



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“INCIDENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES DEL
HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI EN
PROTOCOLO DE TRASPLANTE RENAL”**

TESIS PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
INFECTOLOGÍA

Presenta:

Dra. Anelena González Reynoso

Tutor:

Dra. María Guadalupe Miranda Novales

CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Colaboradores:

Dra. Claudia del Carmen Martínez Zepeda. Departamento de Nefrología.

Dra. María del Pilar Ibarra Cázares. Departamento de Nefrología.

Dr. Ramiro Alejandro Luna Sánchez. Departamento de Nefrología.

Dr. Daniel Pacheco Rosas. Departamento de Infectología.

División de Epidemiología Hospitalaria.

AE Elizabeth Josefina Avendaño García.

ESSP Roberta Rodríguez Singh.

ESSP G. Judith Espinosa Vital.

INDICE

Resumen	4
Antecedentes	5
Justificación	10
Planteamiento del problema	11
Objetivos	11
Hipótesis	11
Material y métodos	11
Definición de variables	13
Descripción general del estudio	16
Análisis estadístico	16
Aspectos éticos	17
Resultados	18
Discusión	20
Referencias	22
Anexos	23

RESUMEN

ANTECEDENTES: El diagnóstico y tratamiento oportuno de pacientes con algún grado de inmunocompromiso es una de las principales metas de los programas para el control de la tuberculosis, por su incrementada morbilidad y mortalidad. En México la tuberculosis es endémica. En pacientes pediátricos con enfermedad renal terminal uno de los objetivos principales es realizar el trasplante del órgano. Dentro del protocolo previo al trasplante se incluye la detección de tuberculosis latente, sin embargo, esto no se realiza en todos los casos. **OBJETIVO:** Determinar la incidencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedad renal terminal en terapia dialítica sustitutiva, en protocolo de trasplante. **METODOLOGIA:** Tipo de estudio: Cohorte prospectiva. Universo de trabajo: Pacientes con enfermedad renal crónica terminal en terapia sustitutiva, diálisis peritoneal o hemodiálisis. Criterios de inclusión : pacientes con enfermedad renal terminal en protocolo de trasplante, en seguimiento en el servicio de Nefrología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Dr. Silvestre Frenk Freund, CMN SXXI. Previa firma de consentimiento informado se aplicó la prueba de tuberculina PPD [TUBERSOL® 5TU/0.1ml] y como control candidina (30mg/mL). Se realizó la lectura por dos observadores estandarizados. A los pacientes con un primer PPD negativo se les aplicó una dosis de booster (refuerzo). Los pacientes con resultado de PPD positivo fueron enviados a la consulta de Infectología para descartar tuberculosis activa y establecer plan de tratamiento. Análisis estadístico: estadística descriptiva. Aspectos éticos: estudio de riesgo mínimo, se solicitó consentimiento informado previo a la aplicación de PPD. El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación. **RESULTADOS:** Se incluyeron 38 pacientes entre 2 y 16 años con 11 meses que aceptaron la aplicación de reactivos cutáneos. De estos, cuatro tuvieron que ser eliminados ya que no acudieron a la cita para la lectura de las intradermorreacciones. Solo dos pacientes (5.8%) tuvieron una prueba de PPD positiva. En ambos se descartó enfermedad activa. Uno de ellos completó 8 meses de tratamiento profiláctico sin complicaciones, y se trasplantó. El otro inició recientemente terapia con isoniacida. **CONCLUSIÓN:** La incidencia fue similar a la reportada en la literatura. Todos los pacientes en protocolo de trasplante de nuestra unidad hospitalaria deben ser sometidos de forma reglamentaria a pruebas de cribado con el fin de mejorar su pronóstico

ANTECEDENTES

La tuberculosis (TB) puede ser calificada como la enfermedad que más daño le ha causado a la especie humana a lo largo de toda su historia, tanto en número de enfermos como de muertos; y sigue siendo además la infección más importante de esta época, reflejo de las diferencias económicas y sociales que existen a la fecha en la población mundial.

Puede deberse a cualquiera de los seis microorganismos que integran el complejo *Mycobacterium tuberculosis*: *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. pinnipedi* y *M. caprae*. La enfermedad causada por *M. tuberculosis* es la más importante desde el punto de vista sanitario ya que es responsable del 95% de los casos reportados en el hombre⁽¹⁾.

De acuerdo a los registros de la Organización Mundial de la Salud durante el año 2014 9.6 millones de personas enfermaron de tuberculosis y 1.5 millones murieron, correspondiendo 140 000 defunciones al grupo pediátrico. A nivel mundial la TB infantil representa el 5 al 30% de los casos⁽²⁾ siendo las formas pulmonar y ganglionar las más frecuentes, y la miliar y la meníngea, las más graves.

El riesgo de desarrollar la enfermedad varía en función de la edad: es más alta para la presentación pulmonar en mayores de diez años; en cambio las formas graves predominan en menores de 5 años.

Su notificación es de carácter obligatorio, ya que un caso infantil o adolescente es un evento centinela que indica la actividad de la cadena de transmisión, y existe un ambiente bacilífero no detectado.⁽³⁾

La tasa de incidencia es mayor en varones, con una relación de 4.0:3.4. En menores de un año, la desnutrición es la patología más importante asociada a tuberculosis. De aquellos pacientes con comorbilidad y que ingresan a tratamiento, el 84% se curan; 2.5% muere y 13.5% recaen⁽²⁾; el éxito del tratamiento se asocia al tipo de enfermedad concomitante. La oportunidad en el diagnóstico y tratamiento influyen directamente en el pronóstico.

