



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

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. ANTONIO FRAGA MOURET”
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

TESIS

***“PREVALENCIA DE TUBERCULOSIS LATENTE EN CANDIDATOS A
TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR.
ANTONIO FRAGA MOURET”***

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN INFECTOLOGÍA

PRESENTA:

DR. FRANCISCO JAVIER VARGAS LEDESMA

ASESOR DE TESIS

DR. JORGE PROCOPIO VELÁZQUEZ

DR. DANIEL FERNANDO PÉREZ LARIOS

N° REGISTRO: R-2023-3501-019



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2023



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.

HOJA DE AUTORIZACION DE TESIS



Dra. Eugenia Dolores Ruíz Cruz

Coordinadora de Educación e Investigación en Salud
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional La Raza



Dra. Elena Urdez Hernández

Profesora Titular del Curso Universitario en Infectología
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional La Raza



Dr. Jorge Procopio Velázquez

Asesor de tesis
UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" Centro Médico Nacional "La Raza".



Dr. Daniel Fernando Pérez Larios

Asesor de tesis
Hospital de Infectología "Dr. Daniel Méndez Hernández" Centro Médico Nacional La Raza

N° REGISTRO: R-2023-3501-019



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3501**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Registro COFEPRIS **17 CI 09 602 047**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 09 CEI 033 2017121**

FECHA **Viernes, 17 de febrero de 2023**

Dr. Jorge procopio Velazquez

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**:

Número de Registro Institucional
R-2023-3501-019

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Jose Arturo Velazquez Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3501

Impresora

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD



HOJA DE IDENTIFICACIÓN AUTORES

Investigador principal:

Dr. Jorge Procopio Velázquez

Médico Internista e Infectólogo adscrito al servicio de infectología de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional “La Raza”. Seris y Zaachila sin número, Col. La Raza. Azcapotzalco C.P. 02990, Ciudad de México

Teléfono: 55 6422 6478

Correo: jorge_kp@hotmail.com , jorge.procopio@imss.gob.mx

Investigador asociado:

Dr. Daniel Fernando Pérez Larios

Médico Internista e Infectólogo adscrito al servicio de infectología del Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” Centro Médico Nacional “La Raza”. Avenida Jacarandas sin número, Col. La Raza. Azcapotzalco C.P. 02990, Ciudad de México

Teléfono: 33 1600 1574

Correo: danaztor@gmail.com

Tesista:

Dr. Francisco Javier Vargas Ledesma

Residente de 2° año de infectología de la UMAE Hospital de Infectología “Dr. Daniel Méndez Hernández” Centro Médico Nacional “La Raza”. Avenida Jacarandas sin número, Col. La Raza. Azcapotzalco C.P. 02990, Ciudad de México

Teléfono: 55 4367 8450

Correo: francisco.var191@gmail.com

ÍNDICE

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	17
JUSTIFICACIÓN	18
OBJETIVOS	19
HIPÓTESIS	20
MATERIAL Y MÉTODOS	21
Diseño del estudio	21
Criterios de selección	21
Tipo de muestreo	23
Descripción general del estudio	23
Análisis estadístico	24
Variables.....	26
CONSIDERACIONES ÉTICAS	29
RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS	31
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIÓN	44
REFERENCIAS	45
ANEXOS	48
Anexo I. Hoja de recolección de datos.....	48
Anexo II. Solicitud de excepción de consentimiento informado	50
Anexo III. Carta de autorización	51
Anexo IV. Carta de confidencialidad de datos	52
Anexo V. Carta de no conflicto de interés.....	53

ÍNDICE FIGURAS

Flujograma del plan de ejecución protocolo de investigación	Pag. 24
Gráfico circular con distribución de año en sujetos evaluados.	Pag. 32
Gráfico circular con distribución de Child-Pugh por tuberculosis latente	Pag. 34
Gráfico de barras con distribución PPD. por tuberculosis latente.	Pag. 35
Gráfico de barras con distribución linfopenia por tuberculosis latente.	Pag. 37
Gráfico de barras con distribución etiología insuficiencia hepática por tuberculosis latente	Pag. 37

ÍNDICE TABLAS

Detalles para evaluación de edad, peso, talla e índice de masa corporal en población general y por tuberculosis latente. **Pag. 33**

Detalles para antecedente de diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo y etilismo en población general y por tuberculosis latente **Pag. 35**

ABREVIATURAS

BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
CENATRA	Centro Nacional de Trasplantes
CMV	Citomegalovirus
IGRA	Ensayo de Liberación de interferón gamma
IMSS	Instituto Mexicano del Seguro Social
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
MBNT	Micobacterias no tuberculosas
OMS	Organización Mundial de la Salud
SIRI	Síndrome Inflamatorio de Reconstitución Inmune
TB	Tuberculosis
TOS	Trasplante de Órgano Sólido
TST	Prueba cutánea de tuberculina
VHC	Virus de Hepatitis C

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”.

Material y métodos: Estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo, unicéntrico. Se incluyeron candidatos a trasplante hepático que fueron evaluados por infectología durante el protocolo pretrasplante de 2017 a 2022 en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, a los que se les realizó prueba cutánea de tuberculina con lectura dentro de 48-72 h posteriores a su aplicación. Se determinó la prevalencia de tuberculosis latente y factores asociados a la misma. Se compararon la edad, peso, talla e índice de masa corporal entre los grupos de personas con infección tuberculosa latente y el que no la presentó, utilizando analítica descriptiva con medias y desviación estándar o medianas con rangos intercuartilares o de acuerdo con la distribución de los datos en el caso de las variables cualitativas, se evaluó la asociación mediante la prueba Chi-cuadrada. En todas las pruebas estadísticas se definió una significancia estadística mediante $p < 0.05$.

Resultados: Se evaluaron 73 sujetos, encontrándose una prevalencia para tuberculosis latente de 31.5. La única característica con asociación estadísticamente significativa para tuberculosis latente fue linfopenia.

Conclusión: La prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático fue de 31.5%, mayor a lo reportado en literatura internacional, la linfopenia se asoció a tuberculosis latente. Es necesaria mayor investigación en este ámbito para poder mejorar el desenlace de ésta población.

Palabras Clave: tuberculosis, latente, trasplante, hígado.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis es un problema de salud mundial a pesar del desarrollo de medidas de prevención, control y erradicación. En 2020 de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), alrededor del mundo murieron 1.5 millones de personas a causa de la tuberculosis. Representando así la 13° causa más frecuente de muerte y la 2° causa infecciosa, sólo por detrás de COVID 19. Se estima que al menos el 25% de la población mundial (alrededor de 2 billones de personas) tienen tuberculosis latente [1]. La tuberculosis (TB) latente se define como un estado de estimulación inmunológica producido en reacción a la infección por *M. tuberculosis* en los que no existe sintomatología ni evidencia radiológica, pero tiene riesgo de evolucionar hacia enfermedad activa. Se ha observado que entre el 5-15% de las personas con tuberculosis latente desarrollaran tuberculosis activa en los primeros 5 años posteriores a la infección.

La búsqueda de tuberculosis latente se basa en el antecedente de exposición y el riesgo de progresión a tuberculosis activa. El riesgo de exposición está determinado por la epidemiología de la tuberculosis y el historial de exposición (contacto estrecho, personal de la salud etc.). Se deberá establecer la incidencia de tuberculosis local, sitio de origen y tomar en cuenta viajes a sitios de alta incidencia por más de 30 días. La OMS establece que un país es altamente incidente de tuberculosis si existen más de 100 casos/100 000 habitantes.[11] El riesgo de activación del estado latente a enfermedad activa depende de múltiples factores siendo el estado inmunológico el mayor determinante (por ejemplo, pacientes trasplantados) [2].

