

Búsqueda activa de pacientes inmigrantes con inmunosupresión iatrogénica en un hospital de tercer nivel. Valoración del cribado de patología importada y estado de vacunación

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Autor: Andrea Catalán Redón

Tutor: Magdalena García Rodríguez

Curso académico: 2022 - 2023

Título: Búsqueda activa de pacientes inmigrantes con inmunosupresión iatrogénica en un hospital de tercer nivel. Valoración del cribado de patología importada y estado de vacunación.

Autor: Andrea Catalán Redón

Tutor: Dra. Magdalena García Rodríguez

Resumen:

Introducción: Como consecuencia de los movimientos poblacionales a nivel mundial, que contribuyen al fenómeno de globalización, se ha producido en los últimos años, un incremento de la patología importada en nuestro medio que, junto con el aumento de pacientes con inmunosupresión iatrogénica, supone un potencial riesgo de reactivación de determinadas patologías infecciosas latentes que obligan a la revisión de los protocolos establecidos.

Objetivos y métodos: el objetivo fue valorar la tasa de cribado de patología importada, así como la actualización del calendario vacunal en pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica procedentes de áreas tropicales y subtropicales. Se llevó a cabo un estudio observacional retrospectivo en un hospital de tercer nivel, en el periodo de tiempo comprendido entre enero y julio de 2023.

Resultados: se analizaron un total de 178 pacientes, 109 (61,2%) eran mujeres con una media de edad de 51 años (DS 38 - 64). La principal indicación de tratamiento inmunosupresor fue la patología autoinmune (68,5%) y los fármacos más utilizados los inhibidores del factor de necrosis tumoral (22,8%). Como otros factores de inmunosupresión detectados, 61 (34,3%) pacientes recibían elevadas dosis de corticosteroides y 25 (14%) presentaban diabetes mellitus. Tan solo se había realizado el cribado de patología importada en 66 (37,1%) pacientes y en 90 (50,6%) se había optimizado el calendario vacunal. En cambio, la solicitud de IGRA y serología de VHB fue más elevada (80% y 96% respectivamente). Debido al cribado se detectaron tres casos de enfermedad de Chagas y dos de *Strongyloides stercoralis*, que fueron adecuadamente tratados, y no se describió ningún caso de reactivación.

Conclusiones: el estudio revela la baja tasa de cribado de patología importada con capacidad de reactivación y de actualización del calendario vacunal en pacientes inmigrantes con inmunosupresión iatrogénica con el riesgo que esto supone.

Palabras claves: cribado, patología importada, inmunosupresión iatrogénica, vacunación

Title: Active Search for Immigrant Patients with Iatrogenic Immunosuppression in a Tertiary-level Hospital. Evaluation of Imported Pathology Screening and Vaccination Status.

Abstract:

Introduction: As a consequence of global population movements contributing to the phenomenon of globalization, there has been an increase in imported pathology in our setting in recent years. This, along with the rising number of patients with iatrogenic immunosuppression, poses a potential risk of reactivation of certain latent infectious pathologies, requiring a review of established protocols.

Objectives and Methods: The objective was to assess the screening rate for imported pathology, as well as the update of the vaccination schedule in patients subjected to iatrogenic immunosuppression from tropical and subtropical areas. A retrospective observational study was conducted at a tertiary hospital during the period between January and July 2023.

Results: A total of 178 patients were analyzed, of which 109 (61.2%) were females with a mean age of 51 years (SD 38 - 64). The primary indication for immunosuppressive treatment was autoimmune pathology (68.5%), and the most commonly used drugs were tumor necrosis factor inhibitors (22.8%). As other immunosuppressive factors, 61 (34.3%) patients received high doses of corticosteroids, and 25 (14%) had diabetes mellitus. Screening for imported pathology was only conducted in 66 (37.1%) patients, and 90 (50.6%) had their vaccination schedule optimized. Conversely, the request for interferon-gamma release assay (IGRA) and hepatitis B serology was higher (80% and 96% respectively). Due to the screening, three cases of Chagas disease and two cases of *Strongyloides stercoralis* infection were detected, appropriately treated, and no reactivation cases were described.

Conclusions: The study reveals the low rate of screening for imported pathology with reactivation potential, as well as the update of the vaccination schedule in immigrant patients with iatrogenic immunosuppression and the associated risks.

