



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

“TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA: ESTIMACIÓN DE PREVALENCIA Y DESCRIPCIÓN COMPARATIVA DE DESENLACES DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN VERSUS PACIENTES SIN INFECCIÓN. 2015-2016”.

Johanna Carolina Torres Páez
Especialidad de Pediatría
Departamento de Pediatría
Facultad de Medicina
Universidad Nacional de Colombia
Bogotá, Colombia
2015

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN
“TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CANDIDATOS A
TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN
HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA:
ESTIMACIÓN DE PREVALENCIA Y DESCRIPCIÓN COMPARATIVA DE
DESENLACES DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN
VERSUS PACIENTES SIN INFECCIÓN. 2015-2016”.**

Johanna Carolina Torres Páez

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:

Especialista en Pediatría

Director:

Dr. Germán Camacho Moreno. MD. Especialista en Pediatría. Especialista en
Infectología Pediátrica

Codirector:

Dr. Jairo Echeverry Raad. MD. Especialista en Pediatría. MSc en Epidemiología Clínica

Línea de Investigación:

Infección y enfermedad por Tuberculosis en niños y adolescentes receptores de
trasplante de precursores hematopoyéticos: prevalencia, factores de riesgo e impacto de
su tamización y de su tratamiento sobre desenlaces de morbimortalidad.

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría
Bogotá, Colombia
2015

“La más catastrófica enfermedad en estos días no es Lepra ni Tuberculosis, sino el sentirse abandonado por otros. El mayor mal es la terrible indiferencia del hombre hacia su vecino que vive en la siguiente calle, agobiado por el abandono, la corrupción y la pobreza”.

Modificado de Madre Teresa de Calcuta

*Dirigido a todos los niños
con enfermedades oncológicas, cuya resiliencia
ha inspirado la ideación y el desarrollo del estudio
enmarcado en este protocolo.*

Agradecimientos

Expreso mi agradecimiento a las personas que han contribuido al diseño del presente protocolo de investigación, y a la ejecución inicial del estudio enmarcado en el mismo.

Agradezco:

Al Dr. Jairo Echeverry Raad, MD, Especialista en Pediatría y MSc en Epidemiología Clínica, docente del Departamento de Pediatría, por sus enseñanzas en el diseño de estudios epidemiológicos y su apoyo absoluto a lo largo del programa de residencia de Pediatría.

Al Dr. Germán Camacho, MD, Especialista en Infectología Pediátrica, docente del Departamento de Pediatría, por su asesoría temática y apoyo pleno en el diseño y desarrollo del estudio.

Al Dr. Carlos Parra, PhD en Inmunología, profesor asociado del Departamento de Microbiología de la Universidad Nacional de Colombia, y a la Dra. Martha Murcia, PhD en Microbiología y directora del Grupo de Investigación en Micobacterias de la Universidad Nacional de Colombia, por su contribución en los aspectos logísticos del estudio, y por ser paradigmas a seguir de perseverancia y disciplina.

“TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA: ESTIMACIÓN DE PREVALENCIA Y DESCRIPCIÓN COMPARATIVA DE DESENLACES DE MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES CON INFECCIÓN VERSUS PACIENTES SIN INFECCIÓN. 2015-2016”.

Descripción del proyecto

TÍTULO DEL PROYECTO	Tuberculosis en niños y adolescentes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos en un hospital pediátrico de referencia nacional en Colombia: estimación de prevalencia y descripción comparativa de desenlaces de morbilidad en pacientes con infección versus pacientes sin infección.2015-2016”.
Investigador Principal	Johanna Carolina Torres Páez. MD. Residente Especialidad de Pediatría. Universidad Nacional de Colombia
Co-Investigadores	-Marcela Estupiñán. MD. Especialista Oncohematología Pediátrica. Especialista en Trasplante de Precursores Hematopoyéticos. Fundación Hospital de la Misericordia. -Mauricio Chaparro. MD. Especialista Oncohematología Pediátrica. Especialista en Trasplante de Precursores Hematopoyéticos. Fundación Hospital de la Misericordia.
Director	Germán Camacho Moreno. MD. Especialista en Infetología Pediátrica. Docente Departamento de Pediatría. Universidad Nacional de Colombia
Co-Director	Jairo Echeverry Raad. MD. Especialista en Pediatría. Msc en Epidemiología Clínica. Docente Departamento de Pediatría. Universidad Nacional de Colombia
Tipo de estudio:	Estudio de cohorte prospectivo
Duración de Fase de ejecución de estudio	18 meses

Resumen

A pesar de su identificación hace más de cien años y a pesar de la disponibilidad de estrategias efectivas de diagnóstico y tratamiento, la Tuberculosis constituye un ejemplo clásico de enfermedad tropical ligada a la inequidad social; es aún una de las diez principales causas de mortalidad asociada a enfermedades infecciosas, a nivel mundial. Uno de cada tres individuos a nivel mundial tiene infección por *Mycobacterium tuberculosis*. La mayoría de estos casos corresponde a infecciones latentes (condición en que no hay manifestaciones clínicas de enfermedad por Tuberculosis). La prevalencia de esta infección es potencialmente subestimada en la población de niños y adolescentes colombianos.

La tasa de incidencia de cáncer en población pediátrica en Colombia, ha aumentado de manera sostenida en los últimos años, constituyéndose como la tercera causa de muerte en niños entre 1 y 10 años de edad. El trasplante de precursores hematopoyéticos se constituye como una estrategia de tratamiento curativo del cáncer. Los regímenes de inmunosupresión en condiciones de trasplante pueden conllevar a un riesgo elevado de progresión a enfermedad por Tuberculosis desde una infección latente. La incidencia de enfermedad por Tuberculosis en receptores de trasplante alogénico varía entre menos de 1% y 16% , según el área geográfica de residencia, el tipo de trasplante y el régimen de inmunosupresión.

En la práctica clínica, no se aplican de manera sistemática pruebas de tamización de infección latente en niños candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos, en un ámbito local. El riesgo de enfermedad por Tuberculosis post trasplante de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos, se ha estudiado e identificado como elevado en países de alta prevalencia, pero en Colombia, país de mediana prevalencia, la frecuencia de infección latente e incidencia de enfermedad por Tuberculosis en niños receptores de trasplante son desconocidas. Además, si bien el tratamiento de infecciones latentes reduciría el riesgo de progresión a enfermedad activa, los efectos secundarios de los antibióticos dirigidos a *Mycobacterium tuberculosis* pueden incrementar la hepatotoxicidad de la quimioterapia administrada durante y con posterioridad al

trasplante. Tales factores hacen necesario conducir investigaciones, en un ámbito nacional, dirigidas a determinar la frecuencia de infección por Tuberculosis en niños colombianos candidatos a trasplante, el riesgo de progresión a enfermedad activa y la conveniencia del tamización y tratamiento de infecciones latentes de manera previa al trasplante.

La investigación enmarcada en este protocolo corresponde a un estudio de prevalencia, cuyo objetivo principal es estimar la frecuencia de infección por Tuberculosis en niños candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos, admitidos durante un período de un año, a la Unidad de Trasplantes de la Fundación Hospital de la Misericordia, única institución de referencia para trasplante de precursores hematopoyéticos en pacientes pediátricos, en la ciudad de Bogotá, Colombia. Este estudio, en nuestro entendimiento, es el primero realizado en Colombia, que logrará una aproximación a la carga de enfermedad e infección por Tuberculosis en niños receptores de trasplante, y se constituirá como la primera fase de una línea de investigación dirigida a evaluar el impacto que el tamización de Tuberculosis, y su tratamiento, puede tener sobre el pronóstico de niños y adolescentes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos.

Palabras clave: Niños / huésped inmunocomprometido / trasplante de precursores hematopoyéticos / Tuberculosis / Tuberculosis latente / prevalencia.

Abstract

Although identified more than a century ago, and despite availability of effective diagnostic tests and therapeutic strategies, Tuberculosis is a classical paradigm of a neglected tropical infectious disease, deeply attached to social inequity; it remains one of the top infectious killers worldwide. One among three individuals has Tuberculosis in the whole world. The vast majority of cases correspond to latent infections (condition where there are not clinical manifestations of disease). Frequency of this infection is potentially underestimated in Colombian children and adolescents.

Incidence rate of cancer in pediatric population has steadily increased last years, and it is the third leading cause of death in children aged 1 to 14 years in Colombia. Hematopoietic Stem Cell Transplant is a curative option in treatment of cancer. Transplant recipients undergo immunosuppressive therapies which might imply a high risk of progression to Tuberculosis disease from a latent infection. Incidence of Tuberculosis

disease in allogenic transplant recipients varies between less than 1% and 16%, according to geographic region of residence, type of transplant and immunosuppression regimens.

In the clinical setting, routine use of screening tests for latent infection in children and adolescents who are candidates to hematopoietic stem cell transplant is not used in our hospital. Risk of Tuberculosis disease after hematopoietic stem cell transplant has been studied and identified as high in countries of high prevalence of Tuberculosis. Nevertheless, in Colombia, a country of intermediate prevalence of Tuberculosis, frequency of latent infection and incidence of Tuberculosis disease in pediatric blood and bone marrow transplantation recipients are unknown. Furthermore, although treatment of latent infection would reduce the risk for development of active disease, side effects that are associated with antibiotics for *Mycobacterium tuberculosis* infection might increase hepatotoxicity of chemotherapy that is administered during transplantation and after this. Those factors raise the need to conduct research, in a national scope, on frequency of Tuberculosis infection in colombian children who are candidates to transplant, on risk of progression to active disease, and on justification of screening and treatment of latent infections prior to transplant.

The investigation that is enclosed in this research protocol corresponds to a Prevalence study, whose main aim is to estimate the frequency of Tuberculosis infection in children who are candidates for hematopoietic stem cell transplant, who will have been admitted throughout a year, to the Blood and Bone Marrow transplantation Unit of Fundación Hospital de la Misericordia, which is the only available institution for hematopoietic stem cell transplant in children in Bogotá, Colombia. This study, to the best of our knowledge, will be the first ever conducted in Colombia, which will gain an approximation to the burden of Tuberculosis disease and infection in pediatric recipients of hematopoietic stem cell transplant. It will also be the first phase of a line of research that is aimed to assess the impact of screening of latent infection, and its treatment, on the prognosis of children and adolescents who are recipients of transplant.

Keywords: children / immunocompromised host / hematopoietic stem cell transplant / Tuberculosis / latent Tuberculosis / prevalence.

Contenido	Pág
Resumen	IX
Lista de tablas	XIII
Lista de símbolos	XIII
Introducción	18
A. Planteamiento del problema	18
B. Causas del problema	23
C. Posibles soluciones	23
D. Resultados esperados y potenciales beneficios	24
E. Repercusión en Investigaciones futuras	24
1. Justificación	25
2. Hipótesis	27
3. Descripción del proyecto	28
3.1 Pregunta de investigación	28
3.2 Objetivo general de línea de investigación	28
3.3. Objetivos principales	29
3.4 Objetivos específicos	30
3.5 Efectos previstos	30
3.6 Diagrama de línea de investigación	32
4. Marco teórico	33
5. Metodología	40
5.1 Tipo de estudio	40
5.2 Definición de sujetos de estudio	42
5.3 Criterios de selección	42
5.4 Fase de pre ejecución de estudio	43
5.5 Selección de pacientes	45
5.6 Detección de infección y enfermedad por Tuberculosis	47
5.7 Seguimiento de desenlaces	55
5.8 Diagrama de flujo de metodología	57
6. Plan de Análisis	58
7. Aprovechamiento de resultados	59
8. Consideraciones éticas	60
A. Anexo 1. Tabla de variables	
B. Anexo 2. Formato de recolección de datos	
C. Anexo 3. Lista de chequeo	
D. Anexo 4. Consentimiento informado	
E. Anexo 5. Estandarización de pruebas de tamización	
F. Anexo 6. Presupuesto	

Referencias

Lista de tablas y figuras

	Pág.
Tabla 1. Efectos previstos del estudio	30
Tabla 2. Interpretación de PPD e IGRA	48
Tabla 3. Esquema supervisado de tratamiento de Tuberculosis	51
Tabla 4. Pruebas diagnósticas de enfermedad por Tuberculosis	54
Tabla 5. Riesgos y estrategias de mitigación	62
Figura 1. Diagrama de línea de investigación	32
Figura 2. Diagrama de flujo Metodología Fase I	57

Lista de símbolos

PPD (TST). Prueba de Tuberculina

M. tuberculosis. Mycobacterium tuberculosis

HSCT. Trasplante de células madre hematopoyéticas

VIH. Virus de Inmunodeficiencia Humana

IGRA. Test de liberación de interferón gamma

BCG. Vacuna de bacilo Calmette Guerin

CT. Tomografía de tórax.

PCR. Reacción en cadena de polimerasa

OMS. Organización Mundial de la Salud

HOMI. Fundación Hospital de la Misericordia

Introducción

A. Planteamiento del problema

Una de cada tres personas a nivel mundial presenta actualmente infección por *Mycobacterium tuberculosis* ^{1, 2}. En la mayoría de los pacientes, la infección correspondiente a Tuberculosis latente, sin diagnóstico y por ende en riesgo potencial de progresión a enfermedad por Tuberculosis ². En el 2014, según datos de la Organización Mundial de la Salud, se registraron en todo el mundo 9.6 millones de casos nuevos de enfermedad por Tuberculosis. En el mismo año, 1.5 millones de personas fallecieron, con una muerte atribuible a Tuberculosis, de los cuales 890.000 sujetos fueron hombres, 480.000 fueron mujeres y 140.000 pacientes correspondieron a niños. ¹

En Colombia, la tasa de incidencia de enfermedad por Tuberculosis, en todas sus formas, en la población general en el año 2014 fue 33/100.000 habitantes ¹, tasa que supera la incidencia general en la Región de las Américas (la tasa de incidencia de Tuberculosis estimada en 2014 en la región de las Américas, entre los estados miembros de la Organización Panamericana de la Salud, fue 28/100.000 habitantes). ¹ En el cálculo de ambas tasas se incluyeron pacientes con y sin infección por VIH.

En referencia a la población pediátrica colombiana, la incidencia de Tuberculosis en menores de 15 años a nivel nacional fue 0.1/100.000 entre las semanas epidemiológicas 1 a 40 del año 2014. ³ En Bogotá, en el año 2013, la incidencia y prevalencia de enfermedad por Tuberculosis en menores de 18 años, se estimaron respectivamente en 1.7 y 2.9/100.000 habitantes, y hasta la semana epidemiológica 45 del año 2014, la incidencia estimada fue 1.64 y la prevalencia fue 1.85, en el mismo grupo de edad. Hasta la semana 45 de 2014 la prevalencia de Tuberculosis en todas las formas de presentación clínica fue 4,23 para niños entre 1 y 5 años de edad, 1.86 en niños entre 6 y 12 años, y 1.55 en hombres mayores de 12 años. ³ En pacientes de sexo femenino, la prevalencia, por cada 100.000 habitantes, fue 2.74 en menores de 5 años de edad, 0.24 entre 6 y 12 años, y 1.87 en mayores de 12 años. ³ Estos datos demuestran que el mayor riesgo de enfermedad por Tuberculosis está presente en pacientes de edad pre escolar. Además, los pacientes pre escolares de sexo femenino son afectados aproximadamente en un 50% menos que el sexo contrario; esta diferencia

se hace más notoria en edad escolar y en la adolescencia temprana. A partir de los 12 años de edad, la prevalencia en mujeres supera la prevalencia en hombres en aproximadamente 20%.³

¿Cómo es explicable que un número tan significativo de niños y adultos en todo el globo, y en particular en Colombia, sigan enfermando y falleciendo en razón a una infección descubierta siglos atrás y para la cual se dispone de antibióticos eficaces desde 1940?. A pesar de que la incidencia de Tuberculosis en todo el mundo ha caído desde el año 2006, continúa aún siendo una epidemia global y un gran problema de salud pública en países subdesarrollados¹. Millones de individuos continúan muriendo por una enfermedad, tratable en la mayoría de los casos, y prevenible mediante el control de sus determinantes sociales. Las razones por las cuales la morbilidad y mortalidad derivadas de Tuberculosis sigue siendo tan alta, a pesar de haber descubierto los mecanismos de enfermedad hace muchos siglos, y de disponer de opciones terapéuticas eficaces hace décadas, se asocian a inequidad social.¹ Mientras que la mayor parte de la población mundial esté sumergida en la pobreza extrema, la accesibilidad a un diagnóstico y tratamiento tempranos para Tuberculosis seguirá siendo limitada para la mayor proporción de los pacientes. Adicionalmente, la limitada efectividad de las vacunas disponibles, la co-infección con VIH, los cursos prolongados de tratamiento y la emergencia de cepas multirresistentes contribuyen a que los esfuerzos por controlarla sean ineficaces.⁴

Particularmente en niños existe una gran subestimación de la carga de enfermedad, debido a cuatro causas principales: (1) existen pocos estudios epidemiológicos dirigidos a detectar Tuberculosis específicamente en niños; la mayor evidencia disponible se deriva de estudios en adultos.⁶ (2) Las manifestaciones clínicas son menos específicas que en adultos y la mayoría de los casos corresponden a Tuberculosis extrapulmonar, por lo cual el diagnóstico derivado de una sospecha clínica puede ser difícil.⁶ (3) Algunas pruebas diagnósticas de enfermedad por Tuberculosis (como baciloscopia y cultivo en esputo) están diseñadas para adultos y para casos de Tuberculosis pulmonar, lo que implica un bajo rendimiento operativo y dificultades técnicas para realizar estas pruebas en niños.⁶ (4) Existen conceptos errados sobre la Tuberculosis en niños, como la consideración de que es “infrecuente”, y por tanto no contribuyen a la morbilidad por Tuberculosis en la población general.⁶ En realidad, la población pediátrica está afectada

por Tuberculosis más de lo que puede suponerse, y constituye el “reservorio” para casos futuros de enfermedad por Tuberculosis al llegar a la edad adulta, o al presentar una condición de inmunodepresión. Se estima que sólo el 35% de los casos de Tuberculosis en niños son notificados.⁷ La incidencia de Tuberculosis es significativamente mayor que la notificada, en particular en menores de 5 años de edad, en países con alta carga de la enfermedad.⁷

Uno de los aspectos en los cuales se arraiga la Tuberculosis como un problema de salud pública de morbilidad y mortalidad significativamente altos, se encuentra el hecho de que la mayoría de la población tiene una infección latente, subdiagnosticada². Son éstos los casos que contribuirán en el futuro a la emergencia de nuevos casos de enfermedad, y a la morbimortalidad por Tuberculosis. Por ende, idealmente, deberíamos detectar y tratar tales casos de Tuberculosis latente, en aquellos pacientes en riesgo elevado de progresar a enfermedad, y ésta podría ser una estrategia eficaz para impactar la morbilidad y mortalidad por Tuberculosis¹. La Organización Mundial de la Salud espera que en el año 2035, el número de muertes atribuibles a Tuberculosis se haya reducido en un 95%, con respecto al año 2015, y la tasa de incidencia haya experimentado una reducción de 90%⁵. Uno de los pilares propuestos por ese organismo para cumplir esta meta es la prevención de la tuberculosis, mediante la tamización sistemática de infección y enfermedad en grupos de alto riesgo.⁵ A pesar de ello, en Colombia, siendo una nación con regiones donde la Tuberculosis es endémica, no se efectúan de manera sistemática pruebas de tamización de Tuberculosis en grupos poblacionales de alto riesgo, como son los pacientes que se constituyen como potenciales receptores de trasplante de órgano sólido o trasplante de precursores hematopoyéticos. Este grupo poblacional tiene mayor riesgo de enfermar y morir por Tuberculosis.

Evidencia de esta alta morbimortalidad por Tuberculosis en receptores de trasplante y en pacientes con neoplasias se encuentra en múltiples investigaciones^{12, 13, 14, 16}. En un estudio realizado en Suráfrica¹⁵ en población de niños y adultos con distintos tipos de cáncer, cuyo objetivo primario era estimar la incidencia de Tuberculosis entre pacientes con sospecha clínica de ésta, se encontró que la incidencia de enfermedad por Tuberculosis en pacientes con cáncer, entre 1991 y 2005, fue 22.4 veces mayor que en la población general surafricana. El 53% de los pacientes incluidos en la muestra fueron menores de 4 años de edad, y la mitad de los casos de Tuberculosis se presentaron en

los primeros cinco meses post inicio de quimioterapia. La frecuencia de Tuberculosis puede ser increíblemente más alta en grupos poblacionales con enfermedades neoplásicas específicas. Por ejemplo, en un estudio descriptivo efectuado en pacientes adultos con cáncer en Egipto con sospecha clínica de Tuberculosis¹², se detectó cultivo o PCR positiva en el 30% de los pacientes con tumores sólidos, y en el 25% de los pacientes con neoplasias hematológicas.

