



## Artículo original

# Prevalencia de la reactividad a la prueba cutánea de la tuberculina pretrasplante en sospecha de tuberculosis latente en receptores renales



Prevalence of reactivity to the pretransplant tuberculin skin test in suspected latent tuberculosis in renal recipients

Ramón Espinoza-Pérez,<sup>\*‡</sup> Diana Maritzell Salgado-Román,<sup>\*§</sup> Isabel Adriana Salas-Palomino,<sup>\*§</sup>  
Yeshua Emmanuel González-Jiménez,<sup>\*§</sup> Ricardo Portuguese-Peláez,<sup>\*§</sup>  
Jorge David Cancino-López,<sup>\*‡</sup> Juan Carlos Hernández-Díaz,<sup>\*‡</sup> Evelin Reyes-Díaz,<sup>\*‡</sup>  
Alejandra Morinelli-Astorquiza,<sup>\*‡</sup> Juan Carlos H Hernández-Rivera<sup>\*§</sup>

\* Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.

‡ Unidad de Trasplante Renal.

§ Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Nefrológicas.

## RESUMEN

## ABSTRACT

**Introducción:** los procesos infecciosos representan un inconveniente en el paciente trasplantado renal, por ello la prevención es fundamental, entre ellas destaca la profilaxis para tuberculosis (TB) latente. El objetivo es conocer la prevalencia de la reactividad a la prueba cutánea de la tuberculina en sospecha de TB latente en receptores renales. **Material y métodos:** estudio de casos y controles de pacientes con trasplante renal que cuenten con prueba cutánea de derivado proteico purificado (PPD, por sus siglas en inglés). Se agrupan los pacientes en aquellos con PPD con induración de 0 a 5 mm, de 6 a 10 mm y mayores a 11 mm. Se usó el programa estadístico SPSS versión 26. **Resultados:** trescientos veintitrés pacientes trasplantados. Se recabó información de 278, de los cuales 233 pacientes tuvieron una induración entre 0 a 4 mm, 16 trasplantados con induración entre 5 a 9 mm y 29 pacientes de 10 o más de induración. La mediana de edad fue de 37 años, rango intercuartílico 25-75 (RIC 25-75) de 29 a 48 años. **Conclusiones:** la prueba de PPD como parte de la protocolización de pacientes ayuda a la detección de pacientes con probable TB latente que amerita, de acuerdo con las sugerencias, tratamiento profiláctico.

**Introduction:** infectious processes represent a drawback in kidney transplant patients, which is why prevention is essential, among which prophylaxis for latent tuberculosis (TB) stands out. The objective is to know the prevalence of reactivity to the tuberculin skin test in suspected latent TB in kidney recipients. **Material and methods:** case-control study of patients with kidney transplants, who have a tuberculin skin test (PPD). Patients are grouped into those with PPD with induration of 0 to 5 mm, 6 to 10 mm and greater than 11 mm. SPSS version 26 was used. **Results:** 323 transplanted patients, information was collected from 278, of which 233 patients had an induration between 0 to 4 mm, 16 transplanted with an induration between 5 to 9 mm and 29 patients with an induration of 10 or more. Median age was 37 years, interquartile range 25-75 (IQR 25-75) 29-48 years. **Conclusions:** the PPD test as part of patient protocolization helps in the detection of patients with probable latent TB that warrants prophylactic treatment according to the suggestions.

**Palabras clave:** tuberculosis latente, PPD, trasplante renal.

**Keywords:** latent tuberculosis, PPD, kidney transplant.

**Citar como:** Espinoza-Pérez R, Salgado-Román DM, Salas-Palomino IA, González-Jiménez YE, Portuguese-Peláez R, Cancino-López JD et al. Prevalencia de la reactividad a la prueba cutánea de la tuberculina pretrasplante en sospecha de tuberculosis latente en receptores renales. Rev Mex Traspl. 2024; 13 (3): 111-115. <https://dx.doi.org/10.35366/117840>



## INTRODUCCIÓN

El trasplante renal ofrece el mejor manejo de un paciente con enfermedad renal crónica terminal, debido a mayor supervivencia, costos y calidad de vida.<sup>1,2</sup> Sin embargo, dentro de los inconvenientes inmediatos y mediatos están los eventos de rechazo y las infecciones, en relación con la terapia inmunosupresora a largo plazo y justamente la inmunosupresión óptima en la que se mantiene el equilibrio entre la prevención de un rechazo y una infección; estos son los aspectos más desafiantes en la atención después del evento quirúrgico.<sup>3-5</sup> Muchos de los procesos infecciosos pueden recibir manejo médico previo al trasplante o posterior al mismo; una de las infecciones que puede recibir profilaxis a fin de evitar una reactivación postrasplante es la tuberculosis (TB), la cual tiene una mayor prevalencia e incidencia en países en vías de desarrollo.<sup>6</sup>