El riesgo de infección ⁽³⁾ se relaciona directamente con la exposición prolongada a gotas infectantes de pacientes bacilíferos y la susceptibilidad individual a la infección, a consecuencia de bajo peso, desnutrición, VIH u otra causa de inmunosupresión.

El contagio se realiza por inhalación de *M. tuberculosis*, además de vía oral, transplacentaria y rara vez mucocutánea. Una vez en los alveolos, los bacilos de tuberculosis son fagocitados por macrófagos, replicándose cada 25 hrs. El progreso de la infección es a cargo de inmunidad adaptativa, mediada por respuesta celular dependiente de linfocitos T; dicho proceso inmunológico se puede demostrar mediante aplicación intradérmica del derivado proteínico purificado, 2 semanas después de ocurrida la infección.⁽⁴⁾

En los inmunocompetentes, los antígenos de micobacterias son presentados por células dendríticas y macrófagos a linfocitos T, con la consecuente producción de interleucina 2, factor de necrosis tumoral e interferón gamma. Como resultado en los sitios de multiplicación de las micobacterias, se acumulan células inflamatorias con la formación de granulomas en cuyo interior se elimina la mayoría de las bacterias. No obstante un pequeño número de bacilos permanece viable, en estado de latencia. La tuberculosis latente es la forma más frecuente ya que representa el 90% de todos los casos, y es el origen de la mayoría de los cuadros activos de tuberculosis pulmonar.⁽⁵⁾ Si bien se considera, la tuberculosis latente no evidencia signos radiológicos; la proyecciones se pueden evidenciar nódulos linfáticos densos, aumentados de tamaño con o sin calcificaciones, así como engrosamiento pleural; son particularmente útiles las radiografías laterales. Antes de iniciar el manejo de la TB latente, debe descartarse enfermedad activa e identificar el caso índice.

En caso de tratarse de paciente sin factores de riesgo; únicamente debe continuar vigilancia y control del niño sano. Aquellos con tuberculosis latente y factores de riesgo deben recibir profilaxis prefiriéndose tratamiento con isoniazida a 10mgkdía (máximo 300 mg/día) durante 6 a 9 meses; tal es el caso de niños o adolescentes en contacto con adultos infectados con VIH; portadores de inmunodeficiencia primaria o secundaria (desnutrición, insuficiencia renal crónica, trasplantes, diabetes, infección por VIH/SIDA, padecimientos hemato-oncológicos, uso prolongado de esteroide e induración mayor a 5mm).⁽⁶⁾

La eficacia de la quimiprofilaxis se expresa en la reducción del riesgo de enfermar en los sujetos infectados que la siguen regularmente. Se estima que en condiciones ideales tiene una eficacia superior al 90% en niños; no obstante en la práctica puede ser considerablemente menor, dependiendo de la cooperación de los infectados en seguir un tratamiento tan prolongado. Dentro de lo posible la quimiprofilaxis deberá administrarse bajo observación directa.

El diagnóstico de la tuberculosis latente se basa en la información del historial médico, hallazgos en estudios de imagen (radiografía de tórax) y exploración física, así como el resultado de prueba cutánea o cuantificación de interferón gamma⁽⁷⁾. De acuerdo a revisiones efectuadas por expertos en años previos, no existe evidencia suficiente que establezca la preferencia de una prueba sobre otra, por lo que en países en vías de desarrollo se empleará por facilidad de disposición la prueba cutánea. Ésta consiste en la administración intradérmica de 0.1ml (2UI) del derivado proteínico purificado, en la región antero externa del antebrazo, en la unión del tercio medio, con el superior. Posterior a 72 hrs se efectúa la lectura, y considerando exclusivamente la induración, se realiza medición en su diámetro mayor.^(8,9,10)

Su positividad no significa enfermedad, más bien traduce que el individuo ha sido infectado previamente con una micobacterias y se encuentra sensibilizado a sus antígenos. Este puede ser algún bacilo tuberculoso de tipo humano, micobacterias ambientales o el bacilo bovino atenuado de la vacuna BCG. Se considera que una respuesta intensamente positiva tiene grandes probabilidades de corresponder a depósito de bacilos tuberculosis vivos en el organismo.

Las indicaciones para una prueba cutánea se clasifican en dos rubros principales: como apoyo diagnóstico en un paciente con sospecha clínica de enfermedad por tuberculosis, y como indicador de infección en aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad.

A pesar de sus ventajas, cuenta con las siguientes limitaciones: Posee sensibilidad subóptima en individuos con disminución de la inmunidad celular, baja especificidad en los individuos vacunados, amerita técnica estandarizada de administración y lectura. Por otra

parte, se debe tomar en cuenta que tras la infección por *M.tuberculosis*, han de transcurrir de 2 a 12 semanas para que los linfocitos T sensibilizados hayan pasado al torrente circulatorio y pueden reconocer la tuberculina depositada en la dermis (periodo ventana). En situaciones de sensibilidad disminuida a la tuberculina o prueba negativa con antecedente de aplicación de BCG, se indica realización de repetidas pruebas de Mantoux, a fin de ejercer un estímulo (efecto Booster) sobre la sensibilidad tuberculínica. Para detectar el efecto Booster, se realiza una segunda prueba cutánea a 2 semanas de la negativa (prueba segundo paso).

Algunas de las causas asociadas a falsos negativos son: caducidad del purificado proteínico, mala técnica de aplicación, conservación inadecuada del producto biológico, periodo prealergénico, tuberculosis diseminada, tratamiento con inmunosupresores, desnutrición de tercer grado, pacientes menores de 2 meses, primer trimestre de embarazo y aplicación de vacunas hasta 3 meses anteriores a la prueba.