Se considera que en los receptores de trasplante el riesgo de enfermedad por Tuberculosis es 20 a 50 veces mayor que en la población general^{8, 12, 15}, y la mortalidad entre ellos atribuible a Tuberculosis, es altamente variable, entre 0 y 75%⁹. El máximo riesgo es para pacientes receptores de trasplante de órgano sólido (principalmente en trasplante renal); el riesgo es menor en trasplante de células hematopoyéticas (aproximadamente diez veces menor que en trasplante de órgano sólido⁹), dado que en este último caso los pacientes usualmente no reciben regímenes de inmunosupresión de larga duración. Las estimaciones de prevalencia de Tuberculosis entre receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas son altamente variables, y oscilan entre 0.0014% (en Estados Unidos) y 16% (en Pakistán)¹⁰. En Turquía se desarrolló un estudio dirigido a determinar la frecuencia de positividad de la Prueba Cutánea de Tuberculina entre receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, con edades inferiores a 16 años¹¹. En el 23% de los pacientes la prueba fue positiva. La incidencia de Tuberculosis en Turquía en la población general es similar a la de Colombia (entre 25-30/100.000 habitantes).

La incidencia de enfermedad por Tuberculosis en receptores de trasplante alogénico varía entre menos de 1% y 16%⁹, según el área geográfica de residencia, el tipo de trasplante y el régimen de inmunosupresión. En la práctica clínica, no se aplican de manera sistemática pruebas de tamización de infección latente en niños y adolescentes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos, en un ámbito local. El riesgo de enfermedad por Tuberculosis post trasplante de órgano sólido y de precursores hematopoyéticos, se ha estudiado e identificado como elevado en países de alta prevalencia^{9,11,12,13,14}, pero en Colombia, país de mediana prevalencia, la frecuencia de infección latente e incidencia de enfermedad por Tuberculosis en niños receptores de trasplante son desconocidas. Además, si bien el tratamiento de infecciones latentes reduciría el riesgo de progresión a enfermedad activa, los efectos secundarios de los

antibióticos dirigidos a *Mycobacterium tuberculosis* pueden incrementar la hepatotoxicidad de la quimioterapia administrada durante y con posterioridad al trasplante ⁹. Tales factores hacen necesario conducir investigaciones, en un ámbito nacional, dirigidas a determinar la frecuencia de infección por Tuberculosis en niños colombianos candidatos a trasplante, el riesgo de progresión a enfermedad activa y la conveniencia del tamización y tratamiento de infecciones latentes de manera previa al trasplante.

Se tienen hasta aquí cuatro problemas fundamentales:

1. La enfermedad por Tuberculosis continúa siendo una enfermedad significativamente abandonada desde una perspectiva social, principalmente en niños, y muy frecuentemente en la población colombiana.
2. Los niños sometidos a terapia inmunosupresora, como terapia de inducción o mantenimiento de trasplante de precursores hematopoyéticos, tienen mayor riesgo de progresar a enfermedad por Tuberculosis desde una infección latente, y de morir por ésta, en comparación a la población general.
3. Si bien, de acuerdo a la evidencia disponible, se podría suponer que los niños, procedentes de zonas endémicas de Tuberculosis, o con factores de riesgo para ésta, receptores de trasplante, tienen un riesgo teóricamente elevado de padecer de Tuberculosis, no existen en Colombia, en nuestro entendimiento y hasta la actualidad, estudios disponibles que evalúen qué tan frecuente es la infección y enfermedad por Tuberculosis en este grupo poblacional de niños inmunocomprometidos.
4. Es necesario desarrollar estrategias para reducir la morbimortalidad por Tuberculosis. Una de estas estrategias es impactar la “base del iceberg”, diagnosticando y tratando no sólo los casos sintomáticos de Tuberculosis, sino también los casos subclínicos en grupos de pacientes en alto riesgo de desarrollar enfermedad por Tuberculosis.

Esta investigación abordará estos problemas, y tiene como objetivo principal estimar la frecuencia de infección y de enfermedad por Tuberculosis en niños que serán sometidos a regímenes de terapia inmunosupresora en el contexto de trasplante de precursores hematopoyéticos, en la Fundación Hospital de la Misericordia, que recibe un alto número de pacientes pediátricos procedentes de todas las regiones geográficas de Colombia. Consideramos que estimar la prevalencia de Infección por Tuberculosis es el primer paso a dar para dilucidar la morbilidad por Tuberculosis en este grupo poblacional en riesgo, y

para fundamentar estudios ulteriores que permitan definir la conveniencia del tamización y tratamiento de tuberculosis latente entre niños colombianos sometidos a terapia inmunosupresora, en el contexto de trasplante de células madre hematopoyéticas. Adicionalmente, se observarán desenlaces de morbimortalidad durante un período de seis meses posterior a la realización de pruebas diagnósticas en búsqueda de infección por Tuberculosis, y se realizará una descripción comparativa de la frecuencia de tales desenlaces entre pacientes con infección por *Mycobacterium tuberculosis*, y pacientes sin ésta.

B. Causas del problema

El problema prioritario es el hecho de que los niños en terapia inmunosupresora por Trasplante de precursores hematopoyéticos pueden presentar una alta morbimortalidad por Tuberculosis, y que, a pesar de este conocimiento, ni en población colombiana ni en otros países en que la Tuberculosis es endémica, se dispone de estimaciones exactas de la morbilidad por Tuberculosis en ellos. Las causas de este problema son:

- La mayoría de los estudios se enfocan *sólo* en los casos sintomáticos de Tuberculosis, subestimando la frecuencia de Tuberculosis latente ⁶.
- La mayoría de estudios incluyen sólo adultos ⁶.
- La Tuberculosis en niños es subdiagnosticada, lo cual conduce a una notificación de un número de casos menor al real y a una subestimación de la morbilidad en población pediátrica ⁶.
- En la práctica clínica, existe la tendencia a considerar que los niños sometidos a terapia inmunosupresora en el contexto de trasplante de precursores hematopoyéticos no presentan una elevada probabilidad de enfermedad por Tuberculosis, y que por tanto, no es necesario el tamización de infección latente. Esto limita la iniciativa para efectuar estudios que busquen determinar la frecuencia de infección y de enfermedad. Aunque aparentemente los niños bajo quimioterapia no presentan elevada incidencia de enfermedad por Tuberculosis, esto es difícilmente demostrable, dado que en estado de inmunodepresión las manifestaciones clínicas de una infección activa por Tuberculosis son nulas o altamente inespecíficas. Por lo tanto, la realidad podría ser que la Tuberculosis Sí es frecuente en esta población, pero no se realiza una búsqueda activa para diagnosticarla.

C. Posibles soluciones

Para reducir la morbimortalidad de enfermedad por Tuberculosis en los grupos poblacionales que son objeto de estudio en esta investigación, se requiere:

- Primero, desarrollar estudios rigurosos que busquen establecer: qué tan frecuente es la infección latente por Tuberculosis en niños que se someten a terapia inmunosupresora, y qué tan frecuentemente una infección latente progresa a enfermedad en estos pacientes. Una vez se tengan estos estudios, se podrá conocer el impacto que la Tuberculosis tiene en este grupo poblacional, y la conveniencia de buscar y tratar una infección latente para prevenir el desarrollo de enfermedad, y la mortalidad y morbilidad derivados de ésta.
- Disponer de estudios para identificar quiénes son los pacientes inmunocomprometidos en mayor riesgo de infección y de enfermedad, de manera que serán ellos los que más se beneficien de la búsqueda de infección latente.
- Ejecutar estudios que evalúen el impacto - en términos de eficacia para reducir morbimortalidad, y de seguridad - que el tratamiento antibiótico de infecciones latentes por Tuberculosis tiene sobre el pronóstico de los niños receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos.

D. Resultados esperados y potenciales beneficios

Los principales resultados que se esperan de esta investigación son:

1. Obtener una estimación de la prevalencia de infección latente por Tuberculosis en niños sometidos a inmunodepresión asociada a Trasplante de precursores hematopoyéticos, referidos a la Fundación Hospital de la Misericordia.
2. Conocer la frecuencia de enfermedad por Tuberculosis, que está presente de manera concomitante al diagnóstico de infección.
3. Realizar un abordaje de los factores sociales y demográficos asociados a infección latente por Tuberculosis, que podrían constituirse potencialmente como factores de riesgo.

Los potenciales beneficios serán:

1. Contribuir a estimar la morbilidad por Tuberculosis en niños y adolescentes receptores de trasplante de células hematopoyéticas.

2. Identificar factores sociales y demográficos que se constituyen potencialmente como factores de riesgo para infección por Tuberculosis en niños y adolescentes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos.
3. Basados en la frecuencia de infección por Tuberculosis, y en una descripción comparativa de desenlaces clínicamente significativos entre niños con infección por Tuberculosis y niños sin ella, contribuir a definir la conveniencia y necesidad de introducir la aplicación sistemática de pruebas de tamización de infección en niños que ingresan a la Fundación Hospital de la Misericordia, para recibir trasplante de células madre hematopoyéticas.

E. Repercusión en investigaciones futuras

- Se espera que los resultados de este estudio fundamenten el desarrollo de futuros estudios de cohorte prospectivos, que busquen evaluar cómo el tamización y tratamiento de Tuberculosis latente en pacientes receptores de trasplante impactan desenlaces de morbilidad y mortalidad en población pediátrica sometida a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

Este estudio, en nuestro entendimiento y de acuerdo a una revisión sistemática de la literatura disponible, será el primero en Colombia con los objetivos propuestos. Consideramos podría ser una base para definir la necesidad de incluir el tamización de infección por Tuberculosis en guías de práctica clínica en la Fundación Hospital de la Misericordia. Igualmente, puede ser una base para estudios siguientes, en otros grupos poblacionales y con un mayor tamaño poblacional, para definir la conveniencia del tamización como política de salud pública, a nivel local y nacional, no solo en la población objeto de este estudio, sino también en receptores de trasplante de órgano sólido, en niños con desnutrición y demás grupos de población pediátrica de alto riesgo de enfermar por Tuberculosis. Este estudio, por lo tanto, puede tener un impacto de largo alcance en la prevención de la morbimortalidad por Tuberculosis, en múltiples ámbitos, entre pacientes pediátricos en condición de inmunodepresión.

Justificación

Existe evidencia de que la emergencia de enfermedad por Tuberculosis, desde una infección latente, es más probable en individuos inmunocomprometidos (como receptores

de trasplante de precursores hematopoyéticos) que en la población general, en zonas endémicas^{9,12,13,14}. Por lo tanto, la búsqueda, detección y tratamiento de esta infección es recomendada en estos pacientes, si residen en zonas de alta prevalencia de Tuberculosis^{2,17}. Sin embargo, en Colombia, un país de mediana prevalencia, no existen datos sobre la prevalencia de infección latente y el riesgo de enfermedad por Tuberculosis en ese grupo poblacional. Adicionalmente, resulta preocupante la posibilidad de que el tratamiento de una infección latente potencie los efectos tóxicos – y la morbilidad derivados de éstos – de la quimioterapia recibida durante y con posterioridad al trasplante.

La enfermedad por Tuberculosis puede constituirse como una complicación potencial, no reconocida o posiblemente confundida con otra enfermedad infecciosa. Cuando un paciente en condición de inmunodepresión, receptor de trasplante de células madre hematopoyéticas, se encuentra críticamente enfermo, puede ser difícil establecer el diagnóstico etiológico de un cuadro clínico inespecífico, y la realización de procedimientos invasivos requeridos para identificar un agente causal infeccioso, puede conllevar a riesgos significativos. Uno de tales agentes puede ser *Mycobacterium tuberculosis*. Si la infección fuese detectada antes de iniciar terapia inmunosupresora, el riesgo de enfermedad por Tuberculosis pudiese ser reducido al instaurar tratamiento para una infección latente. Adicionalmente, la detección de infección latente podría aumentar la conciencia del médico tratante sobre la posibilidad de enfermedad por Tuberculosis como diagnóstico diferencial, en un niño receptor de trasplante con fiebre o síntomas sugestivos, promoviendo la búsqueda y detección rápida de ésta.

Se propone una línea de investigación dirigida a estudiar la carga de Tuberculosis en niños colombianos en condición de inmunodepresión derivada de un trasplante de precursores hematopoyéticos, en la cual se estimará su prevalencia, se buscarán los factores de riesgo clínicos, sociales y demográficos, para adquirir infección por Tuberculosis y para desarrollar enfermedad, y se analizará la conveniencia del tamización y tratamiento de Tuberculosis latente antes del inicio del trasplante, basando este análisis en una descripción comparativa de desenlaces de morbimortalidad entre niños con tamización y/o tratamiento, y pacientes sin tamización y/o tratamiento de infección latente.

Esta línea se justifica en la ausencia de suficientes estudios rigurosos sobre la prevalencia, factores de riesgo e impacto del tamización y tratamiento de la infección latente por Tuberculosis en niños receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, particularmente en Colombia, y en la necesidad de analizar la significancia de la infección por *Mycobacterium tuberculosis* como causa potencial de morbimortalidad en este grupo poblacional.

Los lineamientos que a continuación se presentan corresponden a la Fase I de esta línea de investigación, en la cual se busca determinar la prevalencia de Infección y de Enfermedad por Tuberculosis.

Hipótesis Fase I

1.1 Hipótesis nula

- La prevalencia de infección latente por Tuberculosis en niños y adolescentes, con factores de riesgo sociales y demográficos para Tuberculosis, candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos, admitidos a la Fundación Hospital de la Misericordia, no es lo suficientemente alta para justificar su búsqueda activa mediante la aplicación de pruebas de tamización, antes del inicio de terapia inmunosupresora.
- No existen diferencias en la frecuencia de desenlaces negativos, en términos de morbilidad y mortalidad, entre pacientes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos con infección latente por Tuberculosis versus pacientes sin infección detectable.

1.2 Hipótesis alternativa

- La prevalencia de infección latente por Tuberculosis en niños y adolescentes, con factores de riesgo sociales y demográficos para Tuberculosis, que serán sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos en la Fundación Hospital de la Misericordia, es lo suficientemente alta para considerar la aplicación sistemática de pruebas de tamización de infección latente antes del inicio de terapia inmunosupresora.
- La frecuencia de desenlaces negativos, en términos de morbilidad y mortalidad, es mayor en pacientes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos con

infección latente por Tuberculosis, en comparación con la frecuencia de tales desenlaces en pacientes sin infección detectable.

Descripción del proyecto

3. 1. Preguntas de Investigación

¿Cuál es la prevalencia de infección por Tuberculosis y de enfermedad por Tuberculosis, en niños y adolescentes candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, antes del inicio de terapia inmunosupresora, admitidos a la Unidad de Trasplantes de la Fundación Hospital de la Misericordia, entre Agosto de 2015 y Julio de 2016?

¿Existen diferencias en la frecuencia de desenlaces de morbimortalidad entre pacientes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos con infección latente por Tuberculosis y pacientes sin infección detectable, en la población de niños y adolescentes admitidos a la Unidad de Trasplantes de la Fundación Hospital de la Misericordia, entre Agosto de 2015 y Julio de 2016?

3. 2 . Objetivo general de la línea de investigación

Este estudio se propone dentro de una línea de investigación, que se planea desarrollar en tres fases: Fase I, dirigida a estimar la prevalencia de INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS, entre pacientes pediátricos que serán sometidos a Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, en la Fundación Hospital de la Misericordia, durante doce meses consecutivos, y a realizar una *descripción* comparativa de desenlaces de morbimortalidad según si existe o no infección por Tuberculosis. Fase II, que incluye estimar factores de riesgo, de índole social, demográfico y clínico, para infección y enfermedad por Tuberculosis, mediante un estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Fase III, que incluye un estudio analítico de cohorte prospectivo, dirigido a evaluar el impacto pronóstico de la infección y de la enfermedad por Tuberculosis en receptores de trasplante, y un estudio ambispectivo, dirigido a evaluar la frecuencia de desenlaces de morbimortalidad antes y después de la introducción de la tamización de

infección latente entre potenciales receptores, logrado así una aproximación a conocer el impacto que el tamización podría tener sobre el pronóstico de niños inmunodeprimidos en el contexto de Trasplante.

El objetivo último de la línea de investigación es contribuir a dilucidar si la introducción del tamización sistemático de Tuberculosis en niños colombianos que iniciarán terapia inmunosupresora en la institución, en preparación para trasplante de células madre hematopoyéticas, resulta conveniente, basados en la frecuencia de infección latente en tal grupo poblacional, y en una descripción comparativa de desenlaces clínicos significativos antes y después de la introducción del tamización de infección latente. Se considera que determinar la prevalencia de infección por Tuberculosis es el primer paso a dar para conocer la morbilidad por Tuberculosis en niños que serán sometidos a inmunodepresión en el contexto de un trasplante, y orientar decisiones en torno a la implementación de pruebas diagnósticas en búsqueda de infección por Tuberculosis, para la que no existen, hasta la actualidad, protocolos o guías basadas en evidencia.

Si bien este estudio es unicéntrico, será llevado a cabo en uno de los principales centros de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas en Colombia, donde confluye un número significativamente alto de candidatos a Trasplante, procedentes de todo el país. Por lo tanto, los resultados de este estudio, aunque no extrapolables a todo el país, sí serán bases trascendentales para desarrollar estudios multicéntricos posteriores que permitan aproximarse a conocer la morbilidad por Tuberculosis en niños receptores de Trasplante, a un nivel nacional.

3.3. Objetivos Principales

1. Estimar la prevalencia de Infección por Tuberculosis, entre niños y adolescentes potenciales receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos en fase Pre Trasplante, admitidos al Servicio de Trasplante de precursores hematopoyéticos de la Fundación Hospital de la Misericordia, entre Agosto 01 de 2015 y Julio 30 de 2016, empleando una aproximación diagnóstica de Infección por Tuberculosis mediante la combinación de Prueba cutánea de Tuberculina, Prueba de liberación de Interferón Gamma en tubo y Tomografía de tórax.

2. Estimar la prevalencia de enfermedad por Tuberculosis, entre los pacientes candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos, tras haber realizado pruebas diagnósticas en búsqueda de infección por *Mycobacterium tuberculosis*.

3. Realizar una descripción comparativa de desenlaces a mediano plazo (dentro de los seis meses posteriores a la aplicación de pruebas diagnósticas de Infección por Tuberculosis), en términos de morbilidad, entre pacientes con diagnóstico de Infección por Tuberculosis versus pacientes sin infección detectable.

3.4. Objetivos Específicos

1. Describir comparativamente las características sociales, demográficas y clínicas de los niños y adolescentes en quienes se aplican pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis, que podrían constituirse como factores de riesgo reales o potenciales para infección por Tuberculosis.

2. Sentar bases para conducir un estudio de casos y controles anidado en una cohorte, para identificar factores de riesgo clínicos, sociales y demográficos, para infección y enfermedad por Tuberculosis, en niños candidatos a trasplante.

3. Sentar bases para un estudio analítico dirigido a evaluar el impacto pronóstico que la infección por Tuberculosis puede tener sobre desenlaces de morbilidad en niños y adolescentes receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos.

4. Sentar bases para la conducción de un estudio ambispectivo en que se describan desenlaces de morbilidad antes de introducir el tamización de tuberculosis latente y después del inicio de este estudio, con el fin de evaluar el impacto que el tamización podría tener sobre desenlaces de morbilidad en receptores de trasplante.

