

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
“SALVADOR ZUBIRÁN”

**EVALUACIÓN DE UN PROGRAMA DE ESCRUTINIO DE
TUBERCULOSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE
RENAL EN MÉXICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN NEFROLOGÍA

PRESENTA:

DRA. MARIA DEL CARMEN PÉREZ CESARI

TUTOR DE TESIS:

DR. RICARDO CORREA-ROTTER

PROFESOR TITULAR:

DR. RICARDO CORREA-ROTTER



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TUTOR

Dr. Ricardo Correa-Rotter

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Ricardo Correa Rotter

Profesor titular del curso de Nefrología

Instituto Nacional de Ciencias Médica y Nutrición

Dr. Luis F Uscanga Domínguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

ÍNDICE TEMÁTICO

I. INDICE TEMATICO.....	V
II. RESUMEN.....	5-6
III. ANTECEDENTES.....	7-22
IV. OBJETIVO.....	23
V. MÉTODOS.....	23
VI. RESULTADOS.....	24-30
VII. DISCUSIÓN.....	30-34
VIII. CONCLUSIONES.....	34
IX. REFERENCIAS.....	34-41

Resumen

Antecedentes. Los receptores de trasplante renal tienen probabilidad 20 a 70 veces mayor de desarrollar tuberculosis (Tb) que la población general. El uso de isoniazida (INH) ha mostrado disminuir la frecuencia de reactivación en pacientes con riesgo elevado. En el presente estudio evaluamos el seguimiento y efectividad de un programa de prevención de tuberculosis en receptores de trasplante renal en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Métodos. A finales del año 2003 se revisó y actualizó el programa específico que se utiliza en el Instituto para tratamiento y prevención de tuberculosis, en candidatos a trasplante renal. El programa incluye: 1) evaluación de riesgo antes del trasplante: historia clínica, PPD, estudios radiográficos y cultivos de micobacterias; 2) tratamiento de individuos con riesgo elevado: (INH) por 6 meses en casos de tuberculosis latente (TbL), definida como PPD positivo (mayor de 5mm) sin evidencia clínica de enfermedad; 3) tratamiento de pacientes con Tb activa demostrada. Se hizo una revisión de expedientes de todos los pacientes que recibieron un trasplante renal de enero del 2004 a diciembre del 2009. Se evaluó el apego al programa, la frecuencia de TbL, y de Tb activa durante el tiempo de seguimiento.

Resultados. Se revisaron 209 expedientes de los 230 (90.8%) pacientes que recibieron un trasplante renal en el periodo de estudio. El 55% fueron hombres,

con edad promedio 33.9 ± 11.9 años. En 74.2% el injerto fue de donante vivo, y el 53.4% (102/209) compartían 1 o 2 haplotipos con sus donantes. Evaluación de riesgo de tuberculosis; el 28.7% (60/209) de los pacientes tuvieron PPD + (>5mm), solo 17 (8.1%) tenían historia de exposición y 8 (3.8%) de infección previa por Tb. El 3.8% (8/209) de las radiografías de tórax tuvieron hallazgos sugestivos de Tb, sin embargo se realizó TAC de tórax a 22 pacientes, de las cuales 6 (27%) fueron sugestivas de Tb pulmonar (TbP) y únicamente en uno de ellos se diagnosticó TbP. Tratamiento de individuos de alto riesgo; el 97% (58/60) de los pacientes con TbL recibieron INH, 2 de ellos lo suspendieron antes de los 6 meses por mal apego. Incidencia de tuberculosis; durante el tiempo de seguimiento [(promedio 49.6 m (3.6-290))], solo hubo un caso de tuberculosis esplénica en un paciente en hemodiálisis con historia de tratamiento para rechazo humoral que incluyó rituximab.

Conclusiones. En el Instituto se realiza una evaluación completa de riesgo de desarrollo de tuberculosis en todos los pacientes candidatos a trasplante renal. La gran mayoría de los pacientes de alto riesgo recibieron INH con buena tolerancia. A pesar de la elevada prevalencia de PPD+ existe una muy baja incidencia de tuberculosis activa postrasplante y esto es probablemente obedece al adecuado escrutinio pre-trasplante y al tratamiento de TbL en casi todos los pacientes (97%) con riesgo elevado.

ANTECEDENTES

Las complicaciones infecciosas representan la principal causa de morbi-mortalidad en el primer año post-trasplante renal (pTR) y son responsables del 25% de complicaciones a largo plazo. (1-9). Con el fin de disminuir su incidencia, diversas estrategias de escrutinio, profilaxis y tratamiento son utilizadas en este grupo de pacientes. La tuberculosis (Tb) es la enfermedad infecciosa que más ha afectado a la humanidad a lo largo de su historia, siendo aún hoy en día una causa importante de enfermedad y muerte, sobre todo en los estratos más pobres de la sociedad. La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas en el mundo, su incidencia en los últimos años ha aumentado en virtud de la aparición de cepas resistentes a fármacos antifímicos tradicionales. Por otra parte, también ha aumentado su prevalencia debido al incremento del uso de inmunosupresión asociada a trasplantes, la inmunosupresión asociada a VIH y otras afecciones inmunológicas.

En el mundo, la prevalencia de tuberculosis en los receptores de trasplante de órgano sólido oscila entre el 0.26 y el 15%. La prevalencia en los trasplantados

renales es del 0.26 al 1.2% en Estados Unidos de América, del 0.36 al 5% en Europa, del 0.3 al 3.5% en Oriente Medio, del 1.7 al 4.5% en Sudamérica, del 1.5 al 8.2% en Sudáfrica, del 3.1 al 5.2% en el sureste asiático, China y Japón, y del 5 al 15% en India y Pakistán (10-15).

Prevalencia de *Mycobacterium tuberculosis* tomada de estudios observacionales de pacientes trasplantados en diferentes países comparados con la población general del mismo país.

Country	TB prevalence in general population % (51)	N (transplant recipients)	N (patients with TB)	Prevalence (%)	References
Argentina	0.048	384	14	3.64	Lattes et al. (52)
Belgium	0.011	2502	9	0.36	Vandermarliere et al. (53)
Brazil	0.055	982	44	4.5	Matuck et al. (26)
China	0.201	1947	25	1.28	Zhang et al. (54)
Hong Kong	Not listed	440	23	5.2	Lui et al. (55)
India	0.299	305	36	11.8	Sakhuja et al. (56)
		1414	166	13	John et al. (32)
		77	10	13	Jha et al. (57)
		163	21	12.96	Sharma et al. (58)
		202	27	13	Ram et al. (5)
Iran	0.028	1510	8	1.4	Aslani and Einollahi (59)
		12820	44	0.3	Basiri et al. (60)
		1350	52	3.9	Ghafari et al. (61)
Mexico	0.025	545	10	1.8	Melchor et al. (62)
Pakistan	0.263	850	130	15.2	Naqvi et al. (50)
Slovenia	0.015	273	8	2.9	Koselj et al. (63)
South Africa	0.692	487	22	4.5	Hall et al. (64)
Spain	0.024	1261	27	2.1	Queipo et al. (65)
Taiwan	Not listed	756	29	3.8	Chen et al. (66)
		404	6	1.5	Hsu et al. (67)
Thailand	0.197	151	5	3.3	Ruangkanchanasetr et al. (68)
Tunisia	0.028	368	5	1.3	Dridi et al. (7)
		359	9	2.5	Kaaroud et al. (69)
		443	20	4.5	Atasever et al. (70)
		261	8	3.06	Cavusoglu et al. (4)
		274	16	5.8	Apaydin et al. (27)
Turkey	0.032	520	22	4.2	Yildiz et al. (23)
		880	36	4.1	Sayiner et al. (28)
		283	10	3.1	Ergun et al. (71)
		935	19	2.0	Koseoglu et al. (72)
		633	11	1.7	Higgins et al. (25)
		15870	66	0.4	Klote et al. (73)
UK	0.012	3921	3	0.07	Jie et al. (74)
		456	13	3.13	Lezaic et al. (75)
USA	0.003	15870	66	0.4	Klote et al. (73)
Yugoslavia	0.041	456	13	3.13	Lezaic et al. (75)

