	BOS
6	COPD	SLT	N	No	1	None	Negative	NATIVE LUNG	Z, E, O	NO	12	Death 387d	BOS
7	LAM	DLT	P	Yes	1	None	Pleural** effusion	NATIVE LUNG	Z, E, C	Z/O	24	Alive 1419d	
8	COPD	DLT	P	Yes	1	None	Negative	NATIVE LUNG	H, Z, E	NO	12	Alive 734d	
9	CF	DLT	A	Yes	1	None	Negative	NATIVE LUNG	H, Z, E, C	NO	12	Alive 535d	
10	COPD	DLT	P	Yes	51	Fever	DAP	BAL	H, Z, E, C	NO	12	Alive 248d	
11	COPD	SLT	A	Yes	2350	Fever, cough, dyspnea, sputum and constitutional symptoms.	DAP	BAL	H, Z, E, C	NO	12	Alive 112d	
12	COPD	DLT	A	No	1	None	Negative	NATIVE LUNG	H, Z, E, C	NO	Stil	Alive	

Definition of abbreviations: IPF = Idiopathic pulmonary fibrosis; LAM = Lymphangiomyomatosis; COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; CF = Cystic fibrosis; SLT = Single-lung transplant; DLT = Double-lung transplant; A = Anergic; N = Negative; P = Positive; DAP = Diffuse alveolar pattern; BAL = Bronchoalveolar lavage; H = isoniazid; Z = Pyrazinamide; S = Streptomycin; O = Ofloxacin; E = Ethambutol; C = Ciprofloxacin; ** In follow-up; BOS = Bronchiolitis obliterans syndrome.

En conclusión, las características clínicas y radiológicas de la tuberculosis en pacientes trasplantados de pulmón son de poca ayuda a la hora de establecer criterios clinico-radiológicos de sospecha. Protocolos estandarizados para descartar tuberculosis son necesarios tanto en el periodo pre- como post-trasplante.

3.5. Valorar la efectividad de las pautas de tratamiento antituberculoso sin rifampicina.

Tratamiento antituberculoso fue administrado a todos los pacientes desde el momento del diagnóstico. La pauta de tratamiento inicial consistió en isoniacida (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 Society¹⁴⁰ 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 corticoesteroides. 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. Corticoesteroides 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 agudo⁹⁵⁻⁹⁸.

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^{79,83}. 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.

En conclusión, pautas de tratamiento antituberculosas sin R se mostraron eficaces en la curación de la tuberculosis con efectos adversos mínimos y sin interacciones con los fármacos inmunosupresores.

4. CONCLUSIONES.

1. Entre los pacientes candidatos a trasplante pulmonar existe, en nuestro país, una prevalencia elevada de infección tuberculosa y anergia.
2. El tratamiento de la infección tuberculosa latente con isoniacida es bien tolerada, no comporta interacciones con fármacos inmunosupresores cuando se administra en el periodo post-trasplante, y es de gran cumplimiento entre los pacientes candidatos a recibir un trasplante pulmonar.
3. En nuestro medio, existe una incidencia elevada de enfermedad tuberculosa en pacientes trasplantados pulmonares.
4. La incidencia de tuberculosis parece que es mayor en los trasplantados pulmonares que en los receptores de otro tipo de órganos sólidos.
5. El tratamiento de la infección tuberculosa latente es efectiva en prevenir la tuberculosis post-trasplante en pacientes anérgicos e infectados.

6. Existe una incidencia elevada de enfermedad tuberculosa en los pulmones explantados, por lo que la investigación de la tuberculosis en los periodos pre-trasplante debería ser intensificada por otros medios de diagnóstico además del esputo.

7. Las características clínicas y radiológicas de la tuberculosis en pacientes trasplantados de pulmón son de poca ayuda a la hora de establecer criterios clinico-radiológicos de sospecha de la enfermedad. Protocolos estandarizados para descartar tuberculosis son necesarios tanto en el periodo pre- como post-trasplante.

8. La utilización de esquemas terapéuticos que no incluten rifampicina requieren un periodo mas largo de tratamiento; sin embargo, son eficaces en la curación de la enfermedad, se acompañan de efectos adversos mínimos y no presentan interacciones importantes con los fármacos inmunosupresores o con los utilizados en la profilaxis de infecciones oportunistas.