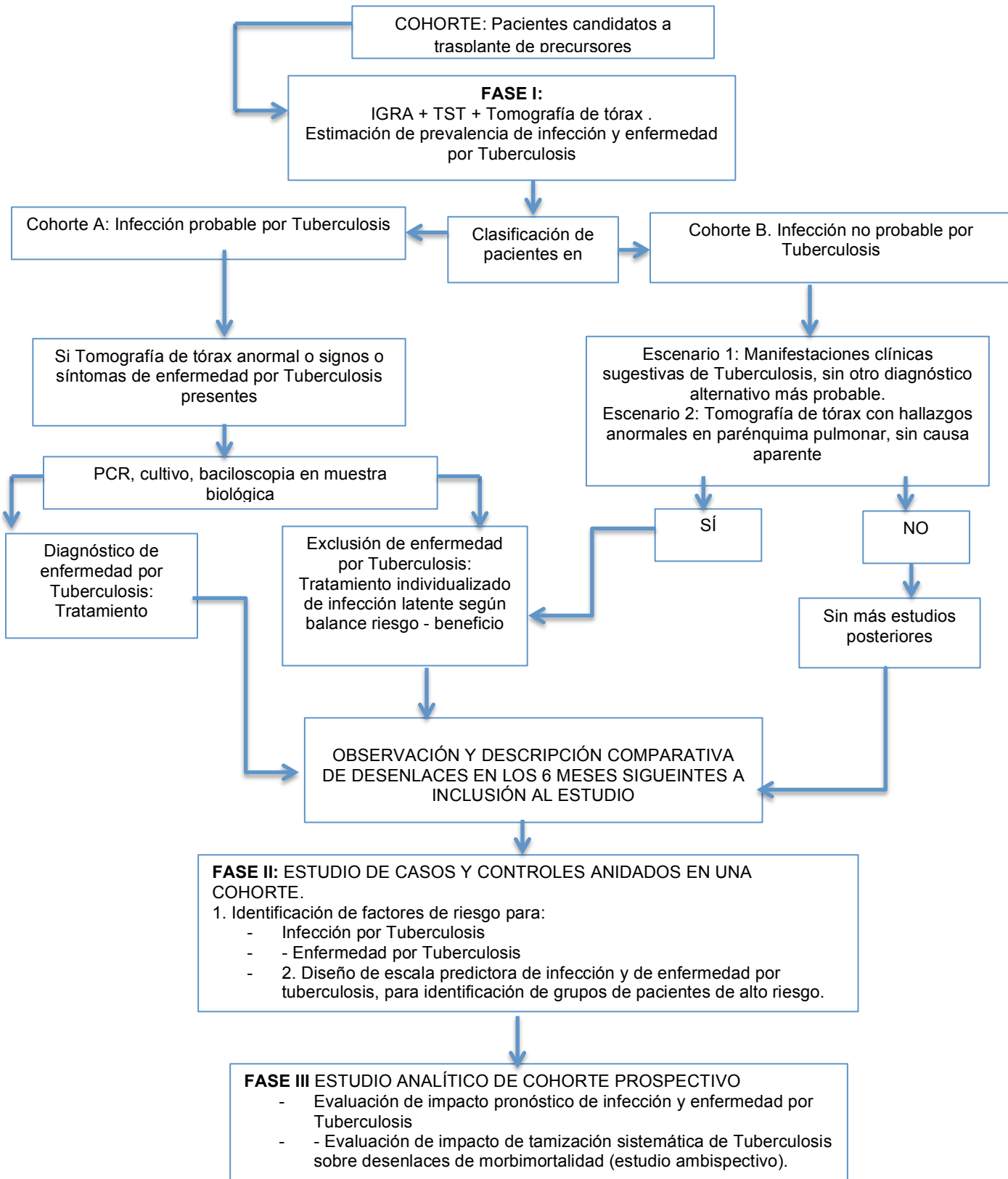
3.5. Efectos previstos

Tabla 1. Efectos previstos de estudio

OBJETIVOS	EFFECTOS PREVISTOS
Objetivo principal 1	<ul style="list-style-type: none"> - Contribuir a definir la conveniencia de la práctica sistemática de pruebas de tamización para infección latente por Tuberculosis en candidatos a Trasplante de células madre hematopoyéticas, con el objeto de reducir el riesgo de su activación con terapia inmunosupresora. - Sentar bases para estudios prospectivos a gran escala en un ámbito nacional, dirigidos a estimar la prevalencia de infección por Tuberculosis en población pediátrica en Colombia sometida a Trasplante de precursores hematopoyéticos.

- Objetivo principal 2 Contribuir a definir la conveniencia de la práctica sistemática de pruebas de tamización de infección por Tuberculosis, basados en la frecuencia de enfermedad por Tuberculosis detectada antes de efectuar un Trasplante.
- Objetivo principal 3 Realizar un estudio analítico de cohorte prospectivo que permita identificar si existen diferencias clínica y estadísticamente significativas, en desenlaces de morbilidad a mediano plazo, entre pacientes receptores de trasplante con infección latente y pacientes sin ésta.
- Objetivo específico 3
- Objetivo específico 1 Sentar bases para estudios dirigidos a detectar factores de riesgo para Infección por Tuberculosis.
- Objetivo específico 2 Fundamentar el desarrollo de una escala predictiva de infección por Tuberculosis y de enfermedad por Tuberculosis, a partir de la cual sea posible identificar en qué pacientes el tamización de infección latente y su tratamiento se encuentran justificados o deben ser recomendados, dado que poseen el mayor riesgo de infección y de enfermedad por Tuberculosis.
- Objetivo específico 4 Conocer la eficacia del tamización de Tuberculosis latente como una estrategia de prevención secundaria para reducir la morbilidad asociada a Tuberculosis en niños receptores de trasplante.

3.6 Figura 1. Diagrama de línea de investigación



4. Marco Teórico

4.1. PREVALENCIA DE INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS EN NIÑOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Aunque se ha considerado que la población pediátrica no contribuye en gran proporción a la morbilidad por Tuberculosis en la población general, en realidad existe un subregistro y subdiagnóstico de dicha enfermedad en niños y adolescentes⁶. Algunos factores que contribuyen a tal subestimación son:

- Pocos estudios se concentran en niños y la mayoría en adultos.
- La búsqueda de Tuberculosis es usualmente hacia su forma clínica y no hacia su forma latente.
- En niños, los síntomas son inespecíficos y no corresponden exclusivamente a manifestaciones pulmonares.
- Se tienen conceptos errados, como que los niños no son fuente de contagio (de hecho, los niños pueden adquirir la infección de otros niños con síntomas respiratorios⁶), o como el que los niños no contribuyen a la carga de enfermedad. Sin embargo, los niños son el reservorio para infecciones futuras en la adultez, o cuando aparece una condición de inmunodepresión.

Los niños son particularmente vulnerables a enfermar por Tuberculosis. El riesgo de progresión a enfermedad por Tuberculosis a partir de una infección latente se ha estimado en 50% para niños menores de 12 meses de edad, 30% para niños entre 1 y 3 años, y aproximadamente 5% para mayores de 3 años.⁶ En un estudio retrospectivo realizado en Armenia, Colombia, en 2009, la prevalencia estimada de enfermedad por Tuberculosis en menores de 14 años fue 16.6/100.000 pacientes, en esa ciudad. El 74% de los casos fueron de Tuberculosis pulmonar, 7% Tuberculosis meníngea y 7% pleural.¹⁸

Se ha estimado que la incidencia de Tuberculosis puede ser 20 a 74 veces más alta en receptores de trasplante que en la población general^{9,12,13,14,16}. Adicionalmente, la mortalidad asociada en Tuberculosis puede ser tan alta como 75%⁹. A pesar de que

estudios, en su mayoría hechos en adultos y algunos pocos en niños, demuestran que los pacientes receptores de trasplante de órgano sólido o de precursores hematopoyéticos son más susceptibles a enfermarse por Tuberculosis y morir por ésta, existen muchas dudas sobre el comportamiento de tal enfermedad en tales pacientes, sobre sus desenlaces y sobre la conveniencia de tamizar y tratar los casos de infección latente, antes de un trasplante.

La respuesta a esas preguntas depende indudablemente de la frecuencia de Tuberculosis en cada población. En Colombia, tal estimación en niños receptores de trasplante no se conoce de manera rigurosa. La prevalencia de Tuberculosis en Colombia en la población general es similar a la reportada en Turquía (25-30/100.000 habitantes).¹¹ En ese país se realizó un estudio prospectivo con 154 pacientes de edad menor a 16 años, receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos, en quienes se realizó prueba de Tuberculina (PPD). El 23% tuvo una prueba positiva. Ellos recibieron Isoniazida 10mg/kg/dosis, iniciando al menos dos semanas antes del trasplante, y durante seis meses. Se realizó monitoreo de hepatotoxicidad con aminotransferasas; si aumentaban en más de tres veces sobre el límite superior se suspendía Isoniazida, y se re iniciaba una vez las aminotransferasas retornaban a lo normal. Sólo el 33% de los niños con PPD positiva completaron el tratamiento con Isoniazida. A pesar de esto, ningún paciente tuvo baciloscopia ni cultivo positivos, y sólo uno murió, con una muerte no atribuible a Tuberculosis. Según estos resultados, el riesgo de progresión de infección latente hacia enfermedad por Tuberculosis sería aparentemente bajo. Sin embargo, factores como el tiempo de seguimiento con posterioridad al diagnóstico (seis meses) y la sensibilidad de las pruebas diagnósticas empleadas (baciloscopia; cultivo) obligan a interpretar con cautela los resultados de este estudio.

Existe evidencia insuficiente sobre Tuberculosis en niños receptores de trasplante. Hay evidencia de que la letalidad es alta, pero se desconoce qué tan alta es la frecuencia de infección y morbilidad. Algunos estudios sugieren que ésta es 20 a 50 veces mayor en receptores de trasplante que en la población general.¹⁶

Considerando lo anterior, el primer paso a dar para definir la conveniencia de pruebas de tamización de Tuberculosis en un estado latente en receptores de Trasplante, es estimar la prevalencia de esta infección.

4.2. FACTORES DE RIESGO PARA INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES.

Los principales factores de riesgo asociados a enfermedad por Tuberculosis, informados en la literatura, para población adulta y pediátrica, son ^{19,20,21,22}:

- Contacto con adultos con enfermedad por Tuberculosis.
- Convivencia con pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana.
- Contacto con fumadores
- Exposición dentro del hogar a humo de leña.
- Residencia en vivienda donde el acceso a agua potable es deficiente
- Desnutrición
- Defecto en la inmunidad celular.
- Niños menores de 4 años de edad.
- Sexo masculino
- Diabetes Mellitus
- Enfermedad renal crónica

Adicionalmente, algunos factores asociados a desarrollo de enfermedad por Tuberculosis con posterioridad al trasplante de precursores hematopoyéticos, son: la historia de trasplante de donante no relacionado, el tratamiento con radioterapia, la presencia de enfermedad de Injerto contra huésped (aguda o crónica), la administración de esteroides, de anticuerpos monoclonales, de busulfan, o el uso de terapias de depleción de linfocitos T en aloinjertos. Factores inherentes al paciente, como desnutrición, bronquiolitis obliterante, Diabetes Mellitus, y neoplasias específicas como Leucemia Mieloide Aguda y Leucemia Mieloide Crónica se asocian también a riesgo elevado de activación de una infección latente^{16,23}.

4.3. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS EN PACIENTES INMUNOCOMPROMETIDOS

El 10% de los pacientes con infecciones latentes por Tuberculosis progresan a enfermedad activa⁹. La mayoría de los casos de activación (50% de los casos de enfermedad por Tuberculosis), ocurren en los primeros dos años post infección.⁹

Actualmente, las dos pruebas más disponibles, para el diagnóstico de infección latente por Tuberculosis son la Prueba de Tuberculina y el test de Liberación de Interferón gamma. Ambas son métodos indirectos que detectan la presencia de una respuesta inmunológica a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. La primera evalúa la respuesta inespecífica de Linfocitos T a tales antígenos, en tanto que la segunda detecta la liberación de Interferón gamma por Linfocitos T Helper 1 a antígenos altamente específicos de *M. Tuberculosis* (principalmente CFP-10 y ESAT-6)²⁴. El objetivo de la aplicación de estas pruebas es detectar infección por Tuberculosis, sólo en pacientes de alto riesgo de Tuberculosis, y prevenir el desarrollo de enfermedad por Tuberculosis. Por ende, la decisión de tamizar con una de estas pruebas está insoslayablemente unida a la decisión de tratar, si la prueba resulta positiva (y si no corresponde a un falso positivo).²⁴

En relación a la prueba de Tuberculina, la interpretación depende del área de induración y no del área de eritema. En pacientes inmunocomprometidos, se considera positiva si el área de induración tiene un diámetro mayor a 5mm.²⁵ No es una prueba para evaluar respuesta a tratamiento, ya que permanece positiva a pesar de la administración de un tratamiento que es eficaz. La aplicación de dos pruebas de Tuberculina de forma consecutiva, con una diferencia máxima de 12 meses, puede inducir una reacción Booster, en la que la segunda prueba es verdaderamente positiva, y facilitada por la administración de antígenos que inducen una respuesta celular de memoria en una primera prueba de tuberculina, que fue negativa. La administración de la prueba de tuberculina antes del test de liberación de Interferón gamma puede inducir un falso positivo en la segunda.^{24, 25}

En relación al test de liberación de Interferón gamma, existen dos pruebas: T-SPOT y Prueba en tubo. Ambas consisten en la recolección de tres muestras. La primera muestra es expuesta a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*. La segunda a fitohemaglutinina, que actúa como control positivo. Ante la presencia de inmunodeficiencia, no habrá reacción con el control y el resultado será indeterminado. La tercera muestra es el control

negativo, donde no hay antígeno alguno, por lo cual la existencia de síndromes hiperinflamatorios conducirá a una falsa reacción en el tubo del control negativo y el resultado será indeterminado. T-SPOT requiere primero la separación de linfocitos T, emplea ESAT-6 y CFP-10 como antígenos principales, y tiene mayor sensibilidad que la prueba en tubo. Sin embargo, esta última es técnicamente más fácil de realizar. Emplea como antígenos ESAT-6, CFP-10 y TB7.7.²⁴

La sensibilidad del Test de Liberación de Interferón gamma en tubo es, en general, similar a la de la prueba de Tuberculina^{24,29}. Sin embargo, los estudios que evalúan su concordancia o su rendimiento operativo son altamente heterogéneos, y la mayoría realizados en adultos. En general, la especificidad de la primera prueba mencionada es alta. No existe hasta el momento un Gold estándar para el diagnóstico de Tuberculosis latente, por lo cual, la sensibilidad y especificidad de cada una de estas dos pruebas son sólo estimaciones, y no han sido probadas.^{24, 25}

Algunas de las condiciones en las que se recomiendan emplear ambas pruebas para el diagnóstico de infección por Tuberculosis, son²⁶:

- Requerimiento de confirmación de sospecha clínica de Tuberculosis (escenario en el cual la práctica de una prueba de tamización va acompañada de un estudio imagenológico de Tórax, e historia de nexos epidemiológicos o manifestaciones clínicas sugestivas de Tuberculosis).
- Para el diagnóstico de infección en trabajadores de la salud.
- En población de alto riesgo de infección (lo cual sería teóricamente aplicable a grupos poblacionales residentes en regiones de alta prevalencia de Tuberculosis en Colombia), junto con un alto riesgo de progresión de infección a enfermedad por Tuberculosis, y un alto riesgo de desenlaces negativos (como sería el caso de receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos).

En los casos en que un primer Test de liberación de Interferón gamma en tubo es inválido o indeterminado, se encuentra justificada la realización de un segundo test de la misma clase, o de una prueba de Tuberculina²⁶. La combinación de ambas pruebas (Prueba de Tuberculina y Test de Liberación de Interferón gamma) es recomendada para aumentar la sensibilidad de la búsqueda de infección por Tuberculosis, en pacientes en riesgo elevado de progresión a enfermedad por Tuberculosis^{24,26}. El Test de Liberación

de Interferón gamma en tubo aumenta la especificidad del diagnóstico de infección latente, en pacientes que han recibido vacunación con el bacilo Calmette Guerin, caso en el cual una prueba cutánea de Tuberculina puede ser falsamente positiva²⁴.

Por otro lado, se ha demostrado que el factor que más se asocia a riesgo de progresión a enfermedad por Tuberculosis desde una infección latente, es la presencia de hallazgos imagenológicos sugestivos de una infección previa por *Mycobacterium tuberculosis*²⁷. Si bien se recomienda el empleo de rayos X de tórax para la detección de enfermedad por Tuberculosis, su sensibilidad es considerablemente baja para el reconocimiento de infección latente. Existen estudios que han demostrado que la presencia de hallazgos anormales en tomografías de tórax (como nódulos o consolidaciones), sugestivos de infección por Tuberculosis, pueden predecir el desarrollo de enfermedad activa por Tuberculosis, incluso con un mayor rendimiento que la prueba cutánea de tuberculina, en adultos receptores de trasplante hepático.²⁷ Adicionalmente, se ha probado que la práctica de un test de liberación de Interferón gamma, asociado a tomografía de tórax, en adición a la realización de Prueba cutánea de tuberculina y radiografía de tórax, es más efectiva en la diferenciación entre Tuberculosis activa, infección latente e infección ausente, que el abordaje convencional sólo con radiografía y prueba de tuberculina, en la detección de casos en epidemias de Tuberculosis²⁸.

4.4. PRONÓSTICO DE INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS

La probabilidad de progresar a enfermedad por Tuberculosis desde una infección latente es 10 a 40 veces más alta en pacientes receptores de trasplante que en la población general⁹. Este riesgo es mayor para receptores de trasplante alogénico de cordón umbilical, en comparación con casos de trasplante autólogo. Los primeros no tienen sólo un riesgo más elevado de enfermedad activa, sino también de infección diseminada y de muerte⁹. La aparición de enfermedad por Tuberculosis puede tener lugar en el primer mes post trasplante, o tan tarde como tres años después de realizado el trasplante⁹. La mayoría de los casos de enfermedad activa ocurren dentro de los seis primeros meses posteriores al trasplante. La infección por *M. tuberculosis* puede presentarse con manifestaciones exclusivamente pulmonares, o manifestaciones extrapulmonares como pancitopenia, arresto de línea mieloide; fiebre no explicada. La presencia de infección severa puede conducir a sepsis, a falla multiorgánica y muerte. La mortalidad

directamente producida por Tuberculosis, en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, varía entre 0 y 75% ⁹, dependiendo del tipo de trasplante, el grado de inmunodepresión y la prontitud con que se realizó el diagnóstico de enfermedad por Tuberculosis.

4.5 TRATAMIENTO DE INFECCIÓN LATENTE POR TUBERCULOSIS EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE PRECURSORES HEAMTOPOYÉTICOS

El tratamiento con Isoniazida resulta eficaz para reducir el riesgo de progresión a enfermedad por Tuberculosis desde una infección latente ^{2,9,17}. Sin embargo, considerando el riesgo potencial de interacciones con otros medicamentos de quimioterapia, y el riesgo significativo de hepatotoxicidad al asociarla con quimioterapia, su administración debe ser cuidadosamente considerada e individualizada, según el balance riesgo-beneficio, en cada paciente con infección latente por Tuberculosis candidato a trasplante. Su administración debe considerarse en zonas de alta endemidad, en pacientes con un Test de tuberculina positivo (con alta probabilidad de ser un verdadero positivo), un test de liberación de Interferón Gamma positivo, o ambas pruebas negativas pero con un claro antecedente de exposición a un individuo con enfermedad pulmonar o laríngea por Tuberculosis⁹. Con independencia de la decisión de tratar o no tratar farmacológicamente los casos de infección latente, todos deben tener un seguimiento estricto para vigilar la aparición de manifestaciones de enfermedad por Tuberculosis.

La dosis recomendada de Isoniazida, para el tratamiento de Tuberculosis latente, es 10mg/kg/dosis, durante un período entre 6 y 10 meses⁹. Este constituye el tratamiento de primera elección. Otros esquemas recomendados son: rifapentina e isoniazida durante 12 semanas; rifampicina e isoniazida durante 3-4 meses; o rifampicina durante 3-4 meses⁹.

La Organización Mundial de la Salud recomienda, tras realizar una revisión sistemática, ha recomendado, para países en que la prevalencia de Tuberculosis es inferior a 100/100.000 habitantes, la búsqueda sistemática y tratamiento de infección latente en los siguientes grupos poblacionales: pacientes con infección por VIH, contactos de individuos con Tuberculosis pulmonar, pacientes en terapia con factores anti Factor de Necrosis

Tumoral, pacientes en diálisis, candidatos a trasplante de precursores hematopoyéticos o de órgano sólido, y pacientes con silicosis¹⁷. A pesar de la ausencia de evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento de infección latente en estos pacientes, que sustente esta recomendación, ésta se justifica en el hecho de que el riesgo de progresión a enfermedad activa es significativamente alta en esos grupos poblacionales. No obstante, la indicación de terapia farmacológica para infección latente, excluyendo enfermedad, debe individualizarse y basarse en un análisis exhaustivo del balance riesgo – beneficio⁹.

5 Metodología

5.1 Tipo de estudio

La línea de investigación propuesta tiene cinco objetivos fundamentales: (1) Estimar la prevalencia de infección por Tuberculosis en niños potenciales receptores de células madre hematopoyéticas, siguiendo un abordaje diagnóstico mediante la combinación de Prueba cutánea de tuberculina y Test de liberación de Interferón gamma; (2) Detectar factores de riesgo para infección por Tuberculosis, (3) Estimar la prevalencia de enfermedad por Tuberculosis entre los pacientes infectados, al diagnóstico de Infección por Tuberculosis, (4) Evaluar el impacto pronóstico de la presencia de infección latente por Tuberculosis sobre desenlaces de morbilidad, y (5) Evaluar el impacto que el tamización de tuberculosis latente podría tener sobre desenlaces de morbilidad en receptores de trasplante.