Tuberculosis latente en trasplante de órgano sólido

La tuberculosis (TB) en los receptores de trasplantes de órganos sólidos (TOS) puede presentar un dilema diagnóstico y ser más difícil de tratar que la TB en la población general. Los resultados falsos negativos o indeterminados de las pruebas cutáneas de la tuberculina (TST) o los ensayos de liberación de interferón-gamma (IGRA), los resultados negativos del frotis de esputo a pesar de la enfermedad activa y las presentaciones clínicas atípicas pueden conducir a un diagnóstico tardío. [1-3] Los desafíos terapéuticos surgen de las toxicidades relacionadas con los medicamentos, las interacciones metabólicas entre los medicamentos inmunosupresores y antituberculosos, y los efectos secundarios de los medicamentos antituberculosos [4]. El aumento de la resistencia a los medicamentos y las respuestas inmunitarias inadecuadas a *Mycobacterium tuberculosis* debido a la inmunosupresión exógena agravan la complejidad del tratamiento de la TB en esta población [6,7]. Las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la infección de TB latente y TB activa en receptores de trasplantes de órganos se basan en pautas de consenso formuladas por expertos en el campo.[8]. Solo unos pocos estudios controlados de tratamiento de la TB latente o activa en candidatos o receptores de trasplante de órganos están disponibles.[9]

La prevalencia de tuberculosis latente entre candidatos a trasplante de órgano sólido es del 0.5% a 15% [10], e inclusive algunas series con reporte de prevalencia de hasta 21% [6]. Esta variabilidad en la prevalencia de TB latente está determinada por la incidencia de tuberculosis en la zona geográfica o país, pruebas diagnósticas empleadas (TST o IGRA), aplicación de la vacuna BCG (Bacilo de Calmette-

Guérin), tipo de trasplante, etcétera [10]. La utilidad de la TST está limitada por la baja especificidad en personas vacunadas con BCG y en aquellas que viven en países con alta incidencia de TB [5], reactividad cruzada con micobacterias no tuberculosas (MBNT), mayor variabilidad en la interpretación del resultado de la prueba comparado con ensayos basados en IGRA, resultados falsos negativos también pueden ocurrir en personas inmunodeprimidas [4], sin embargo sigue siendo una herramienta útil para la evaluación de TB latente previo a trasplante debido a que no es invasiva, es económica y está ampliamente disponible [2].

Tuberculosis latente en trasplante hepático

La prevalencia de TB latente en candidatos a trasplante hepático es aproximadamente del 24%, ligeramente mayor comparada con los candidatos trasplante pulmonar (22%), renal (21%) y hematopoyético (14%) [6]. La disminución de la inmunidad en los receptores de trasplantes de hígado aumenta el riesgo de desarrollar TB activa por reactivación de TB latente o infección primaria de TB en la comunidad, y aumentará la tasa de letalidad. El principal mecanismo fisiopatológico es la reactivación [14]. La tuberculosis activa posterior a trasplante hepático se observa alrededor del 1%, es menor que en otros tipos de trasplante, sin embargo, con una de las tasas de mayor mortalidad, hasta del 29%. [6,8]

De acuerdo a un meta análisis realizado por Nahid Rahimifard et al; en Irán, acerca de tuberculosis latente en candidatos a trasplante de órgano sólido, se observó una prevalencia similar de TB latente en la población candidata a trasplante hepático si el diagnóstico se realizaba con TST 24% (14%–33%, IC 95%), o ensayos basados en IGRA 25% (17%– 33%, IC 95%), no así en aquellos candidatos a trasplante de

otros órganos, principalmente en trasplante renal, donde se observó mayor rendimiento con pruebas basadas en IGRA [6-8]

La supervivencia de los receptores de trasplante hepático con tuberculosis incluye desafíos clínicos. En primer lugar, el tratamiento de la TB latente en pacientes cirróticos antes del trasplante hepático incluye el riesgo de insuficiencia hepática por la potencial hepatotoxicidad de los fármacos antituberculosis lo que podría precipitar la necesidad de realizar el trasplante [6,14]. Además, los fármacos antituberculosis pueden producir toxicidad al injerto, disminuir los niveles séricos de los medicamentos inmunosupresores por interacciones fármacos- fármaco, inducción de vías metabólicas, lo que da lugar a una mayor tasa de rechazo y pérdida de este. El cumplimiento del tratamiento de TB latente suele ser deficiente debido al riesgo de mala adherencia principalmente por los efectos secundarios de los medicamentos antituberculosis e inclusive el número de tabletas que deben consumir. Por lo tanto, es importante comprender cómo seleccionar a los receptores de alto riesgo para la vigilancia de la TB y el tratamiento de la tuberculosis latente [14].

Tuberculosis activa en paciente postrasplante

Los receptores de TOS son vulnerables a desarrollar TB, aunque su incidencia en receptores no está del todo establecida, con datos bastante heterogéneos, estudios que reportan incidencia entre el 0.2% y el 12%, el riesgo de progresión de TB latente a TB activa es aproximadamente 20-70 veces mayor que en la población en general [3]. El pico de incidencia de tuberculosis se produce durante el primer año después del trasplante hepático, coincidiendo con el nivel más alto de inmunosupresión con

una mediana de aparición entre los 6 y los 16 meses [12-13]. En la mayoría de los casos la TB activa surge por la reactivación de la infección latente no tratada o curada, la infección primaria solo se ha documentado en un pequeño número de casos después del trasplante (<5%) [9]. Se han identificado algunos factores de riesgo para el desarrollo TB activa postrasplante como: inmunosupresión con agentes depletos de linfocitos T, intensificación de la inmunosupresión durante el tratamiento para el rechazo del injerto, infección por virus de hepatitis C (VHC), edad avanzada, evidencia radiográfica de tuberculosis curada [8] [9].

La tuberculosis activa en el periodo postrasplante se relaciona desenlaces desfavorables como pérdida del injerto y con una elevada mortalidad, hasta del 30%. Algunos factores independientes de mortalidad en TB activan posterior al trasplante hepático son el uso de inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin), síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI), infección por citomegalovirus (CMV), uso de rifampicina. La ocurrencia de tuberculosis activa se puede evitar con un diagnóstico y una terapia de tuberculosis latente precisa y oportuna [1].

De acuerdo con el reporte anual 2021 de “Donadores, donación y trasplantes en México” del Centro Nacional de Trasplantes (CENATRA), en nuestro país se realizaron 135 trasplantes hepáticos en 2021 y se encontraban en lista de espera para recibir un trasplante hepático 238 personas, en el IMSS se realizaron cerca del 45% de los trasplantes hepáticos en México durante ese año [11]. Sin embargo, no hay información referida acerca de tuberculosis latente en este grupo de riesgo previo al trasplante en nuestra población.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tuberculosis activa en el periodo postrasplante se relaciona con desenlaces desfavorables como pérdida del injerto y mortalidad hasta del 30%. La ocurrencia de tuberculosis activa se puede evitar con un diagnóstico y tratamiento para tuberculosis latente preciso y oportuno. En nuestro país en 2021 se realizaron 135 trasplantes hepáticos y se encontraban en lista de espera para recibir un trasplante hepático 238 personas, en el IMSS se realizaron cerca del 45% de los trasplantes hepáticos en México durante ese año, sin embargo, no hay información referida acerca de la prevalencia de tuberculosis latente en este grupo de riesgo previo al trasplante.

La prevalencia de tuberculosis latente en pacientes candidatos a trasplante hepático reportada en la literatura internacional es muy heterogénea, reportando prevalencias que van desde el 0.5% hasta el 15%, con múltiples factores determinantes como: endemidad, características sociodemográficas, comorbilidades, anergia en las pruebas de detección por características de la población y acceso a servicios de salud de la población en estudio, los cuales difieren a los de nuestra población.

Dadas las condiciones antes mencionadas en la población mexicana es necesario conocer la prevalencia y factores asociados a tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático, especialmente en aquellos que tienen muy alto riesgo de progresar a tuberculosis activa durante el periodo postrasplante, ya que aún es controversial si el manejo de tuberculosis latente se debe otorgar posterior o previo a trasplante ya que podría precipitar deterioro de la función hepática por la toxicidad del tratamiento, y en algunos caso precipitar la necesidad del trasplante, por lo tanto

conocer la prevalencia ayudaría a tomar medidas pertinentes previo al trasplante para mejorar el desenlace de estos pacientes, por lo que nos realizamos la siguiente pregunta.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”?