5. BIBLIOGRAFÍA.

1. Wildevuur CRH, Benfield JR, A review of 23 human lung transplantations by 20 surgeons. *Ann Thorac Surg* 1970;9:489-515.
2. Veith FJ, Koerner SK. Problems in the management of human lung transplant patients. *Vasc Surg* 1974;8:273-82.
3. Reitz BA, Wallwork JL, Hunt SA, et al. Heart-lung transplantation. Successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med* 1982;306:557-64.
4. Toronto Lung Transplant Group Unilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 1986;314:1140-5.
5. 1997 Annual report of the U.S. Scientific Registry for Transplant Recipients and the Organ Procurement and Transplantation Network – transplant data: 1988-1996. Richmond, Va.: United Network for Organ Sharing, 1997.
6. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Boucek MM, Mohacsi PJ, Keck BM, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentieth Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report - 2003. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:625-635.
7. Etienne B, Bertocchi M, Gamondes JP, Wiesendanger T, Brune J, Mornex JF. Successful double-lung transplantation for bronchioalveolar carcinoma. *Chest* 1997;112:1423-4.
8. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:703-9.
9. Schafers HJ, Wagner TOF, Demertzis S, et al. Preoperative corticosteroids: a contraindication to lung transplantation. *Chest* 1992;102:1522-5.
10. Flume PA, Egan TM, Westerman JH, et al. Lung transplantation for mechanically ventilated patients. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:15-23.
11. Aris RM, Gillingan PH, Neuringer IP, Gott KK, Rea J, Yankaskas JR. The effect of panresistant bacteria in cystic fibrosis patients on lung transplant outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1699-704.
12. Snell G, de Hoyos a, Krajdén M, Winton T, Maurer JR. *Pseudomonas cepacia* in lung transplantation recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993;103:466-71.
13. Paradowski LJ. Saprophytic fungal infections and lung transplantation revisited. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:524-31.
14. Gammie JS, Keenan RJ, Pham SM, et al. Single-versus double-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:731.
15. Venuta F, De Giacomo T, Redina EA, et al. Thoracoscopic volume reduction of the native lung after single lung transplantation for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:292-3.
16. Anderson MB, Kriett JM, Kapelanski DP, Perricone A, Smith CM, Jamieson SW. Volume reduction surgery in the native lung after single lung transplantation for emphysema. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:752-7.
17. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1485-95.

18. Bavaria JE, Kotloff RM, Palevsky H, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:520-8.
19. Starnes VA, Barr ML, Schenkel FA, et al. Experience with living-donor lobar transplantation for indications other than cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:917-22.
20. Christie JD, Bavaria JE, Palevsky HF, et al. Primary graft failure following lung transplantation. *Chest* 1998;114:51-60.
21. Date H, Triantafillou AN, Trulock EP, Pohl MS, Cooper JD, Patterson GA. Inhaled nitric oxide reduces human lung allograft dysfunction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:913-9.
22. Novick RJ, Kaye MP, Patterson GA, et al. Redo lung transplantation: a North American-European experience. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:5-16.
23. Kshetry VR, Kroshus TJ, Hertz MI, Hunter DW, Shumway SJ, Bolman RM III. Early and late airway complications after lung transplantation: incidence and management. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1576-83.
24. Susanto I, Peters JL, Levine SM, Sako EY, Anzueto AR, Bryan CL. Use of balloon-expandable metallic stents in the management of bronchial stenosis and bronchomalacia after lung transplantation. *Chest* 1998;114:1330-5.
25. Date H, Trulock EP, Arcidi JM, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA. Improved airway healing after lung transplantation: an analysis of 348 bronchial anastomoses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1424-33 Weill D, Dey GC, Hicks RA, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:555-558.
26. Trulock EP, Ettinger NA, Brunt EM, Pasque MK, Kaiser LR, Cooper JD. The role of transbronchial lung biopsy in the treatment of lung transplant recipients: an analysis of 200 consecutive procedures. *Chest* 1992;102:1049-54.
27. Becker FS, Martinez FJ, Brunsting LA, Deeb GM, Flint A, Lynch JP III. Limitations of spirometry in detecting rejection after single-lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:159-66.
28. Guillinger RA, Paradis IL, Dauber JH, et al. The importance of bronchoscopy with transbronchial biopsy and bronchoalveolar lavage in the management of lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:2037-43.
29. Millet B, Higenbottam TW, Flower CDR, Stewart S, Wallwork J. The radiographic appearances of infection and acute rejection of the lung after heart-lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:62-7.
30. Yousem SA, Berry GJ, Cagle PT, et al. Revision of the 1990 working formulation for the classification of pulmonary allograft rejection: Lung Rejection Study Group. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:1-15.
31. Chamberlain D, Maurer J, Chaparro C, Idolor L. Evaluation of transbronchial lung biopsy specimens in the diagnosis of bronchiolitis obliterans after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:963-71.
32. Bando K, Paradis IL, Similo S, et al. Obliterant bronchiolitis after lung and heart-lung transplantation: an analysis of risk factors and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:4-14.
33. Heng D, Sharples LD, McNeil K, Stewart S, Wreghitt T, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis, and risk factors. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:1255-63.
34. Ettinger NA, Bailey TC, Trulock EP, et al. Cytomegalovirus infection and pneumonitis: impact after isolated lung transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1017-1023.