METODOLOGÍA FASE I

Se llevará a cabo un estudio de prevalencia, en que se aplicarán tres pruebas diagnósticas (test de liberación de Interferón gamma en tubo, Prueba cutánea de Tuberculina, Tomografía de tórax) a todos los niños que cumplan los criterios de inclusión y exclusión, y que serán admitidos al Servicio de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos, entre Agosto 01 de 2015 y Julio 30 de 2015. En esta fase:

- Se estimará la prevalencia de Infección por Tuberculosis, con un diagnóstico basado en la positividad de la prueba de tuberculina y la prueba de liberación de Interferón gamma en tubo.
- Se describirán las características, sociales, demográficas y clínicas de los pacientes con y sin diagnóstico de infección por Tuberculosis, entre las cuales se incluirán condiciones reportadas en la literatura que se constituyen como factores de riesgo para infección por Tuberculosis en la población pediátrica general, y para progresión a enfermedad activa en receptores de trasplante.
- Se estimará la prevalencia de enfermedad por Tuberculosis, definiendo enfermedad por Tuberculosis de acuerdo a la presencia de signos, síntomas o hallazgos imagenológicos en tomografía de Tórax, posiblemente atribuibles a Tuberculosis, junto con un cultivo positivo, baciloscopia o reacción en cadena de polimerasa positiva. Para el diagnóstico de enfermedad por Tuberculosis, se aplicarán, en los pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis, pruebas diagnósticas (baciloscopia, cultivo y PCR) en las 48 horas siguientes al diagnóstico de infección, si existen manifestaciones clínicas sugestivas de Tuberculosis, o si la tomografía de tórax es anormal.

En los pacientes con resultados negativos en las pruebas diagnósticas realizadas para buscar infección latente, pero con manifestaciones clínicas o hallazgos tomográficos sugestivos de Tuberculosis, se realizará baciloscopia, cultivo y PCR en muestra de lavado broncoalveolar o en las muestras biológicas que correspondan según sea el caso (por ejemplo, material de biopsia de ganglio linfático si se sospecha Tuberculosis ganglionar; líquido cefalorraquídeo si se sospecha Tuberculosis en Sistema Nervioso Central). Se seguirá la definición de caso bacteriológicamente confirmado, para Tuberculosis Pulmonar o Extrapulmonar, establecido por la Organización Mundial de la Salud, según el cual un caso confirmado corresponde a una muestra biológica positiva por baciloscopia, cultivo o prueba de detección de ácidos nucleicos de *Mycobacterium tuberculosis*³¹.

- Se *describirá* de manera comparativa desenlaces de morbimortalidad hasta la semana 24 posterior a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis, de

niños con diagnóstico de infección versus niños sin diagnóstico de ésta, con el fin de brindar fundamentos para estudios analíticos posteriores que evalúen el impacto pronóstico de la infección por Tuberculosis sobre los receptores de Trasplante.

5.2. Definición de sujetos de estudio

Niños y adolescentes, con edades entre 2 meses y 17 años, 11 meses, con plan consolidado de realización de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, por cualquier indicación, admitidos a los servicios de Consulta Externa u Hospitalización de Trasplante de Precursores hematopoyéticos de la Fundación Hospital de la Misericordia, entre Agosto 01 de 2015 y Julio 30 de 2016.

Este estudio se llevará a cabo sobre la totalidad de la población de pacientes candidatos a Trasplante de Células madre hematopoyéticas, durante un período de 12 meses consecutivos. Se estima una población total de **40** niños, niñas y adolescentes, en el período establecido.

5.3. Criterios de selección

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Edad entre 2 meses y 17 años, 11 meses.
2. Enfermedad con indicación y plan consolidado de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas.
3. Disponibilidad de Representante Legal que autorice consentimiento informado para realización de pruebas diagnósticas.
4. Garantía de seguimiento, en un ámbito intra o extrahospitalario, dentro de las 72 horas siguientes a administración de prueba de tuberculina.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana en el momento de inicio de investigación.¹

¹Se excluirá la presencia de VIH para reducir la probabilidad de falsos negativos en Prueba de Tuberculina y en el test de liberación de Interferón gama.

2. Historia de infección por especies de Mycobacterium no correspondientes a Mycobacterium tuberculosis².
3. Tratamiento con cualquier medicamento anti Tuberculosis dentro de las ocho semanas anteriores a inclusión del paciente al estudio³.
4. Tiempo transcurrido desde exposición del paciente a caso probable o confirmado de Tuberculosis, inferior a 12 semanas⁴.
5. Síndromes Hiperinflamatorios⁵.
6. Enfermedad de etiología autoinmune de cualquier tipo⁵.
7. Prueba de Tuberculina administrada dentro de los tres meses anteriores a Test de Liberación de Interferón gamma⁶.

5.4. Fase de Pre Ejecución de Proyecto

1. ESTANDARIZACIÓN DE PRUEBAS DE TAMIZACIÓN DE INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS.

Se implementará una guía de aplicación e interpretación de la Prueba Cutánea de Tuberculina, y una guía para recolección, preservación, transporte, y procesamiento del Test de Liberación de Interferón gamma, diseñadas a partir de una revisión exhaustiva de la literatura, que serán adoptadas por el Personal encargado de aplicar ambas pruebas (ver guía para Prueba cutánea de Tuberculina y guía para Test de Liberación de Interferón gama en Anexo 8).

2. CAPACITACIÓN DE PERSONAL

²Su exclusión optimiza la especificidad de la Prueba de Tuberculina^{24,26}

³El tratamiento reciente con antibióticos anti Tuberculosis puede reducir la sensibilidad de la Prueba de Tuberculina y del test de liberación de Interferón gama.²⁴

⁴Cuando el tiempo transcurrido entre una exposición a un paciente con Tuberculosis y el momento en que se efectúan la prueba cutánea de tuberculina o la prueba de liberación de Interferón gamma, es menor a 12 semanas, disminuye la sensibilidad de ambas pruebas. Por tanto, si un paciente refiere en la anamnesis un contacto cercano con un caso confirmado o probable de Tuberculosis, dentro de las 12 semanas anteriores al momento de inclusión al estudio, se realizarán en este paciente las pruebas de diagnóstico de infección por Tuberculosis en la semana 13 tras la exposición.²⁴

⁵ La presencia de síndrome hiperinflamatorio o enfermedades autoinmunes aumenta la probabilidad de resultados indeterminados en el test de Liberación de Interferón gamma en tubo.^{24,26}

⁶ La aplicación de la prueba de tuberculina antes de la recolección de una muestra para el test de liberación de interferón gama en tubo, puede producir un efecto Booster en esta última y disminuir su especificidad.^{24,26}

La recolección de las muestras para el Test de Liberación de Interferón gamma (IGRA) estará a cargo de un(a) Jefe de Enfermería perteneciente al servicio de Trasplantes de la Fundación Hospital de la Misericordia para tal fin. El personal recibirá un entrenamiento teórico y práctico de los métodos para recolectar las muestras. La aplicación e interpretación de la prueba de tuberculina estará a cargo de la investigadora principal.

El procesamiento de las muestras para IGRA tendrá lugar en el Laboratorio de Inmunología y en el Laboratorio de Micobacterias, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional. En el primero será llevado a cabo el procesamiento inicial (incubación, centrifugación y preservación mediante congelación de las muestras). En el segundo tendrá lugar el procesamiento final mediante la técnica ELISA. En el mes anterior a la ejecución de la prueba piloto, se realizará la preparación del Laboratorio de Micobacterias de la Universidad Nacional con los kits de insumos necesarios para el procesamiento de IGRA.

El Laboratorio de Inmunología y el Laboratorio de Micobacterias del Departamento de Microbiología de la Universidad Nacional de Colombia poseen amplia experiencia en la aplicación de pruebas diagnósticas de Tuberculosis, y son dirigidos por uno de los equipos de mayor trayectoria en el campo de la investigación de Tuberculosis a nivel nacional. El laboratorio de Micobacterias es dirigido por la Dra. Martha Murcia, especialista en Microbiología de la facultad de Medicina de la Universidad Nacional. El procesamiento del test de Liberación de Interferón gamma en tubo, es dirigido por el Dr. Carlos Parra, docente y especialista en Inmunología del mismo Departamento. De manera previa al diseño de este protocolo, se estableció contacto con ambos especialistas para certificar la disponibilidad de recursos logísticos, humanos, científicos y tecnológicos para la recepción, preservación, procesamiento e informe de las muestras para la realización de IGRA, y tales recursos serán garantizados durante la totalidad del período de ejecución de esta investigación.

3. PRUEBA PILOTO Y AJUSTES EN METODOLOGÍA

La prueba piloto tendrá lugar entre Julio 01 y Julio 30 de 2015, e incluirá:

1. Verificación de aprendizaje por Jefes de Enfermería del servicio de Trasplantes, de las técnicas de recolección de muestras para test de liberación de Interferón gamma en tubo.
 2. Verificación de correcta implementación de guía de estandarización de test de liberación de interferón gama por Personal de Laboratorio de Micobacterias.
 3. Aplicación de formato de elegibilidad de pacientes y formato de recolección de datos por especialistas tratantes del Servicio de Trasplantes del Hospital de la Misericordia.
4. REVISIÓN POR COMITÉS TÉCNICO CIENTÍFICOS. Se presentó el Protocolo de Investigación a las instancias correspondientes para su aprobación científica y técnica:
- Departamento de Pediatría Universidad Nacional (ver Anexo)
 - Comité de Investigación y Ética Fundación Hospital de la Misericordia (ver Anexo)
 - Comité de Ética de Facultad de Medicina de Universidad Nacional.
 -
5. REVISIÓN DE PROPUESTA PARA FACTIBILIDAD DE FINANCIACIÓN. Tras la aprobación del proyecto por todas las instancias, fue presentado para financiación, a la Dirección General de la Fundación Hospital de la Misericordia, obteniendo el 100% de los fondos necesarios para su financiación (ver Anexo).

5.5. Selección de pacientes

A partir de la fecha establecida como fecha de inicio de ejecución del proyecto, se iniciará la inclusión de pacientes de la Unidad de Trasplante de precursores hematopoyéticos, que sean admitidos al Hospital desde los servicios de Consulta Externa u Hospitalización.

1. Para cada uno de los pacientes que potencialmente puedan ser incluidos en el estudio, se aplicarán los criterios de inclusión y exclusión.
2. Tras seleccionar los pacientes de acuerdo a los criterios establecidos, se aplicará una lista de chequeo con el objetivo de asegurar que se disponen de todos los recursos técnicos y logísticos para aplicar las pruebas diagnósticas, y para efectuar el seguimiento de cada paciente, una vez se inicie la aplicación de las pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis (ver lista de chequeo en Anexo 3).
3. En las primeras 48 horas desde la inclusión de cada paciente, se administrará la prueba cutánea de Tuberculina y se tomará una muestra destinada a la prueba de Liberación de Interferón gamma en tubo. Ambas pruebas se efectuarán simultáneamente para evitar efecto Booster de PPD sobre la prueba de IGRA.
4. En las primeras 48 horas de inclusión, se diligenciará un formato de recolección de datos para cada paciente (ver Anexo 2), que incluirá la siguiente información:
 - Variables de interés demográfico
 - Variables de interés clínico
 - Variables de interés social

Estas variables corresponden a condiciones que pueden constituirse como factores de riesgo para infección y para enfermedad por Tuberculosis, y su información será dada y verificada por el familiar acompañante de cada paciente, junto con datos extraídos de la Historia Clínica sistematizada disponible en la institución. Tales variables son descritas en detalle posteriormente.

5.6. Detección de infección y enfermedad por Tuberculosis

I. APLICACIÓN DE PRUEBA DE TUBERCULINA. La prueba cutánea de tuberculina será aplicada e interpretada por el investigador principal, 72 horas después de su aplicación. Se considerará como prueba positiva si existe un área de induración mayor a 5mm.

II. APLICACIÓN PRUEBA DE IGRA. La recolección de muestras se realizará de lunes a viernes, entre las 8:00H y las 17:00H, por el (La) Jefe de enfermería designado para tal fin. Se realizará la recolección de tres muestras de sangre: 1ml de sangre en tubo de tapa gris (control de blanco), 1ml en tubo de tapa roja (Antígenos de *Mycobacterium tuberculosis*), y 1ml en tubo de tapa violeta (control de mitógeno).

Las muestras para la prueba de Liberación de Interferón gamma en tubo serán enviadas al Laboratorio de Inmunología de la Universidad Nacional de Colombia, dentro de las 4 horas siguientes a su recolección, donde se realizará la incubación de los tres tubos, en posición vertical, a 36-38°C durante 18-24 horas. La incubación debe iniciarse dentro de las seis horas siguientes a la recolección. Tras la incubación, tendrá lugar la centrifugación de cada tubo, durante 15 minutos. Posteriormente, se mantendrán las muestras en congelación, hasta su procesamiento. El tiempo máximo de congelación es 12 meses. Tan pronto como sea posible, se realizará el procesamiento de Elisa en el Laboratorio de Micobacterias de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, conforme a la guía de estandarización establecida.

El resultado de IGRA será informado a la investigadora principal vía correo electrónico , dentro de los 2 días siguientes a su procesamiento. Los resultados serán recolectados y almacenados por la investigadora principal.

III. INTERPRETACIÓN DE PRUEBA DE QUANTIFERÓN. Si la prueba inicial de IGRA es indeterminada, se realizará una segunda prueba de IGRA. Si ésta es de nuevo indeterminada, se considerará como negativa.

Los resultados de las pruebas diagnósticas se interpretarán así:

Tabla 2. Interpretación clínica de los reportes de las pruebas PPD y Liberación de Interferón gamma en tubo.

IV. CLASIFICACIÓN DE PACIENTES. Los pacientes con infección por Tuberculosis se definirán como cohorte A, y los pacientes sin ella como Cohorte B.

PPD	QUANTIFERON	INTERPRETACIÓN
Positiva	Positiva	Con infección probable por Tuberculosis
Positiva	Negativa	Pacientes menores de 5 años: considerando reducción de especificidad de PPD en tal grupo de edad por la administración de BCG, se realizará segunda prueba de IGRA. Si ésta es positiva, se considerará paciente con infección probable por Tuberculosis; si ésta es negativa, paciente sin infección probable. Pacientes mayores de 5 años de edad: se interpretará como Infección probable por Tuberculosis.
Negativa	Positiva	Con infección probable por Tuberculosis
Negativa	Negativa	Sin infección probable por Tuberculosis
Negativa	Indeterminada	Se realizará segunda prueba de IGRA. Si ésta es positiva, se considerará paciente con infección probable por Tuberculosis; si es negativa o indeterminada, se considerará paciente sin infección probable.
Positiva	Indeterminada	Pacientes menores de 5 años: considerando reducción de especificidad de PPD en tal grupo de edad por la administración de BCG, se realizará segunda prueba de IGRA. Si ésta es positiva, se considerará paciente con infección probable por Tuberculosis; si ésta es negativa, paciente sin infección probable. Pacientes mayores de 5 años de edad: se interpretará como infección probable por Tuberculosis.

V. BÚSQUEDA DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS. En cada paciente de la cohorte A, se efectuarán pruebas diagnósticas para descartar enfermedad por Tuberculosis. Estas pruebas serán aplicadas lo antes posible, preferiblemente dentro de las 48 horas siguientes al diagnóstico de infección por Tuberculosis. Las pruebas a aplicar se mencionan en la Tabla 3. La elección de las pruebas diagnósticas a aplicar será individualizada entre los pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis.

Todos los pacientes tendrán una evaluación clínica, dirigida a detectar signos, síntomas y posible contacto epidemiológico de riesgo para tuberculosis, así como tomografía de tórax. Se ha considerado asociar la realización de tomografía de tórax a PPD e IGRA, dado que ésta puede aumentar la sensibilidad de la búsqueda de infección latente. Si, entre los pacientes de la cohorte A, la valoración clínica y el reporte de la tomografía son normales, no se procederá a aplicar pruebas diagnósticas en búsqueda de enfermedad activa, las cuales corresponderán a baciloscopia seriada, cultivo y reacción en cadena de polimerasa para amplificación de material genético de *Mycobacterium tuberculosis*. Si cualquiera de estas dos evaluaciones es anormal, se realizará cultivo, baciloscopia, y PCR en esputo, en muestra de lavado broncoalveolar, en tejido de biopsia pulmonar, o de otro tejido en caso de sospecha de Tuberculosis extrapulmonar), según aplique. Si a juicio del especialista tratante existe indicación de estudio de Líquido Cefalorraquídeo, por sospecha de infección por Tuberculosis en Sistema Nervioso Central, se realizarán las mismas pruebas en Líquido Cefalorraquídeo.

En los pacientes de la Cohorte B, considerando que las pruebas en búsqueda de infección latente (PPD, IGRA y tomografía de tórax), aún empleadas de manera simultánea, pueden no detectar la totalidad de los casos de infección dado su rendimiento operativo, debe buscarse también enfermedad activa si uno de los dos escenarios siguientes está presente: Manifestaciones clínicas altamente sugestivas de Tuberculosis, en que un diagnóstico alternativo no es más probable (escenario 1); hallazgos tomográficos anormales sin causa aparente (escenario 2). Si un paciente con PPD e IGRA negativos para infección se encuentra en uno de esos dos escenarios, se realizarán baciloscopia seriada, cultivo y PCR. (ver Diagrama de Flujo de Metodología de Fase 1, que presenta una síntesis de la metodología a seguir).

VI. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS. Los pacientes en quienes se establezca diagnóstico de enfermedad por Tuberculosis, recibirán indicación de tratamiento para Tuberculosis, que será ajustado en el seguimiento de acuerdo a dos aspectos:

1. Signos de toxicidad asociada a tratamiento anti Tuberculosis.
2. Reporte de resistencia bacteriana en antibiograma realizado tras cultivo de jugo gástrico, esputo, muestra de lavado broncoalveolar, Líquido Cefalorraquídeo, u otra muestra, según aplique.

VII. TRATAMIENTO DE INFECCIÓN LATENTE POR TUBERCULOSIS. En aquellos pacientes con infección por Tuberculosis sin enfermedad por Tuberculosis, se decidirá el inicio de manejo con Isoniazida de manera individualizada, de acuerdo a un análisis riguroso de cada paciente en particular, de manera conjunta con especialistas tratantes, considerando balance riesgo-beneficio, y teniendo en cuenta la presencia de factores que incrementan el riesgo de progresión a enfermedad por Tuberculosis. Dado que está demostrado que la Tuberculosis en pacientes inmunocomprometidos, como los de los grupos poblacionales en este estudio, es de alta severidad y mortalidad, se considerará administrar Isoniazida a los pacientes con infección por Tuberculosis, excepto en^{2,17}:

1. Enfermedad terminal
2. Enfermedad hepática subyacente
3. Aminotransferasas (Alanino Aminotransferasa y Aspartato aminotransferasa) elevadas, con un valor igual o superior a tres veces el límite de referencia para la edad.
4. Riesgo de toxicidad asociada a Isoniazida significativamente mayor a beneficio de tratamiento.

La dosis de Isoniazida a administrar será 10mg/kg/dosis, una vez al día, durante 9 meses consecutivos, acorde con recomendaciones de guías internacionales sobre el manejo de Tuberculosis latente^{2,17}.

VIII. SEGUIMIENTO DE ERRADICACIÓN DE ENFERMEDAD Y DE TOXICIDAD ASOCIADA A TRATAMIENTO.

- Los pacientes en quienes se indique manejo con Isoniazida tendrán seguimiento de toxicidad asociada a Isoniazida con aminotransferasas cada 15 días, hasta la culminación del tratamiento. En caso que durante este seguimiento se encuentren aminotransferasas que exceden en tres veces el límite superior, o en caso de hallazgo de otro efecto adverso significativo secundario a Isoniazida, se suspenderá el manejo con Isoniazida.

- Entre los pacientes con infección latente que no reciban Isoniazida o en quienes sea necesaria su suspensión, se efectuarán, periódicamente, pruebas diagnósticas para descartar progresión a enfermedad por Tuberculosis (periodicidad de evaluación descrita en la Tabla 5). En aquellos en quienes se detecte enfermedad, se indicará tratamiento anti Tuberculosis.

- En los pacientes con diagnóstico de enfermedad por Tuberculosis se aplicará el esquema supervisado categoría I (Nomenclatura OMS) del Programa Nacional de Tuberculosis³⁰:

Tabla 3. Esquema supervisado del Programa Nacional de Tuberculosis.

PESO (kg)	PRIMERA FASE. 2 MESES. DOSIS DIARIA: Rifampicina (tabletas 150mg), Isoniazida (tabletas 75mg), Pirazinamida (tabletas 400mg), Etambutol (tabletas 275mg).	SEGUNDA FASE. 4 MESES. TRES VECES POR SEMANA. Rifampicina (tabletas 150mg) + Isoniazida (tabletas 150mg)
Menos de 30	Rifampicina: 10-20mg/kg. Isoniazida: 10-20mg/kg. Pirazinamida: 20-40mg/kg. Etambutol: 15-25mg/kg.	Rifampicina: 10-20mg/kg. Isoniazida: 10-20mg/kg.
30-37	2	2
38-54	3	3
55-70	4	4
Superior a 70	5	5

Se realizará seguimiento con baciloscopia seriada cada dos meses y se considerará curación si la baciloscopia seriada es negativa al sexto mes. Si la baciloscopia es positiva al segundo mes, se realizarán pruebas de susceptibilidad a medicamentos anti tuberculosos. Se solicitarán pruebas de susceptibilidad y se ajustará la terapia una vez se cuente con el resultado. Si la baciloscopia es positiva al cuarto mes se solicitarán

pruebas de susceptibilidad y se modificará la terapia con las sospecha de TB MDR (esquema categoría IV). Si la baciloscopia persiste positiva al sexto mes, se considerará fracaso.

