

Tuberculosis en pacientes en diálisis en Uruguay

Cecilia Baccino*, Carlota González †, Patricia Larre Borges‡, Mariela Garau*, Jorge Rodríguez§, Óscar Noboa*

Resumen

Objetivos: estimar el riesgo de tuberculosis (TB) en pacientes en terapia de reemplazo renal diálisis (TRR) y analizar la variación de la incidencia, su presentación clínica y pronóstico.

Método: estudio retrospectivo desde 1995 a 2013. Los datos fueron extraídos del Registro Uruguayo de Diálisis y de la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP). Se analizó la forma de diagnóstico, presentación clínica, prueba de tuberculina, evolución y mortalidad. Asimismo, se estudiaron variaciones de incidencia, riesgo y relación temporal con la terapia de reemplazo.

Resultados: en 18 años, 10.516 pacientes recibieron diálisis crónica en Uruguay, y 13.083 casos de TB fueron diagnosticados. El 1,4% (n= 119) de todos los casos de TB en ese período fueron pacientes en TRR. La incidencia de TB en la población general en el período estudiado fue de 21 casos cada 100.000 pacientes/año ($cp10^5$) vs 212 $cp10^5$ en TRR. El riesgo de TB fue ocho veces mayor en TRR (SIR: 8, IC95% [6,5-9,3]). El tiempo medio de TRR al momento del diagnóstico fue de cuatro años (0 a 20), el 37,8% de los casos sucedieron en los dos primeros años de TRR; sin embargo, la incidencia se incrementó significativamente luego de los nueve años de TRR. La letalidad en la población general relacionada TB fue de 10,3%, siendo esta cifra duplicada en la población en TRR (23,5%).

Conclusiones: el riesgo de TB en TRR es mayor y su mortalidad duplica la de la población general.

Palabras clave: Tuberculosis
Insuficiencia renal crónica
Diálisis renal
Uruguay

Key words: Tuberculosis
Renal insufficiency, chronic
Dialysis
Uruguay

* Centro de Nefrología, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina. Universidad de la República.

† Registro Uruguayo de Diálisis.

‡ Servicio de Nefrología, Hospital Pasteur.

§ Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes.

Correspondencia: Cecilia Baccino. Centro de Nefrología, Universidad de la República, Av. Italia 2870, piso 14, ala central, CP 11600, Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: baccinocecilia@yahoo.com

Aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

Recibido: 17/6/19.

Aprobado: 17/2/20.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una de las principales causas de muerte infecciosa en el mundo: 1,6 millones de personas murieron por esta enfermedad en 2017. En ese mismo año, 6,4 millones de nuevos casos fueron notificados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), lo que representa el 64% de los 10 millones de casos incidentes estimados (rango 9,0-11,0 millones)⁽¹⁾.

La mayoría de los casos ocurrieron en Asia y África y una menor proporción ocurrió en las Américas. La OMS estimó, en 2016, 273.574 nuevos casos en América (3% de casos de TB en el mundo)⁽²⁾. La incidencia de la región fue de 29 casos cada 100.000 habitantes ($cp\ 10^5$), con variabilidad de acuerdo al país: 3,6 casos por 100.000 habitantes en Estados Unidos y 206 casos por 100.000 habitantes en Haití⁽³⁾.

En Uruguay existe un aumento de la incidencia en la población general en los últimos años (20 $cp10^5$ en 1995 a 28 $cp10^5$ en 2018)⁽⁴⁾.

El tratamiento de la TB en nuestro país se otorga a todos los pacientes sin costo alguno desde la Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes (CHLA-EP). El programa de CHLA-EP registra, como medida de salud pública, todos los casos de TB en el país y ha aplicado desde el año 1980 el tratamiento bajo observación directa como estrategia para mejorar los resultados y reducir la incidencia de la enfermedad. Asimismo, la comisión registra formas de presentación de la enfermedad y evolución clínica.

