



Tuberculosis en trasplantados renales

Polanco NA

Resumen

La Organización Mundial de la Salud define las enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes como “las que aparecieron en alguna población por primera vez o que han existido previamente, pero rápidamente incrementan la incidencia en la zona geográfica”; la tuberculosis es una de las enfermedades reemergentes más mortales. El descubrimiento de la isoniazida y otros fármacos inicialmente llevó a la curación efectiva de la tuberculosis, vaciando sanatorios y desmantelando sistemas de control de salud pública en países industrializados; su reemergencia ha sido impulsada por las deficiencias inmunitarias de personas con VIH, que incrementaron grandemente el riesgo de que la infección latente de *Mycobacterium tuberculosis* progrese a enfermedad activa y sea transmitida a otros, además de la administración inadecuada del tratamiento antituberculoso que complica el problema, conduciendo a la aparición y propagación de cepas farmacorresistentes y multifarmacorresistentes. Aunque la tuberculosis puede afectar a todas las personas, independientemente de su condición social, existen grupos de riesgo, como los inmunosuprimidos crónicamente; los trasplantados renales son “el grupo olvidado” que por la necesidad de tratamiento farmacológico para evitar y tratar rechazos de sus injertos, viven predisuestos a una infección con evolución natural catastrófica al margen de no ser diagnosticada y tratada oportunamente, así como el hecho de facilitar la reemergencia y persistencia de la enfermedad como endémica en México.

PALABRAS CLAVE: tuberculosis, trasplante renal, *Mycobacterium tuberculosis*.

Med Int Méx. 2017 May;33(3):372-380.

Tuberculosis in kidney transplantation.

Polanco NA

Abstract

The World Health Organization defines emerging and re-emerging infectious diseases as “that appeared in some population for the first time or have previously existed, but quickly increase the incidence in the geographical area”. Tuberculosis (Tb) is one of the most deadly re-emerging diseases. The discovery of isoniazid and other drugs initially led to the effective cure of Tb, emptying and dismantling sanatoriums control systems of Public Health in developed countries; its reemer-

Nefrólogo, Hospital General Guillermo Álvarez Macías, Tula, Hidalgo, México.

Recibido: 23 de septiembre 2016

Aceptado: enero 2017

Correspondencia

Dr. Nasser Abdel Polanco
nasser_abdel2000@yahoo.com

Este artículo debe citarse como

Polanco NA. Tuberculosis en trasplantados renales.
Med Int Méx. 2017 mayo;33(3):372-380.



gence has been driven by immune deficiencies of people with HIV, which greatly increased the risk of latent infection with *Mycobacterium tuberculosis* progressing to active disease and is transmitted to others; the inappropriate use of antituberculosis therapy also complicates the problem, leading to the emergence and spread of drug-resistant and multidrug-resistant strains. Although Tb can affect all people, regardless of their social status, there are risk groups such as chronically immunosuppressed, being transplanted kidney “the forgotten group” by the need for drug therapy to prevent and treat rejection of their grafts, they live predisposed to infection with catastrophic natural evolution outside not be diagnosed and treated early, and the fact of facilitating the re-emergence and persistence of the disease as endemic in Mexico.

KEYWORDS: tuberculosis; kidney transplantation; *Mycobacterium tuberculosis*

Nefrólogo, Hospital General Guillermo Álvarez Macías, Tula, Hidalgo, México.

Correspondence

Dr. Nasser Abdel Polanco
nasser_abdel2000@yahoo.com

ANTECEDENTES

La tuberculosis es una de las enfermedades más antiguas de la humanidad que aún afecta grandes grupos de población, particularmente de áreas marginadas y grupos vulnerables en los que predomina la pobreza, desnutrición y el hacinamiento.¹ El complejo *Mycobacterium tuberculosis* está integrado por *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. microti* y *M. canetti*, todos ellos agentes patógenos de los seres humanos, y *M. bovis*, del ganado vacuno.² Se adquiere por la vía aérea, afecta principalmente al sistema respiratorio, con ataque al estado general, que de no ser tratada oportuna y eficientemente, puede causar la muerte a quien la padece.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, en sus reportes de salud anual las enfermedades infecciosas representan más de 25% de los millones de muertes en todo el mundo. En conjunto, las enfermedades infecciosas son la segunda causa global de muerte (siguiendo a las enfermedades cardiovasculares), pero entre gente joven (los menores de 50 años) las infecciones son abrumadoramente la principal