La TB en el receptor renal es mayor que la población renal debido a la inmunosupresión, esto se relaciona con desenlaces desfavorables, principalmente muerte y pérdida de la función del injerto renal,<sup>7-9</sup> de ahí la importancia de la detección de TB latente en pacientes en protocolo de trasplante renal con el interrogatorio de zonas endémicas, síntomas, radiografía de tórax y la prueba cutánea de tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés, Purified Protein Derivative).<sup>10,11</sup> Algunos estudios proponen la realización de ensayos de liberación de interferón gamma (IGRA, por sus siglas en inglés, Interferon-Gamma Release Assay) por su mayor sensibilidad y especificidad.<sup>12</sup>

Se considera una induración positiva antes del trasplante renal cuando es  $\geq 10$  mm sin condiciones de inmunosupresión o  $\geq 5$  mm si hay alguna condición de inmunosupresión como infección por virus de inmunodeficiencia humana, consumo de esteroides, etcétera.<sup>13,14</sup> Una vez determinada la TB latente existen regímenes de tratamiento, los cuales pueden ser: 1) seis o nueve meses de isoniazida 300 mg más piridoxina, 2) 12 semanas de rifapentina más isoniazida, 3) tres a cuatro meses de isoniazida más rifampicina o 4) rifampicina de tres a cuatro meses sola.<sup>10,14-16</sup>

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de la reactividad a la prueba cutánea de la tuberculina en sospecha de TB latente en potenciales receptores renales de julio de 2021 a abril de 2023.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Estudio de casos y controles de pacientes con trasplante renal en la Unidad de Trasplante Renal (UTR) del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Pacientes. Se consideraron elegibles los pacientes que recibieron trasplante renal en el periodo entre el 01 de julio de 2021 a 31 de abril de 2023. Se incluyeron los pacientes que tuvieron los datos clínicos y la prueba cutánea de la tuberculina o prueba de Mantoux en el receptor a fin de determinar riesgo de tuberculosis latente, se consideró la historia de contactos recientes intradomiciliarios, todos los pacientes tienen que mantenerse asintomáticos para ser considerados candidatos al trasplante; a todos aquellos con PPD de cinco o más mm de induración se les solicitó radiografía de tórax o tomografía, además de la valoración por el Servicio de Infectología a fin de descartar una tuberculosis latente o incluso activa. Se excluyeron los pacientes con información incompleta.

Obtención de datos. Se obtuvieron los datos de los expedientes clínicos de cada uno de los pacientes por personal capacitado.

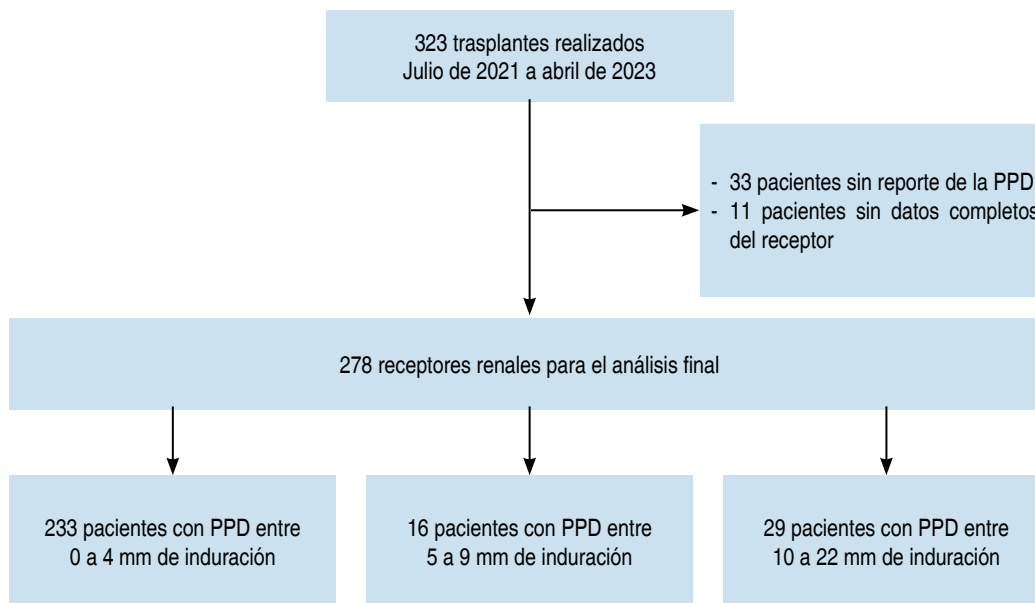
Estadística. Los datos se presentan como frecuencias y porcentajes para los tres grupos de acuerdo con la lectura de la PPD. Para el análisis se empleó el paquete estadístico SPSS v26.