35. Wisser W, Wekerle T, Zlabinger G, et al. Influence of human leukocyte antigen matching on long-term outcome: after lung transplantation. Duncan SR, Paradis IL, Yousem SA, et al. Sequelae of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1419-1425.
36. Duncan SR, Paradis IL, Yousem SA, et al. Sequelae of cytomegalovirus pulmonary infections in lung allograft recipients. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1419-25.
37. Nathan SD, Ross DJ, Belman MJ, et al. Bronchiolitis obliterans in single-lung transplant recipients. *Chest* 1995;107:967-72.
38. Date H, Lynch JP, Sundaresan S, Cooper JD, Patterson GA, Trulock EP. The impact of cytologic therapy on bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1998;17:869-75.
39. Dusmer M, Maurer J, Winton T, Kesten S. Methotrexate can halt the progression of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:948-54.
40. Kesten S, Chaparro C, Scavuzzo M, Gutierrez C. Tacrolimus as rescue therapy for bronchiolitis obliterans syndrome. *J Heart Lung Transplant* 1997;16:905-12.
41. Iacono AT, Keenan RJ, Duncan SR, et al: Aerosolized cyclosporine in lung recipients with refractory chronic rejection. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153: 1451-5.
42. Novick RJ, Stitt LW, Al-Kattan K, et al. Pulmonary retransplantation: predictors of graft function and survival in 230 patients: Pulmonary Retransplant Registry. *Ann Thorac Surg* 1998;65:227-34.
43. Tamm M, Sharples LD, Higenbottam TW, Stewart S, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome in heart-lung transplantation: surveillance biopsies. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1705-10.
44. Duncan SR, Grgurich WF, Iacono AT, et al. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:146-52.
45. Soghikian MV, Valentine VG, Berry GJ, Patel HR, Robbins RC, Theodore J. Impact of ganciclovir prophylaxis on heart lung and lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:881-7.
46. Schaffner A. Pretransplant evaluation for infections in donors and recipients of solid organs. *Clin Infect Dis* 2001;33(suppl1):S9-14.
47. Pumarola T, Moreno A, Blanes M (GESITRA). Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 1999;112:711-715.
48. Ayats J, Cisneros JM, Perez JL, Torre-Cisneros J (GESITRA). Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:448-61.
49. Avery RK. Recipient Screening Prior to Solid-Organ Transplantation. *Clin Infect Dis* 2002;35:1513-1519.
50. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, Torre-Cisneros J, Blanes M, Ruffi G, Moreno A, Gurguá M, Hayek M, Lumberras C. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish Infection Study Group, GESITRA. *Transplantation* 1997;63:1278-1286.
51. Egan JJ, Barber L, Lomax J, Yonan N, Rahman AN, Campbell CS, Deiraniya AK, Carroll KB, Craske J. *Thorax* 1995;50:-9-13.
52. Ettinger NA, Trulock EP. Pulmonary considerations of organ transplantation. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1386-1405.

53. Ramírez JC, Patterson GA, Winton TL, et al. Bilateral lung transplantation for cystic fibrosis. The Toronto Lung Transplant Group. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:287-294.
54. Colquhoun IW, Gascoine AD, Gould K, et al. Native pulmonary sepsis after single lung transplantation. *Transplantation* 1991;52:931-933.
55. Weill D, Dey GC, Hicks RA, et al. A positive donor gram stain does not predict outcome following lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:555-558.
56. Kramer MR, Marshall SE, Starnes VA, Gamberg P, Amitai Z, Theodore J. Infectious complications in heart-lung transplantation: analysis in 200 episodes. *Arch Intern Med* 1993;153:2010-6.
57. Maurer JR, Tullis DE, Grossman FR, Vellend H, Winton TL, Patterson GA. Infectious complications following isolated lung transplantation. *Chest* 1992;101:1056-9.
58. Monforte V, Roman A, Gavaldá J, Bravo C, tenorio L, Ferrer A, maestre J, Morell F. Nebulized Amphotericin B prophylaxis for aspergillus infection in lung transplantation . Study of risk factors. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1274-1281
59. Mehrad B, Paciocco G, Martinez FJ, Ojo TC, Iannettoni MD, Lynch JP 3rd. Spectrum of Aspergillus infection in lung transplant recipients: case series and review of the literature. *Chest* 2001;119:169-175.
60. Cahill B, Hibbs JR, Savik K, et al. Aspergillus airway colonization and invasive disease after lung transplantation. *Chest* 1997;112:1160-1164.
61. Westney GE, Kesten S, De Hoyos A, Chaparro C, Winton T, Maurer JR. Aspergillus infection in single and double lung transplant recipients. *Transplantation* 1996;61:915-9.
62. Reichenspurner H, Gamberg P, Nitschke M, et al. Significant reduction in the number of fungal infections after lung-, heart-lung, and heart transplantation using aerosolized amphotericin B prophylaxis. *Transplant Proc* 1997;29:627-628.
63. Zamora MR. Controversies in lung transplantation: management of cytomegalovirus infections. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:841-849.
64. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:297-310.
65. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 2002;346:1119-1126.
66. Rubin RH. Prevention and treatment of cytomegalovirus disease in heart transplant patients. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:731-735.
67. Kochi A. The global tuberculosis situation and the new control strategy of the World Health Organization. *Tubercle* 1991;72:79-98.
68. Lloveras J, Philip K, Peterson, Simmons RL, Najarian JS. Mycobacterial infections in renal transplant recipients. *Arch Intern Med*. 1982;142:888-92.
69. Qunibi WY, Al-Sibai MB, Taher S, Harder EJ, De Vol E, Al-Furayh O, et al. Mycobacterial infection after renal transplantation –report of 14 cases and review of the literature. *Q J Med* 1991;77:1039-60.
70. Higgins RM, Cahn AP, Porter D, Richardson AJ, Mitchell RG, Hopkin JM, Morris PJ. Mycobacterial infection after renal transplantation. *Q J med* 1991;78:145-53.