LUGAR Y TIEMPO DE PROCESAMIENTO DE MUESTRAS Y DE REALIZACIÓN DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS:

- PRUEBA DE TUBERCULINA: Será aplicada e interpretada por la investigadora principal. La prueba será aplicada en el servicio de Consulta Externa, en el estudio de la Fase Pre-Trasplante. La interpretación de la prueba será realizada a las 72 horas posteriores a su aplicación.
- TEST DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA: La muestra de sangre para procesar esta prueba será tomada por uno de los Jefes de Enfermería pertenecientes al Servicio de Trasplantes. Será transportada por personal contratado por los investigadores, al Laboratorio de inmunología de la Universidad Nacional, y será procesada por personal del mismo. El procesamiento se efectuará sólo de lunes a viernes, entre 8:00H y 16:00H. En caso de que la muestra sea tomada fuera de un horario en que el transporte no es posible, se realizará el procesamiento inicial y se preservarán las muestras, con los requerimientos para ello, en el laboratorio de microbiología de la Fundación Hospital de la Misericordia, y posteriormente se transportarán al laboratorio en la Universidad Nacional. Las muestras serán preservadas hasta acumular un total mínimo de 25 muestras para ser procesadas en simultánea (dado que el kit de ELISA es diseñado para procesar 25 muestras). El resultado del procesamiento de cada muestra será comunicado máximo al día 2 posterior a su procesamiento, y será comunicado directamente al investigador principal.
- SECUENCIACIÓN DE ÁCIDOS NUCLÉICOS MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA, CULTIVO DE *Mycobacterium tuberculosis* Y BACILOSCOPIA SERIADA: Será realizada en el laboratorio de microbiología contratado por la Fundación Hospital de la Misericordia. La logística para el transporte, procesamiento y reporte de resultados serán definidos por el laboratorio de la Fundación. Estas pruebas se realizarán sólo en aquellos pacientes con hallazgos anormales en la valoración clínica o en la tomografía de tórax, y serán solicitados para ser efectuados dentro del plan de régimen de seguridad social en salud.

- TOMOGRAFÍA DE TÓRAX: Será realizada a todos los pacientes que se encuentran en fase pre-trasplante. En caso de existir una tomografía realizada dentro de los 60 días anteriores a la inclusión del paciente al estudio, se asumirá el resultado de esta prueba en lugar de repetir el estudio imagenológico. El resultado a considerar para definir si es o no anormal será el interpretado por el radiólogo que realiza la lectura. De acuerdo a este resultado y a la valoración clínica de cada paciente con diagnóstico de infección por Tuberculosis, se decidirá si se requieren pruebas diagnósticas adicionales para descartar enfermedad por Tuberculosis. En caso de que se encuentren hallazgos anormales en parénquima pulmonar (nódulos, cavitaciones, imagen en vidrio esmerilado, consolidación o cualquier otro hallazgo), sin causa aparente, se recomendará fuertemente a especialistas tratantes la realización de biopsia pulmonar o lavado broncoalveolar (según la localización y el tipo de lesiones halladas), antes del trasplante, para esclarecer el diagnóstico, y descartar que los hallazgos sean secundarios a Tuberculosis.

- EVALUACIÓN CLÍNICA: Será realizada por uno de los investigadores, en el momento de inclusión del paciente al estudio, en búsqueda de manifestaciones clínicas de enfermedad por Tuberculosis, y de nexo epidemiológico del paciente con caso probable o confirmado de Tuberculosis.

Tabla 4. Pruebas diagnósticas de enfermedad por Tuberculosis

PRUEBA DIAGNÓSTICA	DÍAS A REALIZAR PRUEBA
Tomografía de tórax / Radiografía de tórax	- Tomografía de tórax: en todos los pacientes: en el momento de inclusión del paciente al estudio, o dentro de los 60 días anteriores a inclusión. -Radiografía de tórax: en pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis: días 30, 60 y 90 post diagnóstico de infección por Tuberculosis
Baciloscopia seriada (No. 3) en jugo gástrico, esputo, lavado broncoalveolar o LCR según aplique.	- En pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis, con uno de los siguientes hallazgos: * Tomografía de tórax anormal, sin causa aparente. * Signos y/o síntomas sugestivos de Tuberculosis * Nexo epidemiológico con caso confirmado o probable de Tuberculosis.

Cultivo en jugo gástrico, esputo, lavado broncoalveolar o LCR según aplique.	<p>- En pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis, con uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Tomografía de tórax anormal, sin causa aparente. * Signos y/o síntomas sugestivos de Tuberculosis * Nexo epidemiológico con caso confirmado o probable de Tuberculosis.
PCR para Mycobacterium tuberculosis esputo, lavado broncoalveolar o LCR según aplique.	<p>- En pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis, con uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none"> * Tomografía de tórax anormal, sin causa aparente. * Signos y/o síntomas sugestivos de Tuberculosis * Nexo epidemiológico con caso confirmado o probable de Tuberculosis.

+ El tipo de muestra a emplear se definirá de acuerdo a la condición clínica de cada paciente. Si el paciente presenta tos productiva, se realizarán las pruebas diagnósticas en esputo. Si hay indicación de Punción Lumbar por el médico tratante, se realizarán en Líquido Cefalorraquídeo. Si hay indicación de broncoscopia por el médico tratante, se realizará en muestra de lavado broncoalveolar. Si ninguna de estas muestras está disponible o no es factible realizar procedimientos requeridos para estas muestras, las pruebas se realizarán en jugo gástrico.

* TCMH: Trasplante Células madre hematopoyéticas.

Ç LCR: líquido cefalorraquídeo.

5.7. Seguimiento de desenlaces de morbimortalidad

Una vez aplicadas la prueba cutánea de Tuberculina y el Test de Liberación de Interferón gamma en tubo, se realizará un seguimiento periódicamente a todos los pacientes tamizados, para evaluar la presencia de:

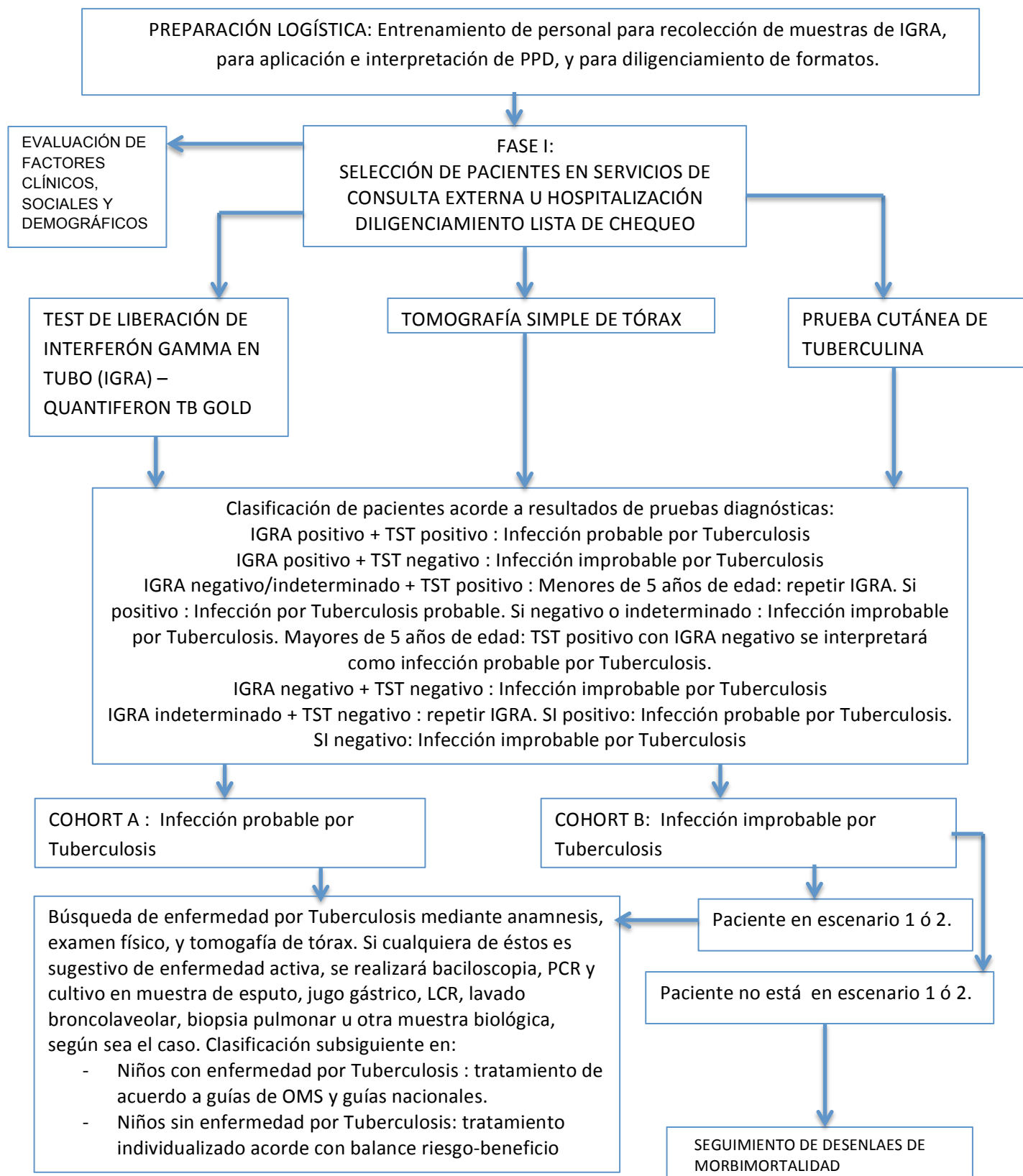
- 1) Efectos significativos probablemente asociados a toxicidad de Isoniazida: elevación de aminotransferasas, insuficiencia hepática, xerostomía, hiperglucemia sin otra explicación, neuropatía periférica, citopenias, nefritis intersticial. Para determinar la presencia de estos efectos se realizará una evaluación clínica y una evaluación paraclínica.
- 2) Desenlaces de mortalidad (muerte al alta hospitalaria, a los días 30, 60, 90 y 180 posteriores a la realización del tamización de infección por Tuberculosis).
- 3) Desenlaces de morbilidad: Ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo, requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, sepsis, choque, disfunción orgánica múltiple,

requerimiento de disminución de intensidad de régimen inmunosupresor post trasplante.

Todos los desenlaces y efectos previamente mencionados, serán evaluados con una periodicidad igual a: alta hospitalaria, día 30, día 60, día 90 y día 180 posterior a aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis. Los pacientes que son admitidos a la Unidad de Trasplantes de la Fundación Hospital de la Misericordia, son seguidos por un tiempo prolongado y con una alta frecuencia en el servicio de Consulta Externa de Trasplantes, una vez han recibido el trasplante. Por lo tanto, la identificación de los desenlaces mencionados se realizará mediante una revisión exhaustiva y periódica de los registros que se habrán efectuado en la historia clínica sistematizada en dicho seguimiento. En caso de que el seguimiento de los pacientes receptores de trasplante no tenga lugar en la Fundación Hospital de la Misericordia, se contactará a los representantes legales de los pacientes vía telefónica, y se citarán a la institución para revisar (previo consentimiento informado del representante legal) los registros de historias clínicas extra institucionales, posteriores al trasplante. En tal caso, la evaluación de los desenlaces será realizada con la misma periodicidad descrita (desde el día 30 hasta el día 180 posterior a la selección del paciente para el estudio). Estos datos serán la base para efectuar, en la Fase III, en caso de que el número de casos sea significativamente alto, un estudio analítico de cohorte prospectivo, comparando desenlaces entre pacientes con infección versus pacientes sin infección, y un estudio ambispectivo, comparando desenlaces entre pacientes tamizados versus pacientes no tamizados (de una cohorte histórica), para estimar el efecto pronóstico que la presencia de infección y que la realización de tamización podría tener sobre niños receptores de trasplante, en desenlaces de morbilidad y mortalidad.

Las variables de desenlaces son descritas de manera detallada en la tabla de variables (Anexo 1).

5.8. Figura 2. Diagrama de Flujo de metodología de Fase I



6. Plan de Análisis de Resultados

1. FASE DESCRIPTIVA: Inicialmente, se realizará un análisis descriptivo univariado global de las características demográficas, sociales y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. En esta descripción, se resaltarán: qué factores de tipo social y demográfico, que se asocian potencialmente a riesgo para infección por Tuberculosis, estuvieron presentes en estos pacientes, qué factores clínicos y relacionados con la terapia inmunosupresora pre trasplante, que se asocian a riesgo de progresión a enfermedad activa en receptores de trasplante, estuvieron presentes, cuáles fueron las manifestaciones clínicas que condujeron al diagnóstico de enfermedad por Tuberculosis, qué pruebas diagnósticas se emplearon para el diagnóstico de Tuberculosis y para el seguimiento de la respuesta al tratamiento y cuáles fueron sus hallazgos, y qué complicaciones, directa o indirectamente asociadas a Tuberculosis o a su tratamiento, ocurrieron a corto y mediano plazo. Esta descripción se realizará por medio del cálculo de frecuencias y porcentajes, en el caso de variables cualitativas, y pruebas de normalidad, medidas de tendencia central y dispersión en el caso de variables cuantitativas. En este análisis, se incluirán todas las variables establecidas para este estudio (descritas en el Anexo 1).

2. FASE ANALÍTICA:

A. Se estimará la frecuencia de infección y enfermedad por Tuberculosis, mediante el cálculo de:

- Tasa de prevalencia de infección por Tuberculosis, entre Agosto 01 de 2015 y Julio 30 de 2016.
- Prevalencia de período, entre Agosto 01 de 2015 y Julio 30 de 2016.

B. Se realizará una estimación de la frecuencia de cada una de las variables de desenlaces, incluida la muerte, descritas en la tabla de variables, en la cohorte A (pacientes con infección por Tuberculosis), y la frecuencia de desenlaces en la Cohorte B (pacientes sin infección). Se calculará:

- Tasa de mortalidad a corto plazo: muerte ocurrida al alta hospitalaria.
- Tasa de mortalidad a mediano plazo: muerte ocurrida al día 180 posterior a la aplicación de pruebas de tamización de infección latente.

- Tasa de letalidad: muerte directamente atribuible a enfermedad por Tuberculosis, entre todos los pacientes con diagnóstico de ésta.
- Tasa de mortalidad proporcional: proporción de muertes directamente atribuibles a enfermedad por Tuberculosis, respecto al total de muertes ocurridas en los pacientes receptores de Trasplante, dentro de los 180 días siguientes a la aplicación de pruebas de tamización de infección por Tuberculosis.
- Se calculará la frecuencia de cada una de las siguientes complicaciones, ocurridas durante todo el período de observación, para todos los pacientes partícipes del estudio, y para cada una de las dos cohortes (A y B): sepsis, choque, disfunción orgánica múltiple, requerimiento de ingreso a Unidad de Cuidado Intensivo, requerimiento de disminución en intensidad de régimen inmunosupresor post trasplante, requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, hepatotoxicidad, nefritis intersticial, neuropatía periférica; requerimiento de diferir Trasplante de células madre hematopoyéticas en razón de la presencia de enfermedad por Tuberculosis.

C. Se realizará una descripción comparativa de las frecuencia de tales desenlaces, entre pacientes de la Cohorte A (infección por Tuberculosis) versus pacientes de la Cohorte B (sin infección por Tuberculosis). Se aclara que este evaluación será meramente descriptiva. No se planea buscar la presencia de diferencias estadísticamente significativas de desenlaces entre pacientes con infección y pacientes sin infección. La realización de un estudio analítico tendrá lugar en la Fase III de la línea de investigación.

D. Se realizará una descripción de la distribución de la infección por Tuberculosis en función de las siguientes variables clínicas y demográficas de los pacientes candidatos a Trasplante: edad, sexo, raza, zona geográfica de origen, estrato socioeconómico, régimen de Seguridad Social en Salud, estado nutricional.

E. Se realizará un análisis bivariado con estratificación de las variables según la positividad de las pruebas de la patología, con cálculo de pruebas de inferencia estadística aplicadas según la naturaleza de las variables.

7. Aprovechamiento y uso de los resultados

El efecto principal que se busca con esta investigación es contribuir a dilucidar si el tamizamiento sistemático de infección por Tuberculosis en niños receptores de Trasplante resulta conveniente antes del inicio de terapia inmunosupresora. Para ello, se buscará:

1. Liderar estudios analíticos con los resultados derivados de esta investigación, para evaluar los efectos del tamizamiento de Infección latente sobre el pronóstico de receptores de Trasplante.
2. Diseñar guías de práctica clínica, de aplicación local en la Fundación Hospital de la Misericordia, Servicio de Trasplantes, recomendando la aplicación de pruebas de tamizamiento de Tuberculosis antes de efectuar un Trasplante.
3. Difundir de manera masiva los resultados de este estudio, con organizaciones de salud pública y hospitales pediátricos que efectúan trasplantes, a nivel nacional, y a nivel de América Latina, para impulsar más estudios sobre la conveniencia de la tamización de Tuberculosis en población pediátrica inmunocomprometida, en caso de que se concluya que pruebas de tamización son necesarias.

8. Consideraciones éticas

A. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO INHERENTE A LA INVESTIGACIÓN. Riesgo mayor que el mínimo.

B. PROCEDIMIENTO PARA OBTENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Una vez se verifiquen los criterios de selección de los potenciales sujetos de investigación, se contactará directamente el representante legal de cada paciente, y se explicará detalladamente, de manera verbal y escrita, la investigación. Tal contacto será efectuado por uno de los investigadores. Asimismo, en caso de que el paciente a incluir en el estudio tenga una edad superior a 7 años cumplidos, se le explicará, de manera verbal y escrita, los propósitos y metodología de la investigación, y se diligenciará y firmará un formato de Asentimiento Informado.

C. PROCEDIMIENTO PARA PROTECCIÓN DE PRIVACIDAD DE LOS SUJETOS DE INVESTIGACIÓN Y DE LA CONFIDENCIALIDAD DE LA INFORMACIÓN

Los formatos firmados de consentimiento informado, los datos de la Historia Clínica, los resultados de las pruebas diagnósticas aplicadas en la investigación, serán de revisión exclusiva por los investigadores, y los médicos tratantes del Servicio de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, según sea el caso.

En los Formatos de Consentimiento informado (Anexo No. 4) y Asentimiento informado (Anexo No. 5) se expresa claramente que no se utilizarán nombre u otros datos que permitan la identificación del paciente por personas ajenas a la investigación. Durante la fase de estudio se emplearán los datos de cada paciente en particular, pero ni en el informe final ni en la publicación de los resultados de la investigación, tales datos serán mencionados.

D. CONFLICTOS DE INTERESES. Los investigadores declaran no tener conflicto de intereses.

E. Esta investigación, en cada una de sus fases, cumple con el Artículo 13 de la Resolución 008430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia.

F. GESTIÓN DE RIESGOS

Tabla 5. Riesgos identificados y estrategias de mitigación

Posibles riesgos identificados	Medidas propuestas para mitigar los riesgos
<p>1. Riesgos inherentes a aplicación de prueba de Tuberculina y a recolección de muestra para Test de Liberación de Interferón gamma (dolor en sitio de punción, sangrado, requerimiento de más de una punción, infección local o sistémica)</p>	<p>Para reducir este riesgo, ambos tests serán aplicados por Personal con entrenamiento y experiencia previas.</p>
<p>2. Riesgo de exposición a radiación</p>	<p>La exclusión de la presencia de enfermedad por Tuberculosis supone la realización de tomografía de tórax. Se realizará sólo una tomografía de tórax al inicio de la Fase I, y se efectuará una nueva tomografía o radiografía de tórax de manera posterior sólo ante la presencia de deterioro clínico por el cual se justifiquen nuevos estudios radiológicos. En caso de que el tiempo transcurrido entre el diagnóstico de infección por Tuberculosis y una primera tomografía de tórax previa, sea inferior a 60 días, se tomará el reporte de la primera imagen de tórax como estudio de abordaje diagnóstico de enfermedad por Tuberculosis, en lugar de repetir la tomografía.</p>
<p>3. Riesgo de progresión a enfermedad a partir de una infección latente</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Los pacientes inmunodeprimidos en razón a quimioterapia o preparación para trasplante de células madre hematopoyéticas y con infección latente por Tuberculosis, tienen un elevado riesgo de progresión a enfermedad por Tuberculosis. La Isoniazida, y demás medicamentos anti Tuberculosis, conllevan un riesgo de toxicidad. Los pacientes con diagnóstico de infección serán tratados con Isoniazida sólo si el beneficio supera el riesgo. ▪ En aquellos pacientes con infección por Tuberculosis en quienes no sea posible administración de Isoniazida por presencia de una contraindicación, se efectuará un seguimiento estricto clínico y con Radiografía de tórax para descartar la aparición de enfermedad por Tuberculosis. Este seguimiento se realizará al día 30, 60, 90 y 120, siguientes al diagnóstico de infección (y luego una vez al mes hasta que sea posible iniciar Isoniazida). Tan pronto como desaparezca la contraindicación para iniciar Isoniazida, se iniciará.
<p>4. Riesgo de administración de medicamentos anti Tuberculosis.</p>	<p>La Isoniazida, indicada para el manejo de infección y de enfermedad por Tuberculosis, y los demás medicamentos anti Tuberculosis, suponen un riesgo de hepatotoxicidad. Para vigilar este riesgo, se</p>

efectuará seguimiento en todos los pacientes bajo manejo de infección o de enfermedad, mediante medición de Alanino Aminotransferasa y Aspartato Aminotransferasa, una vez cada 15 días, hasta la culminación del manejo para Tuberculosis. En caso de que, durante este seguimiento, se encuentren aminotransferasas que exceden en tres veces el límite superior normal para la edad del paciente, o en caso de hallazgo de otro efecto adverso significativo secundario a Isoniazida, ésta se suspenderá. Se re iniciará una vez la función hepática se normalice.