Keywords: screening, imported pathology, iatrogenic immunosuppression, vaccination

ÍNDICE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCCIÓN..... | 5 |
| HIPÓTESIS DE TRABAJO..... | 7 |
| OBJETIVOS..... | 7 |
| ESTADO DE LA CUESTIÓN | 8 |
| MATERIAL Y MÉTODOS | 12 |
| DISEÑO | 12 |
| SUJETOS..... | 12 |
| VARIABLES | 13 |
| RECOGIDA DE VARIABLES | 14 |
| ANÁLISIS DE DATOS..... | 14 |
| DIFICULTADES Y LIMITACIONES | 14 |
| CONSIDERACIONES ÉTICAS | 14 |
| APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS | 15 |
| FINANCIACIÓN Y PRESUPUESTO | 15 |
| PLAN DE TRABAJO | 15 |
| RESULTADOS..... | 16 |
| DISCUSIÓN | 22 |
| CONCLUSIONES..... | 24 |
| BIBLIOGRAFÍA..... | 25 |

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la globalización ha traído consigo el desplazamiento de grandes grupos poblacionales fundamentalmente desde países de baja renta a destinos como nuestro medio. En este sentido, los diagnósticos de patologías importadas, en muchas ocasiones infecciosas y tropicales, han sufrido un aumento en nuestras consultas diarias. La importancia del conocimiento de estas enfermedades y, por tanto, la posibilidad de un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz adquiere una vital importancia sobretodo en aquellos pacientes que presentan riesgo de reactivación de las mismas, ya que conlleva una importante morbimortalidad, especialmente en los que son sometidos a terapias inmunosupresoras, que al igual que los fenómenos migratorios se encuentran en crecimiento continuo.

Hoy en día, el empleo de tratamiento inmunosupresor está en auge debido a las múltiples indicaciones que este presenta: evitar el rechazo de órganos trasplantados, su uso en el tratamiento de neoplasias hematológicas o de órgano sólido o en el tratamiento de enfermedades inmunomediadas (autoinmunes y auto inflamatorias). Actualmente, se aboga por la administración de fármacos biológicos, en detrimento de otros inmunosupresores como los corticoides, ya que ejercen una función específica a nivel del sistema inmune y han demostrado ser eficaces paliando tanto los síntomas como modificando la historia de la enfermedad. Por lo tanto, en este escenario, es importante conocer los principales efectos adversos de estos fármacos, entre los cuales se encuentran el aumento de infecciones, algunas con elevada morbimortalidad, así como la potencial reactivación de enfermedades infecciosas latentes, que en la población inmigrante debe incluir la patología importada, la cual es poco conocida aún en nuestro medio por los facultativos de las diferentes especialidades médicas, responsables de la prescripción de estos fármacos inmunosupresores.

Por último, es importante revisar el calendario vacunal, idealmente de forma previa al estado de inmunosupresión, ya que su actualización permite evitar enfermedades graves en pacientes que presentan una alteración del sistema inmune. Además, en el paciente inmigrante es importante tener en cuenta la posibilidad de que los calendarios de vacunación, tanto en edad pediátrica como adulta, sean incompletos por diferentes factores, como la ausencia de calendarios oficiales de vacunación o la variabilidad de

estos entre países, difícil acceso al sistema sanitario, problemas de distribución de vacunas o déficit de estas, e incluso el rechazo por el estigma social o creencias de la población hacia la vacunación.

Por todo lo descrito previamente, en 2018 se puso en marcha un protocolo de actuación en pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, realizado de manera conjunta entre el servicio de Enfermedades Infecciosas y Medicina Preventiva. En este protocolo, y contando este centro hospitalario con una unidad de referencia en materia de salud internacional, se incluyó un apartado específico destinado a población inmigrante o viajeros de larga estancia, para la realización del cribado de patología importada infecciosa tropical con capacidad de reactivación en situaciones de inmunosupresión, actualización del calendario de vacunación y valoración del potencial requerimiento de vacunas específicas según destino, sobre todo en los inmigrantes residentes en nuestro medio que vuelven a sus países de origen para visitar amigos y/o familiares (*visiting friends and relatives*).

Tras 5 años de su implementación, entendemos que resulta imprescindible y por ello, la realización de este trabajo, valorar el porcentaje de pacientes que se encuentran en estos momentos en una situación de inmunosupresión ya establecida, a los que no se les haya realizado un adecuado cribado de patología importada y/o valoración del estado vacunal a pesar de la existencia de un protocolo específico, enfocándonos principalmente en los pacientes inmigrantes procedentes de áreas tropicales o subtropicales.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La **hipótesis** de trabajo planteada es que, a pesar de la implementación de un protocolo de actuación en pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica en nuestro centro, en el que se incluye específicamente la actuación en inmigrantes procedentes de áreas tropicales o subtropicales, existen pacientes a los que no se les ha realizado un adecuado cribado de patología importada ni han sido remitidos al servicio de Medicina Preventiva para optimización de calendario vacunal. A pesar de ello, estos pacientes están recibiendo ya tratamiento inmunosupresor dispensado por el servicio de Farmacia con el consiguiente riesgo de padecer episodios de reactivación de patologías infecciosas latentes.

