



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIATRICA

## **“Despistaje de tuberculosis latente y activa en el preoperatorio de niños trasplantados del corazón en un hospital nacional de Lima”**

Nombre del Autor: Sandra Estefanía Meléndez Hoyos  
Nombre del Asesor: Dr. Roger Hernández Diaz

LIMA – PERÚ  
2019

## 1. Resumen

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es una de las infecciones oportunistas más comunes y con complicaciones más serias en los pacientes sometidos a trasplantes. La reactivación de una infección latente es la forma más común de adquirir esta infección en estos pacientes, por lo que un adecuado despistaje es de suma importancia. La mayoría de las guías actuales se han desarrollado en adultos y en países con baja prevalencia de tuberculosis, lo cual hace interesante conocer cómo se realiza este despistaje en nuestra población pediátrica.

El objetivo de esta investigación es describir qué porcentaje de niños trasplantados del corazón se les realizó un despistaje completo de tuberculosis previo al trasplante, para lo que se describirá qué pruebas se realizaron y cómo fue el estudio de la familia del candidato a trasplante. Así mismo, se describirán las características clínicas de estos pacientes. Para esto se desarrollará un estudio descriptivo tipo serie de casos, que incluya a los pacientes sometidos a trasplante cardiaco en los últimos 8 años, obteniéndose datos para cálculo de frecuencias de las distintas variables a estudiar.

Palabras clave: Trasplante cardiaco, Tuberculosis, *Mycobacterium tuberculosis*

## 2. Introducción

Dentro de las infecciones oportunistas en receptores de trasplante, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es una de las complicaciones más serias, con una alta tasa de morbilidad y mortalidad. (1)(2) Está descrito también que los receptores de trasplante tienen mayor riesgo de desarrollar infección activa de tuberculosis que el resto de la población, siendo la frecuencia de tuberculosis activa entre estos pacientes hasta 20 – 74 veces la de la población general (3)(4), y difiere de acuerdo a la presencia de otros factores de riesgo.

Se conoce, por ejemplo, que el riesgo de tuberculosis aumenta con la incidencia de esta enfermedad en el país de origen, estando descrito que en áreas de alta endemicidad hasta un 15% de los receptores de trasplante pueden desarrollar tuberculosis (5). Así mismo, se ha relacionado con el tipo de órgano trasplantado, el nivel de inmunosupresión, la presencia de infecciones oportunistas concomitantes, malnutrición, y comorbilidades (6). Se han reportado también como factores de riesgo historia de tuberculosis no tratada, hallazgos radiográficos sugestivos de tuberculosis curada y necesidad de aumento de la inmunosupresión por rechazo de trasplante (4).

La forma más común de adquirir la tuberculosis luego de un trasplante es la reactivación de una infección latente en pacientes con exposición previa. (3)(7) También hay casos descritos de primoinfección, aunque esta no está frecuentemente reportada en la literatura. En casos pediátricos es importante considerar si hay historia de contactos. Se ha descrito, por ejemplo, que en pacientes pediátricos de trasplante hepático el tamizaje familiar detectó familiares infectados en 4 de 6 pacientes (5). Y, por último, también está descrito, aunque en menos frecuencia, transmisión de tuberculosis a través del órgano trasplantado (3)(7).

Dado que la reactivación de la infección latente es la forma más común de adquisición, resulta importante conocer cómo se realiza el despistaje de esta en la población en riesgo. Se han desarrollado diversas guías de práctica clínica con este fin, la mayoría enfocadas en pacientes que reciben inmunosupresión médica, pero sólo 7 en pacientes receptores de trasplante, y de éstas 4 en trasplante de órganos sólidos; ninguna de estas guías fue desarrollada en países con alta prevalencia de tuberculosis como Perú. En dichas guías, la

mayoría de las recomendaciones estaban basadas en una combinación de revisión de literatura y consenso de expertos, con baja calidad de evidencia. (8)