71. Koselj M, Buturovic J, malovrth M. Tuberculosis in renal allograft recipients. *Transpl Proc* 1992;24:1909-10.
72. Riska H, Grönhagen-Riska C, Ahonen J. Tuberculosis and renal allograft transplantation. *Transpl. Proc* 1987;19:4096-7.
73. Higgins RSD, Kusne S, Reyes J, Yousem S, Gordon R, Van Thiel R, et al. Mycobacterium tuberculosis after liver transplantation : management and guidelines for prevention. *Clin Transplantation* 1992;6:81-90.
74. Delaney V, Sumrani N, Hong JH,, Sommer B. Mycobacterial infections in renal allograft recipients. *Transpl Proc* 1993;25:2288-9.
75. Hall CM, Wilcox PA, Swanepoel CR, Kahn D, Van Zyl-Smit R. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Chest* 1994;106:435-9.
76. John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JCM. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infection. *Transplantation* 1994;58:247-9.
77. Stöben F, Neuhaus R, Neumann K, Grauhan O, Bechstein WO, Klein E, et al. Tuberculosis in liver transplant recipients. Recurrence after transplantation?. *Transpl Proc* 1994;26:3064-5.
78. Wong LL, Levin BS, Collins GM, Bry WI. Unusual manifestations of tuberculosis in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin transpl* 1993;7:18-24. A
79. Aguado JM, Herrero JA, Gavalda J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver, and heart transplant recipients in Spain. Spanish transplantation Infection Study Group. *Transplantation* 1997;63:1278-86.
80. Caminero JA, Situación actual de la tuberculosis. En : *Patología Infecciosa pulmonar*. Arts gráficas SA. Barcelona 1996; 89-106.
81. Caminero JA, Situación actual de la tuberculosis en España. *Arch Bronconeumol* 1994;30:371-374.
82. March P. Situación actual de la tuberculosis en España. *Med Clin* 1991;97:463-472.
83. Singh N, paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998 ; 27(5): 1266-77.
84. Aguado garcía J, Herrero J, Lumbreras C. Tuberculosis e infecciones protozoarias en el paciente sometido a trasplante. *Emfer Infecc Microbiol Clin* 1997;15 (suplemento 2):57-68.
85. Lichtenstein IH, mac Gregor RR,. Mycobacterial infections in renal transplants recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5:216-26.
86. Sinnot J, Emmanuel P. Mycobacterial infection in the transplant patient. *Semin Respir Infect* 1990;5:65-73.
87. Muñoz P, Muñoz R, Palomo J, Guembe P, Burillo A,Bouza E. Tuberculosis screening and prophylaxis in heart transplant recipients. *Transplantation* 1999.
88. Sundberg R, Shapiro R, Darras F, Jensen C, Scantlebury V, Jordan M, et al. Tuberculosis outbreak in a renal transplant program. *Transplant Proc* 1991;223:3091-3092.
89. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2000;60:1148-53.
90. Benito N, Sued O, Moreno A, Horcajada JP, González J, Navasa M, Rimola A. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002;74:1381-6.

91. Torre –Cisneros J, Villanueva JL, Gutiérrez-Aroca J, Kindelan JM, Prada JL, Jurado R, et al. Importance of surveillance mycobacterial cultures after liver transplantation. Abstracts no LM87. In : Program and Abstracts : 35th Interscience Conference of Antimicrobial agents and Chemotherapy. San Francisco: American Society for Microbiology;1995:342.
92. Lee J, Yew WW, Wong CF, Wong PC, Chiu CSW. Multidrug-Resistant tuberculosis in a lung transplant recipient. *Transplant* 2003;22:1168-1173.
93. Langhoff E, madsen S. rapid metabolism of cyclosporine and prednisone in kidney transplant patient receiving tuberculostatic treatment. *Lancet* 1983;2:1031.
94. Offerman G, Keller F, Molzahn M. Low cyclosporine A blood levels and acute graft rejection in a renal transplant recipient during rifampin treatment. *Am J Nephrol* 1985;5:385-7.
95. Buffington Ga, Domínguez Jh, Piering WF, Hebert LA, kauffman HM Jr, Leman J jr. Interaccion of rifampin and glucocorticoids. Adverse effects on renal allograft function. *JAMA* 1976; 236:1958-60.
96. Modry DL, stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, Baldwin JC, Shunway NE. Acute rejection and massive cyclosporine requirements in heart transplant recipients treated with rifampin. *Transplantation* 1985;39:313-314.
97. Chan GI, Sinnot JT, Emmanuel PJ, Cyanle S, Weinstein SS. Drug interacciones with cyclosporine focus on antimicrobial agents. *Clin Transpl* 1992;6:141-53.
98. Daniels Nj, Dover JS, Schatchter RK. Interaccion between cyclosporin and rifampin. *Lancet* 1984;2:639.
99. Al- Sulaiman MH, Dhar JM, Al- Khader AA. Succesful use of rifampin in the treatment of tuberculosis in renal transplant patients immunosuppressed with cyclosporine. *Transplantation* 1990;50:597-598.
100. Ribera E, Pou L, Fernández-Sola, Campos F, Lopez RM, Ocaña I, Pahissa A. Rifampin reduces concentractions of trimethoprim and sulfamethoxazole in serum in human immunodeficiency virus infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2001 Nov;45(11):3238-41.
101. American Thoracic Society. Medical Section of the American Lung Association: treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev respir Dis* 1986;134:355-63.
102. Al Batata M. Pulmonary tuberculosis in a renal transplant recipient. *JAMA* 1977;237:1465.
103. Abbot MR, Smith DD. Mycobacterial infection in immunosuppressed patients. *Med J Aust* 1981;1:351-3.
104. Mullerova M, Pekařek J, Nouzak J. Immunosuppression and experimental tuberculosis. *Biomed* 1974;20:390-7.
105. Muñoz P, Palomo J, Muñoz R, rodríguez-Creixéns M, Peláez T, Bouza E. tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:398-402.
106. Azanza Perea J, sábada Díaz de Rada B, Honorato Pérez J. Farmacología e interacciones medicamentosas del tratamiento antimicrobiano en el trasplante. *Rev Clin Esp* 1995;195:195:44-51.
107. Sud K, Muthukumar T, Singh B, Garg SK, Kohli HS, Jha V, et al. Isoniazid does not affect bioavailavility of cyclosporine in renal transplant recipients. *Methoda Find Exp Clin Pharmacol* 2000;22(8):647-649.
108. Society AT. Preventive therapy of tuberculosis infection. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:371-374.
109. Jasmer RM, Saukkonen JJ, Blumberg HM, et al. Short-course rifampin and pyrazinamide compared with isoniazid for latent tuberculosis infection: a multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 2002;15:137(8):640-7.
110. Bellete B, Coberly J, Barnes GL, et al. Evaluation of a whole-blood interferon- gamma release assay for the detection of Mycobacterium tuberculosis in 2study populations. *Clin Infect Dis* 2002;34:1449-56.