JUSTIFICACIÓN

El Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” es un centro de referencia en trasplante, en 2021 se realizaron alrededor del 10% de los trasplantes hepáticos del país, conocer la prevalencia de tuberculosis latente en los candidatos a trasplante hepático permitirá identificar a la población de máximo riesgo, mejorar y desarrollar nuevas estrategias que permitan realizar un diagnóstico temprano, otorgar tratamiento oportuno, y así disminuir la progresión a tuberculosis activa posterior al trasplante permitiendo disminuir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, preservación del injerto y por lo consiguiente optimizar recursos en salud, al disminuir la carga asistencial y económica en la atención de estos pacientes.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Determinar la prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características demográficas de los candidatos a trasplante hepático con tuberculosis latente
2. Describir las principales comorbilidades de los pacientes con tuberculosis latente que son candidatos a trasplante de órgano sólido
3. Determinar asociación entre características clínico-demográficas y tuberculosis latente en pacientes candidatos a trasplante hepático
4. Determinar asociación entre el grado de insuficiencia hepática y tuberculosis latente en pacientes candidatos a trasplante hepático
5. Determinar asociación entre la etiología de la insuficiencia hepática y tuberculosis latente en pacientes candidatos a trasplante hepático

HIPÓTESIS

La prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático es mayor al 8% en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal, unicéntrico

Tipo de estudio: transversal (prevalencia)

Centro de estudio: UMAE-Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, CMN La Raza, IMSS, CDMX.

Población de estudio: pacientes derechohabientes de IMSS candidatos a trasplante de hepático que hayan sido valorados por infectología en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” durante protocolo pretrasplante y cuenten con prueba cutánea de tuberculina.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

- Sexo: hombre o mujer
- Derechohabientes del IMSS.
- Edad mayor a 18 años
- En protocolo de trasplante hepático
- Cuenten con prueba de tuberculina con lectura realizada 48-72 h posterior a su aplicación

Criterios de no inclusión:

- No se cuente con registro por escrito de resultado de prueba de tuberculina
- Resultado de la prueba indeterminado
- Antecedente de tuberculosis activa

- Pacientes con síntomas y alteraciones radiológicas sugerentes de tuberculosis activa
- Pruebas confirmatorias positivas para tuberculosis activa

Criterios de eliminación

- Lectura de la prueba de tuberculina haya sido realizada posterior a 72 h de su aplicación
- Uso de corticoesteroides previo o durante la realización de prueba de tuberculina a dosis equivalentes a 15 mg o más de prednisona

Cálculo del *tamaño de la muestra*:

- Muestra N: 113 pacientes
- Z2 : 1.962 =3.8415 confiabilidad 95%
- P: 8% (0.08)
- Q: 1- 0.08= 0.92 (92%)
- e2: 5% (0.0025)

Se realizó el cálculo de la muestra con base en el siguiente estudio: *A. Bosh, F Valour, et. al; A practical approach to tuberculosis diagnosis and treatment in liver transplant recipients in a low-prevalence area, Médecine et maladies infectieuses 49 (2019) 231–240*

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{e^2}$$

n = Tamaño de muestra buscado

N = Tamaño de la Población o Universo

Z = Parámetro estadístico que depende el Nivel de Confianza (NC)

e = Error de estimación máximo aceptado

p = Probabilidad de que ocurra el evento estudiado (éxito)

q = (1 - p) = Probabilidad de que no ocurra el evento estudiado

Tipo de muestreo

No probabilístico (de casos consecutivos).

Descripción general del estudio

Previa autorización del protocolo de investigación por los comités locales de ética e investigación en salud, se realizó una búsqueda en la base de datos del servicio de infectología de los pacientes que acudieron a consulta de valoración pretrasplante de infectología en el Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza” de enero de 2017 a junio de 2022, se enlistaron todos aquellos candidatos a trasplante hepático en la unidad a los que se les haya realizado prueba cutánea de tuberculina, posteriormente se solicitó el expediente clínico de los pacientes para la recolección de datos incluyendo el reporte escrito del resultado de la prueba de tuberculina, se verificó fecha de aplicación y lectura de la misma, todos los datos demográficos y variables de interés fueron recolectados y vertidos en el instrumento de recolección de datos para su posterior análisis estadístico. Se calculó la proporción de pacientes con tuberculosis latente del total de pacientes que fueron valorados en la consulta de infectología por ser

candidatos a trasplante hepático a los que se les realizó PPD, adicionalmente se realizaron asociaciones con las principales variables de interés.

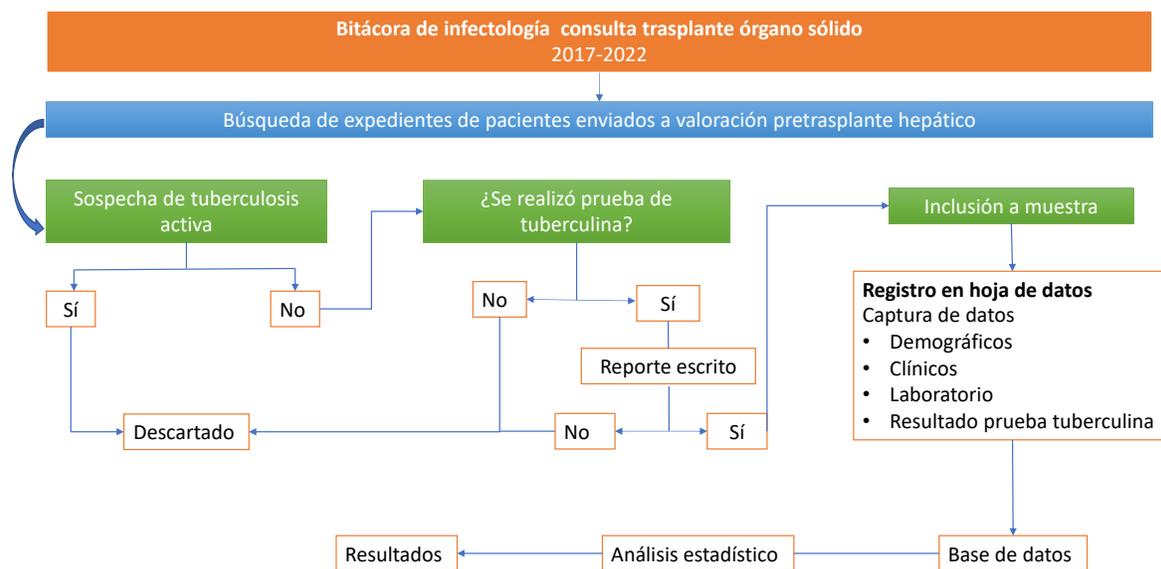


Fig. 0. Flujograma del plan de ejecución protocolo de investigación

Análisis estadístico

La prevalencia se obtuvo con la siguiente fórmula: casos detectados tuberculosis latente entre población total estudiada (con factor de riesgo) x 100.

Se compararon la edad, peso, talla e índice de masa corporal entre los grupos de personas con infección tuberculosa latente y el que no la presentó, utilizando prueba T para muestras independientes en la evaluación de edad, talla e índice de masa corporal y prueba de U-Mann-Whitney para muestras independientes en la evaluación de peso; en el caso de las variables cualitativas, se evaluó la asociación

mediante la prueba Chi-cuadrada. En todas las pruebas estadísticas se definió una significancia estadística mediante $p < 0.05$.

Se utilizó Microsoft® Excel® para la elaboración de base de datos inicial, posteriormente se procesaron los datos a través del paquete estadístico Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)® v.26.

Variables

<u>Variables demográficas, clínicas y de la enfermedad</u>				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Indicador
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad, medido en años.	Se obtendrá la edad, durante el interrogatorio directo.	Cuantitativa (escalar)	Años
IMC	Razón matemática que asocia el peso y la talla de un individuo.	Peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado.	Cuantitativa (escalar)	Kilogramos por metro cuadrado de superficie corporal (kg/m ² SC)
Sexo	Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculinos y femeninos.	Hombre o mujer, referido por el paciente.	Cualitativa (nominal)	Dicotómica Hombre Mujer
Diabetes Mellitus	Enfermedad caracterizada por presencia de niveles de glucosa elevados en sangre.	Valor de glucosa sérica en ayuno en igual o mayor a 126 miligramos por decilitro o que esté en tratamiento para Diabetes	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Enfermedad renal crónica (ERC)	Disminución de la tasa de filtrado glomerular (TFG) por debajo de 60 ml/min acompañado por anomalías estructurales o funcionales presentes por más de tres meses	Cálculo mediante la fórmula de CKD-EPI a partir de la creatinina sérica al momento de la valoración	Cualitativa (ordinal)	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Estadio V
Tabaquismo	Adicción al tabaco.	Se considera fumador si refiere en el expediente consumo de tabaco o de sus derivados	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Etilismo	Adicción que genera una fuerte necesidad y ansiedad de ingerir alcohol de forma que existe una dependencia física y psicológica.	Historia previa o consumo actual de bebidas alcohólicas referido en el expediente clínico	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No