La profilaxis sigue siendo el mejor enfoque terapéutico, pero su mayor obstáculo es la dificultad para identificar los candidatos apropiados para el tratamiento y la toxicidad potencial de la isoniazida (5). La prueba cutánea de tuberculina (PPD) es usada como prueba de tamizaje para infección latente de tuberculosis. Sin embargo, se ha descrito que la mayoría de las infecciones por tuberculosis post trasplante ocurren en pacientes con PPD negativo. Esto probablemente se deba a la baja sensibilidad de esta prueba en pacientes con un sistema inmune comprometido asociado a enfermedad terminal (4)(7). También se han descrito falsos positivos por interferencia con la vacunación con BCG (Bacillus Calmette Guerin). En estos pacientes algunas guías sugieren el uso de la prueba IGRA (del inglés interferon-gamma release assay, ensayo de liberación de interferón-gamma) (9).

Lo que la mayoría de las guías recomienda es realizar el tamizaje en todos los pacientes inmunosuprimidos, y tratar si hay evidencia clínica de infección latente por tuberculosis. La recomendación más frecuente para el tamizaje incluye una combinación de PPD y/o IGRA, radiografía de tórax, historia detallada y evaluación de factores de riesgo (8). La profilaxis con Isoniazida está recomendada para aquellos con alto riesgo (PPD  $\geq$  5 -10 mm o IGRA positivo, evidencia radiográfica de tuberculosis antigua, historia de tuberculosis tratada inadecuadamente, contacto cercano con un paciente contagioso, receptor de aloinjerto de un donante con historia de tuberculosis no tratada, personas recientemente infectadas)(10).

Está recomendado también realizar una segunda prueba de tuberculina una semana después si la primera es negativa, con la finalidad de identificar 10% más de pacientes gracias al fenómeno *booster* (5). En áreas altamente endémicas donde la transmisión de tuberculosis es común, algunos expertos recomiendan el uso de profilaxis universal con isoniazida (11), aunque esto sólo está descrito en pocas series de trasplante renal y sin evidencia firme (12).

En el Perú se vienen realizando trasplantes cardíacos en pacientes pediátricos desde hace 8 años. Hasta el 2018, sólo había 5 casos reportados en pacientes pediátricos (13), en los que es relevante conocer cómo se realizó el despistaje de tuberculosis, tanto latente como activa. Los resultados de esta investigación podrían ayudar a mejorar el protocolo actual de despistaje de tuberculosis previo al trasplante cardíaco en niños.

### 3. Objetivos

- General:
  - Determinar la frecuencia de tuberculosis activa y latente en la evaluación preoperatoria de niños candidatos a trasplante de corazón en el INCOR entre los años 2010 – 2019.
- Específicos:
  - Determinar la frecuencia de infección tuberculosa latente (PPD positivo, radiografía de tórax normal y estudios microbiológicos para TBC negativos) en niños evaluados en el preoperatorio de trasplante de corazón.
  - Determinar la frecuencia de tuberculosis activa (PPD positivo, radiografía de tórax anormal, estudios microbiológicos para TBC negativos o positivos) en niños evaluados en el preoperatorio de trasplante de corazón.
  - Determinar la frecuencia de tratamiento preventivo con isoniacida o tratamiento antituberculoso en niños evaluados en el preoperatorio de trasplante de corazón.
  - Determinar la frecuencia de antecedente de contacto tuberculoso intradomiciliario en niños evaluados en el preoperatorio de trasplante de corazón.
  - Describir qué pruebas se realizaron como parte del despistaje de tuberculosis en estos pacientes y cómo se interpretaron.
  - Evaluar el despistaje de tuberculosis realizado de acuerdo con las recomendaciones descritas en las guías de práctica clínica.

### 4. Material y métodos

**Diseño de Estudio:** Diseño Estudio descriptivo, retrospectivo y observacional, tipo serie de casos. Este diseño permitirá describir la evaluación y estudios realizados como parte del despistaje de tuberculosis.