El diagnóstico y tratamiento oportunos de pacientes inmunocomprometidos es una de las principales metas de los programas para el control de la tuberculosis, ya que éstos son considerados fuentes de diseminación. Dado que el diagnóstico en ellos tiene múltiples limitantes mediante pruebas cutáneas, con el objetivo de reducir los falsos negativos, debe administrarse simultáneamente con el derivado proteínico purificado, un control positivo que permitirá distinguir los verdaderos negativos de los casos de anergia. Dicho control puede efectuarse con aplicación de candidina, pues se considera que al ser la *Candida albicans* un agente ubícuo, en condiciones normales todos los pacientes deben manifestar intradermorreacción positiva.⁽¹¹⁾

En nuestro hospital alrededor de 50 niños son portadores de insuficiencia renal crónica y se encuentran en terapia sustitutiva (incluidas hemodiálisis y diálisis peritoneal). Es claro que su estado constante de elevación de azoados condiciona alteraciones inmunológicas que los hacen más susceptibles a procesos infecciosos, en particular aquéllos dependientes de inmunidad celular ya que se observa deterioro de la respuesta proliferativa linfocitaria, déficit de interleucina 2, deficiencia periférica de linfocitos B e incremento de la apoptosis celular. Por lo mencionado previamente los pacientes nefrópatas tienen ocho veces mayor riesgo que la población general de desarrollar tuberculosis activa y elevada mortalidad.

(12,13)

Específicamente, los receptores de trasplantes constituyen un grupo de riesgo para enfermar de tuberculosis; habitualmente con presentaciones atípicas. En la mayoría de los casos la TB ocurre por reactivación de enfermedad latente. En términos generales la enfermedad se produce dentro del primer año postrasplante conduciendo a la pérdida del injerto e incluso en los casos más graves, la muerte por manifestación diseminada. Dentro de los factores de riesgo descritos en esta población se incluyen: administración de anticuerpos antilinfocitarios, diabetes mellitus, enfermedad hepática crónica, antecedente de coinfecciones (CMV, micosis profunda, *Pneumocystis jirovecii* y *Nocardia sp*) y exposición a TB.

El uso de inmunosupresores si bien ha incrementado la supervivencia de los pacientes trasplantados, también lo ha hecho con las complicaciones infecciosas. De acuerdo series en adultos, los pacientes en fase renal terminal tienen de 10 a 25 veces más riesgo de desarrollar formas activas de la tuberculosis que la población general, incrementándose a 37 veces más en trasplantados, con una mortalidad del 20 al 25%. Así mismo se ha observado una concordancia entre quantiferon y prueba cutánea del 75%, concluyendo que dichas pruebas pueden ser empleadas indistintamente en cribado de pacientes candidatos a trasplante renal, dependiendo la elección exclusivamente de la disponibilidad de recursos.⁽¹⁴⁾

Existen reportes de estudios retrospectivos realizados en países endémicos, como el efectuado en Río de Janeiro, Brasil que incluyó 535 pacientes con seguimiento durante 59 meses. Los resultados evidenciaron reducción del riesgo en 274 pacientes que completaron protocolo profiláctico, manifestando incidencia del 0.7% en dicho grupo.^(15,16) En México se reportó una prevalencia de TB postrasplante en un solo centro de 1.8% de 545 receptores de trasplante renal⁽¹⁸⁾. Considerando las observaciones previas, resulta esencial hacer énfasis en el apego al tratamiento profiláctico en aquellos pacientes portadores de infección latente en zonas endémicas, ante el riesgo vital y de pérdida de órgano que representa el desarrollo de infección activa.

JUSTIFICACIÓN

De acuerdo a la información emitida por la Sociedad Americana de Trasplante en el suplemento del 2013 la frecuencia de tuberculosis activa en los pacientes operados de trasplante de órgano sólido resulta de 20 a 74 veces mayor que en la población general, reportándose prevalencias muy variables en países endémicos que van del 2.5 hasta el 12%⁽¹⁹⁾. En México se realizó en el 2013 un estudio que incluyó población adulta de un solo centro hospitalario; sin embargo se desconoce la epidemiología del grupo pediátrico.

En la mayoría de los casos el desarrollo de tuberculosis activa se ha relacionado con reactivación de un foco antiguo, con antecedente de prueba cutánea de tuberculina positiva en el 20-25%. Entre los factores de riesgo para esta condición en dichos paciente se encuentran: hallazgo de cambios radiográficos en radiografías de tórax previo a trasplante, tratamiento agresivo de rechazo de injerto e historia de periodos largos de terapia sustitutiva con hemodiálisis.

Bajo la premisa “ALTO A LA TB”, en años recientes se han puesto en marcha medidas para optimizar la detección, diagnóstico y tratamiento de la tuberculosis, con la finalidad de reducir su incidencia y mortalidad. Ya que los portadores de infección latente contribuyen en gran medida a la diseminación de la enfermedad, es de primer orden de importancia realizar cribado en población de riesgo para inicio oportuno de drogoterapia y así evitar complicaciones⁽²⁰⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedad renal terminal en protocolo de trasplante renal?

OBJETIVOS

Determinar la incidencia de tuberculosis latente en pacientes con enfermedad renal terminal en protocolo de trasplante, sometidos a terapia dialítica sustitutiva.

