



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UMAE "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

TESIS

**INFECCIÓN LATENTE POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES
PRETRASPLANTE RENAL**

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN:

MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DRA LUCIA CARRAZCO IBARRA

ASESORES

DR JOSE JUAN TERRAZAS ESTRADA

DRA. GABRIELA MEDINA GARCÍA

DR. JOSE CRUZ SANTIAGO

CIUDAD DE MÉXICO. 2017



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.

II. HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Jesús Arenas Osuna

Jefe de la División de Educación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico
Nacional "La Raza" del IMSS

Dra. Olga Lidia Vera Lastra

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna/ Jefe de Servicio de Medicina
Interna

UMAE Hospital de Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico
Nacional "La Raza" del IMSS

Dra. Lucia Carrazco Ibarra

Médico Residente de cuarto año de la Especialidad de Medicina Interna, Sede
Universitaria UMAE Hospital de Especialidades "Dr Antonio Fraga Mouret" del
Centro Médico Nacional "La Raza" del IMSS

Universidad Nacional Autónoma de México

Num. De Registro: R-2016-3501-77

III. ÍNDICE

I.	CARÁTULA	1
II.	HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS	2
III.	ÍNDICE	3
IV.	RESUMEN	4
V.	ABSTRACT	5
VI.	ANTECEDENTES	6
VII.	MATERIAL Y METODO	12
VIII.	RESULTADOS	15
IX.	DISCUSIÓN	22
X.	CONCLUSIONES	25
XI.	BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS	26

IV. RESUMEN

“ INFECCIÓN LATENTE POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES PRETRASPLANTE RENAL ”

Antecedentes: La enfermedad renal crónica va en aumento con incremento en el número de pacientes que requieren trasplante renal. En los pacientes que van a recibir un trasplante de órgano sólido debe realizarse detección de tuberculosis latente.

Objetivos: •Determinar mediante PPD el número de casos acumulados de tuberculosis latente entre los pacientes pretrasplante renal en los últimos 5 años
• Definir el porcentaje de adherencia en los pacientes con tuberculosis latente en los últimos 5 años.

Material y método: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo recopilando información de expediente clínico y electrónico de pacientes en protocolo de trasplante renal. En los pacientes con PPD positivo se descartó la presencia de tuberculosis activa. A los pacientes con tuberculosis latente se les inició tratamiento con isoniazida o rifampicina durante 9 meses y se verificó su adherencia. Análisis estadístico: estadística descriptiva.

Resultados: El porcentaje de infección latente fue de 30.2% (33/109). Un paciente con PPD positivo tenía TB activa. Se asoció Tuberculosis latente y desnutrición en el 60%. La adherencia al tratamiento de la infección latente fue de 93%. Se detectaron 4 casos de tuberculosis activa corroborados por estudio microbiológico, uno con PPD positivo y 3 con PPD negativo.

Conclusiones: La prevalencia de tuberculosis latente en pacientes pretrasplante fue menor a la reportada en población general. Más de la mitad de los pacientes pretrasplante con PPD positivo presentaron desnutrición. La adherencia al tratamiento de tuberculosis latente fue mayor de lo reportado.

Palabras clave: pretrasplante renal, tuberculosis latente, prueba de tuberculina.

V. ABSTRACT

“LATENT MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS INFECTION AND ADHERENCE TO TREATMENT IN A KIDNEY TRANSPLANT CANDIDATE COHORT”

Background: The prevalence of chronic kidney disease is growing and the number of patients that need kidney transplant is becoming larger. People who are candidates for solid organ transplant must be screened for detection of latent tuberculosis infection with tuberculin skin test (TST).

Aim of the study:

- To determine the number of cumulative cases of latent tuberculosis in kidney transplant candidates in the last five years.
- To define the treatment adherence percentage in kidney transplant candidates infected by latent tuberculosis in the last five years.

Material and method: we performed a retrospective cohort study searching files from renal transplant candidates. In patients with positive tuberculin skin test we ruled out the active form of tuberculosis. Patients with latent tuberculosis were given isoniazid or rifampicin during 9 months and adherence was investigated. Statistical analysis: descriptive statistics.

Results: The percentage of patients with latent tuberculosis infection was 30.2% (33/109). One patient with positive TST was diagnosed with active tuberculosis, Sixty percent of patients with active tuberculosis had malnutrition. The adherence to latent tuberculosis infection treatment was 93%. Four patients were found with active tuberculosis verified with microbiologic study, one with positive TST and three with negative TST

Conclusion: the prevalence of positive TST in kidney transplant candidates was inferior to the one reported in general population. More than half of the kidney transplant candidates with a positive TST were found with malnutrition. Adherence to latent tuberculosis infection treatment was higher than the one reported.

Keywords: kidney transplant candidates, latent tuberculosis, tuberculin skin test.