OBJETIVOS

El **objetivo principal** es realizar una valoración de la tasa de pacientes inmigrantes con inmunosupresión iatrogénica a los que se les ha realizado un adecuado cribado de patología importada.

Como **objetivos secundarios** se plantea:

1. Analizar las características demográficas, clínicas y microbiológicas de la cohorte.
2. Analizar la tasa de pacientes remitidos al protocolo de inmunosupresión realizado por el servicio de Enfermedades Infecciosas.
3. Describir los pacientes que han sido remitidos a medicina Preventiva para aplicar el protocolo de vacunación específico en cada caso.
4. Describir la tasa de pacientes inmunodeprimidos en los que en su historia clínica se recogen los antecedentes de vacunación por el médico prescriptor.

ESTADO DE LA CUESTIÓN

Según el Instituto Nacional de Estadística, actualmente se estima que hay cerca de 5 millones y medio de población inmigrante en España, es decir, un 15,2% de la población nacional. Por su origen, 2.735.209 (36%) proceden de América del Sur, 1.647.791 (22%) de la Unión Europea, 1.206.701 (16%) de África, 676.219 (9%) de América Central y el Caribe, y 465.282 (6%) de Asia. Tan solo, 145.574 (2%) extranjeros proceden de América del Norte y 10.941 (0,2%) de Oceanía. [1]

Los datos del año 2021 del Instituto Valenciano de Estadística afirman que en nuestra comunidad hay un total de 809.763 extranjeros con tarjeta de residencia en vigor, lo que supone un 13,5% de la población. En cuanto a los datos epidemiológicos, la mayoría de ellos presentan una edad comprendida entre los 18 y 65 años, con un discreto aumento de los hombres sobre las mujeres. Los principales países de origen sin tener en cuenta los europeos son Marruecos, China, Colombia, Argelia, Ecuador y Venezuela. [2]

Definimos como patología importada, aquella enfermedad adquirida en un país y diagnosticada en otro, donde existe con diferente prevalencia, nunca ha existido o ha sido erradicada. Dentro de la patología importada se encuentran las enfermedades de etiología infecciosa, y dentro de estas, aquellas denominadas tropicales por ser endémicas de forma exclusiva en estas áreas del planeta. Muchas de estas enfermedades se incluyen dentro del término utilizado por la Organización Mundial de la Salud, como enfermedades desatendidas, y se caracterizan por afectar a millones de personas en el mundo, ser un problema de salud pública en los países afectados y circunscribir su prevalencia a áreas de baja renta. [3-7]

El empleo de tratamiento inmunosupresor data de 1942, cuando se administró clorometina como tratamiento quimioterápico en un paciente oncológico [8]. Desde entonces, han sido múltiples los avances en el tratamiento de las enfermedades oncológicas, autoinmunes o en los trasplantes. Entre los tratamientos más recientes, se encuentran los fármacos biológicos que actúan de manera selectiva sobre receptores, citoquinas o quimioquinas, implicadas en la respuesta inmune del huésped. Con ellos, se ha observado un aumento del riesgo global de infecciones, con un incremento de la morbimortalidad de algunas de ellas, así como un aumento de la reactivación de

infecciones latentes, que dependerá del mecanismo de acción del fármaco empleado y, por tanto, de la alteración específica del sistema inmune que este provoque, así como de la dosis administrada, del tipo de vía usada y del tiempo de duración del tratamiento. [9-11]

En cualquier paciente que va a ser sometido a inmunosupresión se recomienda la realización de una radiología de tórax, una prueba cutánea de la tuberculina (TST) o una determinación del interferón gamma (IGRA), además de pruebas serológicas de hepatitis B. El objetivo de estas pruebas es determinar una posible infección tuberculosa activa o latente, o una infección crónica *versus* infección resuelta por virus de la hepatitis B, ya que en estos escenarios podemos implementar medidas de prevención que eviten episodios de reactivación una vez establecida la inmunosupresión del paciente [9, 11].