causa de muerte; la tuberculosis es una de las enfermedades reemergentes más mortales.^{1,2} El descubrimiento de la isoniazida y otros fármacos inicialmente llevó a la curación efectiva de la tuberculosis en países industrializados; sin embargo, esta enfermedad infecciosa es especialmente prevalente en pacientes con VIH-SIDA, alrededor de 46% de las personas con VIH en los países en desarrollo están coinfectadas con tuberculosis y 13% de las muertes entre individuos infectados por el VIH es causada por tuberculosis diseminada.³ La reemergencia notable de la tuberculosis fue impulsada por las deficiencias inmunitarias de pacientes con VIH, que incrementaron grandemente el riesgo de que la infección latente de *Mycobacterium tuberculosis* progrese a enfermedad activa y sea transmitida a otros. Aunque la tuberculosis puede afectar a todas las personas, independientemente de su condición social, los grupos de población más pobres y vulnerables (entre ellos los migrantes, los habitantes de zonas marginadas urbanas, los individuos privados de su libertad, las poblaciones indígenas, las personas con VIH-SIDA y deficiencias inmunitarias) llevan mayor carga de la enfermedad.

Los pacientes trasplantados renales representan al grupo vulnerable por la inmunosupresión crónica a la que son sometidos como tratamiento profiláctico de rechazo de sus injertos, una población de la que hay carencia de información en la bibliografía acerca de tuberculosis como una enfermedad infecciosa con alta morbilidad, evolución catastrófica y subseciente mortalidad asociada; esto motiva la realización de una breve revisión puntuizando algunos aspectos importantes a considerar en este grupo poblacional.

Inmunosupresión crónica y trasplante renal

Los linfocitos T juegan un papel importante en el reconocimiento del injerto renal como extraño y el inicio del proceso de rechazo, así, las células presentadoras de antígenos (células dendríticas, endoteliales activadas y macrófagos) migran a los órganos linfoideos donde los antígenos son expuestos ante los linfocitos T, los que desencadenan una larga y amplia respuesta que culmina en la proliferación de una clona específica contra el antígeno reconocido como extraño. Aunque los linfocitos B pueden ser activados por antígenos extraños, la ayuda de los linfocitos T siempre es requerida en el proceso. Por esta razón, las células T han sido el objetivo principal de los fármacos inmunosupresores en la respuesta aloinmunitaria.

Los pacientes trasplantados renales, con el único objetivo de evitar rechazo de su injerto, son sometidos a depleción crónica de estos linfocitos T en dos fases: inducción a la inmunosupresión y mantenimiento de la misma. En la primera fase, mediante la administración de fármacos depletadores de linfocitos T, se induce una rápida y profunda inmunosupresión aguda en el momento del trasplante, estado del que difícilmente se logran recuperar, seguido de una fase crónica en que se administran combinaciones de fármacos que actúan a diferentes niveles para mantener la inmunosupresión.

Durante el periodo postrasplante renal, la inmunosupresión crónica es alcanzada por la combinación de agentes orales que tienen efectos aditivos o sinérgicos contra el sistema inmunológico, esperando minimizar sus efectos adversos no inmunosupresores. Las dosis de éstos generalmente son mayores durante los primeros tres meses después del trasplante, y disminuyen posteriormente. Por lo general se prescribe la combinación de fármacos inhibidores de calcineurina, agentes antiproliferativos y esteroides.^{4,5}

En la primera fase de inducción a la inmunosupresión, se usan preparaciones de anticuerpos policlonales (timoglobulina), anticuerpos monoclonales linfocitos T (muromonab-CD3, alemtuzumab-CD52), antagonistas del receptor interleucina 2 (IL-2-AR) en linfocitos T (daclizumab, basiliximab), anticuerpos monoclonales linfocitos B (rituximab-CD20).

En la fase de mantenimiento de la inmunosupresión, se administran fármacos inhibidores de calcineurina (tacrolimus, ciclosporina), antiproliferativos (azatioprina, ácido micofenólico), inhibidores de rapamicina mTOR (sirolimus, everolimus), bloqueador de la señal coestimuladora en linfocitos T-CD28 (belatacept CD80, CD86) y corticoesteroides (prednisona).⁵

La cadena de respuesta inmunológica en estos pacientes no es normal, así, aunque sus células presentadoras de antígenos no estén deprimidas y realicen su función, las células implicadas en la génesis y activación clonal, los linfocitos B y T, no permiten la generación de una respuesta inflamatoria local o sistémica de defensa como en un cuerpo sano. Esto facilita la alta predisposición a infecciones en esta población de pacientes.