5. Riesgo de realización de procedimientos invasivos

- En caso de hallazgos anormales en la evaluación clínica o en la tomografía o radiografía de tórax entre los pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis, se recomendará realizar Lavado broncoalveolar mediante broncoscopia, o biopsia pulmonar según la localización y el tipo de lesiones, y posteriormente cultivo, PCR y baciloscopia en la muestra de lavado broncoalveolar. No se efectuarán estos estudios invasivos si:
 - Riesgo de realización de Broncoscopia supera el beneficio (pacientes bajo soporte ventilatorio invasivo, pacientes críticamente enfermos, malformación de vía aérea, entre otros).
 - Es posible realizar pruebas diagnósticas con buen rendimiento , en estudios no invasivos.
- En los casos en que el riesgo de efectuar broncoscopia sea superior al beneficio, se realizará cultivo, PCR y baciloscopia seriada en jugo gástrico.
- En pacientes con diagnóstico de infección por Tuberculosis y sospecha de Tuberculosis en Sistema Nervioso Central, se efectuará punción lumbar y se realizará PCR, cultivo y baciloscopia en muestra de Líquido Ceforraquídeo. No se realizará punción lumbar, aún cuando exista sospecha de neuroinfección por Tuberculosis, en los siguientes casos:
 - Paciente críticamente enfermo en que punción lumbar supone riesgo de deterioro
 - Trastorno de la hemostasia
 - Malformación en columna vertebral
 - Infección local en sitio de punción
 - Administración de Heparina de Bajo Peso Molecular en últimas 24 horas
 - Hipertensión endocraneana

Todos los procedimientos invasivos que sean necesarios se realizarán bajo todas las medidas de analgesia, sedación, asepsia y antisepsia

indicadas, y de manera concertada con especialistas tratantes.

G. CONSENTIMIENTO Y ASENTIMIENTO INFORMADO (Anexo 4).

A. Anexo 1. Tabla de variables

Tabla 6. Definición operacional de variables

TABLA DE VARIABLES				
OBJETIVO ESPECÍFICO	NÚMERO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
OBJETIVO PRINCIPAL 1	1	RESULTADO PPD	Cualitativa nominal	0: Negativa 1: Positiva
	2	RESULTADO TEST DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA	Cualitativa nominal	0: Negativa 1: Positiva 2: Indeterminado
	3	APLICACIÓN DE SEGUNDA PRUEBA DE TAMIZACIÓN	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	4	INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS	Cualitativa nominal	0: Sin infección por Tuberculosis 1: Con Infección por Tuberculosis
OBJETIVO SECUNDARIO 2 OBJETIVO SECUNDARIO 3	NÚMERO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
VARIABLES SOCIO DEMOGRÁFICAS	5	EDAD	Cuantitativa discreta	Escribir edad
	6	SEXO	Cualitativa nominal	1: Femenino 2: Maculino
	7	ZONA GEOGRÁFICA DE PROCEDENCIA	Cualitativa nominal	1: Atlántica 2: Pacífica 3: Amazonía 4: Llanos Orientales 5: Andina 6: Insular 7: procedente de otro país
	8	GRUPO POBLACIONAL	Cualitativa nominal	1: Indígena 2: Afro Colombiano 3: Mestizo 4: otro
	9	DESPLAZAMIENTO FORZADO	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	10	ESTRATO SOCIO ECONÓMICO	Cualitativa ordinal	1:1 2:2 3:3 4:4 5:5 6:6 7:Sin dato
	11	HISTORIA DE RESIDENCIA EN HOGAR DE PROTECCIÓN INFANTIL	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	12	RÉGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL	Cualitativa nominal	1: Subsidiado 2: Contributivo 3: No afiliado
	13	NÚMERO DE PERSONAS QUE	Cuantitativa discreta	Introducir número

		DUERMEN EN LA MISMA HABITACIÓN		
	14	NÚMERO DE PERSONAS QUE HABITAN LA MISMA VIVIENDA	Cuantitativa discreta	Introducir número
	15	CONVIVENCIA CON PACIENTE VIH +	Cualitativa nominal	1: Sí 0: No
	16	CONVIVENCIA CON ADULTO ALCOHÓLICO	Cualitativa nominal	1: Sí 0: No
	17	CONVIVENCIA CON FUMADOR	Cualitativa nominal	1: Sí 0: No
	18	AUSENCIA DE ACCESO A SERVICIOS DE ACUEDUCTO	Cualitativa nominal	1: Sí 0: No
	19	EXPOSICIÓN A HUMO DE LEÑA	Cualitativa nominal	1: Sí 0: No
	20	BARRERA EN ACCESO A SERVICIOS DE SALUD	Cualitativa nominal	Introducir tiempo de espera, expresado en días, desde indicación de Trasplante de Precusores Hematopoyéticos y autorización por empresa aseguradora en salud, de estudios Pre Trasplante para definir si paciente es apto para trasplante.
VARIABLES CLÍNICAS	21	ESTADO NUTRICIONAL	Cualitativa ordinal	1:Normal 2:Desnutrición aguda 3:Desnutrición crónica 4:Desnutrición aguda y crónica 5: Sobrepeso 6:Obesidad
	22	MORBILIDAD DE INDICACIÓN DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	Cualitativa nominal	1: Leucemia Linfoide Aguda 2: Leucemia Mieloide Aguda 3: Otra neoplasia hematológica 4:Aplasia medular 5: Inmunodeficiencia hereditaria 6: Tumor sólido 7: Anemia de Células Falciformes 8: Otro
	23	TIPO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	Cualitativa nominal	1: Autólogo 2:Alogénico de donante relacionado 3:Alogénico de donante no relacionado (cordón umbilical)
	24	FECHA DE TRASPLANTE	Cuantitativa discreta	Introducir fecha, en formato dd/mm/aaaa
	25	ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	26	CLASIFICACIÓN DE ESTEROIDE	Cualitativa nominal	Introducir nombre
	27	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES	Cuantitativa discreta	1: 1-7 2: 8-30 3: más de 30
	28	VACUNACIÓN BCG	Cualitativa nominal	1:No 2 Sí
	29	ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	30	DIABETES MELLITUS	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	31	ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	32	NEFROPATÍA CRÓNICA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	33	ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	34	HIPOALBUMINEMIA EN LOS 30 DÍAS PREVIOS A RECOLECCIÓN DE MUESTRA PARA IGRA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: Sin dato
	35	LEUCOPENIA	Cuantitativa continua	Introducir recuento absoluto

	36	LINFOPENIA	Cuantitativa continua	Introducir recuento absoluto
	37	FECHA DE DETECCIÓN DE LEUCOPENIA	Cuantitativa discreta	Introducir fecha
	38	FECHA DE DETECCIÓN DE LINFOPENIA	Cuantitativa discreta	Introducir fecha
OBJETIVO PRINCIPAL 2	NÚMERO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
	39	NEXO EPIDEMIOLÓGICO CON CASO PROBABLE O CONFIRMADO DE TUBERCULOSIS	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: Sin dato
	40	PRESENCIA DE SIGNOS Y/O SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	41	TOS POR MÁS DE 14 DÍAS SIN CAUSA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	42	ASTENIA/ADINAMIA SIN CAUSA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	43	FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	44	HIPOREXIA CRÓNICA SIN CAUSA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	45	PÈRDIDA DE PESO O AUSENCIA DE GANANCIA DE PESO SIN CAUSA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	46	DIAFORESIS SIN CAUSA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	47	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NEUROINFECCIÓN SIN CAUSA APARENTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	48	ADENOPATÍAS SIN CAUSA APARENTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	49	HALLAZGOS AUSCULTATORIOS EN TÓRAX ANORMALES	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	50	HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE TÓRAX ANORMALES	Cualitativa nominal	0: sin hallazgos anormales 1: Consolidación 2:Adenopatías hiliares/mediastinales 3:Cavitación 4:Patrón miliar 5:Derrame pleural 6:Árbol en gemación 7:Nódulo pulmonar 8:Otros hallazgos pulmonares anormales
	51	FECHA DE TOMOGRAFÍA DE TÓRAX	Cuantitativa discreta	Introducir fecha
	52	BACIOSCOPIA	Cualitativa nominal	0:Negativa 1:Positiva 2:No realizada
	53	CULTIVO DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	Cualitativa nominal	0:Negativo 1:Positivo 2:No realizado
	54	REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA	Cualitativa nominal	0:Negativa 1:Positiva 2:No realizada
	55	TIPO DE MUESTRA ANALIZADA	Cualitativa nominal	0: Pruebas diagnósticas de enfermedad por Tuberculosis no realizadas 1:muestra de

				lavado broncoalveolar 2:esputo 3:jugo gástrico 4:Líquido cefalorraquídeo
	56	DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS	Cualitativa nominal	0: Sin enfermedad por Tuberculosis 1:Con enfermedad por Tuberculosis
OBJETIVO PRINCIPAL 3		NOMBRE DE LA VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL
OBJETIVO SECUNDARIO 3. OBJETIVO SECUNDARIO 4.	57	INGRESO A UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	58	REQUERIMIENTO DE SOPORTE VENTILATORIO INVASIVO DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	59	CHOQUE, DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	60	SEPSIS, DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	61	DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE, DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	62	REQUERIMIENTO DE DISMINUCIÓN DE INTENSIDAD DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA, DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	63	MUERTE AL ALTA HOSPITALARIA	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
	64	MUERTE DENTRO DE LOS SEIS MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: No aplica (paciente sin infección por Tuberculosis)
	65	ELEVACIÓN DE AMINOTRANSFERASAS TRES VECES POR ENCIMA DE LÍMITE SUPERIOR, DENTRO DE LOS SEIS MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: Sin dato
	66	INSUFICIENCIA HEPÁTICA, DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: Sin dato
	67	NEUROPATÍA PERIFÉRICA, DENTRO DE LOS 6 MESES	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: Sin dato

	POSTERIORES A TRASPLANTE		
68	NEFRITIS INTERSTICIAL, DENTRO DE LOS 6 MESES POSTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí 2: Sin dato
69	NECESIDAD DE DIFERIR TRASPLANTE EN RAZÓN A PRESENCIA DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
70	ADMINISTRACIÓN DE ANTICUERPOS MONOCLONALES DENTRO DE LOS 3 MESES ANTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
71	RADIOTERAPIA, DENTRO DE LOS 3 MESES ANTERIORES A TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí
72	ADMINISTRACIÓN DE BUSULFÁN DENTRO DE RÉGIMEN PREPARATIVO PARA TRASPLANTE	Cualitativa nominal	0: No 1: Sí

Tabla 7. Definición conceptual de variables

TABLA DE VARIABLES		
NÚMERO DE VARIABLE	NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL
1	RESULTADO PPD	Resultado de Prueba cutánea de Tuberculina, interpretado a las 72 horas posteriores de su administración. Se considerará positiva si se encuentra área de induración mayor o igual a 5mm.
2	RESULTADO TEST DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA	Resultado de Test de Liberación de Interferon gamma en tubo, realizado por primera vez, tras inclusión de paciente al estudio.
3	APLICACIÓN DE SEGUNDA PRUEBA DE TAMIZACIÓN	Aplicación de Test de Liberación de Interferón gamma en tubo por segunda vez, dado que resultado de primer test fue indeterminado o PPD y primer test de liberación de Interferon gamma tuvieron resultados discordantes
4	INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS	Diagnóstico de Infección por Tuberculosis, de acuerdo a interpretación de resultados de PPD y de Test de Liberación de Interferón gamma en tubo
5	EDAD	Edad expresada en años cumplidos

6	SEXO	Sexo de paciente
7	ZONA GEOGRÁFICA DE PROCEDENCIA	Región geográfica de Colombia de la que paciente procede antes de inclusión a estudio
8	GRUPO POBLACIONAL	Grupo racial al que paciente pertenece
9	DESPLAZAMIENTO FORZADO	Paciente víctima de desplazamiento forzado
10	ESTRATO SOCIO ECONÓMICO	Estrato socioeconómico al que pertenece vivienda que paciente habita
11	HISTORIA DE RESIDENCIA EN HOGAR DE PROTECCIÓN INFANTIL	Paciente que vivió alguna vez en instituto de protección infantil
12	RÉGIMEN DE SEGURIDAD SOCIAL	Régimen de seguridad social al que paciente está afiliado
13	NÚMERO DE PERSONAS QUE DUERMEN EN LA MISMA HABITACIÓN	Número de personas que duermen con paciente en la misma habitación
14	NÚMERO DE PERSONAS QUE HABITAN LA MISMA VIVIENDA	Número de personas que habitan la misma vivienda de paciente, incluyendo el paciente
15	CONVIVENCIA CON PACIENTE VIH +	Convivencia de paciente con individuo con infección por VIH
16	CONVIVENCIA CON ADULTO ALCOHÓLICO	Convivencia de paciente con adulto alcoholico
17	CONVIVENCIA CON FUMADOR	Convivencia de paciente con individuo fumador
18	AUSENCIA DE ACCESO A SERVICIOS DE ACUEDUCTO	Ausencia de acceso a servicio de acueducto en vivienda en que paciente residía inmediatamente antes de inclusión a estudio
19	CONTAMINACIÓN DE AIRE DE VIVIENDA	Exposición crónica, actual o previa, de paciente a humo de tabaco o de leña dentro de vivienda
20	BARRERA EN ACCESO A SERVICIOS DE SALUD	Tiempo en días transcurrido desde indicación de Trasplante hasta primera consulta médica de fase pre Trasplante
21	ESTADO NUTRICIONAL	Estado nutricional del paciente en el momento de inclusión al estudio
22	MORBILIDAD DE INDICACIÓN DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	Enfermedad por la cual se indicó Trasplante de Células madre hematopoyéticas
23	TIPO DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS	Tipo de trasplante de Células Madre hematopoyéticas que paciente espera recibir
24	FECHA DE TRASPLANTE	Fecha de trasplante de Precusores Hematopoyéticos, en formato dd/mm/aaaa
25	ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES	Administración de esteroides dentro de los 30 días anteriores a inclusión a estudio
26	CLASIFICACIÓN DE ESTEROIDE	Nombre específico de esteroide administrado dentro de los 30 días anteriores a inclusión a estudio
27	TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE ESTEROIDES	Tiempo expresado en días, que paciente ha recibido esteroides
28	VACUNACIÓN BCG	Antecedente de vacunación BCG
29	ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA	Antecedente personal de Enfermedad Pulmonar Crónica de cualquier tipo

30	DIABETES MELLITUS	Antecedente personal de Diabetes Mellitus
31	ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA	Antecedente personal de enfermedad hepática crónica de cualquier origen
32	NEFROPATÍA CRÓNICA	Antecedente personal de nefropatía crónica de cualquier origen
33	ENFERMEDAD DE INJERTO CONTRA HUÉSPED CRÓNICA	Historia personal de Enfermedad de Injerto contra Huésped crónica, presente en el momento de inclusión del estudio o dentro de los 6 meses anteriores, en aquellos pacientes que ya habían recibido trasplante previamente
34	HIPOALBUMINEMIA EN LOS 30 DÍAS PREVIOS	Historia de hipoalbuminemia dentro de los 30 días previos a recolección de muestras para test de liberación de Interferon gamma
35	LEUCOPENIA	Recuento absoluto de leucocitos (células/mm ³) en la fecha de recolección de muestras para IGRA, o en la fecha más cercana a fecha de recolección
36	LINFOPENIA	Recuento absoluto de linfocitos (células/mm ³) en la fecha de recolección de muestras para IGRA, o en la fecha más cercana a fecha de recolección
37	FECHA DE DETECCIÓN DE LEUCOPENIA	Fecha de medición de recuento absoluto de leucocitos
38	FECHA DE DETECCIÓN DE LINFOPENIA	Fecha de medición de recuento absoluto de linfocitos
39	NEXO EPIDEMIOLÓGICO	Antecedente de contacto de paciente con individuo que constituye caso bacteriológicamente confirmado o clínicamente diagnosticado de Tuberculosis. A
40	PRESENCIA DE SIGNOS Y/O SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS	Presencia de algún signo o síntoma, al momento de inclusión del paciente a estudio, que pueda asociarse a Enfermedad por Tuberculosis, o en últimos 90 días
41	TOS	Presencia de tos de duración igual o mayor a 14 días, en últimos 90 días
42	ASTENIA/ADINAMIA	Presencia de astenia y/o adinamia crónicas
43	FIEBRE DE ORIGEN DESCONOCIDO	Fiebre, definida como temperatura axilar mayor o igual a 38°C, de más de 5 días de evolución, sin causa clara, en últimos 90 días
44	HIPOREXIA CRÓNICA	Hiporexia crónica, no selectiva, sin causa clara, en últimos 90 días
45	PÈRDIDA DE PESO O AUSENCIA DE GANANCIA DE PESO	Pérdida de peso o ausencia de ganancia esperada de peso, presentes de manera objetiva o subjetiva, no asociada a cambios en hábitos alimentarios, en últimos 90 días
46	DIAFORESIS	Historia de sudoración nocturna crónica, en últimos 90 días

47	MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NEUROINFECCIÓN	Presencia de alteración de la consciencia, o signos de irritación meníngea, o alteración en neurodesarrollo, u otras manifestaciones de neuroinfección por Tuberculosis, que puedan ser atribuibles a Tuberculosis, sin otra causa aparente, en últimos 30 días
48	ADENOPATÍAS	Presencia de adenopatías patológicas al examen físico realizado en el momento de inclusión al estudio B
49	HALLAZGOS AUSCULTATORIOS EN TÓRAX	Presencia de hallazgos anormales a la auscultación pulmonar al examen físico realizado en el momento de inclusión al estudio
50	HALLAZGOS EN TOMOGRAFÍA DE TÓRAX	Hallazgos interpretados por especialista de Radiología en Tomografía de Tórax, realizada a la inclusión al estudio, que podrían relacionarse con Tuberculosis pulmonar
51	FECHA DE TOMOGRAFÍA DE TÓRAX	Fecha en formato dd/mm/aaaa), de realización de tomografía de tórax
52	BACILOSCOPIA	Reporte de baciloscopia seriada
53	CULTIVO DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS	Reporte de cultivo de Mycobacterium tuberculosis, al finalizar período total de incubación
54	REACCIÓN EN CADENA DE POLIMERASA	Reporte de PCR para Mycobacterium tuberculosis
55	TIPO DE MUESTRA ANALIZADA	Tipo de muestra en que se realizó procesamiento de pruebas diagnósticas de enfermedad por Tuberculosis
56	DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS	Diagnóstico de Enfermedad por Tuberculosis, según criterios clínicos y de laboratorio
57	INGRESO A UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO	Requerimiento de ingreso de paciente a Unidad de Cuidado Intermedio o Intensivo, en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta día 180 posterior a inclusión al estudio
58	REQUERIMIENTO DE SOPORTE VENTILATORIO INVASIVO	Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta día 180 posterior a inclusión al estudio
59	CHOQUE	Diagnóstico de choque en algún momento desde inclusión de paciente hasta día 180 posterior a inclusión al estudio
60	SEPSIS	Diagnóstico de sepsis en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta día 180 posterior a inclusión al estudio
61	DISFUNCIÓN ORGÁNICA MÚLTIPLE	Diagnóstico de Disfunción orgánica múltiple en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta día 180 posterior a inclusión al estudio
62	REQUERIMIENTO DE DISMINUCIÓN DE INTENSIDAD DE TERAPIA INMUNOSUPRESORA	Requerimiento de disminución de intensidad de quimioterapia en razón a estado crítico de presunto origen infeccioso
63	MUERTE AL ALTA HOSPITALARIA	Muerte al alta hospitalaria

64	MUERTE A CORTO PLAZO	Muerte dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico de infección por Tuberculosis
65	ELEVACIÓN DE AMINOTRASNFERASAS TRES VECES POR ENCIMA DE LÍMITE SUPERIOR	Elevación de aminotransferasas, tres veces por encima del límite superior normal para la edad del paciente
66	INSUFICIENCIA HEPÁTICA	Presencia de criterios paraclínicos de insuficiencia hepática, dentro de los seis meses siguientes a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis
67	NEUROPATÍA PERIFÉRICA	Presencia de signos, síntomas y estudio de neuroconducciones compatibles con neuropatía periférica, dentro de los seis meses siguientes a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis
68	NEFRITIS INTERSTICIAL	Presencia de criterios clínicos y paraclínicos de Nefritis Intersticial, dentro de los seis meses siguientes a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis
69	TRASPLANTE DIFERIDO	Necesidad de diferir Trasplante de Células madre hematopoyéticas, en razón a la presencia de Enfermedad por Tuberculosis
70	ANTICUERPOS MONOCLONALES	Administración de anticuerpos monoclonares dentro de los 3 meses anteriores al trasplante, o con posterioridad a trasplante
71	RADIOTERAPIA	Administración de radioterapia dentro de los 3 meses anteriores al trasplante, o con posterioridad a trasplante
72	BUSULFAN	Administración de Busulfan en terapia de acondicionamiento pre trasplante

A Se define como Caso clínicamente diagnosticado: paciente con criterios clínicos de enfermedad por Tuberculosis, con hallazgos imagenológicos o histológicos sugestivos. Se define como Caso bacteriológicamente confirmado: paciente con criterios clínicos de enfermedad por Tuberculosis, más al menos uno de los siguientes criterios de Laboratorio: cultivo positivo, O PCR positiva O baciloscopia positiva.