VI. ANTECEDENTES

La tuberculosis activa es una infección que se debe principalmente a la reactivación de una infección latente. Puede afectar cualquier órgano. El complejo *Mycobacterium tuberculosis* abarca las siguientes especies: *Mycobacterium tuberculosis*, *bovis*, *africanum*, *microtti*, *caprae*, *pinnipedii* y *canetti*. Al hablar de tuberculosis latente nos referimos a la presencia de respuesta inmune hacia *M. tuberculosis* sin evidencia clínica de tuberculosis activa. (1)

Después de la inhalación del *M. tuberculosis* si el sistema de inmunidad innata del paciente está intacto puede destruir la micobacteria, de lo contrario puede progresar a infección. El bacilo es llevado hacia el espacio alveolar en pequeñas gotas que transportan hasta tres bacilos. Una vez en el alveolo el bacilo prolifera dentro del macrófago. Se genera una respuesta inflamatoria que involucra TNF alfa e interleucinas tales como IL 6, IL, IL 12. Moléculas como PAMP, lipopolisacárido, ácidos nucleicos virales y bacterianos actúan como ligandos de receptores de reconocimiento de patrones (PRRs). La unión con los receptores tipo toll promueve maduración de células dendríticas, activación del sistema innato, producción de citocinas por parte de las células T. Una propiedad que tiene *M. tuberculosis* es su capacidad de persistir latente, las propiedades del bacilo para permanecer en este estado son consideradas factores de virulencia. Se han relacionado defectos en la producción del IFN gamma con aumento de la susceptibilidad de adquirir infecciones por patógenos intracelulares como *M. tuberculosis*. (2)

Un paciente inmunocomprometido es aquel que no cuenta con la habilidad para responder normalmente a una infección debido a una alteración en el sistema inmune. Esta incapacidad para actuar contra una infección puede ser causada por una gran variedad de condiciones incluyendo enfermedades, desnutrición y fármacos. Las condiciones que causan inmunocompromiso se dividen en congénitas y adquiridas. Las condiciones adquiridas (como la inmunosupresión por fármacos) pueden interferir de forma directa con el funcionamiento del sistema

inmune o alterar la función de barrera. Los pacientes con uremia presentan alteración en la función de la célula T, además de estar más expuestos a la tuberculosis en las unidades de diálisis. El estado de inmunosupresión en pacientes con trasplante renal depende de múltiples factores como la respuesta individual al fármaco inmunosupresor, las condiciones clínicas, la genética, género, edad y trasplante. (3)

La tuberculosis es una enfermedad prevalente a nivel mundial, hasta un tercio de la población mundial tiene infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*. En México la incidencia de TB en el 2010 fue de 16.8 por 100 000 habitantes. (4)

Actualmente la enfermedad renal crónica va en aumento y por lo tanto se ha incrementado el número de pacientes que requieren trasplante renal, siendo esta una condición que favorece la aparición de tuberculosis en pacientes postrasplantados por reactivación de una enfermedad latente. El riesgo relativo para desarrollo de tuberculosis activa es de 6 a 25 veces mayor en pacientes con enfermedad renal crónica en comparación con la población general y hasta 37 veces mayor en receptores de trasplante renal (5). La frecuencia de tuberculosis después del trasplante renal varía de acuerdo a la zona geográfica desde 0.5 a 0.9% en Estados Unidos hasta 11.8% en India. En un estudio realizado en México en el CMN Siglo XXI durante el 2002 se reportó una prevalencia de tuberculosis postrasplante renal y hepático de 1.8%, sin embargo no hay datos acerca de la prevalencia de infección latente por *M. tuberculosis* en pacientes candidatos a trasplante renal en México. (6)

En un estudio del 2011 realizado en la Universidad de Michigan se detectó una prevalencia de tuberculosis latente previa al trasplante hepático del 6% mediante PPD y de 9.2% con cuantiferón (lo cual no fue estadísticamente significativo). (7)

En pacientes que se encuentran en protocolo para trasplante se describe una prevalencia de infección latente por *M. tuberculosis* de 21.9% por cuantiferón, 29.5% mediante T spot y de 4.4 a 21% a través de PPD (8). En Brasil un estudio realizado en pacientes con enfermedad renal crónica terminal desde el 2011 al

2013 en 6 diferentes unidades de diálisis reporta una prevalencia de 10% de tuberculosis latente. Dado que Brasil es un país de América Latina en vías de desarrollo en condiciones poblacionales similares a las de México se tomó en cuenta esta prevalencia del 10% para el cálculo del tamaño de muestra en este protocolo. (9)

El intervalo de tiempo entre el trasplante y el diagnóstico de TB activa varía entre 9 a 31 meses después del trasplante. La mayoría de los casos ocurre dentro del primer año después del trasplante. El tratamiento con inmunosupresor es el factor de riesgo que más se relaciona con el desarrollo de tuberculosis activa en pacientes postrasplantados. De los casos de tuberculosis activa que ocurren después del trasplante, solo del 20 al 25% se presentan en pacientes que contaban con PPD positivo previo al trasplante (10). Existen estudios internacionales en donde se reporta que las formas extrapulmonares y diseminadas abarcan el 67% de los casos mientras que la forma pulmonar el 33%. (11)

Dentro de los factores de riesgo para desarrollar infección por *M. tuberculosis* se encuentra el tratamiento con fármacos inmunosupresores, en el caso de los pacientes candidatos a trasplante renal o postrasplantados los más utilizados son metilprednisolona, prednisona, tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, inmunoglobulina antitimocito, azatioprina, metotrexate, ciclosporina o micofenolato. Los pacientes que van a recibir un trasplante de órgano sólido deben ser sometidos a detección de tuberculosis latente mediante prueba de tuberculina o cuantiferón. Otros factores de riesgo son la presencia de diabetes, desnutrición, enfermedad hepática crónica y tabaquismo (12). Además la reactivación de una tuberculosis latente es más común en los pacientes que se encuentran en diálisis. (13)