HIPOTESIS

La incidencia de infección latente que se espera encontrar en la población pediátrica con enfermedad renal crónica en terapia de sustitución y protocolo de trasplante es de aproximadamente 2.51%.⁽¹⁴⁾

MATERIAL Y MÉTODOS

- ▣ **Lugar de estudio:** Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional SXXI del IMSS.
- ▣ **Diseño:** Cohorte prospectiva
- ▣ **Universo de trabajo:** Pacientes portadores de enfermedad renal crónica terminal en terapia sustitutiva por diálisis peritoneal o hemodiálisis en protocolo de trasplante renal, del Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI.

- ▣ *Criterios de inclusión:*
 - Pacientes entre 2 y 16 años con 11 meses con diagnóstico de enfermedad renal crónica terminal de cualquier etiología, en protocolo de trasplante renal de donador vivo relacionado o cadavérico.

- Terapia de sustitución renal: diálisis peritoneal o hemodiálisis sin rango de duración específico.
- Ser sometidos a intradermorreacción (PPD y Candidina) y lectura de la misma.

▣ *Criterios de exclusión:*

- Pacientes con previo diagnóstico de tuberculosis o bien en tratamiento de la misma.
- Pacientes que no acepten participar en el estudio.

▣ *Criterios de eliminación:*

- Pacientes que no acudan a la lectura de la prueba de intradermorreacción.
- Pacientes que sean retirados del protocolo de trasplante renal.

▣ **Muestreo:** No probabilístico, por conveniencia.

▣ **Tamaño de muestra:** En el servicio de Nefrología se cuenta con 50 pacientes en seguimiento por enfermedad renal crónica terminal, de los cuales, se espera detectar tuberculosis latente en al menos 2 pacientes.

Definición de variables.

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Unidades de medición o categoría	Tipo de variable / Escala
Sexo	Conjunto caracteres, anatómicos fisiológicos que distinguen al hombre de la mujer entre los individuos de una misma especie.	Género referido en el expediente	Masculino Femenino	Universal Cualitativa nominal
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde su nacimiento a la fecha actual.	Número de años y meses anotados en el expediente	Años y Meses	Universal Cuantitativa Continua
Caso de tuberculosis confirmado	Toda persona con cuadro clínico compatible de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar, que cumpla los siguientes criterios: 1. Aislamiento de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> por cultivo. 2. Resultado positivo en la baciloscopia. 3. Lesiones histopatológicas (biopsia, autopsia) compatibles con tuberculosis. 4. Detección de genes de micobacterias por métodos de biología molecular (reacción en cadena de la polimerasa [PCR] o amplificación de RNA). 5. Cuantificación de adenosin desaminasa (ADA): los niveles de ADA para TB peritoneal y pleural, están por arriba de 40 U/ml; para infección del sistema nervioso central de 7 U/ml. 6. Antecedente epidemiológico de convivencia con un caso bacilífero (bk [+]). 7. Reactor al PPD, con o sin antecedente de vacunación con BCG. 8. Respuesta favorable al tratamiento antituberculosis, y alguno de los siguientes estudios de gabinete: a. Tuberculosis pulmonar: las radiografías de tórax posteroanterior y lateral pueden mostrar imagen de síndrome del lóbulo medio, derrame pleural, ensanchamiento mediastinal o patrón miliar. b. Tuberculosis ganglionar: ultrasonido con imágenes de material calcificado	Paciente en quien se establece el diagnóstico de tuberculosis pulmonar o extrapulmonar y se confirma por bacteriología, estudio histopatológico, o pruebas de biología molecular.	Sí y No	Cualitativa nominal dicotómica

	<p>y líquido.</p> <p>c. Tuberculosis del sistema nervioso central: la tomografía computarizada (tac) de cráneo puede mostrar datos de aracnoiditis e hidrocefalia; la radiografía de cráneo, datos de hipertensión endocraneana.</p> <p>d. Tuberculosis ósea o enfermedad de Pott: las radiografías de columna vertebral anteroposterior y lateral muestran destrucción de las vértebras dorsolumbares y rotoxifoesciosis. Las Rx de huesos largos muestran fracturas patológicas.</p>			
Tuberculosis latente	<p>Forma no transmisible y sin manifestaciones clínicas ni radiológicas, siendo diagnosticado exclusivamente por pruebas cutáneas de cribado. Representa el estado de portador de infección.</p>	<p>Paciente reactor al PPD (Induración cutánea $\geq 5\text{mm}$), libre manifestaciones clínicas o radiológicas.</p>	Sí y No	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
Contacto	<p>Cualquier persona o animal que por su relación con una enfermedad o enfermo, pueda resultar contagiado.</p>	<p>Persona que intra o extra domiciliariamente está en relación directa con un enfermo de Tuberculosis, sea o no bacilífero.</p>	Sí y no	<p>Cualitativa Nominal Dicotómica</p>
Enfermedad renal crónica terminal	<p>Disminución de la función renal progresiva y persistente de al menos 3 meses de duración, expresado por un filtrado glomerular (FG) o aclaramiento de creatinina estimado $< 15\text{ml/min/1.73m}^2$ (ANEXO II)</p>	<p>Paciente portador de nefropatía en terapia de sustitución renal.</p>	Sí y No	<p>Cualitativa Independiente Nominal Dicotómica</p>
Etiología	<p>Diagnóstico que contribuyó al desarrollo de insuficiencia renal crónica.</p>	<p>Causa desencadenante de la enfermedad renal terminal.</p>	<p>1 Glomerulopatías</p> <p>2 Uropatías obstructivas</p> <p>3 Hipoplasia renal</p> <p>4 Nefropatías Hereditarias</p> <p>5 Nefropatías vasculares</p> <p>6 Indeterminadas</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>
Terapia de sustitución renal (dialítica)	<p>Tratamiento de soporte en la IRC que tiene la finalidad de suplir las funciones renales, permitiendo en lo posible la excreción de los productos metabólicos de desecho y sustancias químicas ajenas al organismo, regulación del equilibrio hídrico y electrolítico, del equilibrio ácido base y regulación de la tensión arterial.</p>	<p>Terapia dialítica empleada.</p>	<p>1 Hemodialisis</p> <p>2 Dialisis peritoneal</p>	<p>Cualitativa Nominal</p>

