

Tuberculosis en pacientes de diálisis

M. Moreiras, B. Pazos, M.A. Courel, A.J. Pérez, L. Cuiña, I. González Díaz, A. Gándara, J.A. Sobrado y L. González Rodríguez.

Servicio de Nefrología. Hospital Xeral-Cies. Vigo. España.

RESUMEN

Identificamos siete casos de tuberculosis (TB) entre 158 pacientes de nuestra unidad de diálisis en un estudio retrospectivo a lo largo de un período de 15 años.

La incidencia de tuberculosis entre los pacientes urémicos resultó mucho mayor que en la población general. El tiempo medio de diálisis en el momento del diagnóstico fue de 8,5 meses y un caso se diagnosticó antes de iniciarla. En un 72,5 % la localización fue extrapulmonar. Tanto los datos clínicos como diagnósticos fueron en general inespecíficos. Se confirmó el diagnóstico por cultivo positivo en medio Lowestein-Jensen, y el tratamiento fue eficaz en todos los pacientes.

Apoyamos la idea de iniciar tratamiento empírico en casos de alta sospecha clínica, y sugerimos la indicación de quimioprofilaxis antituberculosa en aquellos pacientes de alto riesgo durante el primer año de diálisis.

Palabras clave: **Tuberculosis. Diálisis. Insuficiencia renal crónica. Diagnóstico. Tratamiento. Quimioprofilaxis.**

TUBERCULOSIS IN DIALYSIS PATIENTS

ABSTRACT

In a retrospective study over a 15-year period, we identified seven cases of tuberculosis (TB) among 158 dialysis patients. The incidence of tuberculosis among patients with end stage renal disease (ESRD) was much greater than normal population. The average duration of hemodialysis at time of diagnosis was 8.5 months and one patient was diagnosed before starting dialysis therapy. Clinical features were non-specific in most instances, tuberculin test were unhelpful for diagnosis in almost all cases, and examination of sputum and other fluids for acid-fast bacilli was usually unrewarding. Extrapulmonary disease occurred in 72,52 %. Diagnosis was confirmed in all patients by positive culture. Therapy was effective in all patients.

We argue in favour of making a clinical trial with antituberculous drugs in patients with a high index of suspicion, and we suggest the administration of chemoprophylaxis for tuberculosis in those ESRD patients with high risk during the first year on dialysis.

Key words: **Chemoprophylaxis. Chronic renal failure. Diagnosis. Dialysis. Treatment. Tuberculosis.**

INTRODUCCION

Los pacientes con insuficiencia renal son más propensos a padecer infecciones por tener una respuesta inmunológica alterada¹.

La frecuente asociación entre infección por micobacterias y enfermedad renal crónica ya ha sido des-

Recibido: 28-I-95
En revisión definitiva: 11-VII-95
Aceptado: 13-VII-95

Correspondencia: Dra. M. Moreiras Plaza
Bolivia, 6 - 4.º D
36203 Vigo (Pontevedra)

crita con anterioridad²⁻⁴ principalmente en series americanas y orientales⁵⁻¹³. Sin embargo, hemos encontrado pocos datos acerca de la incidencia de TB en las unidades europeas de diálisis y más concretamente de nuestro país¹⁴⁻¹⁶.

En los últimos años la incidencia de TB en la población general ha aumentado por lo que este dato debería reflejarse también en la población de diálisis, aunque quizás quede subestimado por su presentación clínica insidiosa y la frecuente afectación extrapulmonar.

Dada la elevada incidencia de TB en España y más concretamente en nuestra región presentamos nuestra experiencia a lo largo de un período de 15 años.

MATERIAL Y METODOS

Revisamos las historias de 158 pacientes incluidos en nuestro programa de diálisis crónica desde marzo 1979 a marzo 1994. Encontramos siete casos de infección tuberculosa, de los que se recogieron los siguientes datos: 1) edad, sexo, raza; 2) enfermedad renal basal; 3) contactos previos con el bacilo tuberculoso y otros factores predisponentes; 4) tiempo en diálisis en el momento del diagnóstico; 5) sintomatología de inicio, velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG), recuento de leucocitos y datos radiológicos; 6) resultado del test de sensibilidad a la tuberculina y datos microbiológicos; 7) lugar de afectación; y 8) tratamiento recibido, duración y efectos secundarios.