Desnutrición	Peso insuficiente respecto a la talla	IMC menor a 18.5 kg/m ² .	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Insuficiencia hepática crónica	Proceso difuso caracterizado por fibrosis y la conversión de la arquitectura normal en una estructura nodular anormal como consecuencia de un gran número de padecimientos inflamatorios crónicos que afectan al hígado que llevan a la disfunción o hipofunción del órgano	Determinado por la puntuación para estratificación de insuficiencia hepática crónica Child-Pugh-Turcott	Cualitativa (ordinal)	Politémica 1.- Estadio A 2.- Estadio B 3.- Estadio C
Etiología de la insuficiencia hepática crónica	Grupo de padecimientos habitualmente crónicos de conllevan a la disfunción hepática	Causa identificada como la responsable de la disfunción hepática	Cualitativa (nominal)	1.- Etilismo 2.-Viral 3.- Autoinmune 4.- Metabólica 5.- Neoplásica 6.- Tóxica 7.- No determinada
Vacuna BCG	Es una preparación de bacterias vivas atenuadas derivadas de un cultivo de bacilos de Calmette y Guérin (<i>Mycobacterium bovis</i>).	Antecedente de vacunación con vacuna BCG referido en expediente clínico	Cualitativa (nominal)	Policotómica 1.-Sí 2.-No 3.-Se desconoce
Tuberculosis activa	Infección sintomática por <i>M. tuberculosis</i>	Paciente con síntomas sugerentes de tuberculosis activa y prueba confirmatoria (cultivo, baciloscopia, ensayos moleculares)	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Linfopenia	Afección por la que hay un número más bajo que lo normal de linfocitos en la sangre.	Linfocitos en sangre periférica menor a 1000/mm ³	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Hipoalbuminemia	Condición en la que la tasa de albúmina en sangre (albúmina sérica) es inferior a los valores normales.	Albúmina en suero menor a 3.5 g/dl	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No

Variable independiente				
Prueba cutánea de la tuberculina	Prueba cutánea de hipersensibilidad tipo IV la cual identifica infección por <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Búsqueda del resultado por escrito en el expediente, se considera positiva si tiene induración mayor a 5 mm	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Positiva 2.-Negativa
Variable dependiente				
Tuberculosis latente	Estado de estimulación inmunológica en respuesta a infección por <i>M. tuberculosis</i> la cual se caracteriza por ausencia de síntomas	Paciente con prueba de tuberculina positiva en ausencia de síntomas relacionados con tuberculosis	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Variables de confusión				
Anergia inmunológica	Incapacidad de respuesta por parte de un linfocito una vez este ha sido estimulado por su antígeno específico, en ausencia de señales co-estimuladoras.	Reacción inmunológica falsamente negativa a la administración de la prueba cutánea de tuberculina	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No
Reactividad cruzada	Es la reacción entre un antígeno y el anticuerpo que se generó contra un antígeno diferente pero similar	Resultados falsos positivos por reactividad cruzada (Micobacterias no tuberculosas, vacuna BCG)	Cualitativa (nominal)	Dicotómica 1.-Sí 2.-No

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Por las características del protocolo de investigación de acuerdo con la de la Ley General de Salud contenida en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud en seres humanos, título V y VI publicado en el Diario Oficial de la Federación el 6 de enero de 1987, con su última reforma publicada el 2 de abril de 2014, artículos 101, 102 y 103. Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17; la presente se clasifica como investigación sin riesgo: son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El protocolo fue concebido de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de Washington 2003 y la actualización de Fortaleza, Brasil 2013, contando con la autorización de los Directivos de la UMAE HE "La Raza". La información e identidad de los pacientes será conservada bajo confidencialidad de acuerdo con el Artículo 19 de dicha Ley Federal tomando las medidas administrativas, técnicas y físicas para mantener la seguridad, por lo cual la información obtenida de la revisión de cada expediente clínico será registrada en una hoja de recolección de datos realizado exprefeso para este estudio.

Apegándose el presente protocolo a la “Ley federal de protección de datos personales en posesión de los particulares” publicada el 5 de julio del año 2010 en el Diario Oficial de la Federación: Capítulo I, Artículo 3 y sección VIII en sus disposiciones generales la protección de datos. La confidencialidad de los datos del paciente será garantizada mediante la asignación de números o folios que solo los investigadores identifiquen, para brindar la seguridad de que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

1. Recursos humanos

- a. Dr. Jorge Procopio Velázquez y Dr. Daniel Fernando Pérez Larios.
Expertos clínicos
- b. Dr. Francisco Javier Vargas Ledesma. Tesista

2. Recursos físicos

- a. Instalaciones del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional “La Raza”
- b. Expedientes clínicos
- c. Hojas y plumas
- d. Hoja de recolección de datos
- e. Impresora
- f. Equipo de cómputo marca Apple Modelo MacBook Air 13 A2337

3. Recursos financieros

- a. Propios de la institución no se requiere financiamiento externo

RESULTADOS

Se evaluaron 73 sujetos, 31.50 % (n= 23) con infección tuberculosa latente. El principal año reportado fue 2022 con 43.80 % (n= 32) de los casos, seguido de 2021 con el 27.40 % (n= 20) de los casos y 2019 con el 16.40 % (n= 12); los detalles se encuentran en la figura 1.

El año no se asoció de manera estadísticamente significativa con la presencia de tuberculosis latente (p= 0.539).

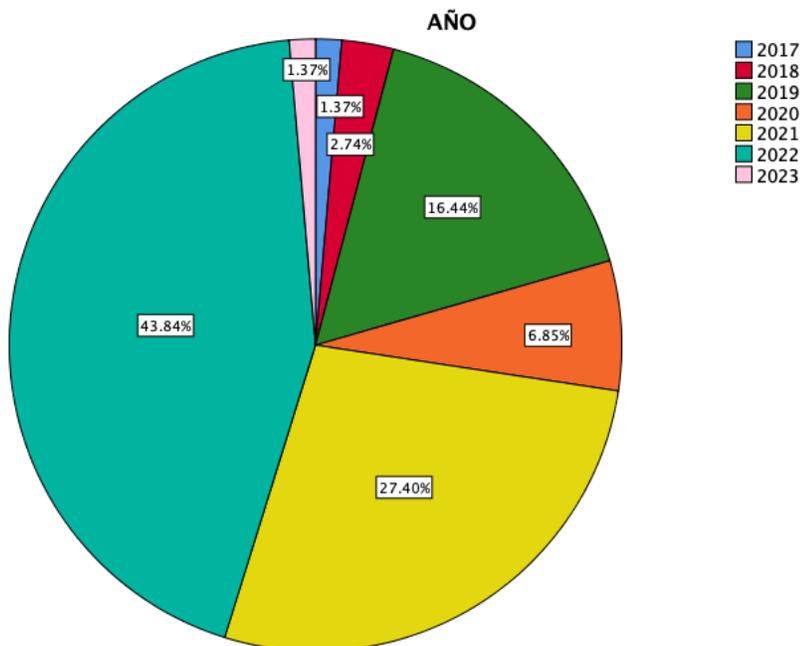


Figura 1. Gráfico circular con distribución de año en sujetos evaluados.

De la población total del estudio, 54.80 % (n= 40) de los sujetos fueron mujeres y 45.20 % (n= 33) hombres; dentro de los sujetos con tuberculosis latente, 47.80 % (n= 11) fueron mujeres y 52.20 % (n= 12) hombres, asociación no estadísticamente significativa (p= 0.417); en la tabla 1 se describen los detalles de edad, peso, talla e

índice de masa corporal en los sujetos evaluados. Ninguna evaluación presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos categorizados por el estatus de diagnóstico de tuberculosis latente.