Fármacos inmunosupresores	Medicamentos capaces de suprimir la respuesta inmunológica a un estímulo antigénico producido por un antígeno externo o interno. Se emplean en la prevención del rechazo a trasplantes, así como en enfermedades autoinmunes.	Pacientes con antecedente de administración de: ciclofosfamida, prednisona (40mg/día o superior), micofenolato, infliximab; secundario a existencia de comorbilidad.	Sí y No	Cualitativa Independiente Nominal Dicotómica
Reactor al PPD	Persona que a las 72 horas de aplicar la prueba presenta induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación. En menores de cinco años con o sin BCG, y en particular los recién nacidos así como enfermos con desnutrición y con inmunodeficiencia, se considera reactor con induración ≥ 5 mm*.	Persona con intradermorreacción a las 72 hrs de aplicación, con medición de ≥ 5 mm. (ANEXO I)	Milímetros	Cuantitativa Continua
Reactor a la Candidina	Persona que a las 72 horas de aplicada la Candidina (antígeno ubícuo derivado de Candida albicans) presenta induración intradérmica de 10 mm o más, en el sitio de la aplicación. En menores enfermos con desnutrición y con inmunodeficiencia, se considera reactor con induración ≥ 5 mm	Persona con intradermorreacción a las 48-72 hrs de aplicación de ≥ 5 mm.	Milímetros	Cuantitativa Continua
Anergia	Condición inmunológica por la cual un individuo es incapaz de responder a un antígeno.	Persona sin evidencia de intradermorreacción tanto para PPD como Candidina.	Sí y No	Cualitativa Nominal Dicotómica

* En particular para la población de este estudio (nefrópatas, se considera positiva la intradermorreacción a partir de 5 mm de diámetro, ya que por la alteración existente en la inmunología celular no es posible montar respuestas efectivas evidenciadas con induraciones de mayores diámetros. La interpretación de la reacción a PPD, a pesar del antecedente de BCG, se realizará con base en los lineamientos establecidos por la NOM-006-SSA2-1993.

DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO

Se obtuvo el listado de los nombres y número de afiliación de todos los pacientes entre 2 y 16 años 11 meses con diagnóstico de enfermedad renal crónica en terapia sustitutiva con hemodiálisis o diálisis peritoneal, en protocolo de trasplante renal, a quienes se solicitó autorización para realizar cribado de tuberculosis mediante pruebas cutáneas (PPD [TUBERSOL® 5TU/0.1ml] y control con candidina 30mg/mL). Así mismo se llenó hoja de captura previamente diseñada con datos obtenidos del expediente clínico y mediante interrogatorio. Posteriormente se procedió a la aplicación de reactivos cutáneos efectuando lectura a las 72 horas. En caso de anergia para ambos se sometió a segunda aplicación de PPD a las 2 semanas. Por el contrario ante positividad de la prueba cutánea inicial de PPD en rango significativo, se derivó al paciente al servicio de infectología para evaluación complementaria(exploración física, interrogatorio dirigido de síntomas y signos, revisión de estudios complementarios), inicio de tratamiento/profilaxis antifimica y seguimiento.

ANALISIS ESTADISTICO

Estadística descriptiva con cálculo de frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas y media o mediana, para las cuantitativas, según su distribución.

RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES

▣ *Recursos humanos:*

Los estudios radiológicos se realizan por personal técnico capacitado. Por su parte la aplicación de antígenos e interpretación de reacción se efectuó por las enfermeras de la División de Epidemiología Hospitalaria de la unidad médica, en conjunto con investigadores. Estos últimos también llevarán a cabo el llenado de hojas de recolección y seguimiento clínico de pacientes.

▣ *Recursos financieros:*

La compra de los reactivos para las pruebas cutáneas corrió a cargo de los investigadores.

ASPECTOS ÉTICOS

Por tratarse de un estudio en el cual se efectuaron pruebas de intradermorreacción, y un estudio de imagen (radiografía simple de tórax), se clasificó como un estudio de riesgo mínimo, de acuerdo a lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, ya que los resultados pueden tener implicaciones terapéuticas, se solicitó carta de consentimiento para firma de los padres y tutores y el asentimiento por parte del menor (mayores de 8 años).

RESULTADOS

Entre septiembre del 2015 a julio del 2016, se incluyeron en el estudio 38 pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal, que fueron sometidos a pruebas de cribado para el diagnóstico de infección por *M. tuberculosis*. De ellos cuatro tuvieron que ser eliminados en esta revisión por no acudir a la cita de lectura de intradermoreacción.