El test de sensibilidad cutánea a la tuberculina se

realizó con 5 unidades de derivado proteico purificado (PPD), y se consideró positivo cuando la induración era mayor o igual a 10 mm.

Se utilizó la tinción Ziehl-Neelsen para la visualización de bacilos ácido-alcohol resistentes. La identificación del *Mycobacterium Tuberculosis* fue confirmada mediante cultivo en medio Lowestein-Jensen.

RESULTADOS

Se estudiaron siete casos de TB en una población de 158 enfermos de diálisis, lo que supone una frecuencia de 4,4 %, con un valor estimado de incidencia media anual de 680 casos por 100.000. Estos datos contrastan con la incidencia media nacional de 21,1 por 100.000 y regional de 27,1 por 100.000 (datos oficiales de los períodos 1978-1993 y 1983-1992 respectivamente).

La edad media fue de 46 años (35-55). Todos eran de raza blanca, uno de ellos emigrado de Venezuela. Cinco de los pacientes eran mujeres (71,4 %).

La enfermedad renal de base y la fecha de inicio en diálisis se muestran en la [tabla I](#). Sólo constaban contactos previos con el bacilo tuberculoso en dos pacientes: uno tenía historia sugestiva de haberla padecido pero no fue tratado correctamente y el otro no recibió quimioprofilaxis pese a ser convivente de un enfermo. Ninguno padecía diabetes ni era mayor de 60 años. En dos casos hubo tratamiento esteróideo previo al diagnóstico de la enfermedad, uno de ellos con dosis elevadas.

Tabla I. Datos clínicos

Paciente	Edad/sexo	Enfermedad renal	Tiempo en diálisis (mes)	Contacto anterior con TB	Síntomas	Localización infección
1	55/F	GN extracapilar (tto. esteroideo)	23	No consta	Fiebre, astenia, piuria	Urinaria
2	48/F	Nefroangiosclerosis	12	Historia familiar	Fiebre, astenia, adenopatía, derrame pleural	Pleural y ganglionar
3	48/M	Nefropatía crónica intersticial	3	No consta	Fiebre, hematuria, astenia, pérdida peso	Urinaria
4	42/F (emigrante)	No biopsiada (tto. esteroideo)	0,5	Probable infección	Fiebre, astenia	Pulmonar
5	41/F	GN membranoprolif.	-3	No consta	Fiebre, dolor pleurítico	Pulmonar y pleural
6	35/M	Uropatía	0,5	No consta	Astenia	Pulmonar
7	54/F	Poliquistosis renal	12	No consta	Fiebre, cefálea	Meningea

El tiempo en diálisis en el momento del diagnóstico fue en todos los pacientes inferior a 12 meses. En dos enfermos la enfermedad coincidió con la entrada en diálisis y en otro la precedió en tres meses.

Los síntomas fueron en general inespecíficos salvo en los pacientes con TB urinaria (que se presentaron con síndrome miccional y alteraciones en el sedimento urinario) y con TB meníngea (fiebre, cefalea y rigidez de nuca). En los cuatro enfermos restantes (57,1 %) la fiebre y el cuadro constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso) fueron lo más destacado. En dos ocasiones la clínica se atribuyó inicialmente al síndrome urémico.

En la [tabla II](#) se resumen los datos diagnósticos. Se encontró la VSG elevada en tres de cuatro determinaciones (75 %). Sólo en dos casos se vio leucocitosis. El resultado de la prueba de sensibilidad a la tuberculina (Mantoux) fue positivo sólo en dos enfermos (28,5 %).

La localización de la enfermedad tuberculosa fue extrapulmonar en el 72,5 %.