	POBLACIÓN GENERAL (N= 73)	TUBERCULOSIS LATENTE		p*
		SÍ (n= 23)	NO (n= 50)	
	\bar{X} (DE.)	\bar{X} (DE.)	\bar{X} (DE.)	
EDAD (Años)	49.7 (10.357)	50.43 (10.925)	49.36 (10.182)	0.683 [†]
PESO (kg)	65.29 (15.114)	68.52 (17.333)	63.81 (13.915)	0.299 [‡]
TALLA (m)	1.61 (0.100)	1.62 (0.108)	1.61 (0.098)	0.744 [†]
ÍNDICE DE MASA CORPORAL (kg/m ²)	24.93 (3.794)	26.04 (3.992)	24.42 (3.626)	0.090 [†]

Tabla 1. Detalles para evaluación de edad, peso, talla e índice de masa corporal en población general y por tuberculosis latente. Resultados descritos como media (desviación estándar). *Comparación de poblaciones por tuberculosis latente. †Prueba T para muestras independientes, ‡Prueba *Mann-Whitney U* para muestras independientes. DE.: Desviación estándar. Fuente: Investigación propia.

El 68.50 % (n= 50) de los sujetos tenían insuficiencia hepática Child-Pugh B, 19.20 % (n= 14) Child-Pugh A y 12.30 % (n= 9) Child-Pugh C; para los sujetos con tuberculosis latente, el 65.20 % (= 15) presentaron clasificación B y el 17.40 % (n=4) clasificación A o C, asociación no estadísticamente significativa (p= 0.668). Fig. 2

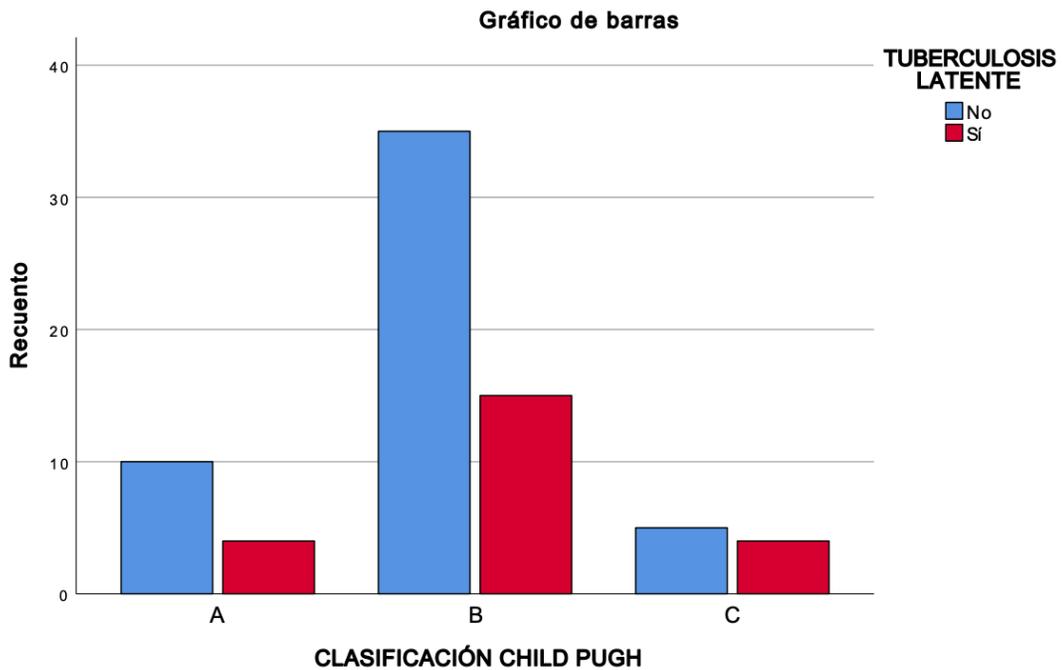


Figura 2. Gráfico de barras con distribución Child-Pugh por tuberculosis latente. PPD.: Prueba tuberculina. *Prueba Chi-Cuadrada.

En el 100.00 % (n= 73) de los sujetos se desconoció el antecedente de vacuna BCG. La positividad a la intradermoreacción definida como un diámetro de induración > 5 mm, estuvo presente en 31.50 % (n= 23) de los sujetos, correspondiendo al 100.00 % (n= 23) de los sujetos con tuberculosis latente, debido a la naturaleza mutuamente excluyente de esta asociación, se presentó significancia estadística ($p < 0.001$, figura 3).

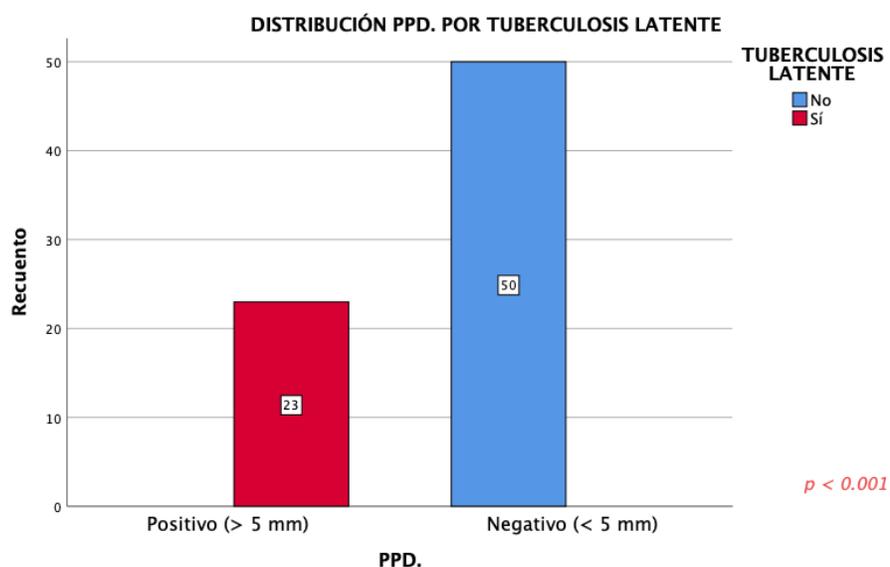


Figura 3. Gráfico de barras con distribución PPD. por tuberculosis latente. PPD.: Prueba tuberculina. *Prueba Chi-Cuadrada.

En la tabla 2 se muestran los detalles de antecedente de diabetes tipo 2, tabaquismo y etilismo entre los grupos sin y con tuberculosis latente; no se presentó asociación estadísticamente significativa en ninguna evaluación.

		POBLACIÓN GENERAL (N= 73)		TUBERCULOSIS LATENTE				p*
				SÍ (n= 23)		NO (n= 50)		
		%	n	%	n	%	n	
DIABETES TIPO 2	SÍ	16.4	12	26.1	6	12.0	6	0.131
	No	83.6	61	73.9	17	88.0	44	
TABAQUISMO	SÍ	15.1	11	17.4	4	14.0	7	0.707
	No	84.9	62	82.6	19	86.0	43	
ETILISMO	SÍ	13.7	10	17.4	4	12.0	6	0.534
	No	86.3	63	82.6	19	88.0	44	

Tabla 2. Detalles para antecedente de diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo y etilismo en población general y por tuberculosis latente. Resultados descritos como porcentaje ponderado al 100.00 % y conteo absoluto. *Prueba Chi-cuadrada. Fuente: Investigación propia.

El 84.90 % (n= 62) de los sujetos presentaron una tasa de filtrado glomerular (TFG) > 90 ml/min, el 8.20 % (n= 6) una TFG entre 30-59 ml/min y el 6.80 % (n= 5) una TFG entre 60-90 ml/min; en los sujetos con tuberculosis latente, el 82.60 % (n= 19) presentaron una TFG. > 90 ml/min, el 13.00 % (n= 3) una TFG entre 60-90 ml/min y el 4.30 % (n= 1) una TFG entre 30-59 ml/min, asociación no estadísticamente significativa (p= 0.284).

El 5.50 % (n= 4) de los sujetos presentaron desnutrición, definida por un índice de masa corporal (IMC.) < 18.5 kg/m², correspondiendo al 4.30 % (n= 1) de los sujetos con tuberculosis latente; asociación no estadísticamente significativa (p= 0.773).

El 65.80 % (n= 48) de los sujetos presentaron hipoalbuminemia, definida por albúmina sérica < 3.5 g/dl, correspondiendo al 65.20 % (n= 15) de los sujetos con tuberculosis latente; asociación no estadísticamente significativa (p= 0.948).

El 37.00 % (n= 27) de los sujetos en el estudio presentaron linfopenia (< 1,000/mm³), 13.00 % (n= 3) en el grupo de sujetos con tuberculosis latente; se presentó asociación estadísticamente significativa en esta evaluación (p= 0.004, figura 4), OR de 3.913 para linfopenia en sujetos con tuberculosis latente.