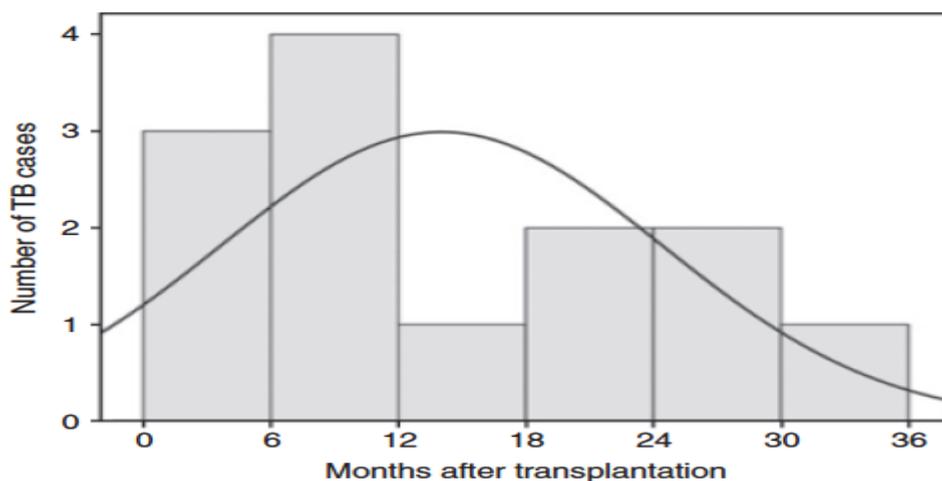
Tomada de: Currie et al. *Transplantation* vol 90, num 7 October 15, 2010.

Aunque hoy en día la Tb se encuentra lejos de ser la primera causa de muerte como lo fue en Europa durante el siglo XIX se estima que anualmente existen 9 millones de nuevos casos de enfermedad activa a nivel mundial y un tercio de la humanidad mantiene un estado de infección latente, de los que se calcula que el 10% desarrollará eventualmente Tb. Con un reservorio de tal magnitud, el control de la Tb parece ser una tarea difícil de cumplir (16).

En México, la prevalencia en población general es de 13.5 casos por cada 100 mil habitantes de acuerdo a lo informado en el año 2009 (17). Esta prevalencia es variable entre las diversas regiones del país, donde existen diferencias socioeconómicas muy marcadas, lo cual dificulta conferir un riesgo absoluto y confiable para cada paciente; sin embargo México es aún reconocido como país de alta prevalencia de la enfermedad (18-20). En Estados Unidos de América en el 2007 el 29% de los casos de Tb activa fueron diagnosticados en hispanos, en su mayoría mexicanos (18-19), por lo que ser mexicano conlleva riesgo para padecer la enfermedad.

La tuberculosis (Tb) constituye una de las infecciones oportunistas más importantes y frecuentes. El solo hecho de ser portador de trasplante renal (TR) confiere un riesgo 50 a 100 veces mayor de presentar una infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* comparado con la población general (9). Para una zona geográfica determinada, la incidencia de tuberculosis en el trasplante de órgano sólido (TOS) parece estar directamente asociada con la incidencia

específica de la enfermedad en la población general (19-20).



Tomada de: Lopez de Castilla, Schluger: Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2010 Apr 12(2):106-12.

Es conocido que entre el 45 y el 63% de los casos de tuberculosis en pacientes con un trasplante de órgano sólido ocurren durante el primer año postrasplante, con un tiempo medio de inicio de 9 meses. En una proporción menor de casos la enfermedad se manifiesta a partir de concluido el primer año, incluso a los dos o más años de la cirugía y son estas las denominadas formas tardías de tuberculosis. Los pacientes sometidos a trasplante renal presentan un inicio más tardío de los síntomas respecto a otros trasplantes de órgano sólido. Ello puede ser debido a que estos pacientes reciben tras el trasplante un régimen de tratamiento que conlleva una menor inmunodepresión que diversos otros de tipos

de trasplante de órgano sólido (4).

En México, en el periodo post-TR se ha reportado una prevalencia de 1.7% de esta infección, correspondiendo a un riesgo incrementado en 130 veces cuando se compara con la prevalencia en población general no trasplantada (21-22). Los pacientes candidatos a recibir trasplante renal se encuentran en su mayoría en alguna modalidad de terapia sustitutiva lo cual también conlleva un riesgo para presentar la infección, una razón más de importancia para la búsqueda intencionada de esta (23-24).

Comparación entre Tb activa y Tb latente.

	<i>Enfermedad progresiva</i>	<i>Latente</i>
Prevalencia mundial	206x10 ⁵ de nuevos casos/año	2000 millones de personas
Evolución de la enfermedad	2-4 semanas después de la exposición a <i>M. tuberculosis</i>	Una vez resuelta la primoinfección
Diagnóstico	Baciloscopia, radiografía de tórax, identificación del bacilo en cultivo.	Radiografía de tórax, PPD, ELISpot, QuantiFERON-TB
Cuadro clínico	Tos crónica, expectoración hemoptoica, baja de peso, fiebre, altamente infecciosa	Asintomática, no infecciosa
Respuesta inmune	Disminución de la producción de INF- γ , incremento en la producción de IL-4, IL-10, TGF- β	Predominio de respuesta Th1, alta producción de TNF- α e iNOS

Cuadro 1. Tomado de: Barrios Payan et al. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la Tuberculosis latente. Salud Pública de México 2010;52:70-78.

Estudios han demostrado que pacientes que reciben inmunosupresión con azatioprina y prednisona desarrollan síntomas de tuberculosis más tardíamente (26 meses; rango 0.1-94 meses) que los que reciben ciclosporina (11 meses; rango 0.1-94 meses)(25). En otro estudio se evidenció una mayor proporción de tuberculosis en los primeros 6 meses del postrasplante renal en aquellos trasplantados en los que el régimen inmunosupresor incluía tacrolimus y/o micofenolato (71.4% frente al 15.4%, $p=0.042$) (26). Igualmente los pacientes con

historia de exposición a *M. tuberculosis* (hallazgos radiológicos de tuberculosis residual o PPD positiva) previa al trasplante desarrollan la enfermedad más precozmente que los pacientes sin este antecedente, independientemente del tipo de inmunosupresión administrada (4, 26).

La forma más frecuente de adquisición de la tuberculosis tras el trasplante de órgano sólido es la reactivación de una infección latente en pacientes con exposición previa al bacilo (4).

Otro posible mecanismo de transmisión, pero menos frecuente, es a través del órgano trasplantado. De esta manera, se han descrito casos de tuberculosis en trasplantados renales y pulmonares, cuyos injertos provenían de un mismo donante (27-29).