Del total, 17 (51.1%) correspondieron al género femenino mientras que 16 (48.5%), al masculino; con una edad mediana de edad de 112 meses (9 años 3 meses).^(Cuadro 1)

Género	Masculino 16 (48.5%)	Femenino 17(51.5%)
Edad	Mínima: 2 años 6 meses Máxima: 16 años 8 meses	
Terapia sustitutiva	Hemodiálisis 15 (45.5%)	Diálisis peritoneal 18 (54.5%)

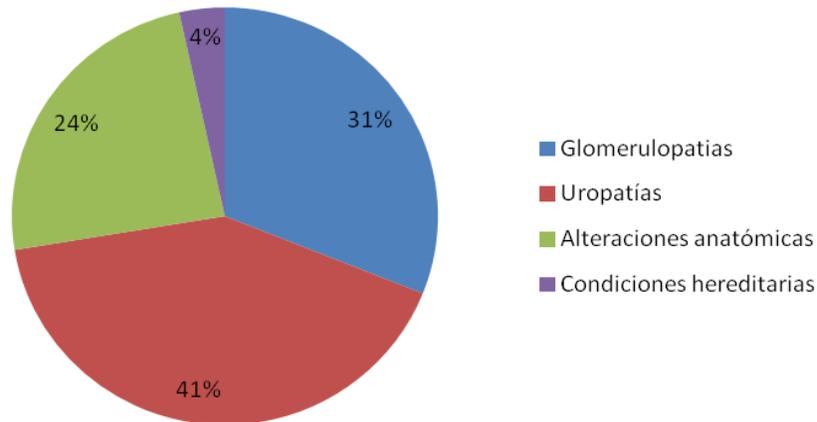
En cuanto a la procedencia el 54.5% de la población participante fue originaria de la Ciudad de México.

Todos los pacientes incluidos se encontraban al momento del estudio en terapia de sustitución renal predominando diálisis peritoneal en el 54.5%; con periodo máximo de 7 años y 5, para hemodiálisis. El tiempo mínimo de sustitución para ambos grupos fue de un mes. Dos de ellos con antecedente de trasplante renal previo, hace más de 5 años. Ningún paciente había recibido terapia inmunosupresora en los últimos dos años.

En relación al origen de la disfunción renal en orden decreciente predominaron: uropatías del tipo reflujo vesicoureteral y vejiga neurogénica en 12 (36.4%), glomerulopatías en 9 (27.3%), alteraciones anatómicas como hipoplasia o displasia renal en 7 (21.2%);

alteraciones vasculares y causa indeterminada ambas con 6.1%, y finalmente enfermedad de Alport en un solo caso correspondiente al 3%.^(Gráfica 1)

Gráfica 1. ETIOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA RENAL



Tras la aplicación de los reactivos 4 (11.7%), todas ellas mujeres, presentaron reacción inflamatoria importante en el sitio de la Candidina, resolviendo en su totalidad aproximadamente en 4-7 días con uso de medidas locales. Siete (20.5%) participantes requirieron una segunda prueba con PPD (Booster). Únicamente 2 pacientes (5.8%), con relación de género 1:1, resultaron reactivos a PPD. En ambos casos fue descartada enfermedad activa. Uno de ellos completó 8 meses de tratamiento profiláctico sin complicaciones, siendo trasplantada 5 meses posteriores al inicio de la misma. Por su parte el otro ha iniciado de forma reciente terapia con isoniazida.^(Tabla 2)

Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS POSITIVOS

Genero	Femenino	Masculino
Edad	5 años 3 meses	7 años 3 meses
Procedencia	Provincia	Provincia
Antecedente de contacto	No	No
Tipo de sustitución	Hemodiálisis	Dialisis peritoneal
Tiempo de sustitución	2 años	7 años
Booster	Si	No
PPD medición	10 mm	7 mm

DISCUSIÓN

La tuberculosis latente es el origen principal de los casos de enfermedad activa, por lo que considerando que en los pacientes trasplantados existe un riesgo elevado para su desarrollo (de 25 a 74 veces mayor que en la población general)⁽¹⁹⁾ de acuerdo a los lineamientos internacionales es preciso realizar pruebas de cribado de infección por *M. tuberculosis*, principalmente en países endémicos.⁽²⁰⁾

El subgrupo correspondiente a los pacientes de portadores de insuficiencia renal es reconocido por su particular susceptibilidad incrementada condicionada por alteraciones de la inmunidad celular derivadas del estado urémico, hiperparatiroidismo secundario y uso de membrana dialítica aunadas a los efectos de la terapia inmunosupresora.⁽²¹⁾ Ha sido demostrado en estudios internacionales su tendencia a presentar formas clínicas graves y atípicas de tuberculosis, así como las dificultades en su tratamiento dado el gran número de interacciones farmacológicas existentes.

En este estudio se evidenció una incidencia de 5.8% de tuberculosis latente en los pacientes en protocolo de trasplante renal en terapia sustitutiva. Si bien es mayor al sustentado en la hipótesis, se encuentra dentro de las cifras mencionadas en la literatura de países de alta endemidad. Su diagnóstico pretrasplante, permite la administración de tratamiento oportuno con la consecuente disminución de complicaciones.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, entre ellas el número de pacientes que aceptaron participar y la pérdida de los mismos por absentismo en las citas de aplicación y lectura de intradermorreacción. Así mismo se ha reconocido un alto porcentaje de anergia cutánea en esta población; sin embargo el uso de un control positivo contribuye a incrementar la confiabilidad de los resultados. El reporte de una prueba positiva sugiere la posibilidad de enfermedad activa y debe considerarse. En un estudio efectuado en Taiwan (zona endémica) que 13.2% (No. Total 28) de los pacientes con induraciones mayores a 5 mm, sin administración de profilaxis desarrollaron tuberculosis activa en el siguiente año.⁽²²⁾

En conclusión en apego a las recomendaciones de la Sociedad Americana de Trasplante, todos los pacientes en protocolo de trasplante de nuestra unidad hospitalaria deberán ser sometidos de forma reglamentaria y periódica a pruebas de cribado, prefiriéndose el uso combinado de reactivos cutáneos, con el fin de mejorar su pronóstico