La detección de infección latente por *M. tuberculosis* se realiza mediante la prueba de tuberculina. El PPD tiene una sensibilidad del 77% y una especificidad del 97%, un valor positivo predictivo de 5% y valor predictivo negativo de 95%. La tasa de positividad en pacientes que reciben fármacos inmunosupresores es de

23.2% y en pacientes que no los reciben es de 39.5%. Dentro de los efectos secundarios a su aplicación se encuentran reacciones dérmicas locales y en casos muy raros anafilaxia. (14, 15)

Existen otros métodos para detección de tuberculosis latente como los IGRA (interferon-gamma release assays) que miden la respuesta inmune celular hacia *M. tuberculosis*, tienen menor tasa de falsos positivos que la prueba de tuberculina, sin embargo también pueden verse alterados debido al estado de inmunosupresión del paciente (16). La mayoría de las guías de tuberculosis en pacientes con trasplante de órgano sólido no tienen preferencia sobre la aplicación de uno u otro método para detectar tuberculosis latente. La Sociedad Americana de Trasplante no recomienda la realización de ambas pruebas en un mismo paciente debido a que podría inducir resultados falsos positivos (17).

El Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza es una unidad médica de alta especialidad, cuenta aproximadamente con 600 camas sensables, con 33 servicios diferentes entre subespecialidades y departamentos como hemodinamia, terapia intensiva, unidad coronaria, unidad de trasplantes. En promedio se realizan 100 trasplantes de riñón por año. Una proporción de estos pacientes es referida al departamento de infectología para evaluación infectológica previo al trasplante, la cual incluye la realización de PPD.

A nivel nacional se realizan aproximadamente 2570 trasplantes renales por año, el HECMNR se encuentra dentro de los primeros 5 hospitales a nivel nacional con mayor número de trasplantes renales. (18)

Según el estudio realizado en Tailandia en el 2008 publicado por Rungruanghiranya, et al, la incidencia de tuberculosis activa en pacientes con trasplante renal en países del Oeste va de 0.5 a 4% y en Estados Unidos del 0.45% y 1%. Estudios realizados en España revelan una incidencia de 0.8 a 1.6% en postrasplantados. En países en donde la tuberculosis es endémica la incidencia de tuberculosis activa es mayor, en Pakistán llega a ser de 14.5%, en India 13.3%, 11% en Sudáfrica y 3.84% en Tailandia (19). Según un estudio realizado por Queipo et al, en una cohorte de pacientes españoles, se reportó una prevalencia de tuberculosis de 1.6% en pacientes postrasplantados renales. (20)

Existen estudios a nivel internacional en pacientes en protocolo de trasplante renal o hepático que demuestran la disminución de la incidencia de tuberculosis activa en quienes recibieron quimioprofilaxis con isoniazida, rifampicina o moxifloxacino. En este estudio se otorgó tratamiento con isoniazida durante 9 meses, rifampicina durante 4 meses y moxifloxacino durante 6 meses. El 47%, 49% y 39% de los pacientes respectivamente completaron el tratamiento de primera línea. Ninguno de los pacientes que recibió esta terapia desarrolló tuberculosis activa durante un periodo de seguimiento promedio de 562 días (21). El tratamiento de primera línea para tuberculosis latente llega a ser eficaz en un 90% de los casos, sin embargo se conoce que sólo del 50 al 65% de los pacientes completan esta terapia. (22)

La información acerca del número de casos de tuberculosis latente en pacientes en protocolo de trasplante renal en México es escasa, por lo tanto se propuso el siguiente estudio.

Planteamiento del problema

En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza no existen estudios sobre prevalencia de tuberculosis latente en pacientes en protocolo de trasplante renal. Solo existe un estudio sobre incidencia de tuberculosis en pacientes postrasplantados de riñón llevado a cabo durante cinco años (2010-2014) el cual reveló una incidencia de 9.8 casos por cada 100 trasplantados. (23)

México es un país con prevalencia intermedia de tuberculosis, no existen datos acerca del número de casos de tuberculosis latente en pacientes con trasplante renal que se encuentran con tratamiento inmunosupresor, por esta razón se considera primordial identificar la prevalencia de este problema como paso inicial en las estrategias de control de tuberculosis. Dentro del Hospital de Especialidades el servicio de Epidemiología hospitalaria no cuenta con la prueba de PPD, la mayoría de los pacientes son canalizados por parte del servicio de infectología para la realización del PPD al Hospital General de México o Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Con la disponibilidad cada vez mayor

de tratamiento inmunosupresor existirá una mayor cantidad de pacientes susceptibles a adquirir tuberculosis.

Por otra parte se ignora el porcentaje de apego al tratamiento en nuestra población, suponemos que también es baja por el desabasto permanente de la isoniazida.

VII: MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivos

- Determinar mediante PPD el número de casos acumulado de tuberculosis latente entre los pacientes pretrasplante renal en los últimos 5 años.
- Definir el porcentaje de adherencia en los pacientes pretrasplante con tuberculosis latente en los últimos 5 años

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo recopilando información de pacientes pretrasplante renal a partir de expedientes de pacientes vistos por el servicio de infectología y Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades del CMN La Raza desde abril del 2011 hasta marzo del 2016. La búsqueda se realizó en pacientes que acudieron a consulta al servicio de infectología en el CMN La Raza desde abril del 2011 hasta marzo del 2016.