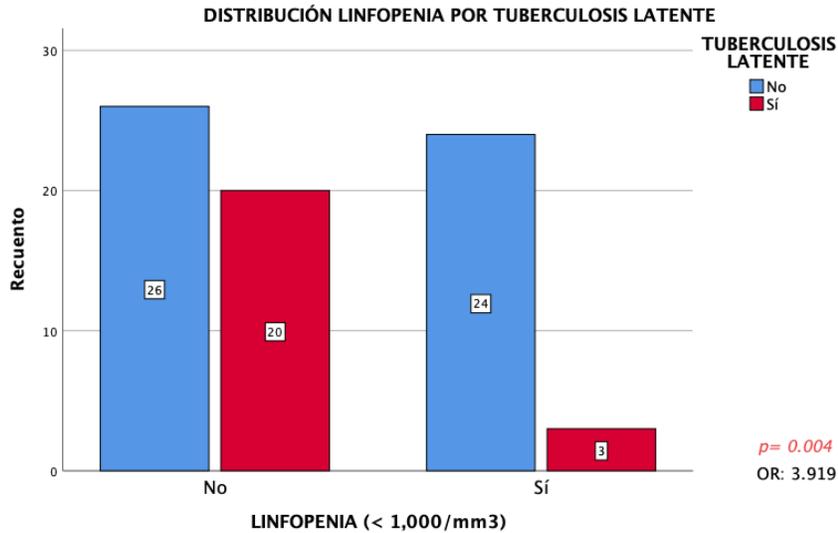


Figura 4. Gráfico de barras con distribución linfopenia por tuberculosis latente. *Prueba Chi-Cuadrada.

La principal etiología de insuficiencia hepática fue no determinada en el 32.90 % (n= 24) de los casos, seguida de etiología viral en el 27.40 % (n= 20) y autoinmune en el 23.30 % (n= 17); no se presentó asociación estadísticamente significativa para tuberculosis latente por algún tipo de etiología de insuficiencia hepática ($p = 0.725$, figura 5).

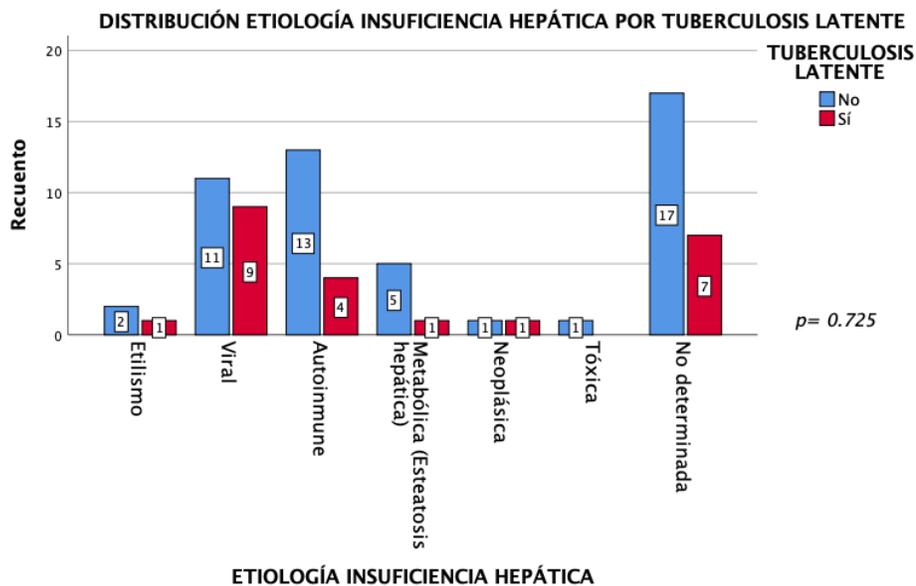


Figura 5. Gráfico de barras con distribución etiología insuficiencia hepática por tuberculosis latente.
*Prueba Chi-Cuadrada.

Se evaluaron 73 sujetos, encontrándose una prevalencia para tuberculosis latente de 31.5 %. El 54.8 % de los sujetos fueron de sexo femenino y el 45.2 % de sexo masculino; con una media para edad de 49.7 años. El 16.4 % de los sujetos presentó antecedente de diabetes mellitus tipo 2, el 15.1 % antecedente de tabaquismo y el 13.7 % antecedente de etilismo. La única característica con asociación estadísticamente significativa para tuberculosis latente fue linfopenia.

DISCUSIÓN

La prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático reportada en la literatura mundial es muy heterogénea, la variabilidad en la prevalencia de TB latente está determinada por la incidencia de tuberculosis en la zona geográfica o país, pruebas diagnósticas empleadas (TST o IGRA), aplicación de la vacuna BCG, tipo de trasplante, etcétera [10]. La prevalencia oscila entre el 0.5-15%, encontrando reportes de hasta 24% (14%–33%, IC 95%), de acuerdo con un metaanálisis realizado por Nahid Rahimifard et al; en Irán. Es ligeramente mayor comparada con los candidatos trasplante pulmonar (22%), renal (21%) y hematopoyético (14%) [6]. La disminución de la inmunidad en los receptores de trasplantes de hígado aumenta el riesgo de desarrollar TB activa por reactivación de TB latente o infección primaria de TB en la comunidad. El principal mecanismo fisiopatológico es la reactivación [14].

En nuestro estudio encontramos una prevalencia del 31.5%, mayor a la media reportada internacionalmente, a pesar que México es considerado un país con baja incidencia de tuberculosis (incidencia de 19-51 casos/100 000 habitantes reportada en los últimos 5 años) [18] podría ser una condición subdiagnosticada en nuestro país en la población en general, lo que se replica a grupos de alto riesgo como el de nuestro estudio, podríamos destacar algunos factores que impactan en el subdiagnóstico como: poco acceso a recursos en salud, escasa cantidad de pruebas diagnósticas realizadas, hacinamiento y en general condiciones de salud deficientes.

Aunque se reconoce que no existe una prueba estándar de oro para el diagnóstico de TB latente, es probable que los ensayos basados en IGRA tengan una mayor

rentabilidad diagnóstica, aunque la evidencia descrita en nuestra población de interés es muy limitada, y es probable que se necesiten más estudios que incluyan esta población para realizar una recomendación sólida en un futuro.

La utilidad de la TST está limitada por la baja especificidad en personas vacunadas con BCG y en aquellas que viven en países con alta incidencia de TB [5], reactividad cruzada con micobacterias no tuberculosas (MBNT), mayor variabilidad en la interpretación del resultado de la prueba comparado con ensayos basados en IGRA, resultados falsos negativos también pueden ocurrir en personas inmunodeprimidas [4], sin embargo sigue siendo una herramienta útil para la evaluación de TB latente previo a trasplante debido a que no es invasiva, es económica y está ampliamente disponible [2]. En nuestro estudio la TST fue el método diagnóstico de TB latente, a pesar de las limitaciones con las que cuenta, parece tener un buen rendimiento diagnóstico, sin embargo, será objeto de estudio posterior su comparación en nuestra población con ensayos basados en IGRA. La principal limitante de TST es su baja especificidad en población con vacuna de BCG y en un medio altamente incidente de TB, la primera condición parece que no influyó en nuestro estudio, dónde si bien se desconoció el 100% del antecedente de vacunación en la población del estudio, por pautas nacionales la vacuna de BCG en México se aplica al momento del nacimiento, sabemos que la edad de administración es el principal determinante en la persistencia de la reactividad cruzada entre TST y vacuna BCG, teniendo un efecto prácticamente nulo posterior a 10 años de su aplicación, si se aplicó la vacuna BCG durante el primer año de vida.[19] Se estima que la proporción de falsos positivos de TST por reactividad cruzada con MBNT es menor al 2%, por lo que el impacto en el rendimiento de la TST es escaso.