Enfermedades infecciosas y trasplante renal

El estado de inmunosupresión neta constituye el mayor factor de riesgo en la población de tras-



plantados renales de infecciones amenazantes de la vida, así como condiciones epidemiológicas de su entorno, por lo que la inmunización de las enfermedades prevenibles es obligatoria (hepatitis B, neumococo, influenza); del mismo modo, la investigación exhaustiva de las enfermedades infecciosas en el donante y el receptor, sobre todo las endémicas, previo al trasplante debe realizarse para evitar la reactivación de las mismas con desenlaces inesperados, como la pérdida del injerto y diseminación con muerte del receptor. Estas infecciones incluyen investigación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus varicela zoster (VVZ), citomegalovirus (CMV), tuberculosis (Tb), hepatitis B y C (VHB, VHC), parasitosis (estrongiloidiasis) y en el caso de pacientes sometidos a trasplante previo, el virus de Epstein-Barr (VEB) y virus poliomavirus BK.⁶ El tiempo de ocurrencia de las diferentes infecciones en receptores de trasplante renal inmunodeprimidos sigue un “patrón temporal”: en el primer mes postrasplante (postrasplante inmediato), los microorganismos bacterianos convencionales frecuentemente causan las infecciones, similar a como ocurre en cualquier procedimiento quirúrgico mayor, como heridas operatorias, drenaje quirúrgico, celulitis, flebitis o ambas por dispositivos vasculares, infecciones urinarias, etc.

Después del primer mes postrasplante (post-trasplante temprano), por el severo estado inmunosupresivo de los pacientes, la infección por virus inmunomoduladores es de alto riesgo y podría ocurrir debido a infección exógena o reactivación de enfermedad latente; la administración repetida de ciclos de antibióticos y corticoesteroides facilita la colonización por agentes fúngicos y otros oportunistas que los vuelven susceptibles a las infecciones. En este periodo la infección por tuberculosis y la reactivación suelen tener una evolución catastrófica al no ser detectada oportunamente.

Pasados los primeros seis meses postrasplante (postrasplante tardío), los pacientes con buena función de su injerto manteniendo nivel bajo de inmunosupresión tienen riesgo de adquirir microorganismos comunitarios como toda la población general, los virus respiratorios son los más frecuentes; en este periodo, la infección por tuberculosis genera un cuadro clínico menos agresivo, pero manteniendo el potencial de complicación y diseminación. Sin embargo, los pacientes con episodios de disfunción del injerto derivado de un rechazo, que se han sometido a terapias de inmunosupresión diferentes a lo convencional, tienen alto riesgo de padecer infecciones virales crónicas y superinfección con microorganismos oportunistas, la infección por tuberculosis en este contexto se comporta como en el periodo postrasplante temprano, aunque el paciente tenga muchos años de ser transplantado.⁷

Por esta razón, en algunos centros se prescribe profilaxis antibiótica para minimizar las infecciones durante el primer año, como trimetoprim-sulfametoaxazol contra infección urinaria y neumonía por *Pneumocystis*, aciclovir contra infecciones por virus herpes, ganciclovir o valganciclovir contra infección por citomegalovirus, nistatina oral contra candidosis bucofaríngea, isoniacida contra reactivación de tuberculosis en los casos latentes y recientemente sugerida para pacientes procedentes de regiones con alta endemicidad como México.

Tuberculosis en inmunosupresión

La tuberculosis es común en la población con enfermedad renal crónica avanzada. La tuberculosis pulmonar, que representa 80 a 85% de los casos, sigue siendo la forma más frecuente, puede ser consecuencia de una reinfección exógena o de la reactivación endógena de un foco latente que persistió desde la infección subclínica inicial. La tuberculosis extrapulmonar afecta a poblaciones de mayor riesgo, como ni-

ños y personas con inmunodeficiencias, afecta cualquier órgano o tejido: pleura, pericardio, riñones, huesos y articulaciones, piel, intestinos, peritoneo, sistema nervioso central (meníngea) y ganglios linfáticos (miliar); las dos últimas son las manifestaciones de mayor gravedad (**Cuadro 1**).⁵

