

Características clínicas y factores de riesgo para tuberculosis en pacientes receptores de injerto renal

Renato Parra-Michel, Javier Soto-Vargas y Alvaro López-Iñiguez

Autor para correspondencia

Renato Parra Michel, Servicio de Nefrología, Diálisis y Trasplante Renal Av. Alemania 1787, Col Moderna
Teléfono 38 11 05 74.

Palabras clave: antifímicos, clínica, inmunosupresores, trasplante renal, tratamiento, tuberculosis.

Keywords: Antituberculosis medications, clinical presentation, immunosuppressant, kidney transplant tuberculosis



Características clínicas y factores de riesgo para tuberculosis en pacientes receptores de injerto renal

Parra-Michel R^a, Soto-Vargas J^b, López-Iñiguez A^c

Resumen

Introducción

El diagnóstico y tratamiento de tuberculosis en pacientes receptores de trasplante renal representa varios retos. La dificultad en el diagnóstico rápido y certero puede llevar a retraso en el tratamiento, e incluye una prueba de tuberculina negativa, baciloscopia negativa a pesar de la actividad de la enfermedad y presentaciones clínicas atípicas. Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección latente y tuberculosis activa en pacientes trasplantados se basan en guías realizadas por expertos en el campo, sólo unos pocos estudios controlados se encuentran disponibles sobre el tratamiento de la tuberculosis latente y activa. En México no se han caracterizado las condiciones clínicas y los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis en pacientes trasplantados.

Material y métodos

Estudio transversal analítico. Se incluyeron todos los casos de tuberculosis en pacientes con trasplante renal atendidos en el Hospital General Regional núm. 46, del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo del año 2002 a 2012; para el diagnóstico de tuberculosis se utilizó cultivo como prueba confirmatoria. Para la identificación de factores de riesgo se seleccionó de forma aleatoria a 250 pacientes trasplantados sin antecedentes de tuberculosis como grupo control. Se incluyeron las variables de tiempo transcurrido entre el trasplante y el diagnóstico de tuberculosis, presentación clínica de la infección por M. tuberculosis, creatinina sérica al momento del diagnóstico de tuberculosis, la necesidad de modificación del tratamiento inmunosupresor, la presencia de coinfecciones (citomegalovirus, hepatitis b, entre otros); y por último el desenlace categorizado en muerte, falla del injerto o pérdida del injerto renal, curación sin afección o daño permanente renal.

Resultados

La prevalencia de tuberculosis en nuestra población fue de 1.4%. En ninguno de los grupos hubo antecedente de tuberculosis. El tiempo promedio de diálisis fue de 21.9 ± 15.42 y 12.3 ± 9.38 ($p=0.48$) en el grupo control y de tuberculosis, respectivamente. La frecuencia de la distribución de los tipos de donadores no mostró diferencias entre los grupos ($p=0.565$); el número de antígenos de HLA fueron 3.1 ± 2.24 y 4.4 ± 2.7 ($p=0.377$), respectivamente. La presentación clínica más frecuente de tuberculosis fue extrapulmonar, se requirió modificación de la dosis de los fármacos inmunosupresores en 10 casos. La presencia de rechazos fue más frecuente en el grupo de TB ($p=0.005$). No se lograron identificar factores de riesgo para el desarrollo de tuberculosis.

Conclusiones

La prevalencia reportada en nuestra población es similar a la reportada por otros estudios en países desarrollados. No se identificaron factores de riesgo para la infección de tuberculosis en nuestros grupos.

Palabras clave: *antifímicos, clínica, inmunosupresores, trasplante renal, tratamiento, tuberculosis*

a. Servicio de Nefrología, Hospital General de Zona 46, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, MX.

b. Medicina Interna, Hospital General de Zona 33, Instituto Mexicano del Seguro Social, Monterrey, MX.

c. Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde", Guadalajara, MX.

Autor para correspondencia

Javier Soto Vargas, Medicina Interna, Hospital General de Zona de 33, Instituto Mexicano del Seguro Social, Félix U. Gómez 501 Sur, Monterrey, Nuevo León.