No se encontraron factores asociados a variables demográficas de los candidatos a trasplante hepático con tuberculosis latente que fueran estadísticamente significativos. La media de edad entre los candidatos con tuberculosis latente fue de 50.43 años, la cual fue similar a la población sin TB latente (edad media 49.36 años), lo cual difiere con reportado en otros estudios incluyendo el metaanálisis de por Nahid Rahimifard et al; en Irán, donde la TB latente fue más prevalente en menores de 50 años vs mayores 50 años, 16 vs 28% respectivamente (IC 12-20%, 20-35%). En cuanto a otras variables como la etiología y el grado de insuficiencia hepática determinado por la escala de Child Pugh, no mostraron diferencias estadísticamente significativas en la población con infección tuberculosa latente vs aquellos que no las tenían. La linfopenia ($<1,000/\text{mm}^3$) presentó asociación estadísticamente significativa en esta evaluación ($p= 0.004$), OR de 3.913 en sujetos con tuberculosis latente, resultando de mucho interés poder determinar en un futuro si esta asociación tiene impacto sobre el rendimiento diagnóstico de pruebas para tuberculosis latente (TST e IGRA) sobre todo en población con algún grado de inmunocompromiso como la de nuestro estudio.

La tuberculosis activa posterior a trasplante hepático se observa alrededor del 1-2%, es menor que en otros tipos de trasplante, sin embargo, con una de las tasas de mayor mortalidad, hasta del 29%. [6,8]

La supervivencia de los receptores de trasplante hepático con tuberculosis incluye desafíos clínicos. En primer lugar, el tratamiento de la TB latente en pacientes cirróticos antes del trasplante hepático incluye el riesgo de insuficiencia hepática por la potencial hepatotoxicidad de los fármacos antituberculosis lo que podría precipitar la necesidad de realizar el trasplante [6,14]. Además, los fármacos antituberculosis

pueden producir toxicidad al injerto, disminuir los niveles séricos de los medicamentos inmunosupresores por interacciones fármacos- fármaco, inducción de vías metabólicas, lo que da lugar a una mayor tasa de rechazo y pérdida de este. El cumplimiento del tratamiento de TB latente suele ser deficiente debido al riesgo de mala adherencia principalmente por los efectos secundarios de los medicamentos antituberculosis e inclusive el número de tabletas que deben consumir. Por lo tanto, es importante comprender cómo seleccionar a los receptores de alto riesgo para la vigilancia de la TB y el tratamiento de la tuberculosis latente [14].

Las recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la infección de TB latente y TB activa en receptores de trasplantes de órganos se basan en pautas de consenso formuladas por expertos en el campo.[8]. Solo unos pocos estudios controlados de tratamiento de la TB latente o activa en candidatos o receptores de trasplante de órganos están disponibles.[9] Este debe ser una campo fértil para futuras investigaciones que pertan mejorar el desenlace de esta población con TB.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al tratarse de un estudio retrospectivo puede presentar sesgos de información. No se alcanzó el tamaño de la muestra previamente establecido, lo que impacta en su poder estadístico, sin embargo cuenta con una muestra mayor a estudios publicados internacionalmente. Muchos candidatos a trasplante hepático no pudieron ser incluidos en la muestra debido a la falta de pruebas para diagnóstico para tuberculosis latente previo a trasplante, a pesar de ser una prueba indispensable, por lo que se deberán mejorar estándares de calidad en la atención de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” en el periodo de 2017 a 2022 fue de 31.5%, la cual es mayor a lo reportado en literatura internacional, la linfopenia se asoció de forma estadísticamente significativa a tuberculosis latente. No se encontró asociación entre la etiología y grado de la insuficiencia hepática. Es necesaria mayor investigación acerca del rendimiento diagnóstico de las pruebas para tuberculosis latente en esta población, conocer el riesgo de reactivación en el periodo postrasplante y determinar el mejor momento para tratar la tuberculosis latente, ya que hasta el día de hoy continua siendo controversial. Todo esto con el fin disminuir la progresión a tuberculosis activa posterior al trasplante permitiendo disminuir la mortalidad, mejorar la calidad de vida, preservación del injerto y por lo consiguiente optimizar recursos en salud, al disminuir la carga asistencial y económica en la atención de estos pacientes

REFERENCIAS

1. Bosch A, Valour F, Dumitrescu O, et al. A practical approach to tuberculosis diagnosis and treatment in liver transplant recipients in a low-prevalence area. *Med Mal Infect.* 2019 Jun; 49(4):231-40. DOI: 10.1016/j.medmal.2018.11.013.
2. Nasiri MJ, Pormohammad A, Goudarzi H, et al. Latent tuberculosis infection in transplant candidates: a systematic review and meta-analysis on TST and IGRA. *Infection.* 2019 Jun; 47(3):353-61. DOI: 10.1007/s15010-019-01285-7.
3. Maung Myint T, Rogerson TE, Noble K, Craig JC, Webster AC. Tests for latent tuberculosis in candidates for solid organ transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2019 Aug;33(8):1-26. DOI: 10.1111/ctr.13643.
4. Carranza C, Pedraza-Sanchez S, de Oyarzabal-Mendez E, Torres M. Diagnosis for Latent Tuberculosis Infection: New Alternatives. *Front Immunol.* 2020 Sep 10; 11:1-13. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02006.
5. Pakfetrat M, Malekmakan L, Hamidianjahromi A, Moghadami M, Khoramroz SA. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Kidney and Liver Transplant Recipients in Iranian Candidates for Transplant. *Exp Clin Transplant.* 2022 Aug; 20(8):737-41. DOI: 10.6002/ect.2021.0186.
6. Rahimifard N, Mahmoudi S, Mamishi S, Pourakbari B. Prevalence of latent tuberculosis infection in transplant candidates: A systematic review and meta-analysis. *Microb Pathog.* 2018 Dec;125: 401-10. DOI: 10.1016/j.micpath.2018.09.040.
7. Roth PJ, Grim SA, Gallitano S, Adams W, Clark NM, Layden JE. Serial testing for latent tuberculosis infection in transplant candidates: a retrospective review. *Transpl Infect Dis.* 2016 Feb; 18(1):14-21. DOI: 10.1111/tid.12489.
8. Grim SA, Layden JE, Roth P, Gallitano S, Adams W, Clark NM. Latent tuberculosis in kidney and liver transplant patients: a review of treatment practices and outcomes. *Transpl Infect Dis.* 2015 Oct; 17(5):768-77. DOI: 10.1111/tid.12436.
9. Secretaría de Salud; Centro Nacional trasplantes. Reporte Anual 2021 Receptores, Donación y Trasplantes en México [Internet]. 2021[citado 2022 Dic

- 28]. Disponible en:
<https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/692109/Anual2021.pdf>
10. Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. N Engl J Med. 2021 Dec 9; 385(24):2271-80. DOI: 10.1056/NEJMcp2108501.
 11. Subramanian AK, Theodoropoulos NM; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Mycobacterium tuberculosis infections in solid organ transplantation: Guidelines from the infectious diseases community of practice of the American Society of Transplantation. Clin Transplant. 2019 Sep; 33(9):1-24. DOI: 10.1111/ctr.13513.
 12. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [cited 2022 Dec 28]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132015/>
 13. Tuberculosis. Battista Migliori G, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. In: Rendon A, Goletti D, Matteelli A. Chapter 22: Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. London: Board; Dec 2018. pp. 381-98.
 14. Chen C-Y ., Liu C-J ., Feng J-Y ., Loong C-C ., Liu C, Hsia C-Y ., et al. Incidence and Risk Factors for Tuberculosis After Liver Transplantation in an Endemic Area: A Nationwide Population-Based Matched Cohort Study. American Journal of Transplantation. 2015 Aug;15(8):2180–7.
 15. Ley General de Salud. Nueva ley publicada en el Diario Oficial de la Federación el 07 de febrero de 1984.Última reforma publicada DOF 16-05-2022 [Internet]. [México]; Cámara de Diputados del H. Congreso de la Unión. [Citado 2022 Dic 28]. Disponible en:
http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf_mov/Ley_General_de_Salud.pdf
 16. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Nuevo reglamento publicado en el Diario Oficial de la Federación el 06 de enero de 1987, última reforma publicada DOF 02-04-2014 [Internet]. [México]; [Citado 2022 Dic 28] Disponible en:
http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg_LGS_MIS.pdf

17. Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos [Internet]. México; 2009 Nov 05 [Citado 2022 Dic 28]. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#:~:text=NORMA%20Oficial%20Mexicana%20NOM%2D012,la%20salud%20en%20seres%20humanos.
18. Situación epidemiológica en México 2021. Centro Nacional de Programas Preventivos y Control de Enfermedades. CENAPRECE [Internet]. [México]; [Citado 2023 Feb 26] Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/722796/1.-SITUACION EPIDEMIOLOGICA 2021 preliminar.pdf>
19. Menzies D. What Does Tuberculin Reactivity after Bacille Calmette-Guérin Vaccination Tell Us? Clinical Infectious Diseases. 2000 Sep 1;31(Supplement_3):S71–4. <https://doi.org/10.1086/314075>

ANEXOS

Anexo I. Hoja de recolección de datos



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
 "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
 CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: _____ NSS: _____ Folio _____

Datos generales					
Edad	Género		Peso	Talla	IMC
años	H ()	M ()	kg	m	

Comorbilidades				
Diabetes	Tabaquismo	Etilismo	Enfermedad renal crónica	Desnutrición
1.- Sí ___ 2.- No ___	1.- Sí ___ 2.- No ___	1.- Sí ___ 2.- No ___	1.- Sí ___ Grado (I-V)___ 2.- No ___	1.- Sí ___ 2.- No ___

Grado de insuficiencia hepática crónica (Child-Pugh)		
Estadio A ()	Estadio B ()	Estadio C ()

Etiología de la Insuficiencia hepática crónica						
Etilismo ()	Viral ()	Autoinmune ()	Metabólica()	Neoplásica ()	Tóxica ()	No determinada()

Vacunación BCG		
Sí ()	No ()	Se desconoce ()

Laboratorio	
Hipoalbuminemia Sí _____ No _____	Linfopenia Sí _____ No _____

Prueba cutánea de tuberculina

Positiva ()	Negativa ()	Indeterminada ()
--------------	--------------	-------------------

Tuberculosis latente	
Sí ()	No ()

Anexo II. Solicitud de excepción de consentimiento informado



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 28 de diciembre del 2022

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación Prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Características demográficas: edad, sexo, género.
- b) Diagnóstico de patologías subyacentes
- c) Recolección de resultado de prueba cutánea de tuberculina.
- d) Recolección de estudios auxiliares diagnósticos de laboratorio

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "Prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" cuyo propósito es producto comprometido de Trabajo de tesis para obtener el título de la Subespecialidad de Infectología.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Francisco Javier Vargas Ledesma

Categoría contractual: Médico Residente de Segundo año de Infectología

Investigador(a) Responsable Dr. Jorge Procopio Velazquez.

Categoría contractual: Médico adscrito al servicio de Infectología.



Ricardo
2022 Flores
Año de
Magón
ASOCIACION DE LA MEDICINA DE MAGÓN

Anexo III. Carta de autorización



GOBIERNO DE
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Comité de Ética 35018

Carta de Autoría

Ciudad de México a 28 de diciembre de 2022

Al firmar el presente reconocimiento de autorización, estoy de acuerdo con la tesis enviada para su revisión al Comité de Investigación (CIS) (3501) y al Comité de Ética en Investigación (CEI) (35018), de la Unidad Médica de Alta Especialidad UMAE Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" del Centro Médico Nacional La Raza. Respondo por la autorización propia y acepto la de los demás investigadores, mujeres y hombres, por haber contribuido sustancialmente en la revisión y en la elaboración del proyecto de investigación con título "Prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret" y número de registro _____ . Recordando que el investigador principal: "Será directamente responsable de los aspectos científicos y éticos de la investigación propuesta. Art.13 y 14, así como en los Art. 100, 109,111, y 112. De la Ley General de Salud en México. Y de someter al CI y al CEI la solicitud de evaluación.

Orden de Autoría	Nombre Completo	Matricula	ORCID	Firma
Principal	Jorge Velazquez Procopio	99147766		
Colaborador	Francisco Javier Vargas Ledesma	97160544		
Colaborador	Daniel Fernando Pérez Larios	99062676		

Este reconocimiento de autorización se llevó a cabo en la Ciudad de México el día 28 de diciembre del año 2022.

Calle Sierra y Anachilá S/N, Col. La Raza, Alcaldía Azcapotzalco C.P. 02890, CDMX Tel: (55) 57245900, Ext. 21015
www.imss.gob.mx



Anexo IV. Carta de confidencialidad de datos



GOBIERNO DE
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza

Carta de confidencialidad de datos.

Ciudad de México a 28 de diciembre de 2022

Manifiesto que, como Asesor de proyecto de investigación, no tengo interés personal, laboral, profesional, familiar o de negocios que puedan afectar el desempeño independiente e imparcial en emitir una opinión en los protocolos de investigación que me designen.

Conste por el presente documento que Yo: Jorge Procopio Velázquez en mi carácter médico especialista Infectología clínica que como consecuencia de la labor que desempeño en UMAE Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret CMN La Raza, participaré como **Asesor del proyecto de investigación de nombre "Prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret". y N° de folio _____** teniendo acceso al o (los) protocolos de investigación que se realizara en el Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de SIRELCIS con mi ID y contraseña personal e intransferible.

Me comprometo indefinidamente a:

1. Mantener la reserva y confidencialidad de dicha información.
2. No divulgar a terceras personas físicas o morales el contenido de la información.
3. No usar la información directa o indirectamente en beneficio propio o de terceros, excepto para cumplir a cabalidad mis funciones relacionadas al cargo que desempeño.
4. No revelar total ni parcialmente a ningún tercero la información obtenida como consecuencia directa o indirecta de las conversaciones a que haya habido lugar.
5. No enviar a terceros, archivos que contengan la información precisada del CEI o establecimiento a través de correo electrónico u otros medios a los que tenga acceso, sin la autorización respectiva.
6. Fomentar el **comportamiento ético** en los becarios a asesorar en proyectos de investigación.
7. Revisar con las herramientas electrónicas existentes la **ausencia de plagio** en la tesis a asesorar.
8. En general, guardar reserva y confidencialidad de los asuntos que lleguen a mi conocimiento con motivo del trabajo que desempeño y en específico a la información precisada.

En caso de incumplimiento de lo estipulado en el presente documento, me someto a las sanciones contenidas en Ley Federal de Responsabilidad de los Servidores Públicos, el Código de Conducta del Servidor Público del IMSS y las que de acuerdo a la falta apliquen.

Jorge Procopio Velázquez.
Nombre del asesor de tesis

Calle Seris y Zaachila S/N, Col. La Raza, Alcaldía Azcapotzalco, C.P. 02990, CDMX. Tel: (55) 57245900, Ext. 23000
www.imss.gob.mx



Anexo V. Carta de no conflicto de interés



GOBIERNO DE
MÉXICO



Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"
Centro Médico Nacional La Raza
Comité de Ética 35018

Carta de no conflicto de interés

Ciudad de México a 28 de diciembre 2022

Conflicto de interés: Cualquier circunstancia o situación en la que el juicio profesional o la integridad de las acciones de un individuo o de la institución respecto a un interés primario se ve indebidamente afectado por un interés secundario, los cuales pueden ser financieros o personales, como el reconocimiento profesional, académico, concesiones o privilegios a terceros (ONU).

Nombre del proyecto de investigación: "Prevalencia de tuberculosis latente en candidatos a trasplante hepático en el Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret"".

Número de Registro: _____

Responda a las preguntas concernientes a usted y a sus "familiares directos". Este formato pretende identificar y abordar los conflictos de intereses, existentes y potenciales.

Tengo algún conflicto de interés que reportar	SI	NO
Si tiene algún conflicto, especifique cuál		x
Relación directa con la Investigadora o Investigador o sus colaboradores		x
Relación profesional directa con los derechohabientes que participan en el estudio		x
Algo que afecte su objetividad o independencia en el desempeño de su función		x

Si usted contestó afirmativamente a cualquiera de las preguntas formuladas arriba, por favor proporcione los detalles:

Declaro bajo protesta de decir verdad que la información señalada es correcta.

En caso de incumplimiento de lo estipulado en el presente documento, me someto a las sanciones contenidas en Ley Federal de Responsabilidad de los Servidores Públicos, el Código de Conducta del Servidor Público del IMSS y las que de acuerdo a la falta apliquen


Dr. Jorge Protopio Velázquez,

Médico infectólogo adscrito al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional La Raza,
asesor del proyecto de Investigación.

Calle Scris y Zaachila S/H. Col. La Raza, Alcaldía Azcapotzalco. C.P. 02990, CDMX. Tel (55) 57245900, Ext. 23015
www.imss.gob.mx