La baciloscopia (BK) con tinción de Ziehl-Neelsen resultó positiva en sólo dos casos, siendo uno de ellos una biopsia ganglionar.

En todos los casos se confirmó el diagnóstico por cultivo positivo en medio Lowenstein-Jensen. Sólo en uno de los pacientes con afectación pulmonar el cultivo de esputo fue positivo, precisando confirmación en lavado broncoalveolar o en líquido pleural en los restantes.

Todos los pacientes fueron tratados con poli-quimioterapia antituberculosa ([ver tabla III](#)). Las dosis medias de cada fármaco fueron: Rif.600 mg/día, INH 200 mg/día, Etb. 5-10 mg/kg/día, Pz. 10-15 mg/Kg/día, y STM 750 mg/post hemodiálisis vía intramuscular (STM = Streptomina, RiF = Rifampicina, Etb= Etambutol, Pz = Pirazinamida). No se estudió el estado acetilador de los pacientes, por lo que se asumió que eran acetiladores lentos. En todos los casos se administraron suplementos de piridoxina. El tratamiento se mantuvo durante 12 meses en cuatro enfermos, y nueve meses en los restantes. Tanto el Etb. como la PZ (en los casos en los que se administró), se suspendieron tras cumplir 2-3 meses de tratamiento.

En la paciente número 7 se introdujo STM tras la suspensión del ETB por no mejorar los datos bioquímicos del LCR. Posteriormente, y por evidencia histológica de hepatopatía se suspendieron la RIF y la INH y se reintrodujo el ETB, que se mantuvo hasta completar en total un año de tratamiento. Dos meses después hubo de suspenderse la STM por cuadros severos de inestabilidad permaneciendo desde ese momento hasta el final del tratamiento en monoterapia con ETB.

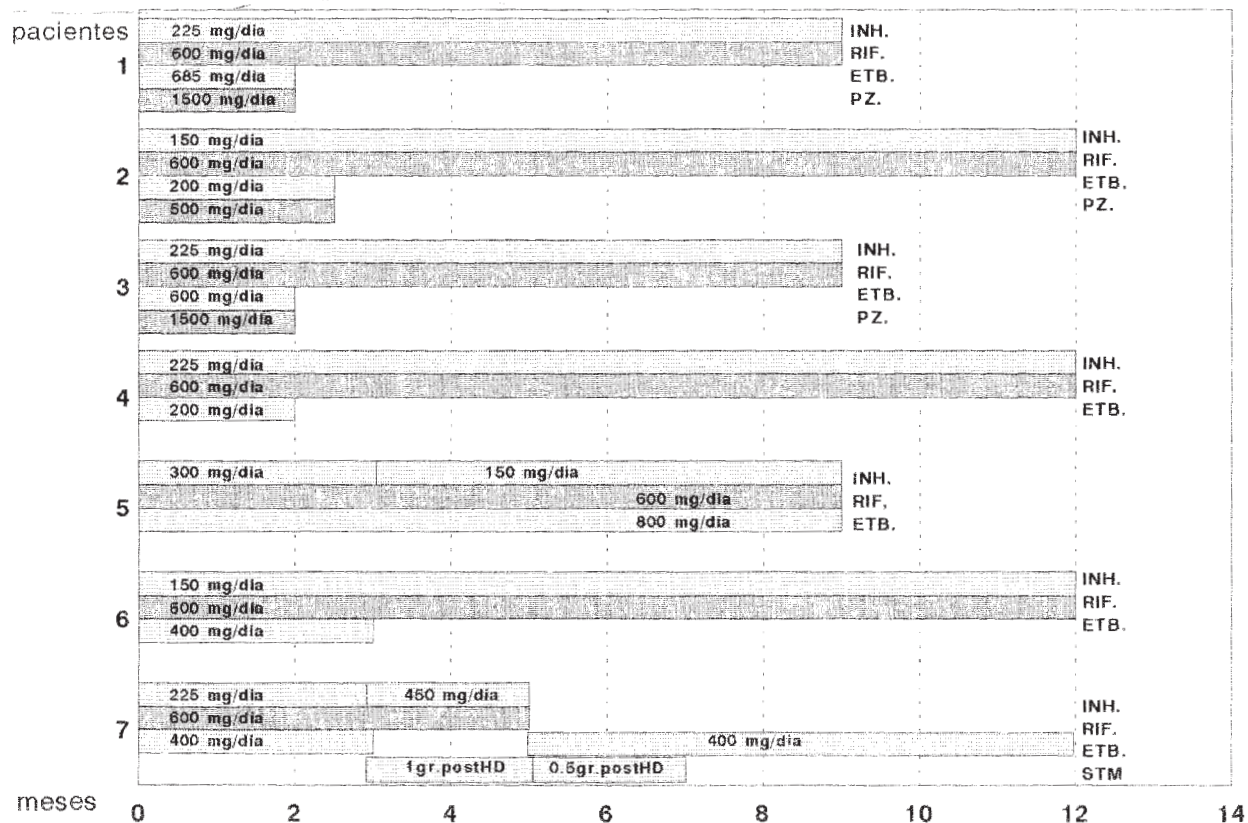
Como efectos secundarios a la medicación se reseñan los siguientes: 1) alteración de los parámetros hepáticos en tres casos, que mejoraron tras la suspensión de ETB en uno, la reducción de INH en otro y la suspensión de RIF + INH en un tercero; 2) una lesión cutánea liquenificada en relación con INH; 3) episodios de vértigo e inestabilidad después de cada