Se incluyeron pacientes adultos candidatos a trasplante renal procedentes del servicio de nefrología o Unidad de Trasplante Renal, mayores de 16 años de edad, género femenino y masculino, que contaran con examen PPD realizado en instituciones de salubridad o en medio privado. No se incluyeron pacientes con VIH, embarazadas, pacientes con diagnóstico de tuberculosis activa.

Los pacientes en protocolo de trasplante se definen como el paciente con enfermedad renal crónica desde el momento en que inicia una serie de exámenes médicos que permiten determinar las condiciones específicas del paciente y la utilidad o no del trasplante y abarca hasta la fecha de realización del trasplante.

La recolección de datos se llevó a cabo a partir de expedientes clínicos y del expediente electrónico, además se analizaron bases de datos y notas médicas de la evaluación infectológica pretrasplante del servicio de infectología y de Unidad de Trasplante Renal del Hospital de Especialidades del CMN La Raza. Se consideró paciente con adherencia el que no suspende la quimioprofilaxis por más de 30 días consecutivos y termina los 9 meses con isoniazida, rifampicina o cualquier otro indicado por el servicio de infectología. La información sobre adherencia se recabó de notas médicas de seguimiento de infectología ya que los pacientes que se encontraban en tratamiento de infección latente acudían a cita

de forma mensual. El paciente con infección latente por *M. tuberculosis* es aquel con un PPD mayor de 5 mm o que presente aparición de una úlcera sin evidencia clínica de tuberculosis activa.

Con respecto al apego al tratamiento el servicio de infectología del HECMNR les otorgaba a los pacientes que recibieron quimioprofilaxis una hoja de referencia hacia la unidad de medicina familiar correspondiente para que acudieran por el medicamento y asegurar su administración. Los pacientes en quimioprofilaxis acudían a consulta de infectología en HE CMNR una vez al mes, se les realizaba exámenes de laboratorio que incluían biometría, electrolitos, química sanguínea y pruebas de función hepática, se interrogaba acerca de efectos adversos que pudieran haber presentado

Cuando hay tos con o sin expectoración, fiebre de cualquier magnitud y/o pérdida de peso involuntaria por dos ó más semanas, antecedente de neumonía ó placa simple de tórax con infiltrados intersticiales y/o alveolares y/o cavitaciones y/o derrame pleural se realizó un protocolo de estudio para descartar la presencia de TB activa que incluye: TAC pulmonar, baciloscopías, cultivo de secreción y/o de tejido para micobacterias y hongos, PCR para *M. tuberculosis* y se detiene el protocolo de trasplante renal.

Los pacientes con PPD positivo que además presentaron síntomas de tuberculosis activa o radiografía compatible con este diagnóstico fueron estudiados mediante búsqueda de esputo de bacilos ácido alcohol resistentes, envío de muestras para cultivo de micobacterias o determinación de PCR para *M. tuberculosis*. Solo se incluyeron en el estudio los pacientes cuya radiografía de tórax no mostró evidencia de cavitación, derrame o infiltrado sugestivos de tuberculosis y que no presentaron síntomas como tos durante más de dos semanas, fiebre o pérdida de peso involuntaria, sin datos clínicos de tuberculosis extrapulmonar.

Análisis estadístico

Para la captura de datos se utilizó la hoja de recolección de datos y se generó una base de datos en los programas Excel 2010 y SPSS versión 22. Se

realizó una tabla de distribución de frecuencias con las variables, se calculó desviación estándar y rango de las variables registradas. Las características generales se representaron mediante promedios y porcentajes.

VIII. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio hubo aproximadamente 500 pacientes en protocolo de trasplante, de estos el 89.2% (446/500) tuvieron valoración por infectología previo al trasplante. De estos pacientes el 24.4% (109/446) tenían PPD pretrasplante.

Se estudiaron 109 pacientes pretrasplante renal, de los cuales el 64% fueron hombres y 35% mujeres, con una edad media de 32.73 años (+/- 11.24).

35 pacientes tuvieron PPD positivo. Se detectó a 33 con TB latente, de los otros dos pacientes una tenía antecedente de lupus eritematoso sistémico, se encontraba con azatioprina y se detectó infección activa por *Mycobacterium tuberculosis* a nivel vesical, se dió tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol por 6 meses. En el otro paciente que presentó PPD positivo de 12 mm se descartó que tuviera la enfermedad latente debido a que contaba con antecedente de PPD positivo hace varios años atribuido a contacto profesional, se descartó también tuberculosis activa debido a que no contaba con datos clínicos.

De los 109 pacientes 33 todavía se encontraban en protocolo y un total de 76 ya habían sido trasplantados. De los 76 pacientes postrasplantados 25 pacientes contaron con PPD positivo pretrasplante, de éstos 24 resultaron con tuberculosis latente, una paciente con tuberculosis activa a nivel vesical y 51 pacientes con PPD negativo. De los 33 pacientes en protocolo de trasplante 10 pacientes resultaron con PPD positivo y 23 PPD negativo.