La incidencia de TB activa en pacientes con enfermedad renal en diálisis es de 6,9 a 52,5 veces más alta que en la población general; este riesgo fue reportado por primera vez en 1974⁽⁵⁻⁷⁾. Dicho riesgo se ha atribuido al estado de inmunodeficiencia adquirida que determina la ERC⁽⁸⁾.

La sustitución de la función renal con diálisis crónica se ha expandido en nuestro país desde la creación del Fondo Nacional de Recursos (FNR), en 1980. Esta organización provee cobertura financiera a los procedimientos de diálisis de toda la población del territorio nacional.

El Registro Uruguayo de Diálisis (RUD) evalúa la calidad de los cuidados, controla los procesos y evoluciones de los pacientes con terapia de reemplazo renal diálisis (TRR). El FNR y el RUD registran todos los pacientes que reciben diálisis, así como sus características clínicas, nefropatía, factores de riesgo, analítica y evolución.

El objetivo de este estudio es estimar el riesgo de TB en pacientes en TRR y analizar la variación de la incidencia, su presentación clínica y pronóstico.

Método

Se realizó un estudio retrospectivo desde 1995 a 2013. Los datos demográficos fueron obtenidos del RUD: nefropatía, tiempo en diálisis y causa de muerte. El diagnóstico de TB, presentación clínica, resultado de prueba de tuberculina (PPD) y evolución de la enfermedad fueron obtenidos del registro de la CHLA-EP. La información sin identificación fue proporcionada a los investigadores para el análisis.

Definiciones

Caso definitivo de TB: paciente con *Mycobacterium tuberculosis complex* identificado por cultivo o nuevos métodos de biología molecular.

Caso de TB: es un caso definitivo de TB o un caso de TB diagnosticado por neumólogo en el que se decide realizar tratamiento completo antituberculoso.

Normas éticas: este trabajo ha sido realizado de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1975 en la versión revisada de 1983 y en 2003, y ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Clínicas.

Estadística: las variables cualitativas se describieron como frecuencias absolutas y porcentajes. Se calculó la tasa de incidencia y la razón de tasas de incidencia estandarizada (RTIE), utilizando las tasas nacionales como estándar. Se calcularon intervalos de confianza (IC) para la RTIE. Se utilizó el paquete estadístico SPSS 19 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 19.0. Armonk, NY: IBM Corp.)

Resultados

Incremento en la incidencia de tuberculosis

Durante los 18 años del período de seguimiento, 10.516 pacientes recibieron tratamiento de diálisis crónica en Uruguay, y 13.083 casos de TB fueron diagnosticados en el país. El 1,4% (n= 119) de todos los casos de TB registradas en ese período correspondieron a pacientes en TRR. Setenta casos fueron hombres (58,8%).

La tasa de incidencia de TB en la población general en ese período fue de 21 cada $cp10^5$ (IC95%, 17-25), mientras que el de la población en TRR fue de 212 $cp10^5$.

El riesgo de TB fue ocho veces mayor en TRR cuando se comparó con la población general (SIR: 8 IC95%, 6,5-9,3) (figura 1). En el año 2007 se registró la menor incidencia de TB en TRR con 70 $cp10^5$; desde ese momento se asiste a un incremento gradual de ésta llegando a valores de 441 y 333 $cp10^5$ en 2012 y 2013, respectivamente, como se muestra en la figura 1.