De la misma forma, es conveniente realizar una revisión del calendario de vacunación previo a establecer el estado de inmunosupresión, ya que algunas enfermedades, con mayor morbimortalidad en estos pacientes, son prevenibles a través de las vacunas. Estas deberían de ser administradas antes del estado de inmunosupresión para optimizar la respuesta al estímulo antigénico y no tener contraindicación en relación a las vacunas atenuadas [12,13]. En el caso de las vacunas inactivas, se recomienda su administración 2 semanas antes del estado de inmunosupresión para mejorar la respuesta inmunológica, pero no están contraindicadas durante dicha fase, aunque la respuesta será menor. En cambio, con las vacunas atenuadas se recomienda su utilización 4 semanas antes del inicio del tratamiento y no podrán ser administradas en estados de inmunosupresión de alto grado. Si el paciente ya se encuentra en tratamiento con fármacos biológicos, el tiempo que deberá de transcurrir desde la finalización del tratamiento hasta la administración de la vacuna, es de 3 meses para la administración de vacunas inactivadas y de 3 hasta más de 6 meses para las atenuadas [14].

En el caso de pacientes procedentes de países en vías de desarrollo, esta valoración del estado vacunal resulta de especial interés puesto que no contamos con la seguridad de la aplicación de un calendario de vacunación en edad pediátrica, similar a la población autóctona, lo que puede suponer la ausencia de seroprotección frente a enfermedades con alta morbimortalidad en paciente inmunodeprimidos, como sería el caso de la

varicela con complicaciones como neumonía, hepatitis, encefalitis o coagulación intravascular diseminada en pacientes con alteración de la inmunidad celular.

En pacientes inmigrantes que van a ser sometidos a tratamiento inmunosupresor se debe añadir a lo descrito previamente, el cribado de patología importada con capacidad de reactivación una vez iniciado el tratamiento, siendo posible, en algunas ocasiones, establecer medidas terapéuticas o de vigilancia microbiológica que nos permitan evitar las complicaciones derivadas de estos fenómenos de reactivación. [15,16]

El panel de enfermedades que se deben de cribar en la población inmigrante ha de adaptarse a criterios epidemiológicos, como el origen geográfico, el tiempo de abandono del área endémica y la ruta migratoria del paciente, ya que puede incluir estancias en otros países o en campos de refugiados, que precisen de un cribado específico no definido exclusivamente por el país de procedencia. Además, es frecuente entre esta población, los viajes posteriores a su país de origen, que realizarán una vez establecida su residencia en nuestro medio (*visiting friends and relatives*) y que obligan, para determinadas enfermedades, a la realización de cribados repetidos si han podido producirse nuevas exposiciones [17,18]. Algunas de estas patologías, incluirán el cribado de tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) y la infestación por *Strongyloides stercoralis*. En ocasiones muy concretas, se recomienda el despistaje de malaria submicroscópica [7, 15-19].

En la literatura se han descrito numerosos casos de reactivación de patología importada en pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica, ya sea por *Tripanosoma cruzi* o por *Strongyloides stercoralis*, presentando la mayoría de ellos un desenlace fatal, de ahí la importancia de un cribado previo a establecer la fase de inmunosupresión [20-22].

En el contexto de la enfermedad de Chagas y la inmunosupresión, se pueden dar dos escenarios en nuestro medio, por un lado, se puede producir una primoinfección en caso de trasplante de órganos o de transfusión de sangre de donante infectado, o el segundo escenario, que consiste en una reactivación de la enfermedad latente secundaria a la inmunosupresión. La principal manifestación clínica en estos pacientes es la neurológica, por lo que habrá que tener una alta sospecha clínica en caso de lesiones nodulares en el sistema nervioso central y factores de riesgo de infección asociados. Se

han descrito pocos casos de reactivación fuera de áreas endémicas, ya sea en paciente con enfermedades autoinmunes o neoplásicas, y esto puede ser debido a la baja reactivación clínica o al infradiagnóstico de esta entidad ante la falta de sospecha [23-25].

En el caso del *Strongyloides stercoralis*, los factores de riesgo clásicos de reactivación en su forma grave eran el uso de corticoesteroides y la infección por VIH y por HTLV-I. Actualmente se han añadido dos nuevos factores que son el trasplante de órgano sólido y el uso de fármacos biológicos. En el caso del trasplante, se produce por transmisión de parásitos a través del órgano donado o por el uso de inmunosupresores para evitar el rechazo, en paciente portadores asintomáticos. Respecto al uso de biológicos, los principales fármacos asociados con casos de reactivación son los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF), seguidos de los anticuerpos monoclonales contra IL-6, los anti-CD20 y los anti-CD52. En ambas situaciones, se han descrito casos de síndrome de hiperinfestación con fiebre, síntomas respiratorios y gastrointestinales o de infección diseminada con shock séptico, neumonía y/o meningitis, en ambos escenarios con elevada morbimortalidad [26-28].