B Se definiría adenopatía patológica como cualquiera de las siguientes: Adenopatía mediastinal, Adenopatía axilar o cervical de más de 1cm de diámetro, Adenopatía inguinal de más de 2.5cm de diámetro, o adenopatía de cualquier localización sin otra causa que la explique.

B. Anexo 2: Formato de recolección de datos



FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA BOGOTÁ, COLOMBIA

« INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS : PREVALENCIA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA, 2015-2016 «

Por favor diligencie *totalmente* este formato. Marque con una X según corresponda. En caso de desconocer algún dato, marque con una X la opción "Sin dato".

FECHA DE DILIGENCIAMIENTO (dd/mm/aaaa): _____

HORA DE DILIGENCIAMIENTO (hh:mm) _____

PACIENTE PROCEDENTE DE: Urgencias__ Hospitalización Trasplantes__ Consulta Externa Trasplantes__

NÚMERO DE CASO: _____

NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS DE PACIENTE: _____

TIPO DE IDENTIFICACIÓN: Registro civil__ Tarjeta de identidad__ Otro__ ¿Cuál? _____

NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN: _____

NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS DE REPRESENTANTE LEGAL: _____

RELACIÓN DE PACIENTE CON REPRESENTANTE LEGAL: Padre__ Madre__ Otro__ ¿Cuál? _____

PESO HOY (kg): _____ TALLA HOY (cm): _____

NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS DE PERSONA QUE DILIGENCIA FORMATO: _____

CARGO DE PERSONA QUE DILIGENCIA FORMATO: _____

Residente de Pediatría__ Fellow Oncohematología/Trasplantes__ Especialista Infectología__ Especialista Pediatría__ Especialista Trasplantes__ Otro__ ¿Cuál? _____

PRUEBAS DE DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS

1. PPD:

- Fecha de aplicación (dd/mm/aaaa): _____ Hora de aplicación (hh:mm): _____

Fecha de lectura (dd/mm/aaaa): _____ Hora de lectura (hh:mm): _____

Tiempo, en horas, transcurrido entre fecha de aplicación y fecha de lectura: _____

-Sitio de aplicación: _____

-Prueba positiva (Induración mayor o igual a 5mm): 0: No__ 1: Sí__

-Describir hallazgos en fecha de interpretación de PPD: _____

2. TEST DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA EN TUBO (Prueba No. 1):

-Fecha de recolección de muestra (dd/mm/aaaa): _____ Hora de recolección (hh:mm): _____

-Fecha de envío de muestra (dd/mm/aaaa) a laboratorio de UN: _____

-Hora de envío de muestra a laboratorio de UN (hh:mm): _____

-Fecha de procesamiento de muestra (dd/mm/aaaa): _____

-Fecha de reporte de resultado (dd/mm/aaaa): _____

-Resultado: 0:Negativa__ 1:Positiva__ 2:Indeterminado__

3. REALIZACIÓN DE SEGUNDA PRUEBA DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMA EN TUBO:

0:No__ 1.Sí__

-Fecha de recolección de muestra (dd/mm/aaaa): _____ Hora de recolección (hh:mm): _____

-Fecha de envío de muestra (dd/mm/aaaa) a laboratorio de UN: _____
 -Hora de envío de muestra a laboratorio de UN (hh:mm): _____
 -Fecha de procesamiento de muestra (dd/mm/aaaa): _____
 -Fecha de reporte de resultado (dd/mm/aaaa): _____
 -Resultado: 0:Negativa___ 1:Positiva___ 2:Indeterminado___ 3:No realizada

4. DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS:

0: Sin infección probable por Tuberculosis ___ 1: Con infección probable por Tuberculosis___

PPD	QUANTIFERON 1	QUANTIFERON 2	INTERPRETACIÓN
Positiva	Positiva	No realizada	Con infección probable por TB
Positiva	Negativa	No realizada	Sin infección probable por TB
Positiva	Indeterminada	Negativa	Sin infección probable por TB
Negativa	Negativa	No realizada	Sin infección probable por TB
Negativa	Positiva	No realizada	Con infección probable por TB
Negativa	Indeterminada	Negativa	Sin infección probable por TB
Negativa	Indeterminada	Positiva	Con infección probable por TB

TRATAMIENTO DE INFECCIÓN LATENTE (diligenciado sólo por investigador):

Valor AST inicial (UI/ml) (valor de medición más cercana a inicio de tratamiento): _____ Fecha (dd/mm/aaaa): _____

Valor ALT inicial (UI/ml) (valor de medición más cercana a inicio de tratamiento): _____ Fecha (dd/mm/aaaa): _____

Contraindicación para inicio de Isoniazida: No:___ Sí:___ ¿Cuál? _____

¿Se inició Isoniazida? No:___ Sí:___ Fecha de inicio dd/mm/aaaa: _____

¿Se suspendió Isoniazida antes de tiempo? No:___ Sí:___ ¿Por qué?: _____

Seguimiento aminotransferasas:

PRUE	MES 1	MES 2	MES 3	MES 4	MES 5	MES 6
BA	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____	Fecha: _____
ALT	_____	_____	_____	_____	_____	_____
AST	_____	_____	_____	_____	_____	_____

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

- Edad (años cumplidos) _____ (meses cumplidos) _____
- Sexo: 1:Femenino ___ 2:Masculino ___
- Zona geográfica de procedencia: 1:Atlántica ___ 2:Pacifica ___ 3:Amazonía ___ 4:Llanos Orientales ___ 5:Andina ___
- Insular ___ Procedente de otro país ___
- Grupo poblacional: 1: Indígena ___ 2:Afrocolombiano ___ 3:Mestizo ___ 4:Otro ___ ¿Cuál? _____
- Víctima de desplazamiento forzado: 1:Sí ___ 2:No ___
- Estrato socioeconómico: 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ Sin dato ___
- Historia de residencia en hogar de protección infantil: 0:No ___ 1:Sí ___
- Régimen de Seguridad social en salud: 1:Subsidiado ___ 2:Contributivo ___ 3:No afiliado ___
- Número de personas que duermes en la misma habitación de paciente: _____
- Número de personas que habitan la misma vivienda de paciente: _____
- Convivencia de paciente con caso confirmado de infección por VIH : 1:Sí ___ 2: No ___
- Con adulto alcohólico: 1:Sí ___ 2:No ___
- Con fumador: 1:Sí ___ 2:No ___
- Ausencia de acceso a servicio de acueducto en vivienda: 0:No ___ 1:Sí ___
- Exposición crónica de paciente, actual o previa, a humo de tabaco o leña dentro de vivienda: 0:No ___ 1:Sí ___
- Tiempo en días transcurrido desde indicación de Trasplante hasta primera consulta médica de fase pre Trasplante: _____

VARIABLES CLÍNICAS

- Peso (kg) en la fecha de inclusión de paciente al estudio: _____
- Talla (cm) en la fecha de inclusión de paciente al estudio: _____

- 21. Estado nutricional: 1:Normal__ 2:Desnutrición aguda__ 3:Desnutrición crónica__ 4:Desnutrición aguda y crónica__ 5: Sobrepeso__ 6:Obesidad__

22. Morbilidad de indicación de trasplante de células madre hematopoyéticas (especificar):

1: Leucemia Linfoide Aguda__ 2: Leucemia Mieloide Aguda__ 3: Otra neoplasia hematológica__ 4:Aplasia medular__ 5: Inmunodeficiencia hereditaria__ 6: Tumor sólido__ 7: Anemia de Células Falciformes__ 8: Otro__

24. Fecha de Trasplante (dd/mm/aaaa): _____

23. Tipo de Trasplante a realizar: 1: Autólogo__ 2:Alogénico de donante relacionado__ 3:Alogénico de donante no relacionado (cordón umbilical)__

25. Administración de esteroides en los 30 días anteriores a inclusión a estudio: 0:No__ 1:Sí__

26. Clasificación de esteroides recibidos en los 30 días anteriores a inclusión a estudio (nombre):

27. Tiempo expresado en días de administración ininterrumpida de esteroides: _____

28. Antecedente vacunación BCG: 0:No__ 1: Sí__

29. Enfermedad pulmonar crónica: 0:No__ 1: Sí__

30. Diabetes Mellitus: 0:No__ 1:Sí__

31. Enfermedad hepática crónica: 0:No__ 1: Sí__

32. Nefropatía crónica: 0:No__ 1:Sí__

33. Enfermedad crónica de Injerto contra huésped(en pacientes con trasplante previo): 0:No__ 1: Sí__

34. Hipoalbuminemia en los 30 días previos a recolección de muestras para Quantiferon: 0:No__ 1:Sí__ 2:Sin dato

35. Recuento absoluto de leucocitos (células/mm3) en la fecha de recolección de muestras para IGRA, o en la fecha más cercana a fecha de recolección _____ 37. Fecha (dd/mm/aaaa): _____

36. Recuento absoluto de linfocitos (células/mm3) en la fecha de recolección de muestras para IGRA, o en la fecha más cercana a fecha de recolección _____ 38. Fecha (dd/mm/aaaa): _____

VARIABLES ASOCIADAS A ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS

39. Contacto de paciente con caso probable o confirmado de Tuberculosis: 0:No__ 1:Sí__

40. Presencia de signos y/o síntomas de enfermedad por Tuberculosis en los últimos 90 días: 0:No__ 1: Sí__

41. Tos por un tiempo mayor o igual a 14 días, en últimos 90 días 0:No__ 1:Sí__

42. Astenia o adinamia en últimos 90 días 0:No__ 1:Sí__

43. Fiebre de origen desconocido en últimos 90 días 0:No__ 1:Sí__

44. Hiporexia crónica, no selectiva, en últimos 90 días 0:No__ 1:Sí__

45. Pérdida de peso o ausencia de ganancia de peso, no asociada a cambio en hábitos alimentarios 0:No__ 1:Sí__

46. Diaforesis nocturna crónica en últimos 90 días 0:No__ 1:Sí__

47. Signos o síntomas de neuroinfección potencialmente atribuibles a Tuberculosis en últimos 30 días 0:No__ 1:Sí__

48. Adenopatías patológicas⁵ 0:No__ 1:Sí__

49. Auscultación pulmonar anormal 0:No__ 1:Sí__ Si anormal, describir hallazgos:

50. Tomografía de tórax⁶: 0: sin hallazgos anormales__ 1: Consolidación__ 2:Adenopatías hiliares/mediastinales__ 3:Cavitación__ 4:Patrón miliar__ 5:Derrame pleural__ 6:Árbol en gemación__ 7:Nódulo pulmonar__ 8:Otros hallazgos pulmonares anormales__

51. Fecha de Tomografía de tórax a la que corresponden hallazgos descritos en punto anterior (dd/mm/aaaa):

DATOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS INICIALES PARA ENFERMEDAD (diligenciados sólo por investigador)

PRUEBA	FECHA dd/mm/aaaa	MUESTRA *	HALLAZGO	NO SE REALIZÓ
--------	------------------	-----------	----------	---------------

52. Baciloscopia No.

1

52. Baciloscopia No.

2

52. Baciloscopia No.

3

53. Cultivo

54. PCR

* 55. Escribir si corresponde a: esputo, jugo gástrico, lavado broncoalveolar, LCR.

56. DIAGNÓSTICO :

Con enfermedad por Tuberculosis__ Sin enfermedad por Tuberculosis__

⁵ Adenopatía patológica: cualquiera de las siguientes: axilar, mediastinal, cervical de más de 1cm de diámetro, inguinal de más de 2.5cm de diámetro, o adenopatía de cualquier otra localización sin causa clara.

⁶ Describir hallazgos reportados por especialista de Radiología

TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS (diligenciados sólo por investigador):

-¿Se inició esquema anti TB? No:___ Sí:___ Fecha de inicio dd/mm/aaaa: _____

-Reporte de resistencia antibiótica: Sensible___ MDR-TB___ XDR-TB___

DESENLACES DE MORBIMORTALIDAD

(evaluación al alta hospitalaria, al día 30, día 60, día 90 y día 180 posterior a tamización de infección latente):

DESENLACE	DÍA 30	DÍA 60	DÍA 90	DÍA 180
57. Requerimiento de ingreso de paciente a Unidad de Cuidado Intermedio o Intensivo, en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta fin de seguimiento	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
58. Requerimiento de soporte ventilatorio invasivo, en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta fin de seguimiento	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
59. Diagnóstico de choque en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta fin de seguimiento	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
60. Diagnóstico de sepsis en algún momento desde inclusión de paciente al estudio hasta fin de seguimiento	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
61. Diagnóstico de disfunción orgánica múltiple, hasta fin de seguimiento	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
62. Requerimiento de disminución de intensidad de quimioterapia en razón a estado crítico de presunto origen infeccioso	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
63. Muerte al alta hospitalaria o hasta fin de seguimiento	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___	0: No___ 1: Sí___
64. Muerte dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico de infección por Tuberculosis	0: No___ 1: Sí___ 2: No aplica (paciente sin infección por Tuberculosis)	0: No___ 1: Sí___ 2: No aplica (paciente sin infección por Tuberculosis)	0: No___ 1: Sí___ 2: No aplica (paciente sin infección por Tuberculosis)	0: No___ 1: Sí___ 2: No aplica (paciente sin infección por Tuberculosis)
65. Elevación de aminotransferasas, tres veces por encima del límite superior normal para la edad del paciente	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___
66. Presencia de criterios paraclínicos de insuficiencia hepática, dentro de los seis meses siguientes a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___
67. Presencia de signos, síntomas y estudio de neuroconducciones compatibles con neuropatía periférica, dentro de los seis meses siguientes a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___	0: No___ 1: Sí___ 2: Sin dato___

68. Presencia de criterios clínicos y paraclínicos de Nefritis Intersticial, dentro de los seis meses siguientes a la aplicación de pruebas diagnósticas de infección por Tuberculosis 0: No__ 1: Sí __ 2: Sin dato__ 0: No__ 1: Sí __ 2: Sin dato__ 0: No__ 1: Sí __ 2: Sin dato__ 0: No__ 1: Sí __ 2: Sin dato__
69. Necesidad de diferir Trasplante de Células madre hematopoyéticas, en razón a la presencia de enfermedad por Tuberculosis 0: No__ 1: Sí __ 0: No__ 1: Sí __ 0: No__ 1: Sí __ 0: No__ 1: Sí __
70. Administración de anticuerpos monoclonares dentro de los 3 meses anteriores al trasplante, o con posterioridad a trasplante: No__ Sí __
71. Administración de radioterapia dentro de los 3 meses anteriores al trasplante, o con posterioridad a trasplante: No__ Sí __
72. Administración de Busulfan en terapia de acondicionamiento pre trasplante: No__ Sí __

C. Anexo 3. Lista de Chequeo para verificación de elegibilidad de pacientes

LISTA DE CHEQUEO PARA SELECCIÓN DE PACIENTES E INICIO DE FASE DE EJECUCIÓN DE ESTUDIO



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
 FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
 FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA
 BOGOTÁ, COLOMBIA

“INFECCIÓN POR TUBERCULOSIS EN NIÑOS, NIÑAS Y ADOLESCENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS: PREVALENCIA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA, 2015-2016. »

La siguiente lista de chequeo⁷ tiene por objeto verificar el cumplimiento de los criterios de selección de pacientes, antes de su inclusión al estudio, y la disponibilidad de recursos científicos y técnicos para efectuar las pruebas diagnósticas en búsqueda de Infección por Tuberculosis, dentro de las primeras 48 horas posteriores a la inclusión de cada paciente en la investigación. De esta manera, se pretende contribuir a garantizar el cumplimiento de las consideraciones éticas establecidas en esta investigación, la calidad del proceso de selección de pacientes y la realización de las pruebas diagnósticas definidas, en los términos de tiempo establecidos.

Por favor diligencie *totalmente* este formulario. Marque con una X según corresponda. En caso de desconocer un dato, marcar con una X la opción “Sin dato”. Evite la introducción de respuestas contradictorias o no comprensibles.

Para que el paciente sea seleccionado para participar en esta investigación, debe cumplirse que:
 -Todos los criterios de inclusión están marcados en la casilla “SÍ”
 -Todos los criterios de exclusión están marcados en la casilla “NO”
 -Todos los criterios de “Disponibilidad de recursos científicos y técnicos” están marcados en la casilla “SÍ”
 -Firma de consentimiento informado por representante legal

Se considerará que estudio de cada paciente es completo si se diligencia totalmente esta lista de chequeo.

NÚMERO DE CONSECUTIVO: _____
 NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS DE PACIENTE: _____
 TIPO DE IDENTIFICACIÓN: Registro civil ___ Tarjeta de identidad ___ Otro ___ ¿Cuál? _____
 NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN: _____
 NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS DE REPRESENTANTE LEGAL: _____
 RELACIÓN DE PACIENTE CON REPRESENTANTE LEGAL: Padre ___ Madre ___ Otro ___ ¿Cuál? _____
 FECHA DE DILIGENCIAMIENTO (dd/mm/aaaa): _____
 HORA DE DILIGENCIAMIENTO: _____
 EMAIL DE CONTACTO: _____
 TELÉFONOS DE CONTACTO (2 NÚMEROS): _____
 CIUDAD DE RESIDENCIA DE PACIENTE: _____
 NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS DE PERSONA QUE DILIGENCIA FORMATO: _____
 CARGO DE PERSONA QUE DILIGENCIA FORMATO: _____

1. VERIFICACIÓN CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	SÍ	NO	SIN DATO
Edad entre 2 meses y 17 años, 11 meses			
Plan de Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas.			
Disponibilidad de Representante Legal, o madre o padre del paciente, que autorice consentimiento informado para realización de pruebas diagnósticas, en el momento de diligenciar este formulario.			
Garantía de seguimiento, en un ámbito intra o extrahospitalario, dentro de las 48 horas siguientes a administración de prueba de tuberculina (Familiar o representante legal del paciente deben comprometerse a regresar al Hospital a las 48 horas de administración de la PPD).			

- La información en relación a los siguientes criterios debe obtenerse mediante combinación de la información reportada por familiar acompañante y de una revisión de la Historia Clínica registrada disponible.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	SÍ	NO	SIN DATO
Enfermedad autoinmune			
Sx. Hiperinflamatorios			
Infección por VIH			
Infección previa por especies de Mycobacterium distintas a M. tuberculosis			
Tratamiento con medicamento antituberculoso dentro de las últimas 8 semanas			

Exposición a caso probable o confirmado de TB hace más de 12 semanas			
--	--	--	--

2. DISPONIBILIDAD DE RECURSOS CIENTÍFICOS Y TÉCNICOS

ITEM	SI	NO	TO
¿ los insumos para realización de PPD disponibles?			
¿ Enfermería que administrará Tuberculina disponible?			
¿ Registró en Historia Clínica fecha y hora de aplicación de Prueba de Tuberculina?			
¿ Administró Tuberculina adecuadamente? +			
¿ los insumos para realización de prueba de Quantiferon disponibles?			
¿ Se envió y procesamiento de muestra para Quantiferon al Laboratorio de Inmunología de UN?			

+ En región anterior de antebrazo derecho, de aplicación intradérmica.