La transmisión nosocomial es otro de los mecanismos de transmisión reconocidos, así como la primoinfección; esta última forma de adquisición es muy poco frecuente y casi exclusiva de los pacientes pediátricos (30).

La tuberculosis que se desarrolla en el paciente trasplantado de órgano sólido, de acuerdo con la información disponible, afecta fundamentalmente al pulmón. Pero ha de tenerse en cuenta que en este tipo de pacientes inmunodeprimidos tanto la afectación extrapulmonar como la diseminada ocurren con más frecuencia que en la población general (31).

La forma de presentación clínica de la tuberculosis en el paciente trasplantado de órgano sólido es muy variable, incluso puede carecer de sintomatología y diagnosticarse accidentalmente por cultivos rutinarios de vigilancia para micobacterias. Cuando la enfermedad es sintomática la fiebre es el síntoma más frecuente, seguido de síntomas constitucionales como astenia, sudoración nocturna y pérdida de peso. La tos, la disnea, el dolor osteoarticular, abdominal y el dolor torácico de características pleuríticas son otros síntomas que aparecen con relativa frecuencia. La aparición de linfadenopatías es el signo clínico más frecuentemente observado (4).

A veces la afectación radiológica puede ser atípica (diseminación miliar o en forma de nódulo pulmonar solitario) y hasta una tercera parte de los pacientes puede tener una radiografía de tórax normal. Todo ello dificulta el diagnóstico y hace que la enfermedad no sea sospechada inicialmente en un buen número de casos (4,30).

En estos pacientes el diagnóstico resulta especialmente difícil y no es infrecuente que se retrase debido a que, como se ha mencionado anteriormente, la enfermedad es frecuentemente asintomática o paucisintomática, lo que condiciona una baja sospecha clínica. Además, hay que tener en cuenta que la radiografía de tórax puede ser normal y la prueba de la tuberculina puede ser negativa en una alta proporción, hasta en el 70% de los casos. Esta negatividad de la prueba de la

tuberculina es debida a la anergia cutánea producida por la inmunodepresión que conlleva la enfermedad de base que motiva el trasplante, y por la inmunosupresión farmacológica instaurada tras el trasplante (4, 20).

La tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido conlleva una alta morbimortalidad. Según las series, la mortalidad oscila entre el 15 y el 30%, incluso alguna ha comunicado cifras de hasta el 50%. Además, el aumento de episodios de rechazo y la pérdida del injerto, que son las condiciones más importantes de morbilidad, están relacionadas con las interacciones entre los fármacos inmunosupresores y los antituberculosos en el contexto del tratamiento de la tuberculosis en esta población inmunodeprimida (1-9, 32).

Por tanto, la prevención de la tuberculosis en el trasplante de órgano sólido es uno de los temas más importantes y, a su vez, más complejos y controvertidos que afectan al manejo clínico-terapéutico de estos pacientes.

En dicha prevención, los aspectos más trascendentales son el diagnóstico y el tratamiento de la infección latente tuberculosa.

La detección de infección tuberculosa latente es una parte fundamental del control epidemiológico de la tuberculosis, al identificar personas con alto riesgo para desarrollar una activa.

El término de latencia se ha utilizado desde 1927, inicialmente propuesto por Opie y Aronson, quienes reportaron la presencia de micobacterias en poco más del 10% de las lesiones tuberculosas antiguas (nódulos o granulomas fibróticos), de los cuales pudieron recuperar microorganismos vivos después de inyectar homogenizados de estos tejidos y producir la enfermedad en cobayos, una especie muy susceptible al bacilo tuberculoso (16). Este mismo estudio demostró al evaluar tejido pulmonar macroscópicamente normal (obtenido de sujetos que habían muerto por causas ajenas a la TB) que casi 50% de las muestras albergaban bacilos vivos en estado latente (16).

En 1938, Amberson definió el estado de latencia como “la presencia de cualquier lesión tuberculosa que no produce síntomas”. Posteriormente Parrish et al la definieron como “la entidad clínica que ocurre después de que un individuo ha estado expuesto a *M tuberculosis*, la infección se establece y se genera una respuesta inmune que controla al patógeno, el cual permanece en estado quiescente (16).

El comité del consejo médico para la eliminación de la Tb de Massachussets, EUA define a la latencia como “un estado asintomático en personas que han sido infectadas con *M. Tuberculosis* y no se tiene evidencia clínica o radiológica de la enfermedad. El organismo reside dentro del hospedero en un estado clínicamente inactivo o latente, contenido por el sistema inmune. La importancia de la TbL radica en el riesgo de reactivación de la infección favorecida por los estados de

inmunosupresión como es el caso de pacientes sometidos a trasplante (16).

La infección latente caracterizada por la presencia de bacilos vivos en tejidos del huésped con ausencia de signos y síntomas clínicos es una característica de esta enfermedad, ya que la micobacteria puede adaptar su metabolismo para mantenerse viva con baja o nula replicación, dificultando su eliminación en los tejidos por los fármacos antituberculosos y permaneciendo inadvertida al reconocimiento y eliminación por el sistema inmune (32).

La OMS ha estimado que una tercera parte de la población mundial tiene TbL. Su diagnóstico, basado en criterios establecidos en consensos desde hace décadas, es reportado a nivel mundial de manera no uniforme (33). En muchos países se define TbL solamente mediante escrutinio clínico que incluye antecedente de haber vivido en una región endémica, tener historia de infección por Tb o alteraciones características en la placa de tórax (33-35).

Aunque también controversial, una manera extendida de escrutinio de TbL es la realización de prueba cutánea con tuberculina (PPD) y en la última década las pruebas de liberación de IFN gamma (IGRAs) continúan requiriendo validación en este grupo de pacientes (35-36).

La prueba de la tuberculina o derivado proteico purificado tuberculínico (PPD), a pesar de sus limitaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad se refiere,

continúa siendo hoy día la prueba de elección para identificar la infección latente tuberculosa (37-38).

La intradermorreacción tuberculínica permite identificar a personas con elevado riesgo de padecer infección tuberculosa activa, las cuales pertenecen a dos grandes grupos: sujetos recientemente infectados por *Mycobacterium tuberculosis* Y personas con circunstancias que les predisponen a la reactivación de su Tb latente.

Una de las limitaciones del PPD es ser un identificador imperfecto para demostrar la presencia de infección latente tuberculosa en los pacientes anérgicos, que puede llegar a ser de hasta el 70% de los candidatos a trasplante de órganos sólido (39).

Para evaluar correctamente estas situaciones es conveniente realizar de manera concomitante estudios dirigidos a descartar alteraciones en la inmunidad celular mediante pruebas de hipersensibilidad cutánea retardada o pruebas que midan la liberación de interferón-gamma por parte de las (por ejemplo, QuantiFERON-TB Gold assay-Cellestis) (39-40).

Actualmente se está realizando un gran esfuerzo en evaluar el papel de las nuevas técnicas de liberación de interferón- γ (IGRAs, interferon- γ release assays) en el diagnóstico de la infección latente tuberculosa y de la enfermedad

tuberculosa en los pacientes trasplantados de órgano sólido (40).

No obstante y a pesar de lo mencionado sobre la PPD, la mayoría de los autores recomiendan utilizar esta prueba en todos los candidatos a trasplante, ya que la reactividad a la tuberculina puede identificar a un subgrupo de pacientes que presente un alto riesgo de reactivación de tuberculosis después del trasplante. Así, se ha descrito que los pacientes con PPD positivo tienen un riesgo de tuberculosis al menos tres veces mayor que los PPD negativos (40).