Por todo ello, cada vez se tiene más en cuenta el cribado de estas patologías reactivables en población que va a ser sometida a inmunosupresión iatrogénica, ya que el diagnóstico y tratamiento temprano, disminuyen la probabilidad de reactivación y de enfermedad grave.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo unicéntrico, llevado a cabo en un hospital de tercer nivel, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2023 y julio de 2023.

Se recogieron los datos correspondientes a las variables previamente definidas de la historia clínica informatizada de todos aquellos pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

El evento de interés fue la tasa de pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica procedentes de áreas tropicales y subtropicales a los que se le realizó un adecuado cribado de patología importada, definido como la solicitud de serología de *Strongyloides stercoralis* en todos los pacientes procedentes de áreas tropicales o subtropicales y la solicitud de serología de *Trypanosoma cruzi* en los pacientes procedentes de Latinoamérica (excluyendo a los pacientes procedentes del Caribe).

Sujetos

El estudio no precisó cálculo del tamaño muestral, ya que se analizó toda la población sometida a inmunosupresión iatrogénica del centro, definida por los criterios de inclusión y exclusión.

Para la selección de la cohorte se empleó el registro de administración de fármacos inmunosupresores del servicio de Farmacia, y se tuvieron en cuenta todos los pacientes procedentes de áreas tropicales y subtropicales. El criterio de inclusión fue, pacientes naturales de áreas de riesgo de patología importada, como son Latinoamérica, Caribe, África subsahariana, norte de África y Oriente medio, Asia del sur, Asia del este y sureste asiático. Se excluyeron aquellos pacientes que no procedían de las áreas anteriormente mencionadas y aquellos en los que no se pudo recuperar los datos a través de la revisión de la historia clínica electrónica.

Variables

Respecto a las variables recogidas, se tuvieron en cuenta datos demográficos, clínicos y microbiológicos de los pacientes seleccionados. Variables a estudio:

- **Demográficas:** edad, sexo y país de nacimiento.

- **Clínicas:**
 - Protocolo de inmunosupresión: derivación al Servicio de Enfermedades Infecciosas para cribado de patología infecciosa reactivable.
 - Servicio responsable: servicio que indica la inmunosupresión y deriva o no al paciente al protocolo de inmunosupresión.
 - Antecedentes de vacunación: registro del historial de vacunación en la historia clínica por el facultativo prescriptor de la inmunosupresión.
 - Motivo de inmunosupresión.
 - Tipo de fármaco inmunosupresor.
 - Otras causas de inmunodeficiencia: corticoides (dosis superiores o equivalentes a 20 mg de prednisona al día durante al menos 14 días), diabetes mellitus, alcoholismo (4 Unidades de Bebida Estándar (UBE) en hombres y 2 UBE en mujeres), VIH (diagnóstico por serología), enfermedad renal crónica (filtrado glomerular inferior a 60 ml/min/1,73m²), cirrosis hepática (estadio fibrosis 4 mediante elastografía o signos indirectos ecográficos), inmunodeficiencia congénita y otras situaciones de inmunosupresión.
 - Realización del cribado de patología importada.
 - Fecha de cribado de patología importada y fecha de inicio inmunosupresión.
 - Actualización de calendario vacunal: derivación del paciente al servicio de Medicina Preventiva para revisión y actualización del calendario vacunal.
 - Reactivación de patología infecciosa latente: tuberculosis, VHB, tripanosomiasis y estrongiloidiasis.

- **Microbiológicas:** IGRA, serología VHB, serología *Tripanosoma cruzi* y serología *Strongyloides stercoralis*.

Recogida de variables

Se empleó el registro de administración de fármacos inmunosupresores del servicio de Farmacia para la identificación de todos los pacientes inmunodeprimidos. Posteriormente, se empleó la historia clínica electrónica para la selección de pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y, por último, se recogieron las variables epidemiológicas, clínicas y microbiológicas definidas previamente.