Con respecto a la etiología de la enfermedad renal en 53% de los pacientes se desconoce la etiología de la enfermedad renal crónica, de los 51 pacientes con etiología conocida, en 27 pacientes fue por hipoplasia renal lo que equivale al 52%. La siguiente patología por frecuencia son las glomerulopatías con 7 pacientes y otras enfermedades (en 7 pacientes) como ERC postestreptocócica en un paciente, preeclampsia en 2 pacientes, malformación congénita en 1 paciente, hipertensión arterial en un paciente, secundaria a AINE en un paciente y

secundaria a síndrome antifosfolípido en otro paciente. En seis pacientes se detectó diabetes como la causa de nefropatía. La poliquistosis fue la causa de enfermedad renal crónica en 4 pacientes. En la tabla 1 se muestran características generales de los pacientes.

En cuanto al tratamiento sustitutivo de la función renal antes del trasplante 21 pacientes no requerían tratamiento sustitutivo, 37 pacientes estaban en diálisis peritoneal, 33 pacientes estaban con hemodiálisis y de 18 pacientes no había información disponible por lo tanto se desconoce si recibieron algún tipo de tratamiento sustitutivo de la función renal.

Las comorbilidades de los pacientes en protocolo de trasplante renal se muestran en la tabla 2, 90 pacientes no tuvieron otra comorbilidad además de la enfermedad renal crónica. Un total de 19 pacientes presentaron otra comorbilidad, las más encontradas fueron diabetes mellitus en seis pacientes, hipertensión primaria en 5 pacientes, lupus eritematoso sistémico en 4 pacientes, síndrome de anticuerpos antifosfolípido en una paciente, otras enfermedades autoinmunes en 3 pacientes como síndrome de Sjogren, vitíligo, poliangeítis granulomatosa y artritis reumatoide juvenil. Seis pacientes contaban con manejo inmunosupresor con fármacos como azatioprina, cloroquina, prednisona, metotrexate debido a patologías como lupus eritematoso, vitíligo, síndrome antifosfolípido, artritis reumatoide juvenil y poliangeítis granulomatosa.

Seis pacientes presentaron COMBE positivo y se reportó negativo en 103 pacientes. De los pacientes con COMBE positivo eran dos estudiantes de enfermería, un enfermero, dos eran médicos jubilados y un paciente con antecedente de contacto familiar.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes se clasificó según los niveles de albúmina, en desnutrición leve con albúmina de 3 a 3.5 mg dl, desnutrición moderada de 2.5 a 2.9 y desnutrición grave con albúmina menor de 2.5 mg dl. Un total de 14 pacientes con PPD positivo se encontró sin desnutrición,

21 pacientes de los 35 con PPD positivo resultó con algún grado de desnutrición lo que equivale al 60%.

Con respecto al fármaco de inducción se manejaron dos fármacos, timoglobulina utilizado por el 37.9% de los pacientes y basiliximab en el 44.44%. En 29 pacientes se desconoce qué fármaco usaron para la inducción y 33 pacientes aún no habían sido trasplantados por lo que no se tenía el antecedente de su uso.

De los 74 pacientes con PPD negativo en 4 pacientes se realizó el diagnóstico de tuberculosis activa (la cual desarrollaron posteriormente durante el seguimiento), en uno de ellos se diagnosticó probable tuberculosis peritoneal por datos clínicos (fiebre, pérdida de peso, ascitis) y se inició como prueba terapéutica rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol. En un paciente se realizó diagnóstico de tuberculosis pulmonar mediante cultivo positivo y baciloscopía en expectoración positiva, se inició manejo con rifampicina, pirazinamida, isoniazida y etambutol. Una paciente con antecedente de Lupus y nefropatía lúpica fue diagnosticada con tuberculosis renal por *Mycobacterium gordonae* mediante cultivo de orina con desarrollo de esta micobacteria, se inició rifampicina, etambutol y moxifloxacino. Un paciente fue diagnosticado con tuberculosis renal por *Mycobacterium avium* mediante cultivo de orina y se inició tratamiento con etambutol, isoniazida y claritromicina.

Se detectó un total de 5 pacientes con tuberculosis activa confirmada y otro probable, 4 pacientes con PPD negativo y uno con PPD positivo. Cuatro fueron tuberculosis extrapulmonar (80%) y uno pulmonar (20%). De los 33 pacientes con tuberculosis latente a 31 se les inició isoniazida, los otros dos se comentan enseguida. Al momento de elaborar los resultados de este proyecto dos pacientes continuaban en protocolo para descartar tuberculosis activa, a uno de ellos se le solicitó de nuevo PPD debido a que el previo no fue adecuadamente leído y al otro se le solicitaron cultivos para *Mycobacterium tuberculosis*.

De los 31 pacientes que recibieron profilaxis, se suspendió la misma en 3 pacientes por hepatotoxicidad en un caso (3.22%), intolerancia un caso (3.22%) el cual se cambió a rifampicina y por riesgo de resistencia (un caso inició con isoniazida y posteriormente se cambió a rifampicina). La paciente que presentó hepatotoxicidad inició con los síntomas 48 horas posterior al inicio de isoniazida, con dolor muscular, náusea, vómito y cefalea, a las dos semanas se detectó elevación de TGO en 200, TGP 249, FA de 122.