Mientras en 2010 la incidencia de TB en la población en TRR fue 9,6 veces mayor que la población general,

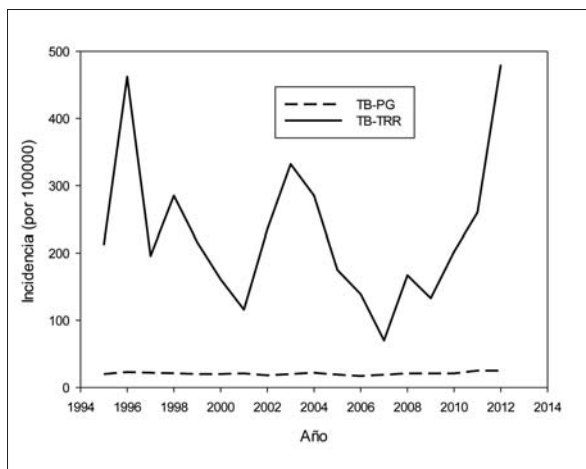


Figura 1. Incidencia de tuberculosis en la población general y pacientes en diálisis en el período 1995-2013. TB-PG: incidencia de tuberculosis en la población general; TB-TRR: tuberculosis en pacientes en terapia de reemplazo renal (diálisis).

esta relación aumentó a 19,7 veces en 2012 y 13,7 veces en 2013.

Diagnóstico de tuberculosis y presentación clínica

De los 119 casos de TB en TRR, 68 (57,1%) fueron casos definitivos. En éstos, la confirmación fue la observación directa del bacilo de Koch en 33 casos (48,5%), cultivo en 26 casos (38,2%) y otros métodos en los ocho casos restantes. El PPD fue realizado en 75 casos, siendo positivo (>5 mm) en 43 (57,3%), negativo (<5, >0 mm) en 3 (4%), y anérgico (=0 mm) en 29 (38,7%) pacientes.

En cuanto a la forma de presentación y el órgano afectado, 56 casos (48,4%) fueron TB pulmonares, 51 (44%) fueron extrapulmonares (incluyendo pleura), y existieron nueve casos que presentaron asociación de afección pulmonar y extrapulmonar (tabla 1).

Incremento del riesgo de tuberculosis y tiempo en TRR

El tiempo medio de TRR al momento del diagnóstico de TB fue de cuatro años (0 a 20) (tabla 1). En 45 de los 119 pacientes (37,8%) el diagnóstico de TB fue realizado durante los dos primeros años de TRR; sin embargo, la incidencia se vio incrementada luego de los nueve años de TRR, como se observa en la figura 2. El tratamiento fue completo y exitoso en 67,2% (n=80) de los casos; a pesar de esto, el 23,5% (28/119) falleció durante el tratamiento antituberculoso o un año luego de concluido. La letalidad relacionada a infección TB activa fue de 10,3% en 2012, siendo esta cifra duplicada en la población en TRR (23,5%).

En cuanto a la modalidad de TRR, y habiendo sido consideradas hemodiálisis y diálisis peritoneal, no exis-

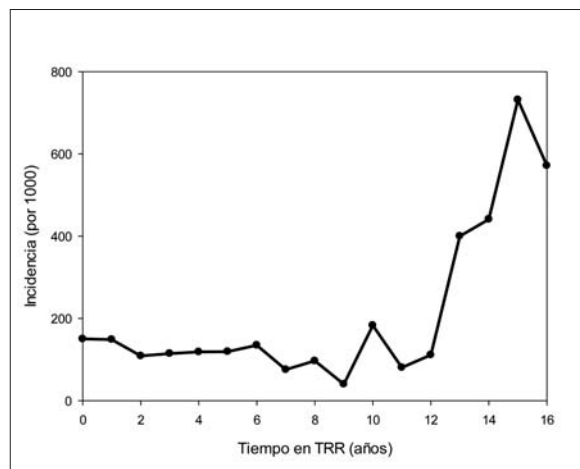


Figura 2. Incidencia de tuberculosis y su variación según el tiempo en diálisis. Tiempo TRR: tiempo en años de ingreso a diálisis.

tieron diferencias significativas en las variables analizadas de ambos grupos: riesgo, forma presentación y evolución.