El tamizaje incluye un alto índice de sospecha, radiografía de tórax, prueba cutánea con derivado proteico purificado (PPD), a menos que el paciente tenga antecedente de resultado de prueba cutánea positiva. Los individuos en riesgo alto son los que tienen antecedente de enfermedad activa, los que constituyen población de alto riesgo (áreas endémicas, inmunodeprimidos en adición a tener enfermedad renal crónica avanzada), y pacientes con hallazgo radiográfico torácico anormal consistente con tuberculosis activa o inactiva.^{6,8,9}

Algunos autores^{10,11} definen las poblaciones en riesgo de reactivación de tuberculosis latente en alto, moderado y bajo riesgo, estableciendo un riesgo relativo para los grupos, considerando que solamente 5 a 10% de los pacientes con prueba cutánea positiva padecen tuberculosis activa en el futuro. De esta forma, catalogan a la población en riesgo alto como pacientes infectados por VIH/SIDA, enfermedad renal crónica en terapia dialítica y receptores de trasplante de órganos con riesgo relativo máximo de 100,

Cuadro 1. Manifestación clínica de la tuberculosis en transplantados renales^{15,17,22-24,26}

Tuberculosis pulmonar	38-75
Tuberculosis extrapulmonar	12-50
Urinaria	1958
Meníngea	6
Ganglionar	6
Vertebral	6
Tuberculosis diseminada	24-39

Las cifras representan porcentajes.

70 y 52.5%, respectivamente,¹²⁻¹⁴ por lo que sugieren el tamizaje exhaustivo y tratamiento de las formas latentes, sobre todo considerando el país de procedencia con incidencia alta o en el que la tuberculosis sea catalogada como endémica, esto debido a las complicaciones catastróficas en este grupo poblacional,¹⁵⁻²⁰ así, la Organización Mundial de la Salud recomienda el régimen preventivo contra tuberculosis latente con isoniacida diaria a dosis de 5 mg/kg/d durante seis o nueve meses, ambos regímenes son opciones equivalentes sin diferencia significativa en eficacia.²¹

La incidencia de tuberculosis en la población receptora de un riñón es 20 a 74 veces mayor que en la población general, con tasa de prevalencia variable según reportes de 0.5 hasta 15%.^{15,22-26} En México, a diferencia de la población general, la prevalencia de tuberculosis en trasplantados renales es de 1.8% en el único estudio publicado al respecto, siendo en la primera de 0.025%. Su prevalencia es variable según las condiciones sanitarias regionales y las medidas adoptadas por las instituciones epidemiológicas al respecto.^{27,28}

En la mayoría de casos el diagnóstico de tuberculosis demora alrededor de 12 a 36 meses postrasplante, la forma pulmonar es la más común, seguida de la urinaria, con tasa de diseminación de 39% y afectación de linfonodos de 11%, con tasa alta de disfunción del injerto asociada con la interacción de inmunosupresores con rifampicina de 20-55%, hepatitis tóxica en 24-42%, así como complicaciones de la misma diseminación con muerte subsecuente, a pesar de un óptimo tratamiento antifímico durante 6 a 14 meses;^{24,25} por esta razón, algunos autores recomiendan la administración de isoniacida como profilaxis durante un año en pacientes trasplantados, cuando éstos proceden de zonas endémicas o reúnen criterios de riesgo alto en países industrializados.^{27,28}



Algunos autores han descrito factores de riesgo de tuberculosis postrasplante, éstos incluyen la existencia de diabetes, rechazo agudo del injerto, el riesgo es proporcional al número de episodios del mismo, la administración de dosis altas de corticoesteroides y anticuerpos antilinfocitos en el régimen inmunosupresor, injerto procedente de cadáver y la evidencia preoperatoria de tuberculosis latente.^{15,23,29,30}

La forma de manifestación es variable según el tipo de tuberculosis, va desde asintomático e insospechado con diagnóstico final en la necropsia hasta cuadro pulmonar típico; sin embargo, el signo más común es la fiebre y síntomas constitucionales con tos.^{15,30}