Clinical characteristics and risk factors for tuberculosis in patients receiving kidney grafts

Abstract

Introduction. Diagnosis and treatment of tuberculosis in patients receiving kidney grafts represent a series of challenges. Failure to reach an accurate and prompt diagnosis can lead to delayed treatment, and can be due to a negative tuberculin skin test, negative bacilloscopy in spite of active disease and atypical clinical presentations of the disease. Recommendations for diagnosis and treatment for latent tuberculosis and active disease in kidney graft recipients are made according to guides made by experts in the field, with only a few controlled studies available regarding treatment of latent and active tuberculosis. In Mexico, clinical characteristics and risk factors for tuberculosis in kidney graft recipients have not been defined.

Material and Methods. This is a transversal analytical study. Every case of tuberculosis reported in patients receiving kidney grafts being treated in our hospital from 2002 to 2012 (General Regional Hospital 46, Mexican Institute of Social Security) were included. Confirmatory diagnosis of tuberculosis was achieved with positive growth culture. In order to identify risk factors, 250 patients with no prior history of tuberculosis were randomly chosen as control group. The following variables were assigned: Time elapsed between reception of graft and confirmed diagnosis of tuberculosis, clinical presentation of infection by *M. tuberculosis*, serum creatinine at the time of diagnosis of tuberculosis, the need to make modifications to the immunosuppressive treatment due to concomitant infections (cytomegalovirus, hepatitis B among others) and outcome; categorized as death, graft failure or loss, successful treatment or permanent kidney damage.

Results. In our population, tuberculosis prevalence was 1.4%. In neither of the groups history of tuberculosis was found. Average time in dialysis was 21.9 ± 15.4 y 12.3 ± 9.38 ($p=0.48$) in control group and tuberculosis respectively. Frequency and distribution of the types of donors showed no difference between groups ($p=0.565$): HLA antigens were 3.1 ± 2.24 and 4.4 ± 2.7 ($p=0.377$) respectively. The most frequent presentation of the disease was extra pulmonary; in 10 cases modifications to immunosuppressive treatment were required. In the tuberculosis group graft rejection was more frequent ($p=0.005$). No risk factors for developing TB were identified.

Conclusions. Prevalence reported in our population is similar to the one reported in developed countries. No risk factors for developing TB were identified in our groups.

Keywords: antituberculosis medications, clinical presentation, immunosuppressant, kidney transplant, tuberculosis

Introducción

El diagnóstico y tratamiento de tuberculosis en pacientes receptores de trasplante renal representa varios retos.¹ La dificultad en el diagnóstico rápido y certero lleva al retraso en el tratamiento, los retos terapéuticos se relacionan a la toxicidad por fármacos, interacciones farmacológicas entre inmunosupresores y medicamentos antifímicos, y los efectos secundarios resultado del tratamiento a largo tiempo de los antifímicos.² Las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de la infección latente y tuberculosis activa en pacientes trasplantados tienen ciertas limitaciones: se basan en recomendaciones realizadas por expertos en el campo,^{3,6} sólo unos pocos estudios controlados se encuentran disponibles sobre el tratamiento de la tuberculosis latente y activa y las poblaciones estudiadas pequeñas (serie de casos).⁷

La frecuencia de tuberculosis activa entre pacientes receptores de órganos sólidos se estima que es 20-74 veces mayor que la población general.⁸ Además, la prevalencia está relacionada de acuerdo al órgano trasplantado, siendo mayor en pacientes receptores de trasplante de pulmón. Cerca de dos terceras partes de los reportes de tuberculosis activa ocurren en el primer año postrasplante con una media de 9 meses.⁹ En la mayoría de los casos, la infección es el resultado de la activación de un foco antiguo, ya que la infección primaria ha sido reportada sólo en un pequeño número de casos. La adquisición de la infección a través del órgano donado no

representa más del 5% de todos los casos de tuberculosis en pacientes con trasplante.¹⁰