REFERENCIAS

1. Caminero J y Farga V. Tuberculosis. Editorial Mediterráneo, 3ra Edición. 2011.
2. Sinopsis: Informe mundial sobre la tuberculosis 2012. Organización Mundial de la Salud.
3. Guía práctica para la atención de la tuberculosis en niños, niñas y adolescentes. Programa Nacional de Tuberculosis de la Secretaria de Salud 2012.
4. Mandell GL., Bennet JE. Y Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of Infectious Diseases. 7th Edition. Churchill Livingstone ELSEVIER 2010.
5. Feja K y Saiman L. Tuberculosis in Children. Clin Chest Med 26(2005) 295-312.
6. Rapid Advise: Treatment of tuberculosis in children. ©World Health Organization 2010.
7. Ojeda-Cervantes M., Galindo-Fraga A. y Morales-Buenrostro L.E. Diagnóstico de tuberculosis en receptores de trasplante renal del PPD a los ensayos de nueva generación. Revista Mexicana de trasplantes. 2013 (2)1: 25-30.
8. Manual para la aplicación y lectura de la prueba tuberculínica (PPD). Programa Nacional de Salud. ISBN 970-721-333-7
9. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adult and children. AM J Respir Crit Care Med Vol 161. Pp 1376-95, 2000.
10. Lighter J, Rigaus M, Eduardo R, Peng Ch y Pollack H. Latent tuberculosis diagnosis in children by using the Quantiferon-TB Gold in tube test. Pediatrics 2009; 123:30-7.
11. Baquero L. Intradermoreacciones y su aplicación. Revista Médica de Costa Rica y Centro America (587); Pp 85-8, 2009.
12. Young Kim E et al. Performance of tuberculin skin test an interferon release assay for detection of tuberculosis infection in immunocompromised patients in a BCG-vaccinated population. BMC Infectious Diseases 2009, 9:207.
13. Arias M. y Palomar R. Advances in the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients receiving renal replacement therapy. Nefrologia 2011;31(2):137-41.
14. Ahmandinejad Z., Azmoudeh F., Safy A. y Nikbakht G. Diagnosis of latent tuberculosis infection in candidates for kidney trasplantation (Comparison of two test). Acta médica Iránica, 2012; 50(5):305-10.
15. Reis-Santos B., Gomes T., Horta B. y Noia E. Tuberculosis prevalence in renal trasplant recipients: systematic review and meta analysis. J Bras Nefrol 2013; 35(3): 206-13.
16. De Lemos AS., Vieira MA., Halpern M. y cols. Results of Implementation of Preventive Recommendations for Tuberculosis After RenalTrasplantation in an Endemic Area. Am J Transplant. 2013 Oct 1. doi: 10.1111/ajt.12470. [Epub ahead of print]
17. Currie AC., Knight SR y Morris PJ. Tuberculosis in renal trasplant recipients: the evidence for prophylaxis. Transplantation. 2010 Oct 15;90(7):695-704.
18. Aguilar A., Miranda G. y Robles N. Sobrevida y frecuencia de complicaciones infecciosas en una muestra de niños con insuficiencia renal Crónica en terapia renal sustitutiva. HP CMNSXXI, Servicio de Nefrología. Agosto 2009.
19. Subramanian A. K., Morris M. I and the AST In factious diseases Community of Practice. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation. American Journal of transplantation 2013; 13: 68-76.
20. Organización Mundial de la Salud. Directrices sobre la atención de la infección tuberculosa latente. 2015.
21. Eleftheriaddis T., Antoniadi G., Liakopoulos V., KArtsiosis C y Stefanidis I. Disturbances of acquired immunity in hemodialysis patients. Semin Dial. 2007-Oct;20(5):440-51
22. Fang HC., Chou KJ., Chen CHL., Lee PT., Chiou YH., Hung SY. Y Chung HM. Tuberculin skin test and anergy in patients of a tuberculous endemic area. NEphron 202; 91:682-87.

A N E X O S

Interpretación de la lectura del PPD (I)

Clasificación de la reacción a la prueba cutánea de la tuberculina

La **induración de 5 milímetros o más** se considera una reacción positiva en:

- » personas infectadas por el VIH
- » una persona que tuvo contacto reciente con otra persona enferma de tuberculosis
- » personas con cambios fibróticos que se observen en la radiografía de tórax indicativos de una tuberculosis previa
- » pacientes que hayan recibido trasplantes de órganos
- » personas inmunodeprimidas por otras razones (p. ej., que estén tomando el equivalente a >15 mg/día de prednisona durante 1 mes o más, o antagonistas de-TNF- α)

La **induración de 10 milímetros o más** se considera una reacción positiva en:

- » inmigrantes recién llegados a los Estados Unidos (< de 5 años) provenientes de países con alta prevalencia
- » usuarios de drogas inyectables
- » residentes y empleados de establecimientos o instituciones que congregan a grupos de alto riesgo
- » personal de laboratorios de análisis micobacteriológico
- » personas con afecciones o trastornos que las predispongan a un riesgo elevado
- » niños < 4 años de edad
- » bebés, niños y adolescentes expuestos a adultos que pertenezcan a grupos de riesgo elevado

La **induración de 15 milímetros o más** se considera una reacción positiva en todas las personas, incluso en las que no tengan factores de riesgo conocido de tuberculosis. Sin embargo, los programas selectivos de pruebas cutáneas de la tuberculina solo deben realizarse en grupos de alto riesgo.

Clasificación de estadios de enfermedad renal crónica (II)

Tabla 4. Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica (ERC) según las guías K/DOQI 2002 de la National Kidney Foundation.