Tabla II. Datos diagnósticos

Paciente	Mantoux (PPD)	Microbiología	VSG/leuc.	Rx tórax	Localización infección
1	Negativo	Esputo: BK y cultivo (—) Orina: BK (—), cultivo (+)	138/5.780	Normal	Urinaria
2	Negativo	Liq. pleural: BK (—), cultivo (+) Adenopatía: BK y cultivo (+)	193/12.480	Engrosamiento pleural en apex, derrame pleural	Pleural y ganglionar
3	Negativo	Orina: cultivo (+)	110/7.290	Normal	Urinaria
4	Negativo	Esputo: BK y cultivo (—) lavado bronquial: BK (—), cultivo (+)	139/7.400	cavitación en LSD, granuloma calcificado	Pulmonar
5	Positivo	Esputo: BK y cultivo (—) Liq. pleural: BK (—), cultivo (+)	-/5.360	Infiltrado apical, derrame pleural	Pulmonar y pleural
6	Positivo	Esputo: BK y cultivo (+)	20/9.000	Infiltrado y cavitación en LSI	Pulmonar
7	negativo	Esputo: BK y cultivo (—) Orina: BK y cultivo (—) LCR: BK (—) y cultivo (+)	-/11.300	Normal	Meníngea

VSG = velocidad sedimentación globular. BK = baciloscopia.
Leuc = leucocitos. LCR = líquido cefalorraquídeo.

Tabla III. Tratamiento



dosis de STM. En ningún caso se objetivó toxicidad ocular.

En todos los pacientes se consiguió la curación clínica y bacteriológica. No se registró ningún fallecimiento achacable a la enfermedad.

DISCUSION

La tuberculosis (TB) es una enfermedad que afecta tradicionalmente a sujetos con disminución de los mecanismos de defensa (malnutrición, enfermedad intercurrente, diabetes, inmunosupresión...). La respuesta del huésped frente al *Mycobacterium Tuberculosis* está mediada por la inmunidad celular, y es precisamente este tipo de respuesta la que se encuentra alterada en los enfermos con insuficiencia renal. Por ello, los pacientes urémicos son especialmente susceptibles a desarrollar la enfermedad tuberculosa¹⁻⁴.

Son varios los estudios que demuestran una mayor

incidencia de tuberculosis en los pacientes urémicos, incluidos o no en programa de diálisis, muy superior a la incidencia en la población general^{5,7,8}. En zonas donde la enfermedad tuberculosa es endémica esta entidad puede suponer un importante problema en las unidades de nefrología. Así, mientras en países occidentales la frecuencia de tuberculosis en diálisis oscila entre un 1,2 y un 6 %, en países orientales o asiáticos se eleva hasta un 28 %^{12,13}.