**Población:** Pacientes de 0 hasta los 14 años que hayan sido sometidos a evaluación preoperatoria para trasplante cardiaco desde el año 2010 al 2019 en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR). Por trabajar con toda la población se eliminará el rubro correspondiente a muestra. Se incluirán a todos los pacientes de 0 a 14 años que hayan sido sometidos a evaluación preoperatoria para trasplante cardiaco, y cuyas historias clínicas con la evaluación preoperatoria estén disponibles para revisión.

Criterios de inclusión:

- Edad entre 0 y 14 años
- Evaluación preoperatoria entre Enero 2010 y Diciembre 2019
- Disponibilidad de historia clínica para revisión

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de tuberculosis antes del inicio de la evaluación preoperatoria

### *Definición operacional de variables*

<b>Variable</b>	<b>Tipo de variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Categoría</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Valores y categorías</b>
Infección tuberculosa latente	Independiente	Se considerará el diagnóstico de infección tuberculosa latente si los pacientes tienen PPD/IGRA positivo, radiografía de tórax normal y estudios microbiológicos para TBC negativos	Cualitativa dicotómica	Nominal	Diagnosticado No Diagnosticado
Tuberculosis activa	Independiente	Se considerará el diagnóstico de tuberculosis activa si los pacientes tuvieron PPD positivo, radiografía de tórax anormal, estudios microbiológicos para TBC negativos o positivos.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Diagnosticado No diagnosticado
Tratamiento preventivo con isoniacida	Independiente	Se establecerán las categorías: Indicada, si está registrado en la historia clínica la indicación de quimioprofilaxis	Cualitativa dicotómica	Nominal	Indicada No indicada
Duración de quimioprofilaxis	Independiente	En meses cumplidos de quimioprofilaxis con buena adherencia, de acuerdo a lo registrado en la historia clínica	Cuantitativa	Continua	0 – 9 meses
Tratamiento antituberculoso	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo a lo registrado en la historia clínica.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Indicado No indicado
Duración de tratamiento antituberculoso	Independiente	En meses cumplidos de tratamiento con buena adherencia, de acuerdo a lo registrado en la historia clínica	Cuantitativa	Continua	0 - 9 meses
Despistaje de tuberculosis	Independiente	Se considerará que el estudio de	Cualitativa dicotómica	Nominal	Completo Incompleto

		despistaje fue completo si incluyó PPD o IGRA, PPD booster en caso el primero fuera negativo, radiografía de tórax, y correcto estudio de familiares y contactos; incompleto si no incluyó alguno de los items mencionados			
Prueba cutánea de PPD	Independiente	Se establecerán las categorías: Colocado, registrado como tal con lectura a las 48h; No colocado, si es que no hay registro de colocación de la prueba cutánea.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Colocada No colocada
Resultado de PPD	Independiente	Expresada en milímetros y registrada 48 - 72h después de la colocación.	Cualitativa	Ordinal	<5mm 5-10mm >10mm
PPD Booster	Independiente	Se establecerán las categorías: Colocado, cuando se registra una segunda colocación de prueba cutánea de PPD 7 -10 días después de la primera; No colocado, si no hay registro.	Cualitativa dicotómica	Nominal	Colocado No colocado
Resultado PPD Booster	Independiente	Expresada en milímetros y registrada 48 - 72h después de la colocación	Cualitativa	Ordinal	<5mm 5-10mm >10mm
Radiografía de tórax	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo al registro de toma e interpretación de la radiografía	Cualitativa dicotómica	Nominal	Realizada No realizada
Resultado de Radiografía de tórax	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo con la interpretación dada y registrada	Cualitativa dicotómica	Nominal	Normal Patológica