Discusión

Los pacientes en diálisis tienen ocho veces más riesgo de presentar TB activa que la población general, siendo el principal hallazgo de este trabajo. El valor de estos resultados está potenciado por ser datos que provienen del país latinoamericano con mayor cobertura en TRR de la región y por la elevada confiabilidad de los registros (RUD-CHLA-EP).

En nuestro conocimiento no existe una publicación similar a esta proveniente de registros latinoamericanos. En este estudio, 10.516 pacientes recibieron TRR en 18 años y 119 fueron diagnosticados de TB.

Múltiples estudios han mostrado que el riesgo de TB es mayor en pacientes con ERC o en TRR que la población general^(6,9). La inmunodeficiencia asociada a la ERC hace más susceptibles a los pacientes de la reactivación o de una nueva infección de TB⁽⁸⁾. A pesar de conocer este riesgo, a menudo el diagnóstico es retardado, dado que la presentación clínica es errática y poco específica⁽⁹⁾.

Nuestros resultados son similares a los publicados por otros grupos, tal como lo muestran estudios de cohortes en pacientes en diálisis en los cuales el riesgo relativo de TB fue de 6,9 a 11,3⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Dobbler y colaboradores mostraron en un estudio australiano que la incidencia de TB variaba de acuerdo al país de procedencia, lo que sugiere que este aspecto es un factor de riesgo para padecer la enfermedad⁽¹⁴⁾. Como nuestra cohorte es en su mayoría de personas de nacionalidad uruguaya, no pudimos analizar este aspecto.

Los diversos estudios publicados provienen de países con incidencias de TB muy diversas, lo que claramente modifica el riesgo de exposición a ésta y hace más difícil la comparación de resultados.

La incidencia de TB se ha incrementado en los últimos años en Uruguay, reportándose 28 casos nuevos cada 100.000 personas/año en 2018, siendo esta la mayor tasa de incidencia de las últimas dos décadas⁽⁴⁾. Este estudio muestra cómo la incidencia de TB aumenta con el tiempo en TRR, a pesar de lo cual la mayoría de los casos ocurren en los primeros dos años de ingreso a TRR. Este hallazgo podría ser explicado por el mayor número de pacientes iniciando diálisis, con elevada mortalidad en los años subsiguientes. Una baja proporción de pacientes están vivos más allá de los cinco años de TRR, teniendo un elevado riesgo de TB. La curva de incidencia se incrementa claramente en el año 2012, siendo esto un reflejo de la situación nacional, ya que de la misma manera se comporta la población sin enfermedad renal extrema.

A pesar de que los métodos diagnósticos han avanzado en los años más recientes, el 42,9% de los pacientes en este análisis fueron tratados sin confirmación. El hallazgo de PPD anérgico en cerca del 40% de la población posiblemente se vincule al estado de inmunodepresión adquirida de esta población, bajando así el rendimiento de este estudio. Dada esta condición de “anérgicos” resulta fundamental contar con técnicas más avanzadas y no dependientes del estado inmunitario. Quizá la incorporación de nuevas técnicas, como el GenXpert MTB/RIF, PCR (disponible en nuestro país luego de este estudio), pueda incrementar los casos confirmados.

La población en diálisis tiene características particulares en cuanto a la presentación clínica y evolución de la enfermedad⁽¹⁵⁾. La proporción de TB extrapulmonar fue mayor que en la población general. El tratamiento fue completo en un elevado número de pacientes, probablemente por la monitorización estrecha del equipo de salud con contacto trisemanal en sus centros de diálisis. A pesar de esto, la letalidad fue mayor que la de la población general (23,5% vs 10,3%). La Organización Panamericana de la Salud comunica una reducción de la mortalidad asociada a TB de 63% entre 1990 y 2013, a pesar de lo cual la incidencia sigue aumentando y la mortalidad permanece siendo significativa⁽³⁾.