De los 31 pacientes que recibieron quimioprofilaxis (2 con rifampicina y 29 con isoniazida), en un paciente se perdió el seguimiento debido a que fue trasplantado en clínica particular y el seguimiento se manejó allá, a esta institución solo acudió a valoración por infectología debido a que es derechohabiente. Al momento de la redacción de resultados 27 pacientes habían terminado la quimioprofilaxis y 2 pacientes continuaban con la quimioprofilaxis. Un total de 29 de 31 pacientes presentaron adherencia. La adherencia a la quimioprofilaxis se reporta en 93.5%, mayor del 50% esperado.

Al término de la recolección de datos, de los 31 pacientes que recibieron profilaxis 27 la habían terminado y 2 continuaban con profilaxis. Un total de 21 pacientes habían sido trasplantados. El servicio de infectología recomienda realizar el trasplante renal al completar mínimo 2 meses con isoniazida.

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Características	Total N:109	PPD POSITIVO	P
Género			
Hombre	70	21(30%)	0.527
Mujer	39	14 (35.8)	
Combe			
Positivo	6	2 (33.3)	0.947
Negativo	103	33 (32%)	
Etiología ERC			
Glomerulopatía	7	3 (42%)	0.595
DM	6	2 (33.3%)	
Poliquistosis renal	4	1 (25%)	
Hipoplasia renal	27	8 (29%)	
Otra	7	2 (28.5%)	
Se desconoce	58	19 (32.7%)	
TSFR			
Diálisis peritoneal	37	11 (29.7%)	0.451
Hemodiálisis	33	8 (24.2%)	
Ninguno	21	8 (38%)	
Se desconoce	18	8 (44.4%)	

Características generales de los pacientes. Fuente: expediente clínico y electrónico HECMNR.

Tabla 2. Comorbilidades en los pacientes pretrasplante

Comorbilidad	Total N:19	PPD +
Diabetes	6	2 (33%)
Hipertensión arterial	7	1 (14.2%)
Lupus eritematoso	3	2 (66%)
Síndrome antifosfolípido	1	0
Otra enfermedad autoinmune	3	0
Otra comorbilidad	2	0
Total de pacientes con comorbilidad	19	4 (21%)
Sin comorbilidad	90	31 (34%)

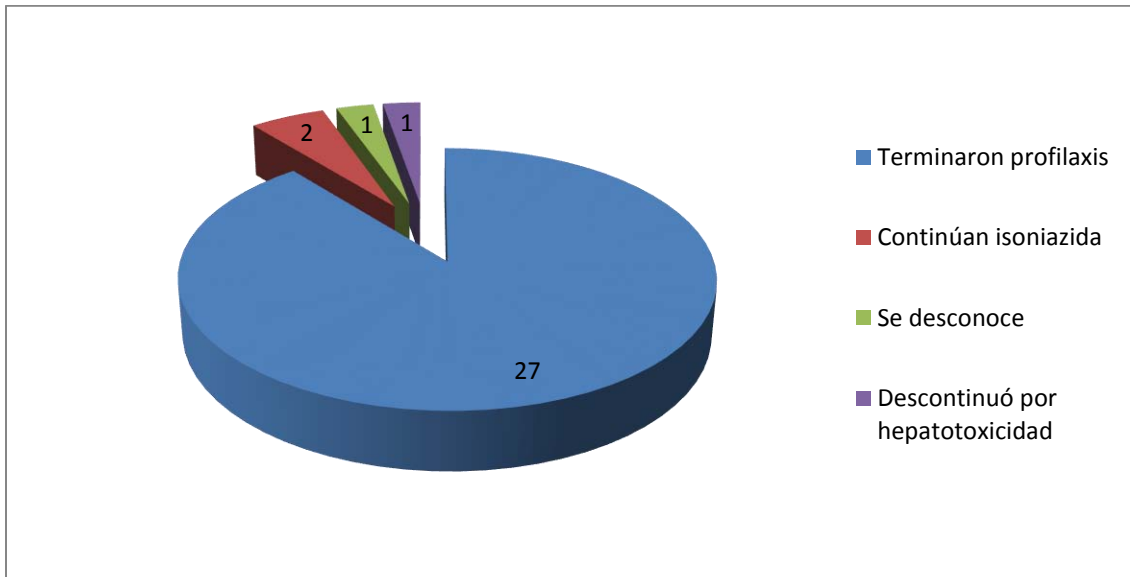
De los 109 pacientes, la mayoría (90) no presentaban comorbilidades en tanto que 19 tenían alguna comorbilidad. Fuente: expediente clínico y electrónico HECMNR.

Tabla 3. Pacientes pretrasplante con desnutrición

Desnutrición	Total	PPD positivo	P
Leve: albúmina 3-3.5	45	17 (37.7%)	
Moderada: albúmina 2.5-2.9	14	3 (21.4)	
Severa: albúmina < 2.5	6	1 (16.6%)	
	65	21	

Se encontró desnutrición en el 60% del total de pacientes. Fuente: expediente clínico y electrónico HECMNR.

Gráfica 1. Pacientes que iniciaron quimioprofilaxis



Se muestra a los 31 pacientes que recibieron profilaxis con isoniazida o rifampicina. Obtenido de expediente clínico y electrónico HECMNR.