Nuestra región puede considerarse endémica para la tuberculosis (42, 56 casos declarados x 100.000 habitantes en 1992), pero aún así la incidencia en los pacientes insuficientes renales es más de 10 veces superior a la de la población general. Otros autores españoles¹⁵ diferencian entre pacientes en hemodiálisis y en diálisis peritoneal continua ambulatoria (CAPD) siendo la TB mucho más frecuente en estos últimos. En nuestra serie sólo un paciente pertenecía al programa de CAPD, y la clínica que llevó al diagnóstico se inició antes de comenzar la diálisis, por lo que no podemos contrastar este dato.

A la condición predisponente para la tuberculosis de la uremia, se suman otros factores como edad avanzada, raza, diabetes o tratamiento inmunosupresor^{7, 8, 10, 11}. Algunos autores destacan la importancia del factor racial^{7,9}. En nuestra serie sólo un enfermo procedía de Sudamérica.

Un dato en el que casi todos los autores coinciden es en el breve intervalo entre el inicio de la diálisis y la presentación de la tuberculosis. En todas las series revisadas este intervalo es inferior a treinta y seis meses. Incluso se describen casos en los que la aparición de la enfermedad antecede a la entrada en diálisis⁶⁻¹¹. Esto puede explicarse porque es justamente en los meses previos al inicio de diálisis cuando los enfermos están más desnutridos y con clínica urémica más marcada, y porque la mejoría en la inmunidad inducida por la diálisis es lenta y probablemente incompleta^{7, 8}.

Uno de los problemas que se plantean a la hora de diagnosticar esta enfermedad en pacientes urémicos es su presentación atípica. En general la clínica es inespecífica, siendo los síntomas más frecuentes la fiebre de origen desconocido y síndrome constitucional (anorexia, malestar general, náuseas, sudoración, pérdida de peso) que en muchas ocasiones se atribuyen al síndrome urémico o a complicaciones de diálisis²⁻⁴.

Tampoco la localización es típica, siendo numerosos los casos de afectación extrapulmonar^{7, 8, 15-17}. No hay acuerdo sobre la frecuencia de la presentación miliar^{2, 3, 6, 8, 17}, aunque sí se comenta que en los casos de afectación difusa hay una relación entre el retraso en el diagnóstico y por tanto en el tratamiento, y la tasa de mortalidad^{2, 6-9, 16}. Se desconoce la causa de esta mayor frecuencia de afectación extrapulmonar, aunque se postula que el retraso en el diagnóstico favorece la diseminación⁶.

Respecto a los datos de laboratorio se ha señalado que la VSG puede ser útil como marcador de enfermedad activa, así como la presencia de leucocitosis y elevación de proteína C reactiva^{2, 3, 6}.

La prueba de la tuberculina (Mantoux) resulta de poca ayuda en la insuficiencia renal, ya que habitualmente es negativa²⁻⁴. Esto se puede explicar por la deficiente inmunidad celular de la uremia, y por la anergia inducida por la propia enfermedad¹⁷. Se duda además de la utilidad de esta prueba en las zonas endémicas^{12, 18}.

El diagnóstico de certeza de TB lo da la identificación del organismo causal mediante cultivo. El examen microscópico directo, aunque de menor sensibilidad es altamente específico¹⁸. Se ha dicho que para una mayor rentabilidad de la visión directa del *Mycobacterium Tuberculosis* es preferible la obtención de biopsias del tejido afectado frente a la ob-

tención de fluidos^{1, 3, 8, 11, 16, 17}. Actualmente se está estudiando el posible valor de las técnicas de PCR en el diagnóstico de la enfermedad tuberculosa¹⁹.