		de la radiografía de tórax			
IGRA (Ensayo de liberación de interferon gamma)	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo al registro de toma e interpretación del examen	Cualitativa dicotómica	Nominal	Realizado No realizado
Resultado IGRA	Independiente	Un resultado positivo de la prueba sugiere que es probable la infección por M. tuberculosis; Un resultado negativo sugiere que la infección es poco probable. Un resultado indeterminado indica una probabilidad incierta de infección por M. tuberculosis.	Cualitativa	Nominal	Positivo Negativo Indeterminado
Estudio de contactos intradomiciliarios	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo con lo registrado en la historia clínica	Cualitativa dicotómica	Nominal	Realizado No realizado
Contacto intradomiciliario	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo con lo registrado en la historia clínica. Se considerará como contacto presente si alguien en el ambiente intradomiciliario tuvo o tiene infección tuberculosa pulmonar o laringea activa	Cualitativa dicotómica	Nominal	Presente Ausente
Edad	Independiente	Expresada en años cumplidos	Cuantitativa	Continua	0-14
Sexo	Independiente	Se establecerán las categorías de acuerdo con lo registrado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino
Urgencia de trasplante	Independiente	De acuerdo a la condición clínica los pacientes serán clasificados como urgencia grado 0, grado 1 o trasplante electivo, teniendo	Cualitativa	Ordinal	Grado 0 Grado 1 Trasplante electivo

		mayor compromiso clínico aquellos con grado 0, y por lo tanto mayor prioridad para el trasplante.			
--	--	---	--	--	--

### ***Procedimientos y técnicas***

Previa solicitud a las entidades correspondientes en el Instituto Nacional Cardiovascular (INCOR) para la realización del estudio, se obtendrán los números de las historias clínicas de la lista de espera para trasplante elaborada por el comité encargado, para ser posteriormente solicitadas a archivo. Se revisará cada historia y se registrarán los datos correspondientes a las variables a estudiar en una ficha de recolección de datos (Anexo N°1). Se considerará como dato a recolectar solo aquello que este registrado en la historia clínica. La recolección de datos estará a cargo del investigador principal.

Una vez recolectada la información en las fichas, se tabulará de acuerdo a los objetivos del estudio. Una vez obtenidas las frecuencias se compararán con lo reportado en otros centros nacionales e internacionales sobre los resultados y el proceso de tamizaje pre trasplante cardiaco.

### ***Aspectos éticos del estudio***

Por tratarse de un estudio descriptivo, no implica ninguna intervención, por lo que no supone ningún riesgo para los pacientes, dado que sólo se obtendrá información de sus historias clínicas. Por lo contrario, sí podría suponer un beneficio para los pacientes sometidos a trasplante en los años subsiguientes. Se mantendrá la confidencialidad de los pacientes durante la revisión de los casos.

Antes de ejecutarse el proyecto será aprobado por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité de Ética en Investigación del INCOR.

### ***Plan de análisis***

Una vez culminada la fase de revisión de historias clínicas y recolección de datos se elaborará un libro de códigos para facilitar el ingreso de los datos a una matriz. Los datos ingresados serán sometidos a un análisis univariado en el software Stata. De acuerdo a los objetivos y las características de las variables del estudio se determinarán distribuciones de frecuencias simples para las variables cualitativas y medidas de tendencia central y de variabilidad para las cuantitativas.

## **5. Referencias bibliográficas**

1. Benito N, Garcia-Vazquez E, Horcajada JP, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in transplant recipients as compared with the general population: a retrospective matched cohort study. *Clin Microbiol Infect.* 2015;21:651–658
2. Hsu M, Chu S, Wang J, Chang S, Ko W, Lee P et al. Clinical Features and Outcome of Tuberculosis in Solid Organ Transplant Recipients. *The American Journal of the Medical Sciences.* 2007;334(2):106-110.
3. Singh N, Paterson D. Mycobacterium tuberculosis infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clinical Infectious Diseases.* 1998;27:1266-77.