IX: DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró una prevalencia de tuberculosis latente de 30.2% en pacientes pretrasplante renal, se encontró desnutrición en más de la mitad de los pacientes pretrasplante con PPD positivo. Con respecto a la adherencia a quimioprofilaxis, esta fue adecuada, mayor a la esperada.

La frecuencia de tuberculosis latente encontrada en este estudio fue menor a la reportada en población general de México (42.7%). Esta diferencia puede ser debido a varios factores:

- 1) Anergia, que está presente hasta en 44% de los pacientes con enfermedad renal crónica o debido a errores en la técnica tanto de aplicación como de lectura del PPD sobre todo los que fueron realizados en laboratorios particulares. Hace falta mejorar el protocolo pretrasplante para evitar falsos negativos. El hecho de que los pacientes tengan PPD negativo y aun así en 3 de los 4 pacientes se haya detectado TB mediante aislamiento microbiológico indica 2 posibilidades, la primera es que los pacientes presentan cierto grado de anergia. (24)
- 2) Problemas técnicos. La segunda posibilidad es que se trate de una técnica deficiente lo cual ocurre en los PPD realizados en laboratorios particulares debido a que no cuentan con enfermeras sanitarias que realicen una lectura adecuada del PPD por lo que habría mayor número de falsos negativos.

En cuanto al método diagnóstico de tuberculosis latente a nivel institucional es muy importante contar con realización de PPD dentro de la institución ya que se capacitaría a las enfermeras del hospital para la lectura de la prueba y existiría menos variación en su interpretación. Para mejorar su rendimiento diagnóstico en pacientes en quienes se sospeche infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* y anergia se puede trabajar en conjunto con el departamento de

inmunología clínica para la detección de pacientes con anergia. En cuanto a otros métodos de diagnóstico fuera de la institución se cuenta con otras pruebas como el cuantiferón que detecta infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* con una sensibilidad de 90% y la especificidad en poblaciones de baja prevalencia llega a ser de hasta 99%. En poblaciones que han estado expuestas a vacunación es útil para diferenciar entre pacientes que han estado en contacto con el bacilo de tuberculosis (por ejemplo vacunados con BCG) y pacientes que tienen la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* por lo que sería útil incluir esta prueba como parte del protocolo de pacientes pretrasplante.

A nivel nacional estadísticas del 2010 de la Comisión de Salud Fronteriza México- Estados Unidos señalan que 19% de nuevos casos de Tb están asociados a diabetes mellitus y 12% a desnutrición sin embargo si podemos observar que el 60% de los pacientes con PPD positivo contaron con algún grado de desnutrición (la prevalencia es similar a la encontrada en pacientes pretrasplante). Esto puede ser atribuido a la enfermedad renal crónica más que al hecho de presentar infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*, e incrementar el riesgo de adquirir esta infección. La mayor cantidad de pacientes pretrasplante presentó desnutrición leve y sólo un paciente desnutrición grave. (25)

La adherencia al tratamiento de infección latente fue de 93%. La adherencia se reportó superior a la esperada mayor del 50%. El hecho de que los pacientes necesitan mínimo 2 meses de quimioprofilaxis antes del trasplante renal pudo haber servido de incentivo para lograr este nivel de adherencia, de lo contrario no se trasplanta al paciente. La adherencia “elevada” puede deberse también a capacitación y seguimiento por parte de infectología. También a que infectología solicita a un “familiar responsable” que se responsabiliza de la supervisión de los tratamientos del paciente. Con los datos anteriores se sugiere que todos los pacientes deben tener valoración infectológica pretrasplante, A todos los pacientes en protocolo de trasplante renal se les debe realizar PPD dentro de esta unidad

por personal especializado. La división de Epidemiología hospitalaria y prevención de infecciones nosocomiales y las UMF deben contar con PPD. (22)

Las limitaciones del estudio son: la naturaleza retrospectiva del mismo, que desconocemos el porcentaje de los PPD que se realizaron en laboratorios particulares, la variabilidad en la lectura del PPD por haberse realizado en varias instituciones. Ventajas: por ser un hospital de concentración un número importante de pacientes se trasplanta cada año por lo que la cantidad de información que se recabó es significativa. Se cuenta con datos suficientes que apoyan la aplicación de PPD como medida preventiva para la detección de tuberculosis latente de forma temprana con el fin de evitar el retraso del trasplante renal y disminuir los casos de tuberculosis activa.

X. CONCLUSIONES

Se encontró una prevalencia de tuberculosis latente en pacientes pretrasplante menor a la registrada en población general. Más de la mitad de los pacientes pretrasplante con PPD positivo presentaron desnutrición. La adherencia al tratamiento fue mayor de lo reportado. Se requiere mayor vigilancia clínica de los pacientes pretrasplante para detectar infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* debido a los casos de PPD falso negativo.