En todos los pacientes el diagnóstico se confirmó por cultivo positivo en medio Löwenstein. Sin embargo, la rentabilidad del cultivo de esputo no parece elevada^{6, 11}. En nuestro caso solo resultó positivo en uno de tres casos con afectación pulmonar. Hay autores que sugieren, ante un cuadro altamente sospechoso, iniciar tratamiento de forma empírica^{2, 3, 8, 9, 12, 17}.

Las opciones terapéuticas para los pacientes en diálisis son las mismas que para la población normal, siendo necesario modificar la dosis en algunos casos.

La isoniazida es la droga más eficaz para prevenir el fracaso del tratamiento²⁰. Su principal ruta metabólica es la acetilación hepática. Como la determinación del estado acetilador de los pacientes no siempre es posible, se asume que son acetiladores lentos. Frente a anteriores opiniones, la dosis que actualmente se recomienda es de 300 mg/día o 5-6 mg/kg/día. La neuritis periférica se previene con suplementos de piridoxina mientras dure el tratamiento, y son raros los episodios de toxicidad aguda en forma de convulsiones con dicha dosis.

La rifampicina, con la pirazinamida, es una de las drogas que más contribuyen al efecto curativo del tratamiento²⁰. No es preciso modificar la dosis en situación de uremia, siendo la pauta recomendada 600 mg/día. Como principal efecto secundario destaca la elevación de transaminasas que suelen normalizarse tras la suspensión del fármaco.

Los conocimientos que actualmente se tienen sobre la pirazinamida la han convertido en la tercera droga de primera elección para el tratamiento antituberculoso. Sin embargo, como el componente de excreción renal es importante, es necesario modificar la dosis. Se recomienda administrar 40 mg/kg tres veces por semana, preferentemente los días en los que los enfermos no se dializan, o bien 2-2,5 g tres veces a la semana veinticuatro horas antes de la diálisis. En los casos de insuficiencia renal moderada la dosis es de 1,5 g/día²⁰. La aparición de artralgias, principal efecto secundario, es poco frecuente con estas dosis durante los dos ó tres meses que se administra.

No hay acuerdo en cuanto a la pauta ideal de Etambutol. Puesto que en gran parte se elimina por riñón es preciso reducir la dosis habitual, evitando por un lado perder su eficacia terapéutica, y por otro su hepatotoxicidad. El rango terapéutico oscila según los autores entre 5 y 25 mg/kg/día, o bien 25 mg/kg post hemodiálisis. Como efecto indeseable destaca la ocasional disminución de la agudeza visual y de la percepción de los colores.

Desde la aparición de la rifampicina, se había relegado el uso de la streptomina para los casos de en-

fermedad difusa o cuando se precisaba vía parenteral^{2,3}. Actualmente se empieza a recomendar nuevamente su uso como cuarta droga sustituyendo al etambutol en dosis de 750 mg tres veces por semana post hemodiálisis en los pacientes dializados o 1 g/día en la insuficiencia renal moderada²⁰. Su principal efecto secundario es la ototoxicidad en forma de daño vestibular, por lo que se deben monitorizar sus niveles séricos para no superar los 4 mg/l.

No hubo ningún fallecimiento por la enfermedad en nuestra serie y todos los pacientes negativizaron los cultivos tras el tratamiento. La alta mortalidad reseñada en otras series puede deberse a la frecuencia de enfermedad diseminada, al retraso en el diagnóstico o a tratamiento insuficiente^{6,9,17}.

Dada la elevada frecuencia de tuberculosis en los pacientes con insuficiencia renal la cuestión que se plantea es: ¿se debe hacer quimiopprofilaxis en los pacientes urémicos por considerarlos grupo de riesgo? Son muchas las opiniones a favor de este criterio^{2,3,5,10,13,18}. Nosotros pensamos que esta opción es válida para aquellos pacientes de alto riesgo, esto es, aquellos con antecedentes de enfermedad o contacto tuberculosos previo, y quizás extensible a todos los pacientes en los países con elevada tasa de incidencia de enfermedad tuberculosa.