Por todo lo anterior, consideramos que debe alertarse a los clínicos que asisten a pacientes con ERC en TRR sobre la elevada probabilidad de TB ante síntomas poco específicos y a localizaciones extrapulmonares. Este hecho refuerza la necesidad de la búsqueda de infección tuberculosa latente (ITL) en esta población, aunque más estudios serán necesarios para investigar costo/efectivi-

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes en diálisis con tuberculosis al momento del diagnóstico.

Parámetros	Media ± DE
Edad (años)	44 ± 17,3
Femenino (n, %)	49 (41,2%)
Tiempo en TRR al momento del diagnóstico de TB (años)	4 ± 0-20
Parénquima (n=116)	
Pulmonar (n, %)	56 (48,4%)
Extrapulmonar (n, %)	51 (44%)
Pulmonar y extrapulmonar asociados	9 (7,7%)
Localización extrapulmonar	
Nodal (n, %)	8 (14%)
Digestivo-peritoneal (n, %)	3 (5%)
Osteoarticular (n, %)	7 (12%)
Urogenital (n, %)	13 (22%)
Pericardio (n, %)	2 (3%)
Pericardio y pleura (n, %)	1 (2%)
Otro (n, %)	1 (2%)
Test tuberculina (PPD)	
>20 mm (n, %)	16 (21,3%)
10-19 mm (n, %)	24 (32%)
5-9 mm (n, %)	3 (4%)
1-4 mm (n, %)	3 (4%)
0 mm	29 (38,7%)

dad de búsqueda de ITL, así como la implementación de planes de profilaxis antituberculosa en esta población particular.

Conclusiones

Este estudio confirma que el riesgo de TB en pacientes en diálisis es mayor y su letalidad duplica el de la población general.

Summary

Objectives: this study aims to estimate the risk of tuberculosis in patients with renal replacement therapy (RRT) and to analyse the variation of its incidence, clinical presentation and prognosis.

Method: retrospective study from 1995 to 2013. Data was drawn from the Uruguayan Dialysis Registry and the Honorary Commission for the Fight against Tuberculosis and Prevalent Diseases (CHLA-EP). We analyzed diagnosis, clinical presentation, tuberculin tests, evolution and mortality. Likewise, variations in incidence, risk and temporary relation of replacement therapy were studied.

Results: in 18 years, 10,516 patients received chronic dialysis in Uruguay and 13,083 cases of tuberculosis were diagnosed. 1.4% (n= 119) of all cases of tuberculosis during that period were patients in renal replacement therapy (RRT).

The incidence of tuberculosis in the general population during the period studied was 21 every 100,000 patients/year (cp105) vs. 212 cp105 in RRT. The risk of tuberculosis was 8 times greater in RRT (SIR: 8 IC 95% (6.5; 9.3) patients. Average time of RRT at the time of diagnosis was 4 years (0 a 20), 37.8% of cases occurred in the first two years of RRT. However, incidence increased significantly after 9 years of RRT. Mortality in connection with tuberculosis in the general population was 10.3%, this figure being double in the RRT population (23.5%).

Conclusions: the risk of tuberculosis in RRT is greater and its mortality doubles that of the general population.

Resumo

Objetivos: os objetivos deste estudo são 1. estimar o risco de tuberculose (TB) em pacientes em terapia de substituição renal - diálise (TSR) e 2. analisar a variação da incidência, sua apresentação clínica e prognóstico.

Método: estudo retrospectivo do período 1995-2013. Os dados foram obtidos do *Registro Uruguayo de Diálisis* e da *Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes* (CHLA-EP). Foram analisadas a forma de diagnóstico, apresentação clínica, prova de tuberculina, evolução, mortalidade e também as variações da incidência, risco e relação temporal com a TSR.