## RESULTADOS

Se hace una revisión de los 323 expedientes de los pacientes que fueron trasplantados renales en el periodo antes mencionado. Se hizo la búsqueda de los datos de la prueba cutánea de tuberculina o prueba de Mantoux en el receptor a fin de determinar riesgo de tuberculosis latente.

Fueron descartados 33 pacientes que no tenían el reporte de la PPD, se tenía duda de los datos recabados en 11 pacientes, para el análisis final se dejaron 278 receptores renales, de los cuales 233 (83.8%) obtuvieron en el resultado de su PPD de 0 a 4 mm de induración, 16 receptores renales (5.8%) con induración entre 5 a 9 mm y 29 personas (10.4%) con induración entre 10 a 22 mm (*Figura 1*).

Respecto a las características basales, 164 pacientes fueron hombres receptores (59%), 114 mujeres (41%), de los cuales 45 pacientes recibieron profilaxis con un esquema de isoniazida 300 mg por nueve meses si existía alguna condición de inmunosupresión, isoniazida 300 mg por seis meses si no existía alguna condición de inmunosupresión, ambas prescripciones recibieron piridoxina 50 mg como protección de evento adverso de neuropatía y sólo un paciente, recibió profilaxis con rifampicina 600 mg por cuatro meses; a todos los casos se les permitió recibir injerto renal al completar mínimo un mes de manejo médico profiláctico.



**Figura 1:** Selección de pacientes, receptores renales y su distribución de acuerdo con la induración de la prueba cutánea de tuberculina (PPD, por sus siglas en inglés: Purified Protein Derivative) durante el protocolo de trasplante renal.

La mediana de edad de los pacientes fue de 37 años, rango intercuartílico 25-75 (RIC 25-75) de 29 a 48 años, la mediana de PPD fue de 0 mm de indicación con RIC 25-75 0 a 3 mm de induración, con un máximo de 22 mm.

A todos se les realizó un interrogatorio sobre la historia de contactos recientes intradomiciliarios y en este caso todos ellos lo negaron. Del mismo modo todos los pacientes tienen que mantenerse asintomáticos para ser considerados candidatos al trasplante, por lo que la posibilidad de tener síntomas no está contemplada dentro de la realización del trasplante renal; a todos aquellos con PPD de 5 o más mm de induración se les solicitó radiografía de tórax o tomografía de tórax en búsqueda de cambios pulmonares, si fuera el caso se canalizaban de forma oportuna a una valoración por el Servicio de Infectología a fin de descartar una tuberculosis latente o incluso activa que requiriera manejo.

## DISCUSIÓN

La prevalencia de TB latente en pacientes en nuestro centro fue de 16.2%, dividida en dos grupos de riesgo que son aquellos con induración entre 5 a 9 mm, lo que se considera como una induración con potencial riesgo en pacientes inmunosuprimidos, con uso de esteroides, entre otros; así como los 29 pacientes

(10.4%) con induración entre 10 a 22 mm, donde se requiere el manejo profiláctico, criterios seguidos en nuestro centro. Posterior a la lectura de la induración se interroga si previamente recibió o no manejo profiláctico, síntomas respiratorios y estudio de radiografía de tórax; en los casos donde existan síntomas respiratorios o datos de neumopatía crónica se procede a la realización de tomografía de tórax, en caso de requerir manejo con isoniazida 300 mg al día por seis meses (nueve meses en el caso de existir alguna inmunosupresión previa) se cita con pruebas de funcionamiento hepático a los dos meses, se da complementación de manejo con piridoxina 50 mg al día a fin de evitar daño neuropático y como una alternativa se cuenta con rifampicina 600 mg por cuatro meses.