En la Guía de práctica clínica para el tratamiento de tuberculosis (Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America), publicado en agosto de 2016, el tiempo de duración del tratamiento con antifúngicos en pacientes trasplantados no está descrito como población especial; sin embargo, guarda mucha similitud con la de un paciente con VIH considerando su estado de inmunosupresión crónica y un síndrome similar a reconstitución inmunitaria que pueden experimentar, por tanto, según el nivel de respuesta al tratamiento, la fase intensiva con isoniacida-rifampicina-pirazinamida-etambutol puede ser de dos meses y una fase de mantenimiento de cuatro a siete meses con isoniacida y rifampicina, con duración total del tratamiento de nueve meses. Por supuesto, en caso de cepas multirresistentes, resistentes a múltiples fármacos y tuberculosis extrapulmonar meníngea-ósea-vertebral con osteomielitis, la duración es diferente, hasta 12 meses, con combinaciones de fármacos que incluyen de segunda línea a juicio de un comité multidisciplinario.

Antibióticos y concentraciones de inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores se requieren para incrementar la supervivencia y evitar el rechazo del injerto renal, en la actualidad las tasas de rechazo agudo son bajas (6 a 11%) y la supervivencia del paciente con su injerto sobrepasa 90% a un año; sin embargo, existen medicamentos que se prescriben para tratar otros padecimientos asociados, como hipertensión arterial sistémica, epilepsia e infecciones que interfieren con el metabolismo hepático de los medicamentos inmunosupresores, desencadenando elevación o caída en las concentraciones séricas e incrementando el riesgo de toxicidad o un episodio de rechazo agudo, respectivamente. En el caso de las infecciones intercurrentes, esto suele suceder para las que tienen un comportamiento crónico, como la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la tuberculosis, cuyos cuadros clínicos pueden adquirir las características de farmacorresistencia por la constante interferencia metabólica.⁶ Esto resulta complicado para el grupo de inmunosupresores de inhibidores de calcineurina (ICN), como la ciclosporina y tacrolimus, ambos sufren metabolismo hepático por el sistema citocromo P-450 CYP3A4, consecuentemente cualquier fármaco que induce o inhibe la acción del citocromo puede reducir o incrementar, respectivamente, las concentraciones séricas de dichos inmunosupresores, lo que lleva a la conducta clínica de incrementar o disminuir la dosis del medicamento (**Cuadro 2**). Esta interacción conlleva variaciones en las concentraciones de medicamentos, lo que ocasiona episodios de rechazo agudo y crónico en alrededor de 50% de los pacientes afectados e, incluso, pérdida del injerto secundario en pacientes sometidos a fármacos antifúngicos que contengan rifampicina, además de la hepatitis tóxica inducida.^{15,23-25,31} Asimismo, la administración de isoniacida como quimio-

Cuadro 2. Interacciones medicamentosas de los inmunosupresores prescritos comúnmente en trasplante renal (tacrolimus, ciclosporina)¹⁸

Inhibidores de enzima citocromo P-450 CYP3A4 (incrementan las concentraciones de inhibidores de calcineurina [tacrolimus, ciclosporina])	Verapamil, diltiazem, amiodarona, imidazólicos, inhibidores de proteasas VIH, macrólidos, fluvoxamina, jugo de toronja, manzanilla, atorvastatina, ezetimibe, metoclopramida, metilprednisolona, anticonceptivos orales, omeprazol, midazolam
Inductores de enzima citocromo P-450 CYP3A4 (reducen las concentraciones de inhibidores de calcineurina)	Isoniacida, rifampicina y rifabutina, fenobarbital y fenitoína, carbamazepina, hierba de San Juan, caspofungina

profilaxis en pacientes con tuberculosis latente ha demostrado ser efectiva y segura en evitar una infección activa, con el beneficio de no generar mayor toxicidad ni rechazos asociados, de ahí la importancia de un adecuado estudio previo al trasplante renal en los pacientes.^{27,32-34}

Glomerulopatías posinfecciosas y tuberculosis

Antes de la era de los antibióticos era común encontrar glomerulopatías asociadas con las infecciones, en la actualidad es poco común, la mayor parte de las mismas son posinfecciosas por *Streptococcus* (28%) y *Staphylococcus* (24%), aunque la lista de casos reportados por otros microorganismos es amplia, la mayor parte de éstas proceden de sitios como las vías respiratorias superiores (23%) e inferiores (17%), la piel (17%) y las válvulas cardíacas (12%).³⁵⁻³⁷