Diferentes métodos diagnósticos para Tuberculosis latente

PPD

Único método aprobado para detectar exposición al bacilo; no es específico para detectar *M. tuberculosis* al presentar reacción cruzada con micobacterias saprófitas.

*en sujetos PPD+ que presentan sintomatología se complementa el diagnóstico con la radiografía de tórax.

PCR

Detección del elemento de inserción IS6110, encontrado en número variable de copias del cromosoma de *M. tuberculosis*. Sólo es indicativo de la presencia del bacilo y no brinda información sobre su viabilidad.

QuantIFERON-TB

Ensayo realizado con sangre total. Se basa en la cuantificación del IFN- γ producido por linfocitos después de ser estimulados con las proteínas ESAT-6, CFP-10 y TB-7.7 (kit de 3ª generación QFT-IT). La vacunación con BCG y la sensibilización con micobacterias no tuberculosas no interfieren con el resultado. El resultado es dado en unidades de IFN- γ .

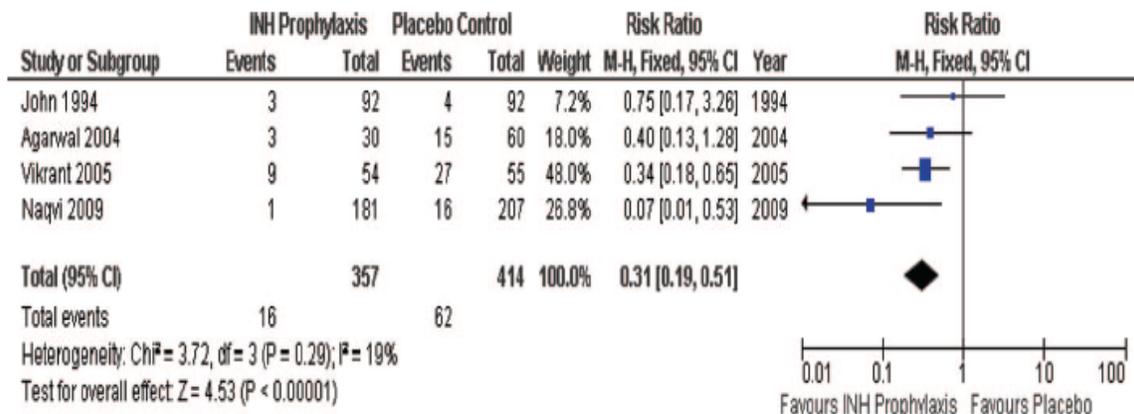
ELISpot

Se basa en la detección de las células mononucleares de sangre periférica que producen IFN- γ después de ser estimuladas con péptidos sintéticos de las proteínas ESAT-6 y CFP-10. Es específico para identificar sujetos con infección latente. El resultado es dado en unidades formadoras de puntos (spots).

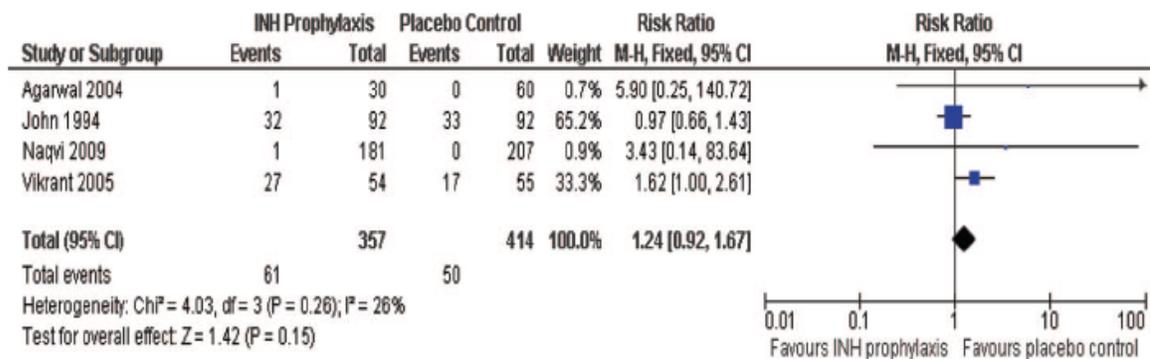
Cuadro 2. Tomado de: Barrios Payan et al. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la Tuberculosis latente. Salud Pública de México 2010;52:70-78.

Los criterios de indicación y duración del TbL dirigida a la prevención de la tuberculosis en los pacientes trasplantados de órgano sólido es un tema enormemente controvertido. Aunque la eficacia del tratamiento de la infección latente tuberculosa no ha sido demostrada en un suficiente número de ensayos clínicos controlados y randomizados, las series de casos y las comunicaciones publicadas al respecto sugieren que la quimioprofilaxis con isoniazida es efectiva en los candidatos y en los receptores de trasplante de órgano sólido con alto riesgo de tuberculosis (20, 41).

El Tratamiento profiláctico con isoniazida en pacientes con TbL ha demostrado disminuir la prevalencia de Tb activa postrasplante. En el meta-análisis realizado por Currie y cols (n=704 pacientes) se encontró una disminución en el riesgo de presentar Tb activa (RR 0.31) sin que se observara mayor incidencia de hepatitis como efecto adverso del uso de Isoniazida (300 mg cada 24 horas durante 1 año) (9).



Beneficio en el uso de isoniazida como tratamiento profiláctico de la Tb latente.



Riesgo de hepatitis con el uso de isoniazida.

Tomadas ambas gráficas de: Currie et al. Trasplantation vol 90, num 7 October 15, 2010.

No es preciso realizar analítica sistemática a todos los pacientes antes de iniciar el

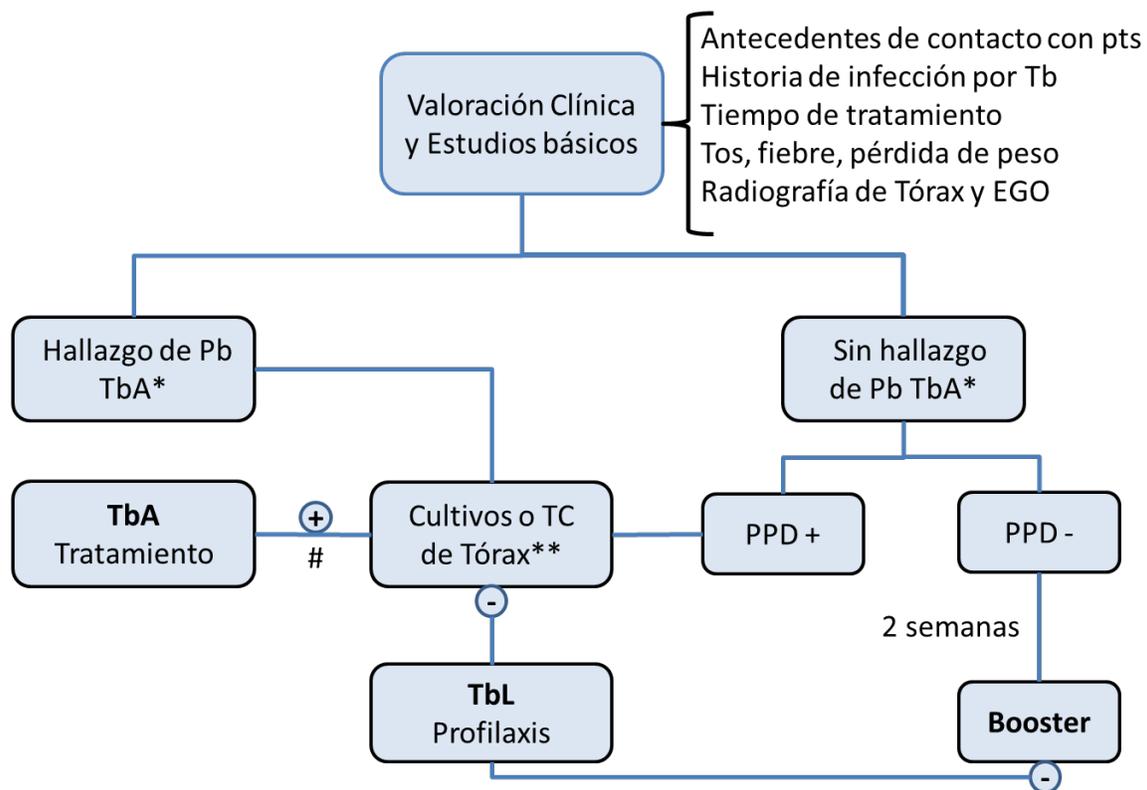
tratamiento para la Tb latente. No obstante, se deben determinar alaninaminotransferasa, aspartatoaminotransferasa y bilirrubina antes de comenzar el tratamiento en los pacientes (42).

El tratamiento de la Tb latente no sólo evita la reactivación de la Tb, sino que impide su contagio a personas sensibles (42).

Por los motivos antes expuestos, realizar escrutinio para tuberculosis latente (TbL) en todo paciente candidato a recibir TR es una práctica recomendada.

Aún cuando en nuestro centro se ha tenido particular cuidado en la evaluación para TbL y Tb activa en los pacientes candidatos a trasplante renal desde la etapa inicial del programa (1971), durante el año 2003 se llevó a cabo revisión del protocolo por miembros del departamento de Infectología conjuntamente con los miembros de los departamentos de Nefrología y Trasplantes con el propósito de uniformar y hacer más estricta la evaluación pretrasplante para esta patología infecciosa. De esta forma, a finales del año 2003 se adoptó de manera sistemática el protocolo de evaluación acordado para el escrutinio de Tb en todos los candidatos a TR en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición (INCMNSZ). Este protocolo incluye: Historia clínica detallada destacando la exposición a personas con Tb, síntomas o historia de la infección y factores de riesgo para desarrollarla. A todos los pacientes se les solicita PPD (positivo mayor 5 mm), en caso de ser negativo se solicitará uno nuevo (Booster) 2 semanas

después (figura 1).



*Hallazgo clínico, de laboratorio o gabinete sugerente de Tb activa
** Solicitud en base a hallazgos como tos, RxT o leucocituria.
Cultivos + o hallazgos muy sugerentes de TbA
TbA: Tuberculosis Activa

Figura 1

El papel de la Tb en el rechazo del injerto es controversial, en un estudio la prevalencia de Tb es de 58.6% en pacientes con rechazo crónico pero otros estudios no apoyan este dato (43).

Objetivo

Evaluar el apego al protocolo de prevención de tuberculosis, la frecuencia de Tbl y Tb activa durante 5 años de seguimiento en receptores de trasplante renal en el un hospital de tercer nivel de atención en la Ciudad de México.

Métodos

Se realizó un estudio observacional retrospectivo mediante la revisión de los expedientes clínicos de todos los pacientes que recibieron un trasplante renal en el periodo comprendido entre enero del 2004 a diciembre del 2009 (n=240), en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

Se excluyeron los pacientes cuyos expedientes estuvieran incompletos durante el periodo de captación de la información.

En todos los pacientes se analizaron las siguientes variables clínicas: género, edad, lugar de nacimiento, lugar de residencia, hacinamiento, ocupación, exposición a pacientes enfermos con tuberculosis y/o tosedores crónicos, causa médica de la enfermedad renal crónica terminal fecha de trasplante, tipo de donante, histocompatibilidad HLA, fármacos inmunosupresores, tos, pérdida de peso, fiebre, PPD y booster, EGO, radiografía de tórax, tomografía y cultivos para micobacterias, uso y duración de profilaxis con isoniazida.

Análisis Estadístico.- Se utilizaron pruebas de estadística descriptiva (media, mediana, moda, desviación estándar, varianza, desviación media), así mismo se

realizaron intervalos de confianza para la media con un error para $p=0.05$, por último se realizaron análisis de probabilidad condicional con la finalidad de establecer si existía una dependencia entre las variables estudiadas.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes clínicos de 209 de los 230 (90.8%) pacientes que recibieron un TR en el periodo de estudio. De los 209 pacientes el 55% ($n=115$) fueron hombres y 45% ($n=94$) mujeres. La edad promedio fue de 33.9 ± 11.9 años. La etiología de la falla renal del grupo de estudio se muestra en la figura 2. El porcentaje de pacientes cuya causa era desconocida (61.2%) no difiere de lo observado en la experiencia global del programa de trasplante renal del INCMNSZ.

Los pacientes provenían en su mayoría de medio urbano 88% ($n=184$). Las 2 entidades federativas de procedencia del mayor número de pacientes fueron el Distrito Federal y Estado de México con un 42.6% y 34.9%, respectivamente, la Tabla 1 muestra la proporción de pacientes de acuerdo a lugar a procedencia.

Lugar de Residencia	Pacientes	Porcentaje
---------------------	-----------	------------

D.F	89	42.6
Estado de México	73	34.9
Hidalgo	11	5.3
Veracruz	7	3.3
Guanajuato	7	3.3
Querétaro	6	2.9
Michoacán	5	2.4
Morelos	3	1.4
Chiapas	2	1
Oaxaca	2	1
Extranjero	1	.5
Sinaloa	1	.5
Puebla	1	.5
Jalisco	1	.5
Total	209	100.0

Tabla 1. Lugar de residencia de los pacientes.

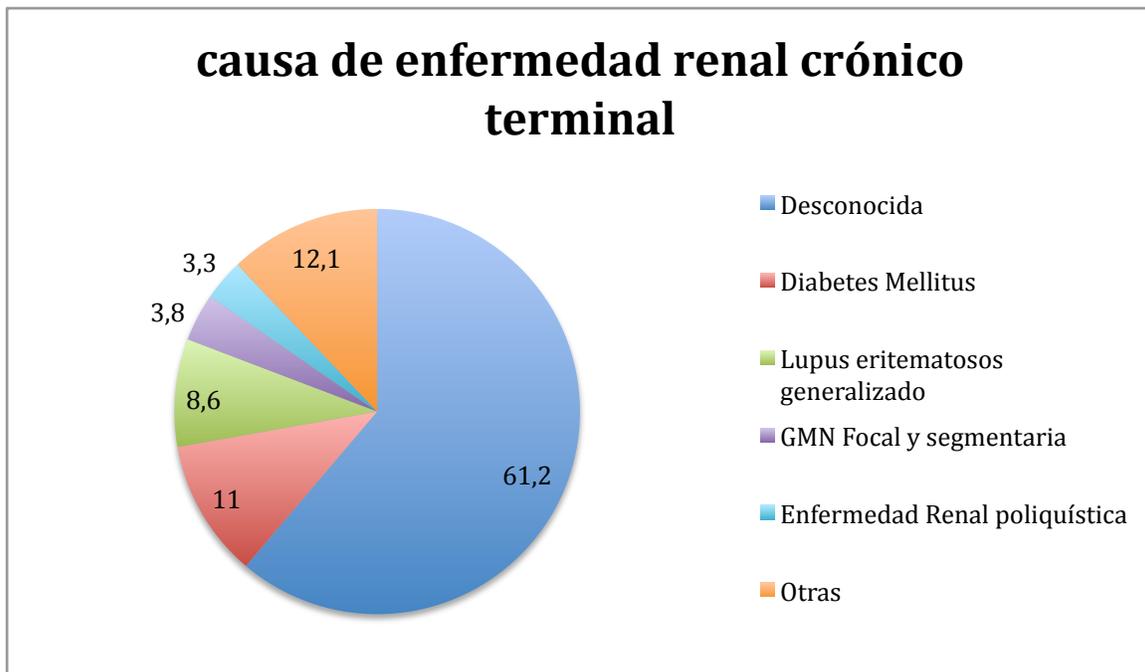


Figura 2. Causa de Enfermedad Renal Crónico Terminal

El grado de escolaridad de los pacientes se obtuvo que 32% tenían licenciatura

universitaria, 30% habían cursado hasta preparatoria, 29.2% contaban con carrera técnica y secundaria, el 8.7% restante habían cursado primaria o no tenían estudios. La fuente de ingreso económico en el 38.3% provenía de trabajo formal asalariado en tanto que en 15.3% correspondía a trabajadores independientes y 14.8% estaban desempleados. De los restantes, el 22.4% se dedicaban al hogar y 9.1% eran estudiantes.

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE TUBERCULOSIS

El 8.1% reportaron tener COMBE positivo, viviendo en hacinamiento 45 pacientes que corresponde al 21.5% de la muestra.

Conforme a la valoración clínica, existían datos sugestivos de Tb activa en 13 pacientes (6.2%). Adicionalmente, en 8 pacientes se reportaron hallazgos sugerentes de Tb en la radiografía de tórax y 18 pacientes tuvieron leucocituria estéril en el examen general de orina.

En todos los pacientes evaluados se realizó PPD, en 52 (24.8%) fue positivo en la primera determinación. Se realizó booster a 73 (46%) de los 157 pacientes con PPD inicial negativo. El 10% de los pacientes tuvieron booster positivo (8/73). En total 60 pacientes (28.7%) tuvieron resultado PPD positivo.

Se realizaron 22 TC de tórax de las cuales en 6 se reportaron hallazgos sugestivos de Tb. Un total de 52 urocultivos para micobacterias fueron efectuados resultando todos negativos. Otros cultivos realizados en material de expectoración ó jugo gástrico sumaron 32 y solamente en una muestra de expectoración se aisló *M Tuberculosis*.

Este paciente fue el único de la serie diagnosticado con Tb activa (pulmonar), constituyendo el 0.48% en el escrutinio pretrasplante. Este paciente recibió tratamiento antituberculoso completo durante un año y posteriormente recibió trasplante renal. (Figura 3).

PPD y hallazgos clínicos

El análisis efectuado entre PPD y los hallazgos clínicos, de laboratorio y gabinete mostraron una pobre correlación (Tabla 2).

Hallazgo	PPD +	PPD --	Correlación Kappa
Origen Rural	13	12	0.14
COMBE +	13	3	0.27
Historia de Infección por Tb	5	3	0.09
Tos Crónica	7	3	0.12
Leucocituria estéril	15	2	0.30
Pérdida de peso	2	2	0.03
Fiebre	4	2	0.06
RxT Sugerente	4	4	0.12
TAC Sugerente	4	6	0.11

Tabla 2. Correlación entre datos clínicos sugestivos de Tb y PPD

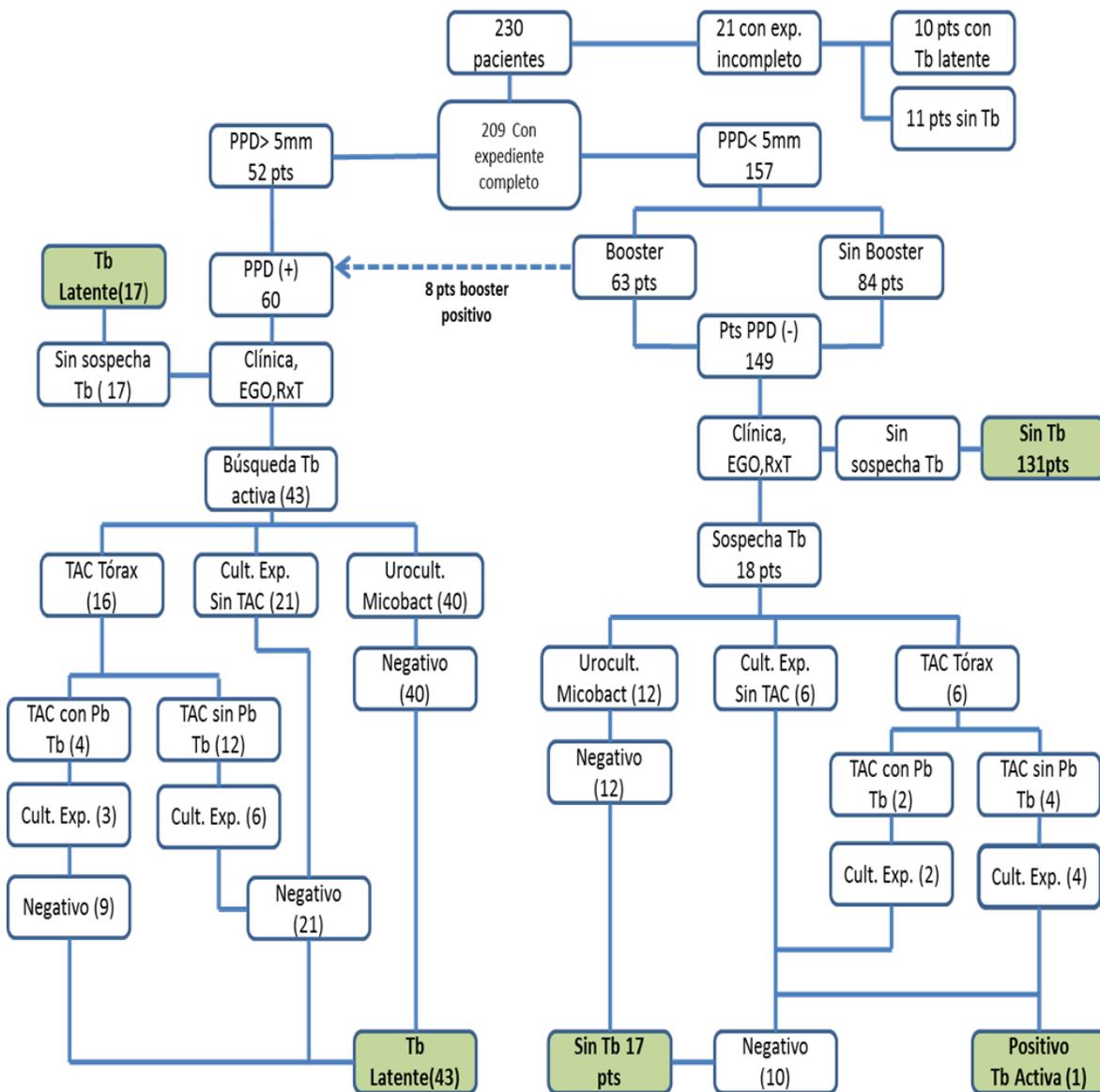


Figura 3- Algoritmo de seguimiento del protocolo de trasplante renal de 230 pacientes. Abreviaturas Exp: expediente Tb: Tuberculosis, pts: pacientes, EGO: Examen General de Orina, RxT: radiografía de Tórax, TAC: Tomografía Axial Computada, Cult. Exp: Cultivo de expectoración, Pb: Probable

Análisis de factores de riesgo para TbL

Los factores considerados para este análisis incluyeron: estado de la República de procedencia, hacinamiento, vivir en medio urbano o rural y grado de escolaridad.