La prevalencia de la tuberculosis de acuerdo al estudio de Romanowski y colaboradores,<sup>17</sup> todos en número de casos por cada 100,000 habitantes, es separada en cinco grupos: 1) menos de 10 casos, 2) entre 10 a 49 casos, 3) entre 50 a 149 casos, 4) entre 150 a 500 casos y 5) más de 500 casos. México se encuentra entre los países con 10 a 49 casos por cada 100,000 habitantes en su prevalencia; este mismo estudio separa la prevalencia de la enfermedad renal crónica en número de casos por cada millón de habitantes, del mismo modo en cinco grupos: 1) menos de 100, 2) de 100 a 499, 3) de 500 a 999, 4) de 1,000 a

1,500 y 5) más de 1,500 pacientes con enfermedad renal crónica, donde nuestro país se encuentra en el grupo 3. La combinación de estas dos condiciones, tuberculosis y enfermedad renal crónica, está asociada a estrés oxidativo, inflamación, deficiencia de vitamina D, desnutrición y anormalidad de las células B y T;<sup>18,19</sup> estos cambios en la inmunidad comienzan de manera habitual en la etapa 3 de la enfermedad renal crónica y se pueden mantener en su forma latente, la cual se puede volver activa en condiciones de inmunosupresión como el trasplante renal, donde entonces el riesgo de desarrollo de tuberculosis es de 3 a 24 veces más en relación con la población general y lo habitual es que la mayoría de los casos en receptores de órganos sólidos sea a consecuencia de una reactivación, pocos han sido los casos de transmisión directa de los donantes o una transmisión nosocomial dentro de la hospitalización.<sup>20</sup>

En el caso de nuestra población se determinó TB latente en 16.2% de la población que fue trasplantada, la cual se manejó con el protocolo establecido dentro del hospital. En una revisión de Cochrane<sup>21</sup> se demostró que la administración profiláctica con isoniazida redujo el riesgo de desarrollar tuberculosis después del trasplante, con un riesgo relativo de 0.35, con intervalo de confianza de 95% de 0.14 -0.89, aunque del mismo modo no existió un efecto significativo sobre la mortalidad por todas las causas con un riesgo relativo de 1.39, con IC de 95% de 0.70-2.78, como inconvenientes del manejo con este fármaco hubo un riesgo significativo de daño hepático con un riesgo relativo de 2.74, IC de 95% de 1.22-6.17, dentro de las alteraciones hepáticas encontradas fueron más susceptibles aquellas personas con antecedente de infección por virus de hepatitis B o C, en las cuales se halló la presencia de ictericia, enzimas hepáticas elevadas y bilirrubinas elevadas.

La insistencia en la profilaxis en los pacientes sometidos a trasplante de órganos sólidos radica en el riesgo de TB con hasta 300 veces más probabilidades de contraer esta infección en comparación con la población general.<sup>21</sup> Sin embargo, no todo es inocuo, hay condiciones que deben cuidarse al darse un tratamiento con los fármacos dirigidos al manejo de la tuberculosis latente como la interacción con los inmunosupresores, puesto que la rifampicina induce las microenzimas del citocromo P450, teniendo como efecto principal una reducción en los niveles del inhibidor de la calcineurina.<sup>22</sup>

Las recomendaciones de profilaxis de la American Society of Transplantation Guidelines for the Preven-

tion and Management of Infectious Complications of Solid Organ Transplantation son tres: 1) isoniazida 300 mg al día de seis a nueve meses o 2 mg/kg dos veces por semana, como primera línea, 2) rifampicina 600 mg al día por cuatro meses, o 3) rifampicina con pirazinamida cada 24 horas por dos meses.<sup>23</sup> Por último, es importante mencionar que la prueba de reactividad a la tuberculina tiende a tener negatividad después del trasplante, por lo que técnicas como la medición de la liberación de interferón gamma en respuesta al antígeno de *Mycobacterium tuberculosis* (QuantiFERON TB Gold Test, por su escritura en inglés) están siendo validadas.<sup>24</sup>

## CONCLUSIONES

La frecuencia de tuberculosis latente detectada fue de 16.2% entre los receptores de trasplante renal en nuestro centro, la profilaxis en este tipo de pacientes es fundamental a fin de evitar la reactivación de esta infección, aún es controversial la forma de seguimiento, pero el QuantiFERON TB representa una buena alternativa en ellos, debido a la negatividad que puede arrojar la PPD.