Pocos factores de riesgo han sido identificados asociados a la activación de tuberculosis después del trasplante. Sorpresivamente, sólo del 20-25% de los casos de todos los casos de tuberculosis activa suceden en pacientes que previo al trasplante tuvieron una prueba da tuberculina positiva. Otro factor de riesgo reportado para enfermedad activa es la identificación de radiografías de tórax sugestivas de tuberculosis y el uso de ciertos inmunosupresores se asocia con un mayor riesgo de tuberculosis que otros (Anticuerpo murino monoclonal anti-CD3 y anticuerpos depletores de células T). Torre-Cisneros *et al.* reportaron que la edad del receptor es un factor de riesgo independiente para desarrollar tuberculosis postrasplante, por lo menos en población española.³ A la fecha en México no se han caracterizado las condiciones clínicas y los factores de riesgo para desarrollar tuberculosis en pacientes trasplantados.¹¹⁻¹³

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo transversal analítico. Se analizaron a un total de 1081 pacientes con trasplante renal, en el periodo de 2002 a 2012, en el Hospital General de Zona 46, del Instituto Mexicano del Seguro Social. Se

seleccionaron de forma aleatoria 250 casos de pacientes trasplantados sin diagnóstico de tuberculosis como grupo control, del mismo periodo de tiempo, del Hospital General Regional de Zona 46, del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Criterios de inclusión

Se formaron dos grupos, uno con trasplante y diagnóstico de TB y otro con trasplante sin tuberculosis. Los criterios de inclusión para ambos casos son los siguientes: pacientes de cualquier género, mayores de 18 años de edad atendidos en el HGZ 46 del IMSS, contar con expediente completo. Los pacientes del grupo de TB debieron además cumplir con los siguientes criterios: evidencia microbiológica de infección por *M. tuberculosis* y/o evidencia clínica o radiológica de tuberculosis activa. Los pacientes con trasplante renal sin tuberculosis debieron cumplir con: Prueba cutánea de tuberculina negativa, definida como una induración <5 mm.

Resultados

Se incluyeron a un total de 16 pacientes con diagnóstico de tuberculosis, realizado a través de prueba cutánea de tuberculina para tuberculosis latente y baciloscopía, cultivo, y/o características clínicas compatibles con tuberculosis activa, dentro de un total de 1081 pacientes trasplantados renales en control en nuestro centro (1.4%), detectados del año 2002 al año 2012. Para analizar los factores de riesgo se incluyó a un grupo de 250 pacientes con trasplante renal sin diagnóstico de tuberculosis latente o activa con al menos un año de seguimiento después del trasplante renal. En la tabla 1 se presentan las características demográficas y clínicas generales de los pacientes incluidos en el estudio. Del total de 266 pacientes incluidos en el estudio, 108 (40.6%) pacientes tuvieron terapia de soporte renal previo al trasplante y 158 (59.4%) de ellos tuvieron un trasplante anticipado. Del total de pacientes en diálisis, 84 pacientes estuvieron en un programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y 43 en hemodiálisis. Al comparar esta distribución por grupos se observó a seis (66.7%) pacientes del grupo de TB en DPCA y a seis (66.7%) en HD, mientras que 78 (31.2%) de los pacientes del grupo control estuvieron en DPCA y 37 (14.8%) en HD ($p=0.035$ y 0.001 para DPCA y HD respectivamente) Cabe mencionar que algunos pacientes estuvieron en ambos esquemas de reemplazo renal. El tiempo promedio en diálisis previo al trasplante fue de 21.9 ± 15.42 meses para el grupo control y 12.3 ± 9.38 meses en el grupo de TB, lo que no fue estadísticamente diferente ($p=0.48$).

Características del trasplante renal

En México, y en nuestro centro, el principal tipo de trasplante es el de donador vivo, en sus dos modalidades (donador vivo relacionado (DVR) y donador vivo no relacionado (DVNR)), lo que se muestra en nuestra población, en donde del total de pacientes incluidos en el estudio, 196 (73.7%) pacientes fueron de donador vivo (DVR 169, DVNR 27) y sólo 18 (6.8%) de donador cadavérico (DBD). De acuerdo al grupo la distribución fue: DVR en 155

(78.3%), DVNR 25 (12.6%), DBD 18 (9.1%) en el grupo control; DVR 14 (87.5%), DVNR 2 (12.5%) y DBD en ningún paciente del grupo de TB, esta distribución no mostró significancia estadística ($p=0.565$). Otro factor importante al hablar de trasplante es el grado de compatibilidad, al recabar la información del expediente, muchos datos se encontraban perdidos y sólo se consideraron el número de antígenos HLA compartidos entre donadores; siendo para el grupo control una media de 3.1 ± 2.24 y en el grupo de TB 4.4 ± 2.7 ($p=0.377$). La función renal sin embargo, fue estadísticamente significativa entre los grupos, esto comparando la creatinina sérica (CrS) postrasplante (1.16 ± 0.35 mg/mL y 4.3 ± 6.13 mg/mL, del grupo control y TB respectivamente; $p=0.001$). La CrS al momento de la captación para el estudio fue de 1.34 ± 0.789 mg/mL en el grupo control y 2.02 ± 1.27 mg/mL en el grupo de TB ($p=0.071$).