De los pacientes con TbL la mayoría presentaban estudios de preparatoria 33.3% y secundaria 21.5%, únicamente el 15% tenían licenciatura, el 90% vivían en

medio urbano y el 30.3% vivían en hacinamiento. Ningún factor de riesgo predijo de manera significativa la presencia de TbL definida como PPD>5mm.

Tratamiento para TbL

De los 60 pacientes diagnosticados con TbL, 58 completaron 6 meses de tratamiento con isoniacida. Dos pacientes presentaron intolerancia gástrica y suspendieron tratamiento antes de completar los 6 meses. No existieron reportes de toxicidad o alteración de pruebas de funcionamiento hepático en ninguno de los pacientes.

TRASPLANTE RENAL

Ciento cincuenta y cuatro pacientes (73.7%) recibieron trasplante de donante vivo, 13 de los cuales (8.4%) compartían 2-haplotipos HLA con su donante y no recibieron terapia de inducción. Los 196 pacientes restantes, independientemente del origen del donante (vivo vs fallecido), recibieron terapia de inducción mediante la administración de anticuerpos policlonales (timoglobulina) (n=15, 7.7%) y los restantes 181 (92.3%) pacientes recibieron inhibidor del receptor de IL-2 (Daclizumab).

La inmunosupresión de mantenimiento en la mayoría de los pacientes fue a base de triple esquema que incluyó típicamente, un inhibidor de calcineurina (tacrolimus 81.3% ó ciclosporina 13.9%), un antiproliferativo (Micofenolato de mofetilo 79.9% o azatioprina 16.7%) y prednisona (99.5%).

Seguimiento y Tb activa postrasplante

El tiempo de seguimiento postrasplante promedio fue de 49.6 meses (3.6-290), (un máximo de 9 años, un mínimo de 0.3 años y una media de 4.39 años al momento del estudio), ningún paciente del grupo de TbL desarrolló Tb activa postrasplante. En el grupo de pacientes sin afección por TbL se encontró un caso de Tb esplénica el cual tuvo como antecedente haber recibido un año antes tratamiento con Rituximab por disfunción del injerto (rechazo humoral), además tenía 6 meses en hemodiálisis. Así, la prevalencia de Tb Activa postrasplante en esta serie fue de 0.48%.

DISCUSIÓN

La frecuencia de infección por *Mycobacterium tuberculosis* en receptores de trasplante renal de diferentes países es muy variable y refleja claramente la prevalencia de la infección en la población general. Es bien sabido que la enfermedad es causada por una infección primaria o por reactivación de una infección latente. En países en vías de desarrollo como el nuestro, el aplicar un programa para el adecuado escrutinio para TbL es obligado.

Las estrategias utilizadas a nivel mundial para escrutinio de pacientes en riesgo de desarrollar Tb activa postrasplante son muy variables. En la actualidad no existe una herramienta totalmente confiable para determinar quienes se benefician de la profilaxis o a quienes realizar una búsqueda más exhaustiva de Tb activa. En

países de alto riesgo se realiza, la mayoría de las veces, escrutinio para TbL con base en hallazgos radiográficos o historia de infección por *Mycobacterium tuberculosis*, sin embargo el índice de reactivación continua siendo muy alto. El uso de PPD o IGRAS es también muy controvertido y en la actualidad la recomendación es el uso de ambas pruebas en virtud de que aportan información complementaria. En este contexto el presente estudio es realizado en un país endémico en el que todo paciente en lista de espera pre TR es sometido a un escrutinio inicialmente clínico y que en base a hallazgos se realizan estudios de extensión.

En otro estudio se evidenció una mayor frecuencia de Tb activa en los primeros 6 meses postrasplante renal en aquellos pacientes cuyo tratamiento inmunosupresor incluía tacrolimus y/o mofetil micofenolato, nuestros pacientes utilizan triple esquema inmunosupresor ya sea con MMF o AZA como antimetabolito lo que nos da una razón más para llevar a cabo un adecuado escrutinio de la enfermedad.

El desarrollo de tuberculosis en un paciente trasplantado de órgano sólido tiene graves implicaciones; condiciona una alta mortalidad, estimada entre el 15 y el 30% y en algunas series hasta del 50% lo que es muy superior a la que provoca en una población inmunocompetente. Parte de la mortalidad se debe a la interacción farmacológica entre los fármacos inmunosupresores y el tratamiento antifímico, que condiciona problemas importantes de manejo clínico. En ocasiones estas interacciones llevan a rechazo del injerto, lo cual sería un efecto adverso

poco deseable y probablemente prevenible.

De los 209 pacientes analizados solamente se encontró uno con Tb activa y fue descubierto por clínica sugerente de la enfermedad y aunque el PPD fue negativo se realizó una búsqueda más acuciosa encontrando a posteriori cultivos de expectoración positivos. Con este paciente la prevalencia calculada en este periodo de tiempo pre trasplante es de 0.45% lo cual es 33 veces mayor que la tasa promedio en el país. Por el tipo de estudio realizado, no es posible descartar con certeza si existieron pacientes que iniciaron el protocolo de trasplante y que por complicaciones relacionadas de la infección por Tb no hubieran recibido trasplante renal. Esto en definitiva infraestimaría la prevalencia reportada en este estudio. En el caso del paciente reportado con Tb activa, solamente se retrasó la realización del trasplante, el cual se realizó al completar el tratamiento antituberculoso.

En cuanto la TbL se encontraron 60 pacientes (29%) con PPD+, 8 de los cuales fueron detectados por Booster. Todos estos pacientes con PPD positivo y en los que no se encontró otro dato sugerente clínico, radiológico o en el EGO de Tb activa, recibieron profilaxis con Isoniacida 300mg al día por 6 meses. La tolerancia y el apego fué del 96% y no se reportaron efectos adversos importantes que motivaran a suspender el fármaco. Cabe destacar que a 84 de 149 pacientes PPD negativo (40%) no se les realizó Booster por motivos no esclarecidos en el expediente, lo cual posiblemente infraestimaría el diagnóstico de TbL.

De los pacientes con hallazgos clínicos, radiológicos o en EGO que se haya descartado por cultivos de expectoración o en orina Tb activa, y con resultado de PPD negativo, no recibieron profilaxis, lo cual es algo distinto a lo realizado en otros países endémicos en donde por estos hallazgos, especialmente historia de infección o cambios radiológicos se prescribe profilaxis con isoniacida. En la vigilancia postrasplante, la cual supera por mucho el promedio de tiempo de reactivación de Tb, se encontró solamente un caso el cual ocurrió 2.5 años posterior al trasplante; el paciente tenía antecedente de administración de Rituximab por Rechazo Humoral 6 meses antes del diagnóstico de Tb. Es conocido que uno de los riesgos de la utilización de este compuesto biológico es precisamente la reactivación de Tb.