XI. BIBLIOGRAFÍA Y ANEXOS

1. Getahun H, Matteelli A, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J* 2015; 46: 1563–1576.
2. Machado F, Ribeiro, Goldenberg T. Mycobacteria and autoimmunity. *Lupus* 2015; 24; 374–381.
3. Medscape. Estados Unidos: Medscape; 2015 (actualizado 22 abril 2015). Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/973120-overview>.
4. Flores Treviño S, Mendoza Olazarán S, Garza González E. Drug resistance and molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Mexico: A systematic review. *Salud Pública Mex* 2014; 56: 63-77.
5. Ojeda M, Galindo A, Morales L. Diagnóstico de tuberculosis en trasplante renal. *Rev Mex Traspl* 2013; 2, (1).
6. Melchor JL, Gracida C, Ibarra A. Increased Frequency of Tuberculosis in Mexican Renal Transplant. Recipients: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings*, 2002; 34: 78–79.
7. Jafri S, Singal A, Kaul D, Fontana R. Detection and Management of Latent tuberculosis in liver Transplant Patients. *Liver Transplantation* 2011; 17: 306-314.
8. Getahun H, Matteelli A, Chaisson R, Raviglione M. Latent mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2015; 372, (22).
9. Fernandes A, Hans G, Valle S, Ivo M, Caetano R, Donatti M. Latent tuberculosis in chronic kidney disease, Brazil. *Revista de la Sociedad Brasileña de Medicina Tropical* 2014; 47(2):204-211.
10. Lopez de Castilla D, Schluger NW. Tuberculosis following solid organ transplantation. *Transpl Infect Dis* 2010; 12: 106-112.
11. Canet E, Dantal J, Blancho G, Hourmant M, Coupel S. Tuberculosis following kidney transplantation: clinical features and outcome. A French multicentre experience in the last 20 years. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3773–3778.

12. Meinerz G, Da Silva C, Goldani J, Garcia V, Keitel E. Epidemiology of tuberculosis after kidney transplantation in a developing Country. *Transplant Infectious Disease* 2016; 18: 176–182.
13. Simkins J, Kraus K, Morris MI. Demographics and prevalence of positive Quantiferon-TB Gold In-Tube test in renal transplant candidates. *Transpl Infect Dis* 2016; 18:5 –13.
14. Simsek H, Alpar S, Ucar N, Aksu F, Ceyhan I, Gozalan A, Cesur S, Ertek M. Comparison of tuberculin skin testing and T spot TB for Diagnosis of Latent and Active Tuberculosis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2010; 63: 99-102.
15. Machiraju S, Aravindan A, Preet M, Harbir S, Kamal S, Krishan L, Vinay S, Vivekanand J. Mantoux test and anergy in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2720–2724.
16. Roth P, Grim S, Gallitano S, Adams W, Clark N, Layden J. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis.* 2016; 18 (1):14-21.
17. Horne D, Narita M, Spitters C, Parimi S, Dodson S, Limaye A. Challenging Issues in Tuberculosis in Solid Organ Transplantation. *CID* 2013:57.
18. CENATRA. Mexico, DF. 2015 (citado el 15/06/16). Disponible en: <http://www.cenatra.salud.gob.mx>
19. Rungruanghiranya S, Ekpanyaskul C, Jirasiritum S, et al. Tuberculosis in Thai Renal Recipients. *Transplantation Proceedings* 2008; 40: 2376–2379.
20. Queipo JA, Broseta E, Santos M, Sánchez Plumed J, Budía A, Jiménez Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 renal transplant recipients. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 518-525.
21. Grim S, Layden J, Roth P, Gallitano S, Adams W, Clark N. Latent tuberculosis in kidney and liver transplant patients: a review of treatment practices and outcomes. *Transpl Infect Dis* 2015; 17: 68–77.
22. Goswami N, Gadkowski L, Piedrahita C, Bissette D, Ahearn M, Blain M, Ostbye T, Saukkonen J, Stout J. Predictors of latent tuberculosis treatment initiation and completion at a US public health clinic: a prospective cohort study. *BMC Public Health* 2012; 12: 468.

23. Terrazas Estrada JJ, Procopio Velazquez J, Moreno Miceli ME. Tesis Epidemiología de las enfermedades por Micobacterias en pacientes adultos con trasplante renal en el Hospital de Especialidades Dr Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza. Febrero 2015.
24. Morano J, Zelenev A, Waltons M, Bruce D, Altice F. Latent Tuberculosis Infection Screening in Foreign-Born Populations: A Successful Mobile Clinic Outreach Model. AMJ Public Health. 2014; 104: 8.
25. Organización Panamericana de la Salud. Estados Unidos: 2011 (marzo 2011). Disponible en:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/168261/1/fep003174.pdf>

ANEXO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES UMAE "DR ANTONIO FRAGA MOURET"

CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

INFECCIÓN LATENTE POR MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS Y
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO EN UNA COHORTE DE PACIENTES
PRETRASPLANTE RENAL

Hoja de captura

Nombre:

NSS:

Edad Genero Servicio

Diagnostico principal:

Comorbilidades:

Fecha de trasplante:

Tratamiento inmunosupresor:

Variables				
Tiempo de diagnóstico de tb latente	Semanas o meses			
Etiología de la ERC	1.Glomerulopatia	2.Diabetes	3.Enfermedad poliquística renal	4. hipoplasia renal u 5. otra
PPD	Fecha	Milímetros:	Positivo >5mm	Negativo <5mm
COMBE	Positivo		Negativo	
Desnutrición	Leve albúmina de 3 a 3.5	Moderada de 2.5 a 2.9	Grave < 2.5	
Quimioprofilaxis	Fármaco	Fecha de inicio	Cumplió 9 meses	No cumplió