111. Nadal D. Is the in vitro interferon-gamma release assay an adequate replacement for the tuberculin skin test. *Clin Infect Dis* 2002;34:1457-9.
112. Peters TG, Reiter CG, Boswell RL. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984;38:514-516.
113. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, et al. Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* 2001;43(4):251-4.
114. Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P, Forshag MS, McGiffin DC, Harden JW, Harris RH, Benjamin WH Jr, Dunlap NE. Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Crit Care Med*;1996;153:1166-8.
115. Krane NK, Clark R, Archie M, et al. Use of PPD positive donors in living related kidney donor transplantation. *Clin Res* 1992;40:797.
116. Malouf MA and Glanville AR. The spectrum of mycobacterial infection after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1611-1616.
117. Kesten S and Chaparro C. Mycobacterial infections in lung transplant recipients. *Chest* 1999;115:741-745.
118. Pacio G, Martinez FK, Kazerooni EA, Bossone E, Lynch JP. Tuberculosis pneumonia complicating lung transplantation: case report and review of the literature. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000;55:117-21.
119. Schulman LL, Skully B, McGregor CC, Austin JH. Pulmonary tuberculosis after lung transplantation. *Chest* 1997;111:1459-62.
120. Dromer C, Nashef SA, Velly JF, Martigne C, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:924-7.
121. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:374-6.
122. Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis morbidity among U.S.-born and foreign populations-United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002;51:101-4.
123. Riley LW, Arathoon E, Loverde VD. The epidemiologic patterns of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection: a community-based study. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1282-4.
124. Yew WW. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Safe* 2002;25:11-133.
125. Blaschke TF, Skinner MH. The clinical pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Infect Dis* 1996;22(suppl 1):S15.
126. Orriols R, Morell F, Curull V, Roman A, Sampol G. Impaired non-specific delayed cutaneous hypersensitivity in bird fanciers lung. *Thorax* 1989;44:132-5.
127. Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995;105-703-7.
128. Orriols R, Morell F, Fité E, et al. Reactividad cutánea retardada en una población de 400 pacientes hospitalizados. Estudio control. *Med Clin (Barc)* 1981;77:240-2.
129. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194-8.

130. Centers for Disease Control. Purified protein derivate (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40 (suppl RR-5):27-32.
131. Jhon GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JCM. A doble-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994;57:1683-4.
132. Vestal AL. Procedures for the isolation and identification of mycobacteria. Atlanta: Center for Disease Control, U.S. Department of Health, Education and Welfare, (CDC),1975.
133. Surveillance, Planning, Financing. WHO Report 2003. Global Tuberculosis Control WHO/CDS/TB 2003;316:1-215. World Health Organization.
134. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. *Transplantation* 1996;61:211-5.
135. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sanchez-Plumed J, Budia A, Jimenez Cruz F. Mycobacterial Infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infec* 2003;9:518-25.
136. Stewart S, Path C, Mc Neil K, Nashef M, Wells FC, HigenbottamT, and J Wallwork. Audit of referral and explant diagnoses in lung transplantation: A pathologic study of lungs removed for parenchymal disease. *J Heart Lung Transplant* 1995;14:1173-86.
137. Ferrer J, Roldan J, Roman A, Bravo C, Monforte V, Pallisa E, Gic I, Sole J, Morell F. Acute and chronic pleural complications in lung transplantation. *J Heart lung Transplant* 2003;22:1217-1225.
138. De Gracia J, Curull V, Vidal R, et al. Diagnostic value of bronchoalveolar lavage in suspected pulmonary tuberculosis. *Chest* 1988; 93:329-32.
139. Al Majed SA. Study of papadoxical response to chemotherapy in tuberculosis pleural effusion. *Respir Med* 1996;90:211-4.
140. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 1998; 53:536-48.

ARTÍCULOS ORIGINALES

Isoniazid Prophylaxis in Lung Transplantation

Antonio Roman, MD,^a Carles Bravo, MD,^a Gur Levy, MD,^a Victor Monforte, MD,^a Rafael Vidal, MD,^a Joan Solé, MD,^b José Maestre, MD,^b and Ferran Morell, MD^a

The incidence of tuberculous disease (TD) is higher in lung-transplant patients than in the general population. During a 7-year period, we included 61 patients who underwent lung transplantation in a prospective isoniazid prophylaxis protocol. Isoniazid was prescribed to infected and anergic patients not previously treated when added to the waiting list. Six of 61 patients (10%) developed tuberculosis. We observed no differences in tuberculous disease incidence between infected–anergic and non-infected patients. In our tuberculous-endemic area, isoniazid prophylaxis is safe and offers protection from TD to infected and anergic patients who must be enrolled in a lung transplantation program. *J Heart Lung Transplant* 2000;19:903–906.

In the first post-operative year, infections are the main cause of death in lung-transplant patients.¹ As in other immunosuppressed populations, tuberculous disease (TD) must be considered as an opportunistic infection in lung-transplant patients. American^{2–5} and European teams^{6,7} have reported cases of TD in lung-transplanted patients, and TD incidence was as high as 6.4% in the lung-transplant population in a single center.⁶ Furthermore, the clinical course of the disease, as in other immunosuppressed patients, may be aggressive.^{4,6}

Spain has one of Europe's highest incidences of TD in the general and immunocompromised populations, with 40 to 45 new cases per 100,000 persons/year and 2.6 to 12.4 cases per 100 persons/year, respectively.^{8,9} In view of this, we initially suspected that TD might pose a problem in lung transplantation in our institution. Consequently, we decided to prospectively investigate delayed-type cutaneous hypersensitivity (DTH) and to use isoniazid prophylaxis in infected and anergic lung-transplant candi-

dates. The present report summarizes our initial experience.

PATIENTS AND METHODS

From July 1990 to February 1998, we prospectively included 61 consecutive patients (38 men and 23 women; mean age, 42 years; range, 15 to 67 years) in a prophylaxis protocol against tuberculosis with isoniazid when they were placed on the active waiting list for lung transplantation. We followed all patients for a minimum of 6 months, mean follow-up was 24.2 ± 15 months (waiting list, 6.4 ± 7.7 and post-operative, 17.7 ± 15.9 months; post-operative range, 1 to 1,866 days). Pre-transplant diagnosis was idiopathic pulmonary fibrosis in 14, bronchiectasis in 11, cystic fibrosis in 7, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 16, primary pulmonary hypertension in 4, lymphangiomyomatosis (LAM) in 5, and a miscellany of asbestosis, bronchiolitis obliterans, eosinophilic granuloma, and silicosis in 1 patient each. Single-lung transplantation was performed in 29 patients and bilateral sequential lung transplantation in 32. Fifty (82%) patients were on chronic corticosteroid treatment when they were enrolled in the lung-transplant program and any patient received isoniazid prophylaxis before inclusion in the study. Before the study, five patients had been diagnosed with TD and received complete anti-tuberculous treatment. This study included all patients listed for lung transplantation who were eventually transplanted.

From the Servei de Pneumologia,^a Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain; and Servei de Cirurgia Toràctica,^b Hospital General Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.

Submitted December 15, 1998; accepted November 19, 1999.

Reprint requests: Antonio Roman, MD, Servei de Pneumologia, Hospital General Vall d'Hebron, Passeig Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, Spain. Telephone: +34-93-274 6157. Fax: +34-93-274 6083. E-mail: aroman@hg.vhebron.es.

Copyright © 2000 by the International Society for Heart and Lung Transplantation.

1053-2498/00/\$—see front matter PII S1053-2498(00)00163-7

DHT

Non-specific DTH was tested pre-operatively using the methodology previously described.¹⁰ Antigen extracts, their origin, and the concentration used were candidine-Leti Laboratories, 1:100; staphylococcal toxoid-Leti Laboratories, 1:100; tuberculin purified protein derivative (PPD)-Evans Laboratories, 5 U tuberculin/0.1 ml; trichophyton-Leti Laboratories, 1:100; and streptokinase-streptodornase 4 U/1 U/0.1 ml. Skin reaction was considered positive when skin papula diameter was 5 mm or more at 48 hours. In view of DTH, patients were classified as (1) non-infected reactors (at least 1 positive skin test and PPD negative), (2) infected (PPD positive), and (3) anergic (negative for all skin tests).

Isoniazid Prophylaxis

In all patients, clinical and radiological criteria ruled out TD in the pre-operative evaluation of candidates for lung transplantation (LT). When the patient had sputum production, 3 samples were collected for Zhiel-Neelsen stain and cultured in Löwenstein-Jensen medium (LJM). Samples of the explanted lungs were routinely cultured in LJM and histopathologically analyzed. Isoniazid prophylaxis was then started for anergic or tuberculosis-infected patients when the patient was included on the active waiting list. Patients received 5 mg/kg/day (maximum 300 mg/day) for 12 months. Non-infected patients or those judged previously have been fully treated for active tuberculosis did not take isoniazid.

Post-operative Immunosuppression and Follow-up

All patients received the same immunosuppressive protocol based on triple therapy with cyclosporine, azathioprine, and corticosteroids. In the last 2 years FK 506 was introduced as a rescue therapy in non-resolved or recurrent rejection in some patients, and occasionally mycophenolate mofetil 2 g/day or methotrexate 5 to 10 mg/week replaced azathioprine for the same indication.

When on the active waiting list, patients came to the out-patient clinic every 4 to 8 weeks, depending on their clinical status. A blood sample was taken and hepatic enzymes measured at each visit. Therapeutic compliance, measured by patient recall, and adverse effects were also recorded. Post-operative follow-up included out-patient visits at a maximum interval of 8 weeks. Sputum and bronchoscopic samples were routinely cultured in LJM. Bronchoscopy including bronchoalveolar lavage and trans-

bronchial biopsy was performed at 2 weeks; at 1, 4, 8 and 12 months; and when clinical deterioration was present. Diagnosis of TD was established only when Mycobacterium tuberculosis was identified in any sample or when histopathology was conclusive.

Statistical Analysis

TD rates were calculated and expressed as the number of cases divided by person-years of follow-up, and included all time spent on the lung-transplant program from the date of inclusion on the waiting list until death or TD diagnosis, or until February 28, 1998. Confidence intervals (CI) and incidence rates were calculated using the Poisson distribution. Rate differences were calculated using test-based CI. Comparison between groups was made by chi-square or Fishers exact test for qualitative variables and Student's *t* or Willcoxon tests for continuous variables. For comparison purposes, $p < 0.05$ was considered significant.

RESULTS

According to DTH results, 17 (28%) patients were anergic, 21 (34%) were infected, and 23 (38%) were non-infected reactors. We observed no differences between infected-anergic and non-infected groups in age, sex, and previous corticosteroid intake. At referral, 17 (100%) anergic patients, 15 (76%) infected patients, and 18 (78%) non-infected patients were on chronic corticosteroid treatment. Isoniazid was indicated in 33 patients (isoniazid prophylaxis group): 17 anergic and 16 infected. Five infected patients did not take isoniazid because they had completed anti-tuberculous treatment in the past 5 years. Isoniazid was not prescribed in the remaining 23 non-infected patients with preserved DTH. Most patients (90.2%) finished their prophylaxis in the post-operative period. Despite our suggesting prophylaxis, 2 patients refused isoniazid treatment. No patient who finished isoniazid prophylaxis before transplantation developed TD in the post-operative period. Adverse isoniazid effects included transient asymptomatic rise in transaminases in 3 patients and digestive intolerance in 2; however, no patient stopped treatment for these reasons. We observed no significant drug interactions in the post-operative period, and immunosuppressive treatment management was the same for patients on isoniazid prophylaxis and for those who were not.

Tuberculosis was diagnosed in 6 patients (10%). Of the 23 non-infected reactors, one (4.3%) developed TD at 9 months post-transplant. This patient, a woman with LAM, left single-lung transplantation

and did not receive corticosteroids in the pre-operative period. Tuberculosis was diagnosed in the prophylaxis group in 4 out of 33 patients (11,7%). Two of them had idiopathic pulmonary fibrosis and were anergic on DHT testing; they did not take isoniazid when indicated and developed TD at 4 and 12 months post-transplant, respectively. Another anergic patient on isoniazid prophylaxis with idiopathic pulmonary fibrosis, who did not have sputum production in the pre-operative period, was successfully transplanted. Histopathology of the excised lung revealed tuberculous granulomas in the left upper lobe. An infected woman with COPD who had a non-diagnosed infiltrate in the lung when listed for lung transplantation, received a single-lung transplant five months after being listed. Histopathology of the excised lung also revealed TD in the site of the infiltrate. Finally, 1 out of 5 patients (20%) who had completed anti-tuberculous treatment in the previous 5 years developed TD in the fifth post-operative month.

TD incidence was 6 cases per 100 persons-year (CI 95%, 2.3 to 13.4; follow-up, 66.6 persons/year) in the isoniazid prophylaxis group and 2.3 cases per 100 persons-year (CI 95%, 0.3 to 7.7; follow-up, 43.2 persons/year) in the non-infected group. TD incidence did not differ between groups (CI 95%, -1.21 to 9.1).

DISCUSSION

The results of the present study illustrate the high incidence of tuberculosis in the lung-transplant population, 10% in our series. This represents a TD incidence of 7 to more than 300 times higher than in the general Spanish population, which is estimated at 40 to 45 new cases per 100,000 persons/year.⁹ Our TD figures are similar to the 6.4% obtained by another group.⁶ Thus, these results firmly show that patients undergoing LT constitute a risk group for TD and therefore should be assessed in this context. The lung is a target organ for TD, and in lung-transplantation, local defenses are severely and persistently affected. Clinical tuberculosis in immunocompromised subjects often represents reactivation of endogenous tuberculous infection, and in lung transplantation, transmission from the donor has been described.^{3,4} These observations underscore the particular importance of identifying infected patients, and the only way to do so is by tuberculin skin tests in the pre-operative period. However, some patients have cutaneous anergy on DHT testing, which may render a negative tuberculin skin test uninterpretable. As a result, immunodeficient pa-

tient perhaps at highest risk for tuberculosis, may be least likely to be identified by a positive tuberculin test result.

This is the first study to describe DTH status in lung-transplant candidates. Delayed cutaneous immunity measured by DTH showed that 34% of patients were infected in the pre-operative period, somewhat more than the 26% estimated in the general Spanish population.⁹ Furthermore, the 28% of patients with cutaneous anergy shows that a very high percentage of the candidate population has depressed cell immunity, a much higher percentage than the 3.5% of anergic individuals observed in the general Spanish population, using the same methods as those used in the present study.¹¹ However, these percentages of infection and cutaneous anergy are very similar to the 29% and 30%, respectively, observed in a large group of Spanish HIV-infected patients.⁸ Thus, we conclude that our population had depressed cell immunity in the pre-operative period to a degree as significant as that of those Spanish AIDS patients, at least on the basis of DTH results.

Thus, the severe pre-operative immunodepression observed in patients, as shown by the high percentage of anergic subjects, together with the high rate of infection in a target organ for TD, such as the lung, indicates the need for preventive action similar to that established for HIV-tuberculosis co-infection. In 1991, the Centers for Disease Control and Prevention recommended chemoprophylaxis (CP) in patients with positive PPD and HIV co-infection and also in anergic HIV patients when the prevalence of tuberculous infection was at least 10% of the population in question.¹² The Spanish experience following this recommendation in HIV-tuberculosis co-infection was good.⁸

We can expect a protective effect of isoniazid against tuberculosis in lung-transplant candidates at risk for tuberculous disease. However, except in a study on kidney transplantation,¹³ no data have been published on isoniazid prophylaxis in other types of transplants, although the majority of authors recommend prophylaxis for infected patients. Our results raise the question of whether isoniazid prophylaxis is useful in infected patients listed for lung transplantation. Despite CP, a high incidence of TD exists among infected patients similar to that observed in transplanted patients not infected in the pre-operative period. However, we must consider several points regarding our TD patients. Two patients failed to comply with the prophylaxis. Another 2 were diagnosed with TD by histology of the

excised lung, signifying that isoniazid had been indicated. These 2 patients clearly show a need for pre-operative TD screening, although difficult, and there is risk in CP for patients with non-detected active disease. The solution may be to administer CP in infected and anergic patients who have chronic respiratory disease along with corticosteroid therapy, as recommended.¹⁴ To our surprise this well-established recommendation had not been followed by any physicians who referred patients to our lung-transplantation program.

In our country, with a *Mycobacterium tuberculosis* infection incidence of 26% to 27% in adults,⁹ we must consider the probability of TD transmission by the donor lung. To be as high as 1 in every 4 donors, increasing by donor age. However, in the 2 best documented cases of TD transmission from the donor lung, clinical disease occurred much earlier in the post-operative period than in the present cases.³ In practice, we can normally rule out active TD in a given donor, but it is usually impossible to know whether a donor had previous tuberculosis infection. Sometimes, pleural thickening, adhesions, and calcified lymphatic nodules are observed in a donor lung. In this situation, one should suspect previous TD in this donor, and consider isoniazid prophylaxis for the recipient.

In conclusion, the isoniazid prophylaxis protocol used in our infected and anergic patients who undergo lung transplantation appears efficacious and safe. These results show that in the post-operative period, the incidence of TD is the same for infected and anergic patients on CP as for non-infected patients undergoing lung transplant. Although the prophylactic role of isoniazid in infected and anergic patients seems clear, further and more extensive studies that include other groups with a high incidence of tuberculosis are required to definitively establish the role of CP in lung transplantation.

The authors are indebted to Tina Guerrero for her work in statistical analysis, Christine O'hara for her help in writing the English version of the manuscript,

and Rosa Llòria for her secretarial assistance and technical help.

REFERENCES

1. Hosenpud JD, Novick RJ, Bennett LE, Keck BM, Fiol B, Daily OP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirteenth official report—1996. *J Heart Lung Transplant* 1996;15:655–74.
2. Carlsen SE, Bergin CJ. Reactivation of tuberculosis in a donor lung after transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:495–7.
3. Ridgeway AL, Warner GS, Phillips P, et al. Transmission of mycobacterium tuberculosis to recipients of single lung transplants from the same donor. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1166–8.
4. Miller RA, Lanza LA, Kline JN, Geist LJ. Mycobacterium tuberculosis in lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:374–6.
5. Schulman SL, Scully B, McGregor CC, Austin JHM. Pulmonary tuberculosis after transplantation. *Chest* 1997;111:1459–62.
6. Dromer C, Nashef SAM, Velly JF, Martigne CH, Couraud L. Tuberculosis in transplanted lungs. *J Heart Lung Transplant* 1993;12:924–7.
7. Higenbottam T, Stewart S, Penketh A, Wallwork J. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of rejection in heart-lung transplant patients. *Transplantation* 1988;46:532–9.
8. Moreno S, Baraia-Etxaburu J, Bouza E, et al. Risk for developing tuberculosis among anergic patients infected with HIV. *Ann Intern Med* 1993;119:194–8.
9. Rey R, Ausina V, Casal M, et al. Situación actual de la tuberculosis en España. Una perspectiva sanitaria en precario respecto a los países desarrollados. *Med Clin (Barc)* 1995;105:703–7.
10. Orriols R, Morell F, Curull V, Roman A, Sampol G. Impaired non-specific delayed cutaneous hypersensitivity in bird fanciers lung. *Thorax* 1989;44:132–5.
11. Orriols R, Morell F, Fité E, et al. Reactividad cutánea retardada en una población de 400 pacientes hospitalizados. Estudio control. *Med Clin (Barc)* 1981;77:240–2.
12. Centers for Disease Control. Purified protein derivative (PPD)-tuberculin anergy and HIV infection: guidelines for anergy testing and management of anergic persons at risk of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40(Suppl RR-5):27–32.
13. John GT, Thomas PP, Thomas M, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JCM. A double-blind randomized controlled trial of primary isoniazid prophylaxis in dialysis and transplant patients. *Transplantation* 1994;57:1683–4.
14. Grupo de Trabajo TIR. Quimioprofilaxis antituberculosa. Recomendaciones SEPAR. *Arch Bronconeumol* 1992;28:270–8.