Aunque cualquier microorganismo tiene la capacidad de ocasionar una glomerulopatía posinfecciosa, la glomerulonefritis membranoproliferativa es el patrón histológico descrito con mayor frecuencia, son escasos los reportes de las micobacterias como agente desencadenante de una respuesta inmunológica que afecte al riñón;

sin embargo, la característica de ocasionar una infección crónica en el contexto de un estado de inmunosupresión crónica que ocasiona dificultad en el aclaramiento de los inmunocomplejos generados, facilita la aparición de una glomerulopatía en la que existan depósitos de reactantes como IgG, IgM y C3 en la membrana basal glomerular y mesangio, con reducción a la larga del complemento de magnitud estrechamente relacionado con el nivel de severidad de la glomerulonefritis en etapas iniciales, pero con recuperación del mismo al paso del tiempo. Esto explica el potencial de la tuberculosis como enfermedad crónica de desarrollar una glomerulopatía con patrón membranoproliferativo relacionada con inmunocomplejos con concentraciones de complementos normales en pacientes con desnutrición crónica, alcoholismo crónico, pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias y diabéticos.³⁸ Aunque esta glomerulopatía posinfecciosa por tuberculosis suele manifestarse como microhematuria con o sin proteinuria de bajo grado y elevación leve de la creatinina, existen reportes de síndrome nefrótico y nefropatía membranosa asociados, así como glomerulonefritis crescenticas y nefritis intersticial granulomatosas,³⁹⁻⁴¹ su tratamiento está enfocado a reducir la carga de抗ígenos micobacterianos, por lo que la administración de antifúngicos constituye la piedra angular de la curación y remisión subsecuente de la glomerulopatía.

CONCLUSIONES

En pacientes inmunosuprimidos crónicamente la tuberculosis tiene el potencial de adoptar las formas más severas con evolución catastrófica al no ser detectada y tratada de manera oportuna; la adecuada investigación previa al trasplante renal es la mejor manera de prevenir complicaciones, así como la búsqueda de rutina como parte del protocolo de estudio en un paciente transplantado renal con tos, síntomas constitucionales y fiebre.