Estadio	Descripción	FG (ml/min/1,73 m ²)
---	Riesgo aumentado de ERC	≥ 60 con factores de riesgo*
1	Daño renal † con FG normal	≥ 90
2	Daño renal † con FG ligeramente disminuido	60-89
3	FG moderadamente disminuido	30-59
4	FG gravemente disminuido	15-29
5	Fallo renal	< 15 ó diálisis

FG, filtrado glomerular.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (III)



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

CIUDAD DE MÉXICO 2015-2016

NÚMERO DE REGISTRO COMITÉ DE INVESTIGACIÓN: _____

Por medio de la presente se le invita a permitir la participación de su hijo(a) en el protocolo de investigación titulado "Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes portadores de enfermedad renal crónica sometidos a terapia sustitutiva en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI", que tiene por objetivo el diagnóstico oportuno de infección NO activa de tuberculosis.

La tuberculosis es una enfermedad común en México. Si se detecta oportunamente la infección, es posible dar tratamiento antes de que se presenten síntomas de enfermedad. Todos los pacientes con enfermedades crónicas, como su hijo (a) tienen mayor riesgo de desarrollar síntomas de la enfermedad.

Si usted acepta participar en el estudio, se harán los siguientes procedimientos:

Toma de radiografía de tórax.

- Realización de pruebas cutáneas: Aplicación intradérmica de derivado proteínico purificado (PPD) y Candidina en el antebrazo derecho. Consiste en inyectar en la piel (con una aguja muy pequeña) una sustancia que permitirá conocer la respuesta de su hijo (a) mediante la aparición de una roncha. Esta aplicación es parecida a la administración de las vacunas.

Riesgos y molestias: la aplicación en la piel de la prueba de PPD para detectar infección por tuberculosis, o la prueba de candidina producirán leve dolor, posteriormente en los siguientes tres días puede presentarse una roncha, comezón o irritación en el sitio de aplicación, el cual desaparecerá totalmente en 5 a 7 días y no dejará cicatrices.

La radiografía de tórax es un procedimiento que no causa molestia alguna y que se realiza habitualmente como parte de los estudios que se realizan a su hijo (a) por su enfermedad.

Beneficios: En caso de detectarse infección por tuberculosis, se ofrecerá tratamiento y seguimiento por el servicio de Infectología Pediátrica de este hospital. Esto puede evitar el desarrollo de enfermedad activa, y evitará complicaciones que pueden retrasarla realización del trasplante.

CONSENTIMIENTO DEL PADRE O TUTOR: He leído y entendido este escrito, comprendo que no debo firmar si todos los párrafos y mis dudas NO han sido explicadas o contestadas. Los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento, en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

Nombre y firma de los padres o tutores: _____

Nombre y firma de los testigos: _____

Investigador que solicita el consentimiento: He explicado el contenido de este documento al familiar responsable y he respondido todas las preguntas.

En caso de dudas o aclaraciones puede comunicarse con el investigador responsable: Dra Ma. Guadalupe Miranda Novales, Departamento de Infectología: tel 56276900 ext 22507

Nombre y firma del médico: _____

Fecha: _____

CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN (IV)



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E HOSPITAL DE PEDIATRÍA

CIUDAD DE MÉXICO 2015-2016

Nombre: _____ Edad: _____

Se me ha invitado a participar en un estudio llamado “Prevalencia de tuberculosis latente en pacientes portadores de enfermedad renal crónica sometidos a terapia sustitutiva en el Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional SXXI”,

Me han explicado que, por mi enfermedad de los riñones tengo riesgo de padecer infecciones como tuberculosis. Para ver si tengo la infección, me tomarán una radiografía de tórax y me aplicarán en la piel dos sustancias, parecido a cuando me vacunan. Es posible que me aparezcan una roncha donde pongan la sustancia, puede tener un poco de dolor y comezón, lo cual desaparecerá en un tiempo de 5 a 7 días.

Con los resultados de estas pruebas se decidirá se debo tener un tratamiento especial para la infección.

Entiendo que mis padres han aceptado mi participación en el estudio, pero estoy en la libertad de decidir si participo a no.

Los doctores del servicio de Infectología y del servicio de Nefrología me han explicado en que consiste mi participación y han respondido mis preguntas.

Hoja de recolección de datos(V)

PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN PACIENTES PORTADORES DE ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA SOMETIDOS A TERAPIA SUSTITUTIVA EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SXXI ENERO-DICIEMBRE 2014.

Nombre: _____ Edad: ___ años ___ meses Sexo: Fem ___
 Masc _____

1. ANTECEDENTES:

Procedencia _____ Contacto de caso de tuberculosis: Sí ___ No ___

Aplicación de vacuna BCG: Sí ___ Fecha: _____ No ___

Antecedente de aplicación de PPD: Sí ___ Fecha: _____ No ___

Antecedente de tuberculosis Sí ___ No ___.

Si la respuesta es sí:

Forma clínica: _____.

Tratamiento y tiempo de duración del mismo:

*Insuficiencia renal crónica.

Etiología: _____

Edad al diagnóstico: _____ años.

Tratamiento actual:

- Administración de inmunomoduladores:
 Esteroides. Si ___ No ___ Tiempo de administración. _____
- Anticuerpos monoclonales. Si ___ No ___ Tiempo de administración. _____
- Otros: _____

Terapia sustitutiva: Hemodiálisis ___ Diálisis peritoneal ____. Tiempo de sustitución: _____

2. DIAGNOSTICO

Aplicación de PPD: Sí ___ No: ___ Resultado: _____ Booster: Si ___ No ___ Resultado: _____

Aplicación de Candidina: Sí ___ No ___ Resultado: _____

HALLAZGOS

RADIOLÓGICOS _____

_____:
