



# Caso clínico

Tuberculosis en trasplante renal

Dra. Macarena Vidal



- 66 años sexo masculino
- HTA, DM insulino requiriente
- Monorreno quirúrgico en 2007 requirió nefrectomía izquierda por pielonefritis a Enterococo sensible a vancomicina
- En plan de hemodiálisis desde 8/2007
- Sepsis a punto de partida nefrourológica en julio 2012 a *E.coli*



- Trasplantedo renal en 8/6/12
- Recibió timoglobulina micofenolato mofetilo y corticoides como inducción en trasplante.
- Recibe de mantenimiento tacrolimus micofenolato y prednisona
- RAO en post operatorio con necesidad de colocación de sonda vesical, adenoma de próstata grado 2



- 7/12  
Rechazo agudo, recibió 3 bolos de MP no se logró recuperación funcional del injerto por lo que se mantiene en plan de hemodiálisis bisemanal



24/12/12

- concurre a centro de diálisis donde relata cuadro respiratorio de varios días de evolución dado por tos, expectoración y disnea
- En centro se constata paciente polipneico, hipotenso, confuso, excitación psicomotriz con elementos clínicos de deshidratación por lo que se envía a Emergencia.



## Examen al ingreso

- paciente confuso, excitación psicomotriz, polipnea de 32 rpm.
- Sat O<sub>2</sub> vea 82 % que corrige a 91% con MFL
- Febril, piel y mucosas hipocoloreadas, taquicardico.
- PP: foco de crepitantes en cara axilar de hemitorax izquierdo
- Hipotenso mal perfundido.
- Abdomen blando depresible dolor a la palpación de hipogastrio. No dolor a la palpación de riñón trasplantado
- Gasometría de ingreso Insuficiencia respiratoria tipo 1 sin acidosis



- En suma: 66 años  
Trasplante renal de 6 meses  
cuadro respiratorio agudo con  
insuficiencia respiratoria severa  
y compromiso hemodinámico
- Con planteo shock séptico a partir de probable foco respiratorio en paciente inmunodeprimido ingresa a CTI



HB 11,2

PQT 204

GB 7900 **linfocitos totales 600**

- Ves 38
- Urea 1,48
- Funcional y enzimograma hepático
  - BT0,32
  - albúmina 2,28
  - FA 60
  - TGO 51
  - TGP 20
- **LDH 987**
- TP 86%
- PCR: 113





# Medidas iniciales

- se realiza IOT y ARM dado que no tolera VNI
- Inicio de inotrópicos
- Como plan ATB se inició empíricamente
  - Vancomicina 1 g día en 24 hs por bic i/v
  - Piperacilina – Tazobactam a dosis de 9 g en 24 hs por bic i/v



# RX TX





- Se realiza FBC con LBA 24/12 y se envían muestras para microorganismos bacterianos específicos inespecíficos y micológico.

27/12

- Se rota plan ATB empírico a TMP SMX para cubrir pneumocistosis pulmonar a dosis de 160/800 mg i/v cada 8 hs
- PTZB a meropenem 1 g cada 8hs dado el hallazgo de BGN en hemocultivo
- Se agrega oseltamivir 150 mg v/o cada 12 hs
- Se suspende vancomicina



- Evolución:
- Paciente persiste hemodinamicamente inestable con necesidad de aumento de goteo de inotrópicos.
- PAFI O2 de 388
- Se reciben resultados de relevo bacteriológicos



- Hemocultivos 24/12 desarrolla *Burkholderia cepacia* en 2 botellas sensible a ceftacidime, meropenem y ciprofloxacina
- Urocultivo desarrolla *Enterococo fecalis* S vancomicina
- **28/12 se recibe baciloscopias positivas de LBA**



- 28/12
- Dado los hallazgos microbiológicos se inicia Vancomicina ajustado a F. renal y control con vancominemia seriadas.  
tratamiento anti BK coformulado



- Ecografía de abdomen
- Riñón trasplantado en fosa ilíaca derecha de forma y tamaño habitual, presenta ecogenicidad aumentada, dilatación ureteropielocalicial con uréter proximal de 8mm, se observa contenido hiperecogénico a nivel de cavidades excretoras y del uréter.



# Evolución

- 2/1/2013
- Paciente grave
- Persiste hemodinamicamente inestable, bajo goteo inotrópico. Mal perfundido livideces en mmii.
- Irregular intercambio gaseoso PaFio2 288.
- De la paraclínica mantiene disfunciones
- Lleva 4 días de tratamiento para BK
  - 4 días de vancomicina para cubrir enterococo origen urinario
  - 5 días de tratamiento carbapenem por bacteriemia a BGN





- Se decide trasplantectomía dado los hallazgos de ecografía planteando una probable nefritis con colección purulenta.
- 3/1/13  
Se realiza transplante que informa riñón trasplantado de aspecto debilitado, se envía muestras para anatomía patológica y cultivo



# Evolución inmediata

- Paciente persiste en shock refractario, vasopresores a dosis altas, tendencia a la acidosis, linfocitosis 3.4600.
- Fallece 3/1/13



- Cultivo de trasplantectomia

informa regular cantidad de

**Levaduras.**

***Candida tropicalis***

sensible a azoles.



- Hemos visto un paciente de 66 años, 6 meses post trasplante renal, que ingresa por cuadro respiratorio agudo, insuficiencia respiratoria severa y shock.
- En el cual se realizó diagnóstico de tuberculosis pulmonar, probable nefritis a enterococo que recibieron tratamiento ATB dirigido.
- Como hallazgo presenta desarrollo de levaduras de transplantectomía que podría corresponder a una nefritis a *Candida tropicalis* que no se encontraba cubierta empíricamente en plan antimicrobiano.



# Infecciones en trasplante renal

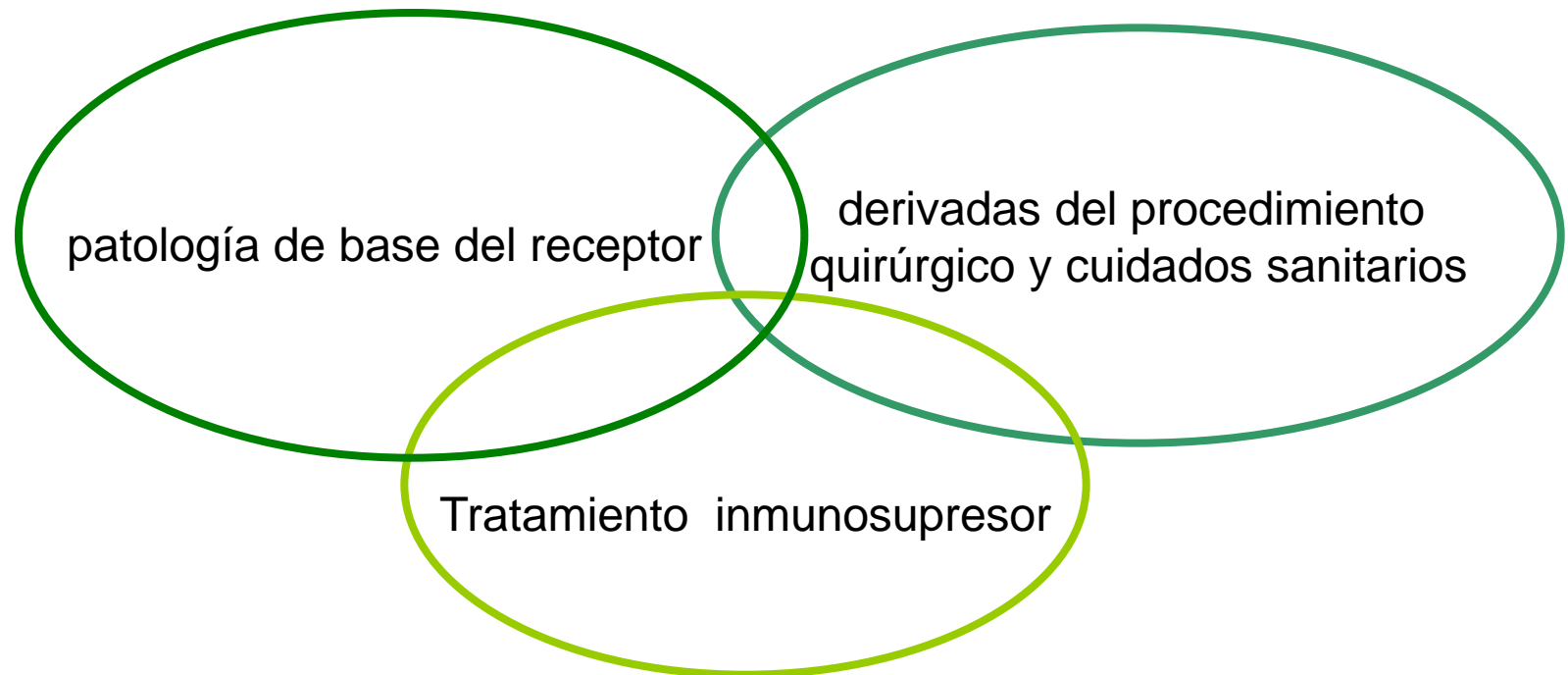


- En las últimas décadas se han producido grandes avances en lo que conocemos como medicina del trasplante.
- Las infecciones constituyen una de las complicaciones más importantes que afectan el éxito de los mismos.
- centros con programa de trasplantes deben contar con laboratorio de microbiología soporte capacitado con amplia gama de servicios entre ellos pruebas de diagnóstico rápido para un óptimo diagnóstico y tratamiento



# Infecciones en Trasplante de órganos sólidos

- Factores determinantes de complicaciones infecciosas.





# A modo práctico es posible encuadrar las distintas infecciones en tres períodos bastante definidos:

## Tabla 1

### Cronología de las infecciones en el trasplantado de órgano sólido

	Postoperatorio inmediato 0-1 mes	Máxima inmunosupresión 2-6 meses	Moderada inmunosupresión Más de 6 meses
Bacterias	Bacterias hospitalarias	<i>Listeria, Legionella, Nocardia, micobacterias</i>	Infecciones bacterianas comunes
Hongos	<i>Candida, Aspergillus</i>	<i>Pneumocystis, Aspergillus, criptococo</i>	Infecciones fúngicas comunes
Parásitos		<i>Toxoplasma, Leishmania</i>	Infecciones parasitarias comunes
Virus	VHS, HHV-6	CMV, HHV-6, VHC	VHC, VHB, VEB, VVZ y virus comunes

CMV: citomegalovirus; HHV-6: herpesvirus humano 6; VEB: virus Epstein-Barr; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C; VHS: virus herpes simple; VVZ: virus varicela-zóster.





- A partir del **segundo semestre postrasplante**, se equiparan las infecciones a las del resto de la población en pacientes con buena función del injerto y bajo nivel de inmunosupresión.
- Caso contrario ocurre en pacientes con disfunción crónica del injerto, con dos episodios o más de rechazo agudo, o que han presentado infecciones bacterianas recurrentes



# Tuberculosis en trasplante renal



# Importancia del tema

- Prevalencia variable entre 0,5 a 15% en trasplante renal.
- Complicación potencialmente grave :
  - demora en el tratamiento
  - dificultad diagnóstica
  - toxicidad farmacológica asociada con tratamiento

Lo que lo convierte en patología con alta mortalidad en este grupo de pacientes (5 a 30 %)



**Table 2. Frequency of tuberculosis among solid-organ transplant recipients.**

Variable	Solid-organ transplantation type					
	Overall	Pulmonary	Cardiac	Renal	Hepatic	Renal-pancreatic
Prevalence, %						
Literature <sup>a</sup>	1.2–6.4 <sup>b</sup>	2–6.5	1–1.5	0.5–1.5	0.7–2.3	...
GESITRA	0.45	1.15	0.26	0.35	0.47	0.85
Incidence, cases per 10 <sup>5</sup> inhabitants						
per year (95% CI 95): GESITRA	512 (317–783)	2072 (565–5306)	255 (6.5–1421)	358 (144–728)	541 (269–1065)	1204 (30.5–6710)

**NOTE.** Data from the Network for the Study of Infection in Transplant recipients (GESITRA) are from 2008.

<sup>a</sup> Data are from [1–4].

<sup>b</sup> Data shown are for developed countries; the prevalence in countries where tuberculosis is highly endemic was 15%.



# Mecanismos de infección tuberculosa

- **Reactivación en paciente con infección latente luego de terapia inmunosupresora (más frecuente)**
- Transmisión a través de injerto (menos de 5%)
- Infección primaria tras el trasplante



# Factores de riesgo para infección

- No difieren de los factores ya conocidos para otras infecciones en TOS.
  - Uso de fármacos antileucocitarios.
  - intensidad global de la inmunosupresión
  - número de episodios de rechazo
  - insuficiencia renal crónica y hemodiálisis
  - enfermedad hepática crónica
  - Diabetes



**Table 3. Risk factors for tuberculosis (TB) after transplantation.**

---

Risk factor

---

Immunosuppressive therapy<sup>a</sup>

OKT3 or anti-T lymphocyte antibodies (III)

Intensification of immunosuppression associated with graft rejection (II)

Cyclosporine A vs. azathioprine plus prednisone (II)

Mycophenolate mofetil and tacrolimus vs. azathioprine, cyclosporine, and prednisone (III)

History of exposure to *Mycobacterium tuberculosis*

Positive PPD test result (III)

Radiological evidence of previous untreated TB (III)

Clinical condition

Chronic renal insufficiency or hemodialysis (kidney transplantation; II)

Diabetes mellitus (II)

Hepatitis C virus infection (kidney transplantation; III)

Chronic liver disease (III)

Other coexisting infections: profound mycoses, cytomegalovirus, or *Pneumocystis jiroveci* or *Nocardia pneumonia* (III)

---

**NOTE.** Roman numerals indicate the degree of evidence (table 1). PPD, purified protein derivative.

<sup>a</sup> No information was available on recently introduced immunosuppressors, such as sirolimus, everolimus, or monoclonal antibodies (daclizumab and basiliximab).



# Manifestaciones clínicas

- Frecuentemente atípica e inespecíficas
- En mayor frecuencia extra pulmonares.
- disfunción de injerto





# Valoración pre trasplante

Prevención de la Tuberculosis en receptores de trasplantes.

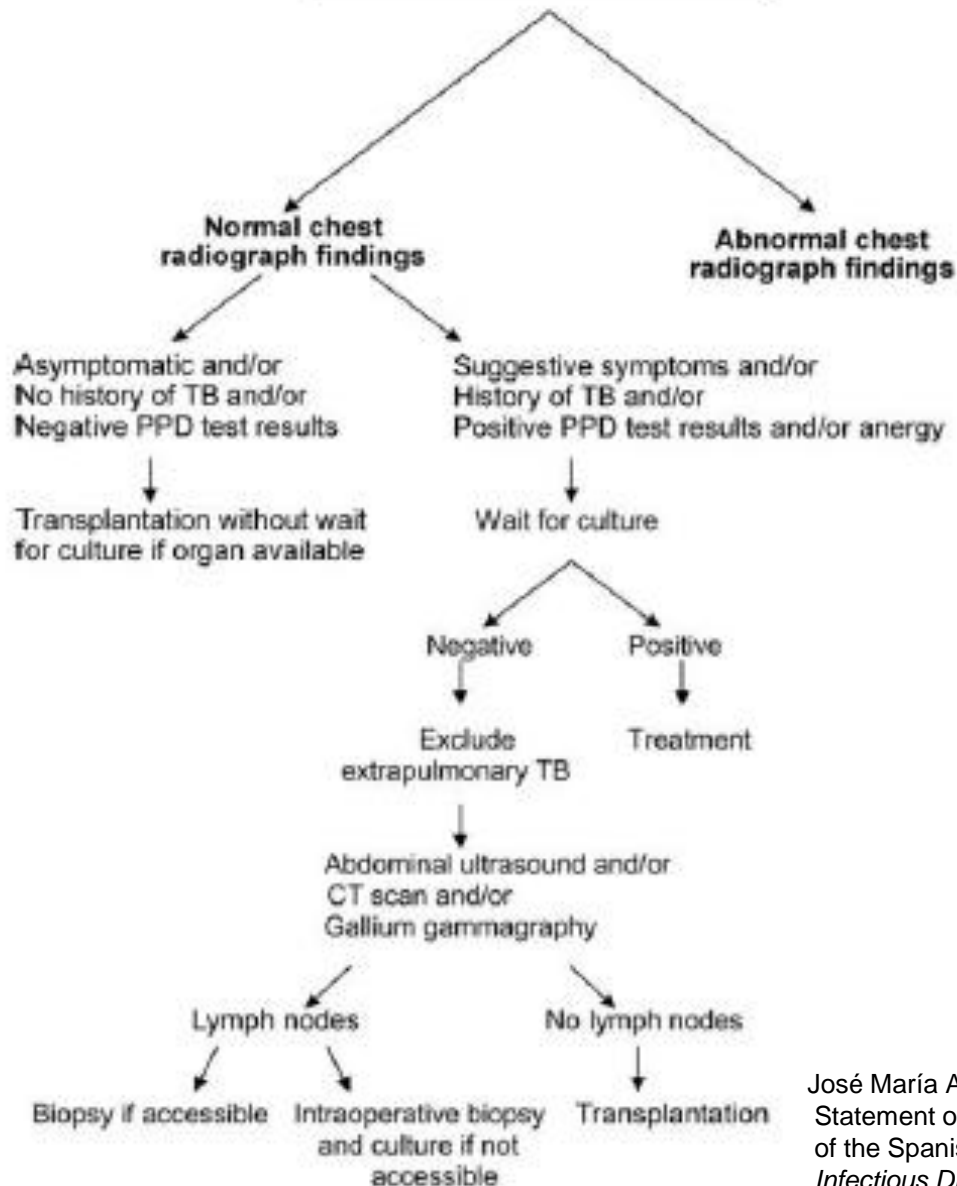
- El objetivo : identificación rápida de los pacientes con infección activa o latente en situación de riesgo para la progresión hacia enfermedad activa



# Valoración pre trasplante

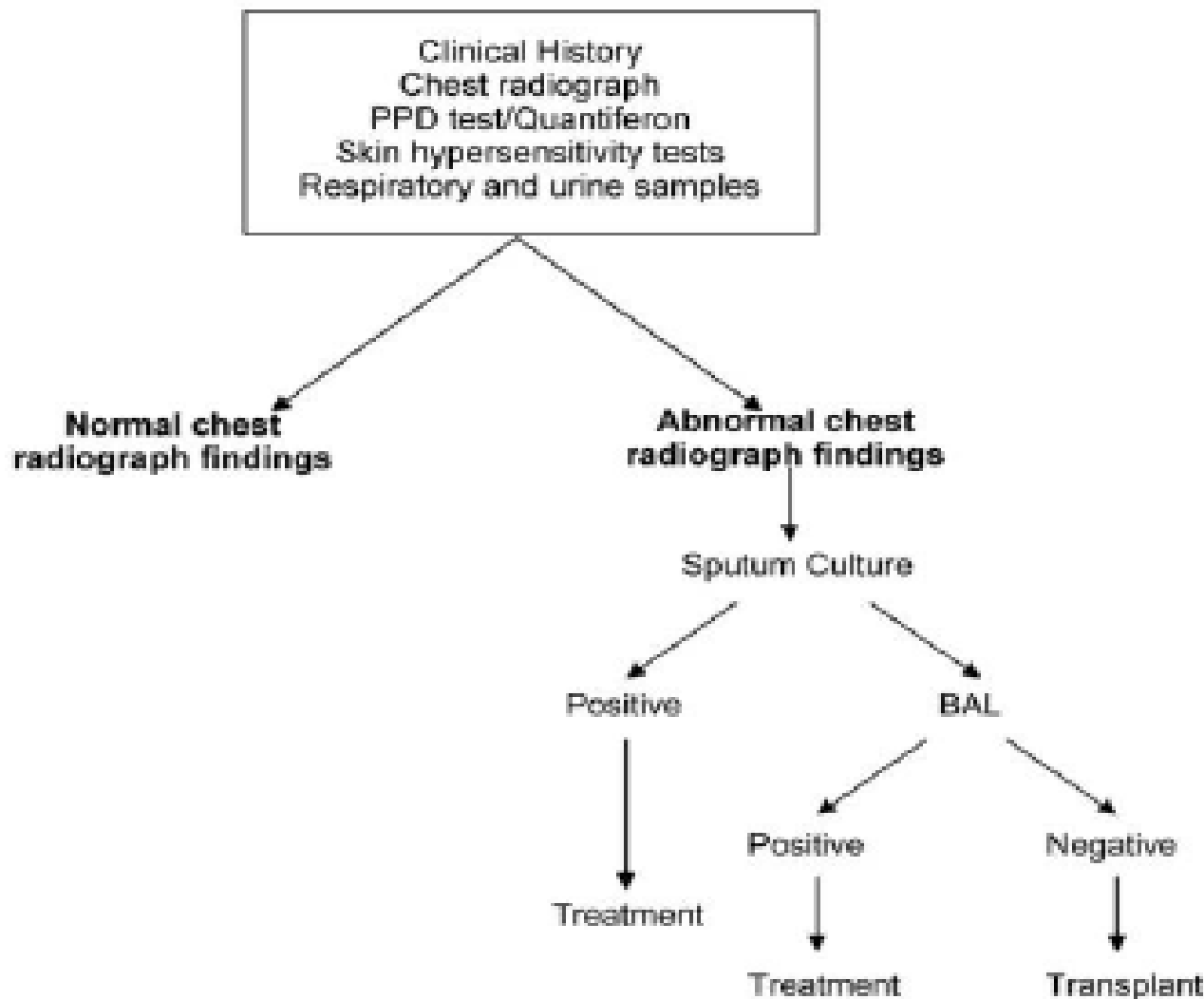
- historia clínica completa
- detalles sobre el origen étnico, país de nacimiento
- la evaluación del riesgo de personas de contacto
- enfermedades anteriores y viajes (sitios endémicos)
- examen clínico
- radiografía de tórax
- Complementado con intradermoreacción de Mantoux (PPD)
- nuevas técnicas (medición de la liberación de IFN gamma) se están desarrollando y validando, podrían ayudar a mejorar el diagnóstico de la infección tuberculosa latente.

Clinical History  
 Chest radiograph  
 PPD test/Quantiferon  
 Skin hypersensitivity tests  
 Respiratory and urine samples



**Figure 1.** Flow diagram of the approach to the diagnosis of tuberculosis (TB) in patients undergoing nonurgent transplantation and in patients with normal chest radiograph findings. PPD, purified protein derivative.

Descartar tuberculosis activa



**Figure 2.** Flow diagram of the approach to the diagnosis of tuberculosis in patients undergoing nonurgent transplantation and in patients with abnormal chest radiograph findings. BAL, bronchoalveolar lavage; PPD, purified protein derivative.



- Luego de descartar tuberculosis activa considerar si es necesario tratamiento de tuberculosis latente:
  - PPD mayor de 5 mm clinicamente asintomaticos.
  - Antecedente de contacto con tuberculosis
  - Historia de tuberculosis no tratada
  - radiografía de tórax con hallazgos compatibles con tuberculosis no tratada (lesiones fibro nodular apicales, nódulo solitario calcificado, ganglios calcificados)



# Alternativas de tratamiento y quimiopprofilaxis

- Recomendaciones para el tratamiento de la infección tuberculosa latente :

de elección para el tratamiento de la infección tuberculosa latente isoniazida (300 mg / día), suplementado con vitamina B6 durante 6 meses.



# Tratamiento de la tuberculosis en pacientes trasplantados:

- son similares a aquellos para el tratamiento de la población general, pero tener en cuenta :
  - interacción entre los rifamicinas (rifampicina, rifabutina o rifapentina) y los inmunosupresores de la familia de inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), rapamicina, y corticosteroides.



- La rifampicina reduce los niveles séricos de tacrolimus, ciclosporina, rapamicina (sirolimus), everolimus y esteroides
- se han asociado con un riesgo alto de rechazo del injerto, por lo que la dosis de la Inhibidores de calcineurina se debe aumentar 3-5-veces, con estrecho monitoreo





- Directrices Europea de trasplante de riñón recomiendan de 2 meses de isoniacida, rifampicina y terapia pirazinamida (con la adición de etambutol cuando hay 14% de resistencia a la isoniazida), seguido por isoniazida y rifampicina durante 4 meses
- La isoniazida y pirazinamida han sido ampliamente utilizados en trasplantados con tuberculosis.  
Debido al riesgo de hepatotoxicidad, se debe monitorizar los valores de enzimas hepáticas periódicamente



# Conclusiones

- La coinfección con tuberculosis es una complicación potencialmente grave en pacientes trasplantados.
- Debido a las frecuencias más altas y más cursos mortales de tuberculosis en receptores de trasplante, una estrategia de cribado antes del trasplante de los pacientes deben ser establecido.
- La identificación temprana y el tratamiento de la tuberculosis activa es obligatoria en trasplantados
- las interacciones medicamentosas requieren una adaptación cuidadosa de niveles de fármacos inmunosupresores.



# Bibliografía

- Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Micobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis* 2005; 40(5):581-7.
- Pérez JL, et al. Microbiología del trasplante. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011. doi:10.1016/j.eimc.2011.05.015
- José María Aguado, et al. Tuberculosis in Solid-Organ Transplant Recipients: Consensus Statement of the Group for the Study of Infection in Transplant Recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clinical Infectious Diseases* 2009; 48:1276–84.
- Kirsch S, Sester M. Tuberculosis in Transplantation: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14:650–657.