Tratamiento inmunosupresor

Se ha identificado al tratamiento usado para la inmunosupresión en pacientes con trasplante renal como un factor de riesgo para infecciones, entre las que se encuentra tuberculosis. El tratamiento inmunosupresor se basa en un esquema de tres fármacos, usualmente incluye un fármaco antiproliferativo como micofenolato de mofetil (MMF) o azatioprina (AZT) y un inhibidor de calcineurina (tacrolimus (TAC) o ciclosporina) o anti-mTOR (sirolimus), además de corticoesteroides (prednisona (PDN) o prednisolona). En el total de la población el medicamento antiproliferativo más usado fue MMF en 184 pacientes, y AZA en 35 pacientes, las dosis fue media de MMF es 1.5 ± 0.44 g, de AZA 80 ± 29.5 mg. El segundo fármaco del esquema puede ser un inhibidor de calcineurina o anti-mTOR, en nuestra población, el fármaco más usado fue el sirolimus (103, 38.7%) pacientes, seguido de tacrolimus (69, 25.9%), y después ciclosporina (33, 12.4%). Las dosis fueron: sirolimus 1.9 ± 0.55 mg, TAC 4.0 ± 1.57 mg, y ciclosporina 174.4 ± 218.77 mg. Se compararon los tratamientos entre los grupos, obteniendo que la dosis de MMF fue mayor en los pacientes del grupo control

Tabla 1. Características demográficas y tratamiento previo a trasplante

Característica	Grupo control	Grupo TB	p
	n=250	n=16	
Edad (años)	29.3 ± 12.12	23.6 ± 4.39	0.001*
Género (M/F)	158/91	50/50	0.297 [#]
Tiempo en diálisis (m)	21.9 ± 15.42	12.3 ± 9.38	0.48*
Diálisis	96 (38.4%)	12 (75%)	0.007 [#]
DPCA	78.0 (31.2%)	6 (66.7%)	0.062 [#]
HD	37 (14.8%)	6 (66.7%)	0.001 [#]

Se muestran las características demográficas y el tipo de tratamiento de sustitución renal previo al trasplante de los pacientes. *Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes; #Chi2 y prueba exacta de Fisher. M, masculino; F, femenino; DPCA, diálisis peritoneal continua ambulatoria; HD, hemodiálisis.

comparada con aquellos del grupo de TB (1.5 ± 0.44 g vs 1.2 ± 0.48 g; $p=0.058$); el tratamiento con AZT igualmente fue con una dosis más grande en los pacientes del grupo control (81.2 ± 29.49 mg vs 50 ± 0 ; $p<0.001$). En nuestros grupos, el fármaco de elección fue el sirolimus en ambos grupos, y la dosificación fue 1.9 ± 0.53 mg y 1.6 ± 0.56 mg, en el grupo control y grupo de TB respectivamente, siendo estas dosis diferentes estadísticamente ($p=0.032$). Se usó con menor frecuencia a los inhibidores de calcineurina, y la dosificación entre los grupos no alcanzó significancia ($p=0.638$ y $p=0.735$ para TAC y ciclosporina respectivamente). Cabe mencionar que 197 (74.1%) de los pacientes se encontraba con tratamiento a base de prednisona, en un dosis que varió entre 5 mg/día a 10 mg/día; y no hay diferencia en la frecuencia de