REFERENCIAS

1. Programa de Acción Específico (PAE) 2007-2012, Tuberculosis. Secretaría de Salud. 1^a ed. México, 2008.
2. El Control de las Enfermedades Transmisibles. Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. OPS-OMS. 18^a ed. EUA, 2005.
3. Fauci AS. Emerging and remerging infectious diseases: The perpetual challenge. Academic Medicine 2005;80:1079-1084.
4. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med 2004;351:2715-2729.
5. Tan JC, Busque S, Scandling JD. Clinical management in kidney transplantation. In: Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, Skorecki K, Yu AS, Brenner BM, editors. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012;2515-2519.
6. Mannon RB. Post-transplantation monitoring and outcomes. In: Greenberg A, editor. Primer on Kidney Diseases. 5th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009; cap. 63.
7. Pham PT, Yabu J, Pham PCh, Wilkinson A. Renal transplantation. In: Lerma EV, Berns JS, Nissenson AR, editores. Current diagnosis y treatment, Nephrology y hypertension. 1st ed, United States of America: McGraw-Hill medical, 2009;474-477.
8. Munksgaard B. Mycobacterium tuberculosis. Am J Transplant 2004;4:37-41.
9. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de la Tuberculosis. Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud. 4^a ed. México, 1999.
10. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR Recomm Rep 2000;49:1-51.
11. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerging Microbes and Infections 2016;doi:10.1038/emi.2016.10.
12. Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? Int J Tuberc Lung Dis 2008;12:1352-1364.
13. Horsburgh CR, Rubins EJ. Latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med 2011;364:1441-1448.
14. World Health Organization. Global tuberculosis control: a short update to the 2009 Report. Geneva: WHO, 2010. http://www.who.int/tb/features_arCHive/globalreport09_update_8dec09/en/ (accessed 9 September 2015).
15. Aguado JM, Herrero JA, Gavaldá J, Torre-Cisneros J, et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. Spanish Transplantation Infection Study Group, GESITRA Transplantation 1997;63:1278-1286.
16. Sakhuja V, Jha V, Varma PP, Joshi K, Chugh KS. The high incidence of tuberculosis among renal transplant recipients in India. Transplantation 1996;61:211-215.
17. Boubaker K, Gargah T, Abderrahim E, Abdallah TB, Kheder A. *Mycobacterium tuberculosis* infection following kidney transplantation. BioMed Research International 2013;1:1-9.
18. Womer K, Rabb H. Immunosuppressive medications in kidney transplantation. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. Comprehensive clinical nephrology. 4th ed. St Louis, Missouri: Saunders, 2010:1134-1141.
19. Belcon MC, Smith EK, Kahana LM, Shimizu AG. Tuberculosis in dialysis patients. Clin Nephrol 1982;17:14-18.
20. Hussein MM, Mooij JM, Roujouleh H. Tuberculosis and chronic renal disease. Semin Dial 2003;16:38-44.
21. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: WHO, 2015. Available at http://www.who.int/tb/publications/ltdi_document_page/en/ (accessed 23 October 2015).
22. García-Gómez JF, Linares L, Benito N, Cervera C, et al. Tuberculosis in solid organ transplant recipients at a tertiary hospital in the last 20 years in Barcelona, Spain. Transplantation Proceedings 2009;41:2268-2270.
23. Chen CH, Lian JD, Cheng CH, Wu MJ, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection following renal transplantation in Taiwan. Transpl Infect Dis 2006;8:148-156.
24. El-Agroudy AE, Refaei AF, Moussa OM, Ghoneim MA. Tuberculosis in Egyptian kidney transplant recipients: study of clinical course and outcome. J Nephrol 2003;16:404-411.
25. Zhang XF, Lv Y, Xue WJ, Wang B, et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid organ transplant recipients: experience from a single center in China. Transplant Proc 2008;40:1382-1385.
26. Bodro M, Sabé N, Santín M, Cruzado JM, et al. Clinical features and outcomes of tuberculosis in solid organ transplant recipients. Transplant Proc 2012;44:2686-2689.
27. Currie AC, Knight SR, Morris PJ. Tuberculosis in renal transplant recipients: the evidence for prophylaxis. Transplantation 2010;90:695-704.
28. Melchor JL, Gracida C, Ibarra A. Increased frequency of tuberculosis in Mexican renal transplant recipients: A single-center experience. Transplant Proc 2002;34: 78.
29. Liu J, Yan J, Wan Q, Ye Q, Huang Y. The risk factors for tuberculosis in liver or kidney transplant recipients. BMC Infect Dis 2014;14:387.
30. Ersan S, Celik A, Atila K, Aykut Sifil A, et al. Tuberculosis in renal transplant recipients. Ren Fail 2011;33:753-757.
31. Lattes R, Radisic M, Rial M, Argento J, Casadei D. Tuberculosis in renal transplant recipients. Transpl Infect Dis 1999;1:98-104.
32. Naqvi R, Naqvi A, Akhtar S, Ahmed E, et al. Use of isoniazid chemoprophylaxis in renal transplant recipients. Nephrol Dial Transplant 2010;25:634-637.
33. Ai JW, Ruan QL, Liu QH, Zhang WH. Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. Emerg Microbes Infect 2016;5:10.

34. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar D. Outcome of latent tuberculosis infection in solid organ transplant recipients—over a 10-year period. *Transplantation* 2014;98:671-675.
35. Briganti EM, Russ GR, McNeil JJ, Atkins RC, Chadban SJ. Risk of renal allograft loss from recurrent glomerulonephritis. *N Engl J Med* 2002;347:103-109.
36. Nasr SH, Markowitz GS, Stokes MB, Said SM, et al. Acute postinfectious glomerulonephritis in the modern era: Experience with 86 adults and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 2008;87:21-32.
37. Nast CC. Infection-related glomerulonephritis: changing demographics and outcomes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2012;19:68-75.
38. Rodríguez-Iturbe B, Burdmann EA, Barsoum RS. Glomerular diseases associated with infection. In: Floege J, Johnson RJ, Feehally J, editors. *Comprehensive clinical nephrology*. 4th ed. St Louis, Missouri: Saunders, 2010;662-674.
39. Shang MS, Zhu N, Hao J, Wang L, et al. Membranous nephropathy associated with tuberculosis. *Chin Med J (Engl)* 2016;129:622-623.
40. Solak Y, Gaipov A, Anil M, Atalay H, et al. Glomerulonephritis associated with tuberculosis: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci* 2013;29:337-342.
41. Ram R, Swarnalatha G, Desai M, Rakesh Y, et al. Membranous nephropathy and granulomatous interstitial nephritis due to tuberculosis. *Clin Nephrol* 2011;76:487-491.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.