Análisis de datos

En cuanto al análisis de datos, se realizó un análisis descriptivo de la cohorte, representando los datos mediante tablas de frecuencias, porcentajes y gráficas. Para las variables cuantitativas se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para ver si presentaban una distribución normal o no, y en función de los resultados, se analizaron mediante medidas de tendencia central (media o mediana, respectivamente) y de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico, respectivamente).

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS versión 25.

Dificultades y limitaciones

Al tratarse de un estudio observacional retrospectivo en el que las variables fueron recogidas de los datos presentes en las historias clínicas electrónicas, la principal limitación es la aparición de **sesgo de información**, ante la presencia de datos erróneos o la ausencia de datos.

Consideraciones éticas

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, sin intervención sobre el paciente. Previo a la recogida de datos se solicitó la aprobación por el Comité Ético de Investigación con medicamentos (CEIm) del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia bajo el título Búsqueda activa de pacientes inmigrantes con inmunosupresión iatrogénica en un hospital de tercer nivel. Valoración de cribado de patología importada y estado de vacunación (Estudio INMUNOGLOBAL). Registro 60/2023 con fecha de aprobación 30 de junio 2023.

Aplicabilidad y utilidad de los resultados

Existe un porcentaje importante de pacientes inmigrantes sometidos a inmunosupresión iatrogénica que presentan elevado riesgo de reactivación de patología infecciosa importada, así como de enfermedad grave en caso de reactivación. La identificación de estos pacientes previo al estado de inmunosupresión ayudaría a prevenir dicho riesgo.

Financiación y presupuesto

No requiere

Plan de trabajo

1. Creación de protocolo para presentación en el CEIm: inicio en marzo 2023
2. Presentación del protocolo en el CEIm, versión 1: mayo 2023
3. Aprobación del protocolo por el CEIm: junio 2023
4. Recogida de datos: julio 2023
5. Análisis estadístico: agosto 2023
6. Redacción de resultados: agosto 2023
7. Presentación de los resultados: septiembre 2023
8. Publicación de los resultados: octubre 2023 – enero 2024

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 2932 pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, en el periodo de tiempo comprendido entre enero de 2023 y julio de 2023. De todos ellos, 178 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. La causa de exclusión más frecuente fueron los pacientes que no procedían de áreas tropicales o subtropicales como Europa o América del Norte, seguida de la ausencia de datos respecto al país de nacimiento. Los pacientes procedían en su mayoría de Latinoamérica con un total de 121 individuos (68%), seguido de África del Norte y Oriente Medio con 23 pacientes (12,9%), Asia con 15 (8,4%), África Subsahariana con 10 (5,6%) y Caribe con 9 pacientes (5,1%) (**Figura 1**).