Tabla 2. Características del donador y tipo de tratamiento inmunosupresor

	Grupo control	Grupo TB	
	n=250	n=16	p
<i>Tipo de donador</i>			
DVR	155 (78.3%)	14 (87.5%)	0.565*
DVNR	25 (12.6%)	2 (12.5%)	
Cadáverico	18 (9.1%)	0	
Antígenos HLA	3.1 ± 2.24	4.4 ± 6.13	0.377 [#]
CrS basal (mg/dL)	1.16 ± 0.35	4.3 ± 6.13	0.001 [#]
<i>Tratamiento inmunosupresor</i>			
<i>Agente anti proliferativo</i>			
MMF (g)	1.5 ± 0.44	1.2 ± 0.48	0.054 [#]
AZA (mg)	81.2 ± 29.49	50 ± 0	0.117 [#]
<i>Inhibidores de calcineurina</i>			
TAC (mg)	4 ± 1.59	3.5 ± 0.7	0.727 [#]
Ciclosporina (mg)	176.8 ± 221.85	100 ± 0	0.489 [#]
<i>Antagonistas mTOR</i>			
Sirolimus (mg)	1.9 ± 0.53	1.6 ± 0.56	0.034 [#]
Corticoesteroides†	182 (72.8%)	15 (93.8%)	0.078*
Inducción ⁺	40 (16%)	4 (25%)	0.373*

Se muestran las características del donador, así como el número de antígenos HLA compartidos entre donador-receptor y la creatinina sérica basal. Además las dosis de los principales inmunosupresores usados para el tratamiento del trasplante renal. La dosis media de prednisona fue 5 mg/día; +Se incluyen todos los esquemas de inducción usados en nuestro centro; *Prueba Chi2 y prueba exacta de Fisher; #Prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes. DVR, donador vivo relacionado; DVNR, donador vivo no relacionado; HLA, antígeno leucocitario humano; CrS, creatinina sérica; MMF, mofetil micofenolato; AZA, azatioprina; TAC, tacrolimus.

Tabla 3. Características de la infección por tuberculosis

Característica	n=16 (%)
<i>Localización</i>	
Pulmonar	9 (56.2)
Extrapulmonar*	10 (62.5)
Tiempo de trasplante a la infección (meses)	52.1 ± 34.55
<i>Síntomas y signos</i>	
Tos	10 (62.5)
Fiebre	13 (81.25)
Pérdida de peso	11 (68.75)
Astenia	13 (81.25)
Coinfecciones ⁺	6 (37.5)
Resistencia bacteriana	2 (12.5)
Antecedente de bolos de MPD	6 (37.5)
Dosis acumulada de MPD (g)	1.92 ± 2.02
Cambios en tratamiento inmunosupresor	9 (56.2)
CrS al diagnóstico	0.86 ± 1.00

* La localización extrapulmonar incluyó los casos confirmados de tuberculosis, ganglionar, articular, óseo, entre otras localizaciones, para consignar los casos de tuberculosis pulmonar se consideraron como caso individual, sin importar si la enfermedad era diseminada. +Las coinfecciones reportadas fueron: CMV, VIH, varicela y hepatitis B. MPD, metilprednisolona; CrS, creatinina sérica.

uso de PDN entre ambos grupos ($p=0.078$). Otro apartado importante en el manejo farmacológico del trasplante renal, son los esquemas de inducción, los cuales disminuyen la tasa de rechazo, pero exponen al paciente a una potente inmunosupresión. En nuestra cohorte se les dio inducción a 44 (16.5%) pacientes, de los cuales 40 (90.9%) fueron del grupo control y 4 (9.1%) del grupo de TB, con una valor de $p=0.373$. Como dato adicional, el esquema de inducción más usado fue Basiliximab en 23 pacientes, seguido de Daclizumab en 10 casos, Timoglobulina en dos y otros esquemas en nueve caso (Tabla 2).