4. Subramanian A, Morris M. Mycobacterium tuberculosis Infections in Solid Organ Transplantation. American Journal of Transplantation. 2013;13(s4):68-76.
5. Munoz P, Rodriguez C, Bouza E. Mycobacterium tuberculosis Infection in Recipients of Solid Organ Transplants. Clinical Infectious Diseases. 2005;40(4):581-587.
6. Lopez de Castilla D, Schluger N. Tuberculosis following solid organ transplantation. Transplant Infectious Disease. 2009;12:106-112.
7. Jazrawi A, Jones M, Kfoury A, Fisher P, Gilbert E, Bader F et al. Tuberculosis in a Solid-organ Transplant Recipient: Modern-day Implications. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2009;28(2):191-193.
8. Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. BMJ Open. 2018;8(9):e022445.
9. Lafourcade M. Profilaxis de tuberculosis en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos. Revista chilena de infectología. 2012;29:45-47.
10. Aguado J, Torre- Cisneros J, Fortún J, Benito N, Meije Y, Doblás 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. Clinical Infectious Diseases. 2009;48(9):1276-1284.
11. Al-Mukhaini S, Al-Eid H, Alduraibi F, Hakami H, Al Talhi H, Shoukri M et al. Mycobacterium Tuberculosis in Solid Organ Transplantation: Incidence before and after Expanded Isoniazid Prophylaxis. Annals of Saudi Medicine. 2017;37(2):138-143.
12. Currie A, Knight S, Morris P. Tuberculosis in Renal Transplant Recipients: The Evidence for Prophylaxis. Transplantation. 2010;90(7):695-704.
13. Aguilar C, Alarco W, et al., Patología del trasplante cardiaco en el Perú: Experiencia con 61 casos en un centro de referencia nacional. Rev Peru Med Exp Salud Publica 35 (2) Apr-Jun 2018

## 5. Presupuesto

Se requerirán principalmente recursos humanos para la revisión de historias clínicas y recolección de datos. Dado que es un estudio descriptivo en el que sólo se determinarán frecuencias no se requerirán programas de análisis estadístico.

Ítem	Costo	Financiamiento
Transporte	S/. 400	Autofinanciamiento
Recolección de datos	S/.0	
Análisis	S/.0	
Redacción de informe final	S/.0	
Impresión de informe final	S/. 50	
Sustentación	S/. 50	
Publicación	S/. 0	
Total	S/. 500	

## 6. Cronograma

		2019									2020				
		Abr	May	Jun	Jul	Ago	Set	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May
Fase de Planeamiento	Revisión de protocolo														
	Presentación a autoridades														
	Revisión y reproducción de instrumentos														
Fase de ejecución	Recolección de datos														
	Entrada y verificación de datos														
	Análisis e interpretación														
Fase de comunicación y divulgación	Redacción del informe final														
	Impresión del informe final														
	Sustentación del proyecto														
	Publicación														

### Anexo N°1

Paciente (colocar iniciales)		HC	
N° Paciente			
Edad	Elija un elemento.años	Sexo	<input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/> Femenino
Fecha inicio preoperatorio		Haga clic aquí o pulse para escribir una fecha.	
Categoría de Urgencia de Trasplante		Elija un elemento.	
<b>Despistaje de tuberculosis</b>			
Se realizó PPD?		Elija un elemento.	
Si re realizó, el resultado fue		Elija un elemento.	
Se realizó PPD booster?		Elija un elemento.	
Si re realizó, el resultado fue		Elija un elemento.	
Se realizó IGRA?		Elija un elemento.	
Si se realizó, el resultado fue		Elija un elemento.	
Se realizó Radiografía de tórax?		Elija un elemento.	
Si se realizó, fue considerada		Elija un elemento.	
Se realizó estudio de contactos intradomiciliarios?		Elija un elemento.	
Si se realizó, el resultado fue		Elija un elemento.	
Se considera el despistaje: * Para considerarse completo deberá incluir PPD o IGRA, PPD booster en caso el primero fuera negativo, radiografía de tórax y estudio de contactos		Elija un elemento.	
Diagnóstico post despistaje		Elija un elemento.	
Medida tomada post despistaje		Elija un elemento.	
Tiempo de quimioprofilaxis o tratamiento		Elija un elemento.meses	