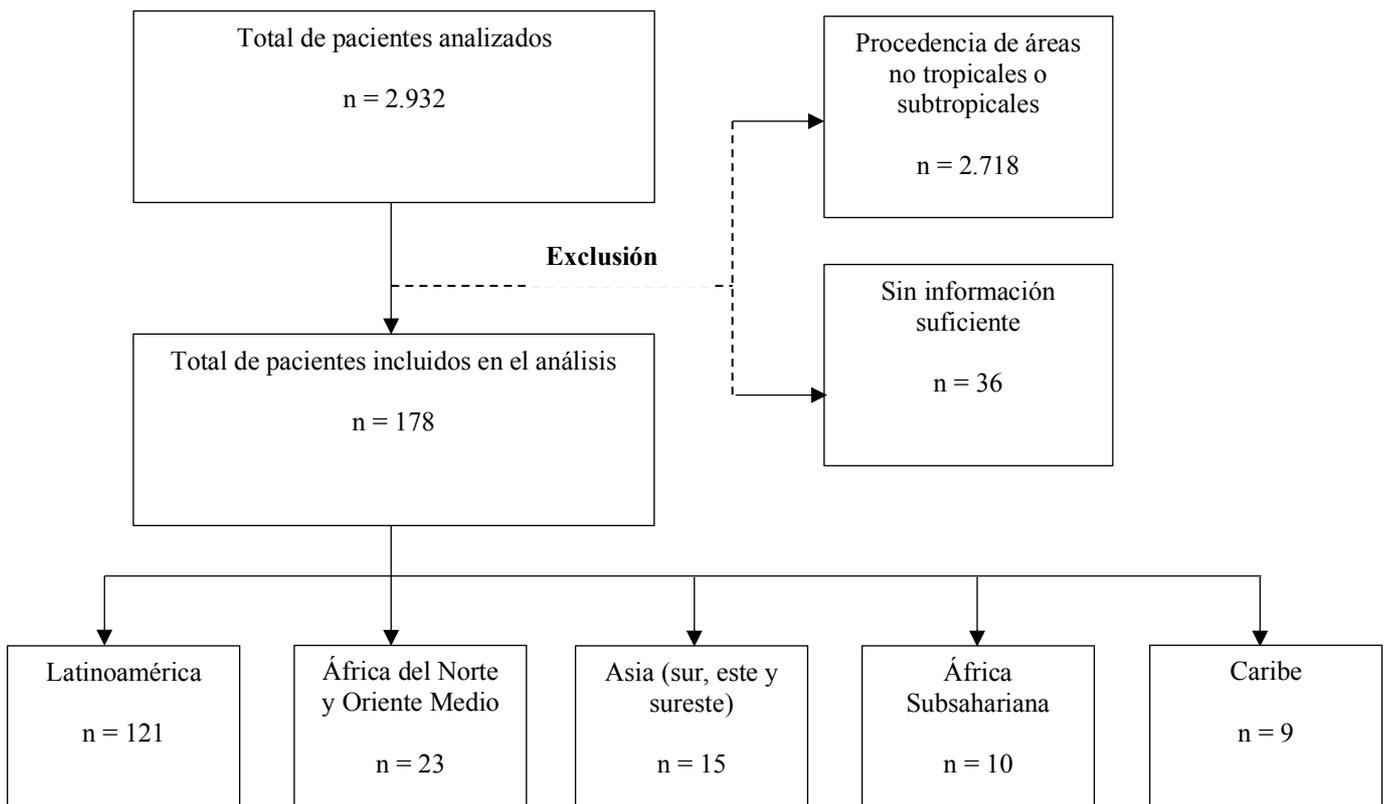


Figura 1. Detalle de los pacientes incluidos y excluidos del análisis.

| Latinoamérica. n(%) | | Asia. n(%) | |
|-------------------------------------|-----------|---------------------------|---------|
| Colombia | 28 (15,7) | China | 6 (3,4) |
| Ecuador | 22 (12,4) | India | 4 (2,2) |
| Venezuela | 19 (10,7) | Pakistán | 4 (2,2) |
| Argentina | 17 (9,6) | Otros | 2 (1,1) |
| Bolivia | 9 (5,1) | África Subsahariana. n(%) | |
| Perú | 7 (3,9) | Guinea ecuatorial | 5 (2,8) |
| Otros | 19 (10,7) | Senegal | 2 (1,1) |
| África del N. y Oriente Medio. n(%) | | Otros | 3 (1,7) |
| Marruecos | 12 (6,7) | Caribe. n(%) | |
| Argelia | 10 (5,6) | Cuba | 7 (3,9) |
| Otros | 1 (0,6) | Otros | 2 (1,1) |

Tabla 1. Países de procedencia más frecuentes de los pacientes incluidos en la cohorte.

Del total de pacientes incluidos 109 (61,2%) eran mujeres y 69 (38,8%) hombres, la media de edad fue de 51 años (DS 38 - 64). El principal motivo de inmunosupresión fue la patología autoinmune/inflamatoria en 122 (68,5%) pacientes, seguida de la neoplasia de órgano sólido en 40 (22,5%) y de la neoplasia hematológica en 16 (9%). La artritis reumatoide fue la patología más frecuente (19,7%), seguida de la psoriasis (15,2%) y la espondilitis anquilosante (8,4%). Además de la inmunosupresión farmacológica, 61 (34,3%) pacientes tomaban tratamiento con corticoesteroides a dosis elevadas, 25 (14%) padecían diabetes mellitus tipo 2 y 10 (5,6%) sufrían un trastorno por uso crónico de alcohol. Del total, 7 (3,9%) sujetos tenían enfermedad renal crónica, 3 (1,7%) cirrosis hepática, 2 (1,1%) VIH y 1 (0,6%) asplenia funcional. Ninguno padecía inmunodeficiencia congénita y solo 1 (0,6%) paciente se encontraba inmunosuprimido por otra patología de manera concomitante (**Tabla 2**).

| Variables | n = 178 Media (DS) / n (%) |
|------------------------------------|-------------------------------|
| Mujeres | 109 (61,2) |
| Edad | 51 (38 - 64) |
| Enfermedad autoinmune/inflamatoria | 122 (68,5) |
| Neoplasia de órgano sólido | 40 (22,5) |
| Neoplasia hematológica | 16 (9) |
| Corticoesteroides | 61 (34,3) |
| Diabetes mellitus | 25 (14) |
| Alcoholismo | 10 (5,6) |
| Enfermedad renal crónica | 7 (3,9) |
| Cirrosis hepática | 3 (1,7) |
| VIH | 2 (1,1) |
| Asplenia funcional/anatómica | 1 (0,6) |
| Inmunodeficiencia congénita | 0 (0) |
| Otro tipo de inmunosupresión | 1 (0,6) |

Tabla 2. Causas de inmunosupresión en los pacientes incluidos en el estudio.