Características de la infección por tuberculosis

Se analizaron 16 pacientes con diagnóstico de tuberculosis dentro de un total de 1081 pacientes trasplantados renales en control en nuestro centro (1.5%), detectados del año 2002 al año 2012. Ningún caso tenía antecedente personal o familiar de enfermedad tuberculosa previa al TR. La localización extrapulmonar fue la más frecuente (10, 62%), dentro de los cuales se presentaron cuatro casos de tuberculosis ganglionar,

dos en columna, dos intestinales y una articular. Se diagnosticaron co-infecciones en 6 pacientes (37.5%), 4 de ellos con citomegalovirus, 1 con neumonía por Gram-negativos y 1 con hepatitis B. Se encontró resistencia al tratamiento antifímico inicial (antifímicos primarios) en 2 casos (12.5%). La terapia inmunosupresora fue disminuida o modificada en 10 casos (71%). La media de creatinina sérica al diagnóstico de TB y a la actualidad fue de 1.48 ± 0.7 y 2.08 ± 1.32 mg/dl respectivamente, existió deterioro de la función renal en 6 (42%) pacientes, uno de ellos requirió tratamiento sustitutivo y otro falleció con tuberculosis activa, falla respiratoria aguda y probable síndrome hematófagocítico. Se ha mostrado al tratamiento del rechazo agudo como un factor de riesgo importante para la reactivación de tuberculosis latente. En nuestro grupo seis pacientes tuvieron antecedente de rechazo, de ellos cinco fueron tratados con bolos de metilprednisolona, con una dosis acumulada media de 1.9 ± 2.02 g; sin embargo por la pequeña muestra no nos es posible calcular la asociación entre el uso de este corticoide y el desarrollo de tuberculosis activa (Tabla 3).

Discusión

En nuestra población se encontró una prevalencia del 1.4% de tuberculosis en pacientes receptores de trasplante renal. Esta prevalencia es diferente a la reportada por otros grupos de estudio en poblaciones donde *M. tuberculosis* es endémico, como el de Naqvi *et al.*¹⁴ en donde reporta una prevalencia de tuberculosis activa de 15%; y es similar a la de países desarrollados en donde varía de 1.2 a 6.4%.¹⁵ Esto puede ser debido a que en nuestro país la mayoría de los trasplantes son de donador vivo y como parte de su estudio previo al trasplante se realiza escrutinio diagnóstico de tuberculosis y se ofrece tratamiento profiláctico en caso de resultar positivo, a ambos, donador y receptor. Sin embargo, el método usado para diagnóstico es la prueba de tuberculina, que ha mostrado tener una alta tasa de falsos negativos (hasta 20%) sobre todo en pacientes con enfermedades sistémicas.¹⁶ Especialmente en pacientes con falla renal la ausencia de reacción cutánea a la prueba de tuberculina se estima tan alta como un 44% debido a anergia.¹⁷ Para poder evaluar el verdadero impacto del tamizaje para tuberculosis se deben realizar estudios prospectivos en donde se compare a la prueba de tuberculina con estudios con mayor sensibilidad y especificidad, como lo son los IGRA (*interferon-gamma release assays*).¹⁸ Otra posible explicación en la variación de la prevalencia reportada en nuestro estudio, es que el grupo etario que presento tuberculosis es una población más joven en comparación con los grupos reportados en estudios previos (3ra y 4ta décadas de vida versus 5ta década de vida).¹⁵

Se investigaron factores de riesgo asociados a tuberculosis en nuestros pacientes, como lo son el contacto reciente con individuos con tuberculosis activa, características radiográficas sugestivas de infección pulmonar, esquema y duración de la terapia de reemplazo renal, condiciones de hacinamiento, estancia en reclusorios o penitenciarias, entre otros. Ningún paciente de los 266 incluidos en el estudio tuvo historia contacto con pacientes con tuberculosis, estuvo en reclusorios o en condiciones de hacinamiento, ni mostraron

datos sugestivos de tuberculosis en la radiografía de tórax, el tiempo promedio de la duración de la terapia de reemplazo renal fue de 21.9 y 12.3 en los grupos control y TB respectivamente, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Se observó sin embargo que el esquema de reemplazo renal en los pacientes del grupo de TB más frecuente fue la HD (OR 1.146 IC95% 1.005-1.294, $p=0.001$). Estos resultados concuerdan con el estudio de Basiri *et al.*¹⁹ el cual fue un estudio de casos y controles multicéntrico con un total de 12,820 pacientes trasplantados, en donde sólo se logró identificar como factor de riesgo importante el antecedente de tuberculosis en el paciente o en un familiar de primer grado ($p=0.05$ OR 4.3 IC95% 0.42-4.46 y $p=0.05$ OR 4.4 IC95% 0.68-28.6 respectivamente) y el tiempo de hemodiálisis, el cual fue mayor en los pacientes con TB (30.3 meses, $p=0.03$). Otra investigación, realizada por John *et al.*²⁰ también identificó a la diabetes mellitus como un factor de riesgo ($p=0.001$ RR 2.24 IC95% 1.38-3.65), a la enfermedad hepática ($p=0.001$ RR 1.72 IC95% 1.24-2.39).