## AGRADECIMIENTOS

A los médicos de los servicios de trasplante renal e infectología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## REFERENCIAS

- Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS et al. Kidney. *Am J Transplant.* 2016; 16 Suppl 2 (Suppl 2): 11-46. doi: 10.1111/ajt.13666.
- Schold JD, Buccini LD, Goldfarb DA, Flechner SM, Poggio ED, Sehgal AR. Association between kidney transplant center performance and the survival benefit of transplantation versus dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (10): 1773-1780. doi: 10.2215/CJN.02380314.
- Parasuraman R, Yee J, Karthikeyan V, del Busto R. Infectious complications in renal transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2006; 13 (3): 280-294. doi: 10.1053/j.ackd.2006.04.008.
- Rubin RH. Infection in the organ transplant recipient. In: Rubin RH, Young LS (eds). *Clinical approach to infection in the compromised host.* 4<sup>th</sup> ed. New York, NY: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002.
- Karuthu S, Blumberg EA. Common infections in kidney transplant recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (12): 2058-2070. doi: 10.2215/CJN.04410512.
- Tuon FF. Latent tuberculosis infection and kidney transplantation. *J Bras Nefrol.* 2021; 43 (4): 455-456. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2021-E008.
- Thitisuriyarax S, Vanichanan J, Udomkarnjananun S, Townamchai N, Jutivorakoll K. Factores de riesgo y resultados

- clínicos de la tuberculosis entre los receptores de trasplante de riñón en un país endémico alto. *Transpl Infect Dis*. 2021; 23 (3): e13566.
8. Pérez RE, Gómez RR, López MC, Silva Rueda RI, Olayo RB, Díaz ER et al. Uncommon complications in the first year after renal transplantation. *Transplant Proc*. 2020; 52 (4): 1183-1186. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.01.052.
  9. Hernández-Rivera JCH, García-Covarrubias L, Morinelli-Astorquiza MA, Pérez-López MJ, Salazar-Mendoza M, Cardona Chávez JG et al. Tuberculosis abdominal en receptor de trasplante renal. Presentación de un caso y revisión de literatura. *Rev Med inst Mex Seguro Soc*. 2018; 56 (4): 414-417.
  10. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J*. 2015; 46 (6): 1563-1576.
  11. Meinerz G, Silva CKD, Dorsdt DMB, Adames JB, Andrade JP, Ventura PE et al. Latent tuberculosis screening before kidney transplantation in the South of Brazil. *J Bras Nefrol*. 2021; 43 (4): 520-529. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0189.
  12. Maciel M, Ceccato MDG, Carvalho WDS, Navarro PD, Farh KP, Miranda SS. Prevalencia de infección latente por *Mycobacterium tuberculosis* en receptores de trasplante renal. *J Bras Pneumol*. 2018; 44 (6): 461-468.
  13. 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; 20 (8): 737-741. doi: 10.6002/ect.2021.0186.
  14. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, Fishman JA, Goletti D, Ison MG et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2012; 40 (4): 990-1013. doi: 10.1183/09031936.00000712.
  15. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3 (10): 847-850.
  16. McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG et al. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2005; 41 (8): 1125-1133. doi: 10.1086/444463.
  17. Romanowski K, Clark EG, Levin A, Cook VJ, Johnston JC. Tuberculosis and chronic kidney disease: an emerging global syndemic. *Kidney Int*. 2016; 90 (1): 34-40. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.034.
  18. Kato S, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y et al. Aspects of immune dysfunction in end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3 (5): 1526-1533. doi: 10.2215/CJN.00950208.
  19. Carrero JJ, Stenvinkel P. Inflammation in end-stage renal disease—what have we learned in 10 years? *Semin Dial*. 2010; 23 (5): 498-509.
  20. Singh N, Paterson DL. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin Infect Dis*. 1998; 27 (5): 1266-1277.
  21. Adamu B, Abdu A, Abba AA, Borodo MM, Tleyjeh IM. Antibiotic prophylaxis for preventing post solid organ transplant tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 2014 (3): CD008597. doi: 10.1002/14651858.CD008597.pub2.
  22. Aguado JM, Torre-Cisneros J, Fortún 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): 1276-1284.
  23. Subramanian A, Dorman S; AST Infectious Diseases Community of Practice. *Mycobacterium tuberculosis* in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant*. 2009; 9 Suppl 4: S57-S62.
  24. Klote MM, Agodoa LY, Abbott K. *Mycobacterium tuberculosis* infection incidence in hospitalized renal transplant patients in the United States, 1998-2000. *Am J Transplant*. 2004; 4 (9): 1523-1528.

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos H Hernández-Rivera

E-mail: juancarloshernandezrivera@hotmail.com