En conclusión: los pacientes urémicos tienen una mayor incidencia de tuberculosis por su defecto inmunológico; la clínica es inespecífica y la presentación atípica siendo frecuente la extrapulmonar; la prueba de la tuberculina y los datos de laboratorio — a excepción de la identificación de los bacilos, que frecuentemente es difícil— son en general de poca ayuda diagnóstica; si la sospecha clínica es alta está justificado iniciar tratamiento empírico ya que un diagnóstico precoz reduce la tasa de mortalidad; la respuesta a la quimioterapia es buena y los efectos secundarios escasos si se ajustan las dosis a la función renal. Pensamos que debe considerarse el realizar quimiopprofilaxis antiTB en aquellos pacientes de alto riesgo durante el primer año de diálisis.

ADDENDUM

En el momento de enviar este artículo han surgido dos nuevos casos de probable enfermedad tuberculosa en nuestra unidad:

— Mujer de 45 años, en programa de hemodiálisis desde hace tres años y cuadro clínico de astenia marcada, malestar general y adenopatías desde hace un año. Como factores predisponentes destacan valores de PCR y KTV bajos. La baciloscopia en uno de los ganglios fue positiva. Pendientes del resultado del cultivo Lowenstein se ha iniciado tratamiento antiTB.

— Varón de 58 años, en programa de hemodiálisis desde hace seis meses, con datos de malnutrición, que presenta derrame pleuropericárdico y Mantoux positivo. La biopsia pleural demuestra granulomas, siendo el BK negativo. Pendientes del resultado del cultivo.

Bibliografía

1. Keane WF y Maddy F: Host defenses and infectious complications in maintenance hemodialysis patients. En Jhn F. Maher, ed. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (Holland) pp. 865-880, 1989.
2. Papadimitriou M, Memmos D y Metaxas P: Tuberculosis in patients on regular haemodialysis. *Nephron* 24:53-57, 1979.
3. Tuberculosis in patients having dialysis (Editorial). *Br Med J* 349, 1980.
4. Tuberculosis in chronic renal failure (Editorial). *Lancet* 1:909-910, 1980.
5. Pradhan RP, Katz LA, Nidus BD, Matalon R y Eisinger RP: Tuberculosis in dialyzed patients. *JAMA* 229:798-800, 1974.
6. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M y cols.: Ten years survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron* 24:141-145, 1979.
7. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC y Humphreys MH: Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 68:59-65, 1980.
8. Rutsky EA y Rostand SG: Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 140:57-61, 1980.
9. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM y Friedman EA: Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 67:597-602, 1979.
10. McWhinney N, Khan O y Williams G: Tuberculosis in patients undergoing maintenance haemodialysis and renal transplantation. *Br J Surg* 68:408-411, 1981.
11. Belcon MC, Smith EKM, Kahana LM y Shimizu AG: Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol* 17:14-18, 1982.
12. Mitwalli A: Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 18:579-582, 1991.
13. Hachicha Jy Jarraya A: High incidence of tuberculosis in chronic dialysis patients in developing countries. *Nephron* 52:189, 1989.
14. Heaton ND, Severn A y Rennie JA: Atypical presentation of tuberculosis following long-term haemodialysis. *Br J Urology* 64:433-434, 1989.
15. García-Leoni ME, Martín-Scapa C, Rodeño P, Valderrábano F, Moreno Sy Bouza E: High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9:283-285, 1990.
16. Dussol B, Jaber K y Berland Y: De la difficulté du diagnostic de la tuberculose chez des patients hémodialysés. *Néphrologie* 14:101-104, 1993.
17. Amedia C y Oettinger CW: Unusual presentation of tuberculosis in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 8:363-366, 1977.
18. Grupo de trabajo para la tuberculosis. Consenso nacional para el control de la tuberculosis en España. *Med Clin (Barc)* 98:24-31, 1992.
19. Beige J, Lokies J, Schanberg T, Finkh U, Fischer M, Mauch H y cols.: Clinical evaluation of a Mycobacterium tuberculosis PCR assay. *J Clin Microbiol* 33:90-95, 1995.
20. Elard GA: Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 64:169-181, 1993.