3. FIRMA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR REPRESENTANTE LEGAL DE PACIENTE Sí __ No __

4. FIRMA DE ASENTIMIENTO INFORMADO EN PACIENTE DE EDAD MAYOR A 7 AÑOS Sí __ No __

5. ¿PACIENTE ELEGIBLE? Sí __ No __

6. DILIGENCIAMIENTO DE FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS Sí __ No __

7. DILIGENCIAMIENTO DE FORMATO DE CUSTODIA Y RECOLECCIÓN DE MUESTRAS Sí __ No __

8. ENTREGA EN LABORATORIO DE INMUNOLOGÍA DE: 3 TUBOS, FORMATO DE CUSTODIA Y CALIDAD DE PROCESAMIENTO DE MUESTRAS Sí __ No __

D. Anexo 4. Consentimiento informado



**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN
“INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CANDIDATOS A
TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYÉTICOS : PREVALENCIA EN UN HOSPITAL
PEDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA. 2015-2016”.**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA
FACULTAD DE MEDICINA. DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA
FUNDACIÓN HOSPITAL DE LA MISERICORDIA

NOMBRE DE PACIENTE (nombres/apellidos): _____

TIPO Y NÚMERO DE IDENTIFICACIÓN DE PACIENTE: _____

FECHA DE DILIGENCIAMIENTO DE FORMATO (dd/mm/aaaa): _____

Este formulario de consentimiento informado se dirige a niños y niñas que han sido admitidos a la Fundación Hospital de la Misericordia, y a sus representantes legales, a quienes se les invita a participar en la investigación: "INFECCIÓN Y ENFERMEDAD POR TUBERCULOSIS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS Y EN POTENCIALES RECEPTORES DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS: UNA APROXIMACIÓN A SU PREVALENCIA EN UN HOSPITAL EDIÁTRICO DE REFERENCIA NACIONAL EN COLOMBIA".

NOMBRE DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Johanna Carolina Torres Páez. Residente Especialidad Pediatría. Universidad Nacional de Colombia

NOMBRE DE LA ORGANIZACIÓN:

Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría
Fundación Hospital de la Misericordia

Este documento tiene dos partes:

-Información (proporciona información sobre el estudio)

-Formulario de consentimiento (para firmar si está de acuerdo en participar)

PARTE I. INFORMACIÓN

INTRODUCCIÓN

El Departamento de Pediatría de la Universidad Nacional de Colombia y la Fundación Hospital de la Misericordia estamos haciendo una investigación sobre la presencia de Tuberculosis en niños y adolescentes que recibirán Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas o trasplante de médula ósea. A continuación damos información sobre el propósito y la metodología de la investigación.

PROPÓSITO

La Tuberculosis es una enfermedad infecciosa altamente frecuente en algunas regiones de Colombia. Es producida por una bacteria, denominada Mycobacterium tuberculosis, que usualmente compromete los pulmones pero puede afectar otros órganos. Esta bacteria vive "silente", sin producir lesión, en las personas cuyo Sistema Inmune es competente, pero se activa en las personas en que el Sistema Inmune se debilita, como aquellos que van a iniciar quimioterapia o van a ser sometidos a un Trasplante. Se sabe que la probabilidad de "activación" de Tuberculosis en pacientes bajo terapia inmunosupresora es mucho más alta que en la población general. Sin embargo, no sabemos qué tan frecuente es esta infección en niños colombianos candidatos a Trasplante. Esto es necesario saberlo para definir si resulta o no conveniente iniciar programas que busquen de rutina la Tuberculosis silente en estos niños, ANTES de iniciar terapias que debilitan su Sistema Inmune. Y que por tanto, aumentan el riesgo de pasar de una infección silenciosa a activa.

Este estudio busca descubrir qué tan frecuente es la presencia de esta bacteria en niños que van a iniciar terapias inmunosupresoras. Este análisis contribuirá a establecer si deberíamos o no buscar de manera sistemática Tuberculosis en todo niño con cáncer o receptor de Trasplante de Médula ósea, con el fin de tratar la infección cuando es silente y prevenir que evolucione a una enfermedad activa grave.

TIPO DE INTERVENCIÓN

Esta investigación incluye:

- La realización de un interrogatorio y de un examen físico dirigidos a detectar signos o síntomas que puedan relacionarse con Tuberculosis.
- La realización de un interrogatorio dirigido a buscar posibles nexos previos del paciente con otros individuos sospechosos de tener Tuberculosis.
- La práctica de exámenes de Laboratorio para definir si el paciente tiene o no una Infección por Tuberculosis, y en caso de que la tenga, si es activa o silente. Ninguno de estos exámenes es experimental.

SELECCIÓN DE PACIENTES

Se incluirán en este estudio:

Pacientes mayores de 2 meses de edad y menores de 18 años , con plan definitivo de Trasplante de Médula ósea, en quienes sea altamente factible un seguimiento dentro de las 72 horas siguientes a inclusión al estudio.

Se excluirán de este estudio:

-Niños con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana.

-Niños con tratamiento con uno de estos medicamentos, en los últimos 2 meses: isoniazida, rifampicina, Etambutol, Pirazinamida.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación es voluntaria. Usted puede elegir autorizar o no la participación del paciente en esta investigación.

PROTOCOLO

Se buscarán los pacientes admitidos al hospital que cumplen los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados en este formato. Luego, se procederá a aplicar pruebas diagnósticas con las que se busca detectar si la bacteria Mycobacterium tuberculosis está presente en el paciente de forma silente. Las pruebas que detectan esto se llaman: PPD y Quantiferon. La primera consiste en administrar de forma intracutánea en un antebrazo, una pequeña dosis de una sustancia que detecta la infección. Se deben esperar 3 días para saber el resultado. Si hay un nódulo de más de 5mm en el sitio en que se aplicó la sustancia al día 3, se dice que la prueba es positiva. La prueba de Quantiferon consiste en tomar una pequeña muestra de sangre y enviarla al Laboratorio.

De acuerdo al resultado de estas dos pruebas, se sabrá si el paciente tiene o no una Infección por Tuberculosis. Algunas veces la prueba de Quantiferon se reporta en un rango en que no es positiva ni negativa. En tal caso esta prueba se repetirá, en una segunda muestra de sangre.

Si se detecta que el paciente tiene la infección, debemos saber si ésta es silente o activa, porque el manejo varía para una u otra. Para hacer esa diferenciación, haremos un examen físico y una tomografía de tórax. En caso de que el examen o la imagen sean anormales, tendremos que hacer otros estudios para descartar que la infección esté activa. Estos estudios se harán en jugo gástrico, esputo o por una broncoscopia, dependiendo el caso. En caso de que ambos sean normales, el paciente tiene Tuberculosis, pero en forma silente, no activa. En tal caso, se analizará el balance riesgo – beneficio que existirá de dar un medicamento para prevenir la activación de esa infección, versus vigilar clínicamente su activación .

La decisión sobre la necesidad de dar medicamentos, y sobre cuáles, o sobre el requerimiento de aplicar más pruebas diagnósticas, se hará basados en las pruebas de PPD y Quantiferon. Según sus resultados de estos tests, le diremos cual, entre todas las opciones mencionadas antes, es el siguiente paso a dar.

EFFECTOS SECUNDARIOS

- Dolor, enrojecimiento en el sitio de aplicación de la PPD
 - Dolor , equimosis, en sitio de punción para muestra de sangre
 - En caso de que se detecte infección silente o activa por Tuberculosis, requerirá medicamentos, que pueden producir: lesión hepática, náuseas, vómito, diarrea, debilidad en manos o pies, anemia descenso de plaquetas, dolor articular, brotes en la piel, fiebre, dolor de cabeza, temblor, insomnio, ansiedad, entre otros síntomas. En caso de detectar una reacción severa, los medicamentos serán suspendidos.
- En caso de daños causados por la investigación, la Fundación Hospital de la Misericordia garantizará tratamiento oportuno y adecuado en respuesta a tales daños.

BENEFICIOS

El beneficio trascendental para el paciente es que, podremos saber si tiene o no Tuberculosis ANTES de deprimir su Sistema Inmune. Además, su participación nos ayudará a encontrar respuesta a las preguntas de la investigación y a generaciones futuras.

CONFIDENCIALIDAD

La información que se obtenga del paciente durante la investigación será puesta fuera de alcance y solo el investigador tendrán acceso a ella. El conocimiento científico que resulte de esta investigación se compartirá con usted.

A QUIÉN CONTACTAR

Si desea hacer preguntas, incluso después de iniciado el estudio, puede contactar a:

JOHANNA CAROLINA TORRES PÁEZ. Cel.: 316 309 81 97. E mail: jctorrespa@unal.edu.co

En caso de que existan gastos adicionales, éstos serán cubiertos por el presupuesto de la investigación o por el Hospital. Esta propuesta ha sido revisada y aprobada por el Comité de Ética de la Fundación Hospital de la Misericordia, encargado de proteger de daños a quienes participan en el estudio.

PARTE II. FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO

Yo _____ identificado con CC No. _____ de _____, representante legal del niño(a) _____, con número de identificación _____, he sido invitado a participar en una investigación sobre Tuberculosis en niños con cáncer o en receptores de Trasplante. Entiendo los propósitos del estudio, y el procedimiento a seguir. He sido informado de la finalidad de mi participación, de los riesgos y beneficios. Sé que puede que no haya beneficios para mí o para el paciente, y que no recibiré compensación económica. Sé que en cualquier momento puedo retirar mi consentimiento y dejar de participar en el estudio. He sido informado del nombre del investigador que puede ser contactado ante cualquier duda relacionada con el estudio. He leído la información dada. He tenido la oportunidad de indagar sobre ella y he recibido respuestas satisfactorias. Consiento voluntariamente para dar información sobre datos de la historia clínica del paciente.

NOMBRE DE REPRESENTANTE LEGAL _____
FIRMA Y NOMBRE DE REPRESENTANTE LEGAL _____
TIPO Y NÚMERO DE DOCUMENTO DE IDENTIFICACIÓN REPRESENTANTE LEGAL _____

NOMBRE DE QUIEN SOLICITA CONSENTIMIENTO INFORMADO _____
FIRMA DE QUIEN SOLICITA CONSENTIMIENTO INFORMADO _____

E. Anexo 5. Estandarización de Prueba de Tuberculina y Test de Liberación de Interferón Gamma en tubo

PRUEBA CUTÁNEA DE TUBERCULINA

Se indicará la realización de una prueba cutánea de Tuberculina a todos los pacientes que ingresen al Servicio de Trasplante de Médula ósea y células madre hematopoyéticas, de la Fundación Hospital de la Misericordia, en Fase Pre-Trasplante, que cumplan criterios de selección.

Esta prueba será realizada en el servicio de Consulta Externa o de Hospitalización.

- REQUISITOS PARA SU APLICACIÓN
 - Será aplicada antes de recibir terapia inmunosupresora para preparación para Trasplante.
 - Será aplicada exclusivamente por investigadora principal del estudio.
 - Debe garantizarse el seguimiento hospitalario del paciente que recibe la prueba, al cumplirse 72 horas de su administración. Si el paciente no puede acudir en ese tiempo para la lectura de la prueba, ésta no será administrada.
- TÉCNICA DE APLICACIÓN E INTERPRETACIÓN
 - Se aplicará 0.1ml de , vía intradérmica, en la región anterior del tercio proximal del antebrazo derecho.
 - Se marcará el sitio de administración de la prueba, con fecha (en formato dd/mm/aaaa) y hora (hh:mm) de

aplicación, con marcador de tinta no borrable, de manera legible.

- Se leerá el resultado 72 horas después de su aplicación. La lectura debe ser realizada por la misma persona que administró la prueba.
- Se considerará positiva si se detecta induración en un diámetro mayor o igual a 5mm, alrededor del sitio de administración de la prueba.
- La presencia de eritema, edema u otros signos inflamatorios locales no denotan positividad.
- El resultado de la PPD debe ser registrado en el formato de recolección de datos establecido para la investigación, con fecha y hora de administración, y fecha y hora de interpretación.

TEST DE LIBERACIÓN DE INTERFERÓN GAMMA EN TUBO

INDICACIONES DE REALIZACIÓN Se efectuará al 100% de los pacientes de la cohorte de candidatos a trasplante de células madre hematopoyéticas, que participarán en esta investigación. No se realizará en pacientes que ya hayan iniciado terapia inmunosupresora en preparación para el trasplante. Debe garantizarse que su realización no es antecedida por una prueba cutánea de Tuberculina, ya que ésta última puede desencadenar un efecto Booster en IGRA y un falso positivo en el resultado de IGRA.

REQUISITOS PARA RECOLECCIÓN DE MUESTRA

- Preparación de insumos: guantes de látex, jeringa desechable de 5mm, un tubo de tapa roja, un tubo de tapa gris, un tubo de tapa violeta.
- Disponibilidad en Laboratorio de Inmunología de la Universidad Nacional, del personal para el procesamiento inicial de IGRA.
- Disponibilidad de Jefe de Enfermería para recolección de muestras.
- Firma de consentimiento informado para participar en la investigación.

3. TÉCNICA DE RECOLECCIÓN Y PRESERVACIÓN

- Realizar punción venosa y recolectar 3 ml de sangre.
- Recolectar 1ml de sangre en tubo de tapa gris (control de blanco), 1ml en tubo de tapa roja (antígenos de Mycobacterium tuberculosis), y 1 ml en tubo de tapa violeta (control de mitógeno). Volumen total: 3 ml.
- Luego de recolección de sangre, mezclar 10 veces para solubilizar los antígenos en el volumen recolectado.
- Sellar tubos y marcar con Nombres y apellidos completos del paciente, y con número completo de historia clínica.
- Disponer tubos en forma vertical en gradilla.
- Enviar a Laboratorio de Inmunología de la Universidad Nacional, dentro de las 4 horas siguientes a recolección.
- Invertir diez veces los tubos inmediatamente antes de incubación. Incubar los tres tubos en posición vertical a 37 +- 1°C durante 18-24 horas. Iniciar incubación dentro de las 6 horas siguientes a recolección.
- Tras incubación, centrifugar los tres tubos durante 15 minutos a 2000-3000 rpm.
- Congelar tubos a temperatura inferior a -20°C.
- Tan pronto como sea posible, procesar las muestras mediante técnica ELISA en Laboratorio de Micobacterias.
- El Laboratorio de Micobacterias definirá las técnicas y criterios de procesamiento final, e informe de resultados.

F.Anexo 6. Presupuesto

PARTIDA PRESUPUESTARIA	PRESUPUESTO ESTIMADO (\$)
1. Asesoría metodológica	1.000.000
2. Publicaciones	2.000.000
3. Suministros para recolección y transporte de muestras	
Jeringas desechables	20.000
Nevera de transporte	80.000
Termómetro portátil	50.000
4. Contratación de servicio para transporte de muestras de Fundación Hospital de la Misericordia a Universidad Nacional	600.000
5. Recolección y procesamiento de 40 muestras para Test de Liberación de Interferon gamma en tubo (costo de recolección y procesamiento de una prueba: \$125.000)	5.000.000
6. Costo de pruebas de Quantiferon resultado indeterminado (estimación: 10 pruebas con resultados indeterminados)	1.250.000

7. Viales de insumo para Prueba de Tuberculina (se estima obtención de 10 pruebas de tuberculina a partir de un vial. Costo de un vial: \$180.000)	720.000
8. Fotocopiado de formatos (lista de chequeo, consentimiento informado, formato de recolección de datos, formatos de custodia)	60.000
9. Impresión de formatos	300.000
TOTAL	11.080.000

Bibliografía

- 1 World Health Organization. *Global Tuberculosis Report 2015*. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 2 World Health Organization. *Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection*. Geneva: World Health Organization; 2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK293818/>
- 3 Grupo Enfermedades Trnsmisibles. Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. *Informe evento Tubrculosis*. 2014. 1-27.
- 4 Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. Tuberculosis: epidemiology and control. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2014;6(1):e2014070.
- 5 World Health Organization. Introducing the End TB Strategy; 2015. http://www.who.int/tb/End_TB-brochure (acceso en Octubre 30 2015).
- 6 Seddon JA, Shingadia D. Epidemiology and disease burden of tuberculosis in children: a global perspective. *Infection and Drug Resistance*. 2014;18(7):153-65.
- 7 Dodd PJ, Gardiner E, Coghlan R, Seddon JA. Burden of childhood tuberculosis in 22 high-burden countries: a mathematical modelling study. *The Lancet. Global Health*. 2014;2(8):e453-9.
- 8 Kamboj M, Sepkowitz KA. The risk of tuberculosis in patients with cancer. *Clinical Infectious Diseases* 2006;42(11):1592-5.
- 9 Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Alsaleh K. Infections Caused by Mycobacterium tuberculosis in Recipients of Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Frontiers in Oncology* 2014;4:231. Doi: 10.3389/fonc.2014.00231.
- 10 Ramos JF, Batista MV, Costa SF. Tuberculosis in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2013;5(1):e2013061.
- 11 Tavil B, Gulhan B, Ozcelik U, Cetin M, Tezcan I, Tuncer M, Uckan D. Tuberculin skin test positivity in pediatric allogeneic BMT recipients and donors in Turkey. *Pediatric Transplantation* 2007;11(4):414-8.

- 12 El-Sharif A, Afifi S, El-Dahshan R, Rafeh N, Eissa S. Characterization of *Mycobacterium tuberculosis* isolated from cancer patients with suspected tuberculosis infection in Egypt: identification, prevalence, risk factors and resistance pattern. *Clinical Microbiology and Infection* 2012;18(11):E438-45.
- 13 Machado CM, Martins TC, Colturato I, Leite MS, Simione AJ, Souza M, et al. Epidemiology of neglected tropical diseases in transplant recipients. Review of the literature and experience of a Brazilian HSCT center. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 2009;51(6):309-24.
- 14 Akan H, Arslan O, Akan OA. Tuberculosis in stem cell transplant recipients. *The Journal of Hospital Infection* 2006;62(4):421-6.
- 15 Stefan DC, Kruis AL, Schaaf HS, Wessels G. Tuberculosis in Oncology patients. *Annals of Tropical Paediatrics* 2008;28(2):111-6.
- 16 Anibarro L, Pena A. Tuberculosis in patients with Haematological Malignancies. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases* 2014;6(1):e2014026.
17. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, et al. Management of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *The European Respiratory Journal* 2015; ERJ-01245-2015.
- 18 Arena N, García A, Coronado S, Beltrán C, Acosta S, Gómez J, Quintero L. Prevalence of childhood tuberculosis in Armenia, Colombia. *Revista de Salud Pública*. 2010;12(6):1000-1009.
- 19 Zelner JL, Murray MB, Becerra MC, Galea J, Lecca L, Calderón R, et al. Age-specific risk factors of tuberculosis infection from household and community exposures and opportunities for interventions in a high burden setting. *American Journal of Epidemiology* 2014;180(8):853-61.
- 20 Jubulis J, Kinikar A, Ithape M, Khandave M, Dixit S, Hotalkar S, et al. Modifiable risk factors associated with tuberculosis disease in children in Pune, India. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2014;18(2):198-204.
- 21 Sumpter C, Chandramohan D. Systematic review and meta-analysis of the association between indoor air pollution and tuberculosis. *Tropical Medicine & International Health* 2013;18(1):101-8.
- 22 Patra J, Bhatia M, Suraweera W, Morris SK, Patra C, Gupta PC, et al. Exposure to second-hand smoke and the risk of tuberculosis in children and adults: a systematic review and meta-analysis of 18 observational studies. *PloS Medicine* 2015;12(6):e1001835.
- 23 Al-Anazi KA, Al-Jasser AM, Evans DAP. Infections caused by *Mycobacterium tuberculosis* in patients with hematological disorders and in recipients of hematopoietic

stem cell transplantation: a twelve year retrospective study. *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials* 2007 6(16).

24 Starke JR, et al. Interferon gamma release assays for diagnosis of tuberculosis infection and disease in children. *Pediatrics* 2014;134(6):e1763-73.

25 Salgame P, Geadas C, Collins L, Jones-López E, Ellner JJ. Latent tuberculosis infection—Revisiting and revising concepts. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)* 2015;95(4):373-84.

26 Centers for Disease Control and Prevention. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States, 2010. *MMWR* 2010;59(5):1-13.

27 Lyu J, Lee SG, Hwang S, Lee SO, Cho OH, Chae EJ, et al. Chest computed tomography is more likely to show latent tuberculosis foci than simple chest radiography in liver transplant candidates. *Liver Transplantation* 2011;17(8):963-8.

28 Lew WJ, Jung YJ, Song JW, Jang YM, Kin HJ, Oh YM, et al. Combined use of QunatiFEROn-TB Glod assay and chest computed tomography in a tuberculosis outbreak. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2009;13(5):633-9.

29 Sollai S, Galli L, de Martino M, Chiappini E. Systematic review and meta-analysis on the utility of Interferon-gamma release assays for the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection in children: a 2013 update. *BMC Infectious Diseases* 2014;14 Suppl 1:S6.

30 World Health Organization. Treatment of Tuberculosis guidelines. World Health Organization; 2010. Disponible en:
<http://www.who.int/tb/publications/2010/9789241547833/en/>

31 Organización Mundial de la Salud. Definiciones y marco de trabajo para la notificación de tuberculosis – revisión 2013. Organización Mundial de la Salud; 2013. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/111016/1/9789243505343_spa.pdf