Resultados: em 18 anos, 10.516 pacientes foram tratados com diálise crônica no Uruguai e foram diagnosticados 13.083 casos de TB. 1.4% (n= 119) de todos os casos de TB nesse período foram diagnosticados em pacientes em TSR. A incidência de TB na população em

geral no período estudado foi de 21 cada 100.000 pacientes/ano (cp10⁵) vs. 212 cp10⁵ em TSR. O risco de TB foi 8 vezes maior em TSR (SIR: 8 IC 95% (6.5; 9.3). O tempo médio de TSR no momento do diagnóstico foi de 4 anos (0 a 20); 37,8% dos casos foram observados nos dos primeiros anos de TSR; no entanto, a incidência aumentou significativamente depois de 9 anos de TSR. A letalidade na população geral relacionada TB foi de 10.3%, sendo que na população em TSR esse valor se duplicou (23.5%).

Conclusões: o risco de TB em TSR é maior e sua mortalidade é o dobro da observada na população geral.

Bibliografía

1. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO, 2018.
2. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2017. Geneva: WHO, 2017.
3. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2014. Geneva: WHO, 2014.
4. **Comisión Honoraria para la Lucha Antituberculosa y Enfermedades Prevalentes. Programa Nacional de Control de la Tuberculosis.** Informe año 2018. *Montevideo: CHLA-EP*, 2018.
5. **Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R, Eisinger RP.** Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA* 1974; 229:798-800.
6. **Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H.** Tuberculosis and chronic renal disease. *Semin Dial* 2003; 16(1):38-44.
7. **Min J, Kwon SK, Jeong HW, Han JH, Kim YJ, Kang M, et al.** End-stage renal disease and risk of active tuberculosis?: a nationwide population-based cohort study. *J Korean Med Sci* 2018; 33(53):1-11.
8. **Chonchol M.** Neutrophil dysfunction and infection risk in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19(4):291-6. doi:10.1111/j.1525-139X.2006.00175.x.
9. **Milburn HJ.** How should we treat tuberculosis in adult patients with chronic kidney disease? Key messages from the British Thoracic Society Guidelines. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(10):417-42.
10. **Ahmed AT, Karter AJ.** Tuberculosis in California dialysis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8(3):341-5.
11. **Chou KJ, Fang HC, Bai KJ, Hwang SJ, Yang WC, Chung HM.** Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron* 2001; 88(2):138-43. doi:10.1159/000045974.

12. **Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM.** Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2(12):989-91.
13. **Simon TA, Paul S, Wartenberg D, Tokars JI.** Tuberculosis in hemodialysis patients in New Jersey: a statewide study. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20:607-9.
14. **Dobler CC, McDonald SP, Marks GB.** Risk of tuberculosis in dialysis patients: a nationwide cohort study. *PLoS One* 2011; 6(12):1-6.
15. **Pien FD, Younoszai BG, Pien BC.** Mycobacterial infections in patients with chronic renal disease. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15(3):851-76.

Contribución de autores

Cecilia Baccino, <https://orcid.org/0000-0001-8029-0172>. Autor principal, participación activa en la idea, formulación del problema y recolección de datos así como desarrollo del manuscrito.

Carlota González, <https://orcid.org/0000-0002-3425-4151>. Representante del Registro Uruguayo de Diálisis, colaboración en formulación de la metodología y redacción del manuscrito.

Patricia Larre Borges. Ex directora del Centro de hemodiálisis y diálisis peritoneal del Hospital de Clínicas, participación en la formulación del planteo inicial del problema e interpretación de los resultados

Mariela Garau, <https://orcid.org/0000-0002-9632-7539>. Prof. Adjta. de Métodos cuantitativos: colaboración activa en la generación de resultados, test estadísticos y su interpretación.

Jorge Rodríguez de Marco, <https://orcid.org/0000-0001-9311-0441>. Ex director de la CHLA-EP, colaboración en la formulación del problema, interpretación de resultados y escritura del manuscrito.

Óscar Noboa, <https://orcid.org/0000-0002-0975-9924>. Generador de la idea, colaboración en la formulación del problema, interpretación de resultados y redacción del manuscrito.