Se buscó la relación entre el tipo de donador (DVR, DVNR y cadavérico) y tuberculosis, sin encontrar relación alguna en nuestros grupos, tampoco se observó diferencia en la CrS basal entre grupo control y TB, esto mismo para la CrS basal y la CrS al momento del diagnóstico de tuberculosis en el grupo de TB. Se buscó el número de antígenos que compartieron el donador y el receptor sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, esto contrasta con el estudio de John *et al.*²⁰ en donde el compartir un antígeno o menos tiene un RR de 1.71 ($p=0.013$ IC95% 1.12-2.61).

Sin duda la tuberculosis es un factor que aumenta la morbilidad y mortalidad en los pacientes con trasplante, sin embargo en nuestro grupo de estudio no se asoció a rechazo, o aumento en la mortalidad. Se ha reconocido que el diagnóstico oportuno de la infección por *M. tuberculosis* es un reto para el clínico por la frecuencia de presentaciones atípicas,²¹ en nuestra serie se observó que la localización más frecuente fue extrapulmonar; y los datos clínicos característicos de tos y pérdida de peso se presentaron sólo en el 62 y 68% respectivamente, de los casos. La fiebre y la astenia, datos clínicos que son vagos y pueden significar múltiples patologías fueron los más frecuentes (81 y 81%); por lo que es necesario que el clínico esté alerta ante la posibilidad del diagnóstico. El tiempo promedio entre el trasplante renal y el diagnóstico de tuberculosis fue de 52.1 ± 34.55 meses, lo que es diferente a otras series de casos en donde cerca de dos terceras partes de los casos se diagnostican en el primer año postrasplante.¹⁵ En el estudio de Mojahedi *et al.*¹⁹ el 55% de los casos se presentaron en el primer año, y sólo el 11% después del tercer año. Al analizar el tipo de tratamiento inmunosupresor y el esquema de inducción previo al trasplante renal no encontramos diferencias estadísticas entre los grupos de TB y control, esto a pesar de que a estos esquemas se les considera el principal factor de riesgo asociado a la reactivación de tuberculosis latente o a la presentación atípica de la tuberculosis activa.²³

El factor de más relevancia que se ha asociado a la infección por tuberculosis en pacientes post-trasplantados es el uso de medicamentos inmunosupresores.²⁴ En nuestra población, el uso de esquemas de inducción con timoglobulina o

anticuerpos monoclonales anti-IL2 (Basiliximab, Daclizumab) pudieran ser factores que hayan contribuido al desarrollo de TB post trasplante, sin embargo no se contó con la información suficiente para realizar el análisis. Otra cosa a considerar en futuras investigaciones es el estado del trastorno mineral óseo de cada paciente previo al trasplante, debido a que tanto la deficiencia como la insuficiencia de vitamina D se han asociado como factores predisponentes para la infección por TB esto relacionado a los efectos inmunomoduladores de la vitamina D y la producción de péptidos antimicrobianos.²⁵

Las fortalezas de este estudio son que es el primer estudio en población mexicana que incluye a todos los pacientes de trasplante renal durante un periodo de 10 años, lo que ofrece una amplia experiencia en el manejo de estos casos. Sin embargo, por la pequeña población con tuberculosis es difícil hacer un análisis estadístico con la suficiente potencia; mas, nos ofrece un acercamiento a estos pacientes. Estudios posteriores se requieren, de carácter prospectivos para poder establecer con certeza la incidencia y factores de riesgo que puedan ser usados para prevenir la activación y ofrecer tratamiento oportuno.