Con este caso de Tb postrasplante renal la prevalencia se sitúa en 0.45%, porcentaje inferior al reportado previamente en México por Melchor y cols, que fue de 1.7% (37).

Este estudio tiene debilidades propias de los estudios retrolectivos. Las pérdidas de seguimiento siempre hacen factible la infraestimación de los eventos adversos.. Debido a la baja prevalencia de Tb postrasplante, no se puede confirmar o refutar la eficacia del PPD o de la profilaxis.

Sin embargo el seguimiento es amplio (media de 49 meses) y las pérdidas fueron de solo un 9%. Aunado a que se está realizando el estudio en un país de alta

prevalencia, es un antecedente muy importante sobre medidas que se pueden adoptar en otros países debido a que está basado en la clínica y estudios básicos como PPD, EGO y RxT.

CONCLUSIONES

En el INCMNSZ se realiza una completa evaluación de riesgo de tuberculosis en todos los pacientes candidatos a trasplante renal en base a un protocolo basado en la clínica y estudios básicos, la gran mayoría de los pacientes con TbL (29%) reciben profilaxis con isoniacida (96%). La prevalencia de Tb activa postrasplante se encontró en 0.45%. A pesar de la elevada prevalencia de PPD+ existe una muy baja incidencia de Tb activa y esto es probablemente secundario al adecuado escrutinio pre-trasplante que se realiza así como por tratar la TbL.

REFERENCIAS

1. Hill RB, Jr., Rowlands DT, Jr., Rifkind D. Infectious Pulmonary Disease in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy for Organ Transplantation. N Engl J Med 1964;271:1021-7.
2. D. Lopez de Castilla, N.W. Schulger. Tuberculosis following solid organ transplantation. Transpl Infect Dis 2010: 12;106-112.

3. Ram R, Swarnalatha G, Prasad N, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transp Infect Dis* 2007;9;97.
4. Munoz P, Rodríguez C, Bouza E, et al. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ trasplants. *Clin Infec Dis* 2005;30:581.
5. Subramanian A, Dorman S, and the AST Infectious Diseases community of Practice Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2009;9 (Suppl 4): s57-s62.
6. Moosa MR. Renal transplantation in developing countries. In: Morris PJ, ed. *Kidney Transplantation: Principles and Practice* (ed. 6). Philadelphia, Elsevier 2008.
7. Neff TA, Hudgel DW. Miliary tuberculosis in a renal transplant recipient. *Am Rev Respir Dis* 1973;108:677-8.
8. Cavusoglu C, Cicek-Saydam C, Karasu Z, et al. Mycobacterium tuberculosis infection and laboratory diagnosis in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant* 2002; 16; 257.
9. Andrew C. Currie, Simon R Knight, Peter J Morris. "Tuberculosis in Renal Transplant Recipients: The Evidence for Prophylaxis" *Trasplantation*

2010;90:695-704.

10. 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, GESITRA. *Transplantation* 1997;63:1278-86.
11. Wang B, Lu Y, Yu L, Liu C, Wu Z, Pan C. Diagnosis and treatment for tuberculosis infection in liver transplant recipients: case reports. *Transplant Proc* 2007;39:3509-1.
12. Ghafari A, Makhdoomi K, Ahmadpoor P, Afshari AT, Fallah MM, Rezaee K. Tuberculosis in Iranian kidney transplant recipients: a single-center experience. *Transplant Proc* 2007;39:1008-11.
13. 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 Infect* 2003;9:518-25.
14. Guida JP, Bignotto Rosane D, Urbini-Santos C, Alves-Filho G, Ribeiro Resende M, Mazzali M. Tuberculosis in renal transplant recipients: a Brazilian center registry. *Transplant Proc* 2009;41:883-4.

15. Ruangkanchanasetr P, Natejumnong C, Kitpanich S, Chaiprasert A, Luesutthiviboon L, Supaporn T. Prevalence and manifestations of tuberculosis in renal transplant recipients: a single-center experience in Thailand. *Transplant Proc* 2008;40:2380-1.
16. Barrios Payan et al. Aspectos biológicos, clínicos y epidemiológicos de la tuberculosis latente. *Salud Pública de Mex* 2010;52:70-78.
17. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Reporte Anual Tuberculosis 2010. www.sinave.gob.mx
18. Reported Tuberculosis in the United States, 2007. Centers for Disease Control and Prevention, Department of Health and Human Services, September 2008.
19. Fitzpatrick M.A. Caicedo J.C. Stosor V. Ison MG "Expanded infectious diseases screening program for Hispanic transplant candidates" *Transplant Infectious Disease* 2010;12:336-341
20. Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis* 1998;27:1266-77.

21. J.L. Melchor et al: Increased Frequency of Tuberculosis in Mexican Renal Transplant Recipients: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 34, 78–79 (2002).
22. Edy Hernandez-Hernandez et al: Screening for tuberculosis in the study of the living renal donor in a developing country. *Transplantation* 2006;81: 290-292.
23. Arias Guillen M, Palomar R., Arias M. Advances in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients receiving renal replacement therapy *Nefrología* 2011;31(2):137-41.
24. John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int* 2001;60:1148-53.
25. John GT, Vincent L, Jeyaseelan L, Jacob CK, Shastry JC. Cyclosporine immunosuppression and mycobacterial infections. *Transplantation* 1994;58:247-9.
26. Atasever A, Bacakoglu F, Toz H, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients on various immunosuppressive regimens. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:797-802.
27. Rose G. The risk of tuberculosis transmission in solid organ transplantation:

Is it more than a theoretical concern? *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:304-8.

28. Graham JC, Kearns AM, Magee JG, et al. Tuberculosis transmitted through transplantation. *J Infect* 2001;43:251-4.

29. Malone A, et al. Mycobacterium tuberculosis in a renal transplant transmitted from the donor. *Ir J Med Sci* 2007;176:233-5.

30. Jereb JA, Burwen DR, Dooley SW, et al. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of Mycobacterium tuberculosis isolates. *J Infect Dis* 1993;168:1219-24.

31. Lattes R et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transpl Infect Dis* 1999;1:98-104.

32. Guidelines for the Prevention and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:37-41.

33. Singh N. The prevention and treatment of tuberculosis in transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 1999;4:281-4.

34. WHO. World Health Organisation Report 2008: Global tuberculosis control.

Surveillance, Planning, Financing. Geneva, WHO 2009.

35. G. Gunluog lu, S. Trablus, D. Yilmaz, O.K. Koksalan, H. Issever
“Comparison of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube test with the
tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection in
hemodialysis patients”, *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 98–105.
36. Singh JA et al Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and
Cochrane overview. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Feb 16;(2).
37. Blumberg HM. Treatment of latent tuberculosis infection: back to the
beginning. *Clin Infect Dis* 2004;39:1772-5.
38. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosisinfection.
American Thoracic Society. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
39. Richeldi L. An update on the diagnosis of tuberculosis infection. *Am J
Respir Crit Care Med* 2006;174:736-42.
40. Manuel O, Humar A, Preiksaitis J, et al. Comparison of quantiferon-TB gold
with tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis infection prior to
liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7:2797-801.
41. Avery RK. Recipient screening prior to solid-organ transplantation. *Clin
Infect Dis* 2002;35:1513-9.

42. Benito N, Sued O, Moreno A, et al. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection in liver transplant recipients in an endemic area. *Transplantation* 2002;74:1381-6.

43. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. Mycobacterium tuberculosis infection incidente in hospitalized renal trnasplant patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant* 2004; 4(9):1523-8.