Referencias bibliográficas

- Peters TG, Reiter CG, Boswell RL. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation*. 1984;38(5):514-6.
- Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortun J, Benito N, Meije Y, Doblas A, et al. Tuberculosis in solid-organ transplant recipients: consensus statement of the group for the study of infection in transplant recipients (GESITRA) of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology. *Clin Infect Dis*. 2009;48(9):1276-84.
- Torre-Cisneros J, Doblas A, Aguado JM, San Juan R, Blanes M, Montejó M, et al. Tuberculosis after solid-organ transplant: incidence, risk factors, and clinical characteristics in the RESITRA (Spanish Network of Infection in Transplantation) cohort. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1657-65.
- Subramanian A, Dorman S. Mycobacterium tuberculosis in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009;9 Suppl 4:S57-62.
- Cusumano AM, Gonzalez Bedat MC. Chronic kidney disease in Latin America: time to improve screening and detection. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):594-600.
- CENATRA. Estado actual de donación y Trasplantes en México. Anual 2011. 2011 [cited 2013 01-18]; Available from: http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/reporte_anual_2011.pdf.
- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med*. 1999;341(23):1725-30.
- Fritsche L, Vanrenterghem Y, Nordan KP, Grinyo JM, Moreso F, Budde K, et al. Practice variations in the evaluation of adult candidates for cadaveric kidney transplantation: a survey of the European Transplant Centers. *Transplantation*. 2000;70(10):1492-7.
- European Best Practice Guidelines for Renal Transplantation (part 1). *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15 Suppl 7:1-85.
- Kasiske BL, Cangro CB, Hariharan S, Hricik DE, Kerman RH, Roth D, et al. The evaluation of renal transplantation candidates: clinical practice guidelines. *Am J Transplant*. 2001;1 Suppl 2:3-95.
- Secretaría de Salud (2001). Programa de Acción: Trasplantes. (En español). Consultado 24 Agosto 2013; Disponible desde: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/trasplantes.pdf>.
- Méndez-Duran A., Méndez-Bueno, JF, Tapia Yáñez T, Muñoz Montes A, Aguilar Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en México. *Dial Transpl* 2010;31(1):7-11.
- Centro Nacional de Trasplantes CENATRA. Estado actual de donación y Trasplantes en México. Anual 2012. [Consultado 15 Agosto 2013]; Disponible desde: http://www.cenatra.salud.gob.mx/descargas/contenido/trasplante/reporte_anual_2012.pdf.
- Naqvi SA, Hussain M, Askari H, Hashmi A, Hussain Z, Hussain I, et al. Is there a place for prophylaxis against tuberculosis following renal transplantation? *Transplant Proc*. 1992;24(5):1912.
- Singh N, Paterson DL. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998;27(5):1266-77.
- Nash DR, Douglass JE. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. *Chest*. 1980;77(1):32-7.
- Shankar MS, Aravindan AN, Sohal PM, Kohli HS, Sud K, Gupta KL, et al. The prevalence of tuberculin sensitivity and anergy in chronic renal failure in an endemic area: tuberculin test and the risk of post-transplant tuberculosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2720-4.
- Dominguez J, Ruiz-Manzano J. [The tuberculin skin test: time for a change?]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(2):47-8.
- Basiri A, Hosseini-Moghaddam SM, Simforoosh N, Einollahi B, Hosseini M, Foirouzan A, et al. The risk factors and laboratory diagnostics for post renal transplant tuberculosis: a case-control, country-wide study on definitive cases. *Transpl Infect Dis*. 2008;10(4):231-5.
- John GT, Shankar V, Abraham AM, Mukundan U, Thomas PP, Jacob CK. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney Int*. 2001;60(3):1148-53.
- Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis infection in recipients of solid organ transplants. *Clin Infect Dis*. 2005;40(4):581-7.
- Mojahedi MJ, Feizzadeh B, Aghdam B, Hekmat R. The prevalence of tuberculosis in recipients of renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011;22(6):1266-8.
- Horsburgh CR, Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. *N Engl J Med*. 2004;350(20):2060-7.
- Ergun, Y. Ekmekci, S. Sengul, S. Kutlay, F. Dede, B. Canbakan, B. Erbay. Mycobacterium tuberculosis Infection in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2006;(38):1344-1345.
- Kibirige D, Mutebi E, Ssekitoileko R, Worodria W, Mayanja-Kizza H. Vitamin D deficiency among adult patients with tuberculosis: a cross sectional study from a national referral hospital in Uganda. *BMC Res Notes*. 2013;(1):293.