Se pautaron un total de 233 fármacos inmunosupresores, ya que 33 (18,5%) pacientes se encontraban en tratamiento combinado. Dentro de los anticuerpos monoclonales, los más empleados fueron los inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en 53 (22,8%) pacientes, los inhibidores de la Interleucina-17 (IL-17) en 19 (8,1%) y los inhibidores de la Interleucina-12/Interleucina-23 (IL-12/23) en 16 (6,9%). Respecto al tratamiento indicado en la patología neoplásica hematológica y de órgano sólido, el más repetido fue la familia de los platinos empleado en 22 (9,5%), seguido de los análogos de las pirimidinas en 17 (7,3%).

| Variables | N (%) |
|--|------------------|
| Inhibidor TNF | 53 (22,8) |
| Platinos | 22 (9,5) |
| Inhibidor IL-17 | 19 (8,1) |
| Análogos pirimidinas | 17 (7,3) |
| Inhibidor IL-12/23 | 16 (6,9) |
| Inhibidor JAK | 15 (6,4) |
| Inh/desreguladores del huso mitótico | 14 (6) |
| Inhibidores CD20 | 12 (5,2) |
| Antraciclina | 11 (4,7) |
| Inhibidores HER-2 | 9 (3,9) |
| Citostáticos | 8 (3,4) |
| Alcaloides de la Vinca | 6 (2,5) |
| Inhibidores PD-1/PD-L1 | 5 (2,1) |
| Inhibidores IL6 | 4 (1,7) |
| Inhibidores de linfocitos T | 3 (1,3) |
| Inhibidores EGFR | 3 (1,3) |
| Inhibidores ADN topoisomerasa | 3 (1,3) |
| Inhibidores CD 38 | 3 (1,3) |
| Inhibidores VEGF | 2 (0,9) |
| Inhibidores proteosoma | 2 (0,9) |
| Activadores NRF2 | 2 (0,9) |
| Inhibidores de la migración leucocitos | 1 (0,4) |
| Inhibidores CD52 | 1 (0,4) |
| Anti TROP+ SN38 | 1 (0,4) |
| Inhibidores Fosfodiesterasa 4 | 1 (0,4) |
| Total | 233 (100) |

Tabla 3. Tabla de frecuencias de fármacos inmunosupresores empleados.

En cuanto al **objetivo primario**, tan solo en 66 (37,1%) pacientes se realizó un adecuado cribado de patología importada latente. Del total de estos pacientes, en 59 (89,4%) el cribado fue realizado por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, al ser el paciente remitido al protocolo de inmunosupresión, y en 7 (10,6%) se realizó por su médico responsable.

El servicio que más pacientes remitió al protocolo de inmunosupresión fue Reumatología con 49, es decir, un 69% de sus pacientes. En cambio, Oncología y Dermatología solo remitieron 3 pacientes, a pesar de ser el segundo y tercer servicio prescriptor de fármacos inmunosupresores respectivamente. Los servicios de Neurología, Nefrología y Neumología no remitieron a ningún paciente. (**Tabla 4**).

| Servicio prescriptor | Remitido a protocolo n (%) | No remitido a protocolo n (%) | Total n (%) |
|----------------------|-------------------------------|----------------------------------|------------------|
| Reumatología | 49 (69) | 22 (31) | 71 (100) |
| Oncología | 3 (7,5) | 37 (92,5) | 40 (100) |
| Dermatología | 3 (10,3) | 26 (89,7) | 29 (100) |
| Hematología | 1 (6,3) | 15 (93,7) | 16 (100) |
| Digestivo | 3 (23,1) | 10 (76,9) | 13 (100) |
| Neurología | 0 (0) | 7 (100) | 7 (100) |
| Nefrología | 0 (0) | 1 (100) | 1 (100) |
| Neumología | 0 (0) | 1 (100) | 1 (100) |
| Total | 59 (33,1) | 119 (66,9) | 178 (100) |

Tabla 4. Servicios prescriptores de fármacos inmunosupresores y su derivación al protocolo de inmunosupresión.

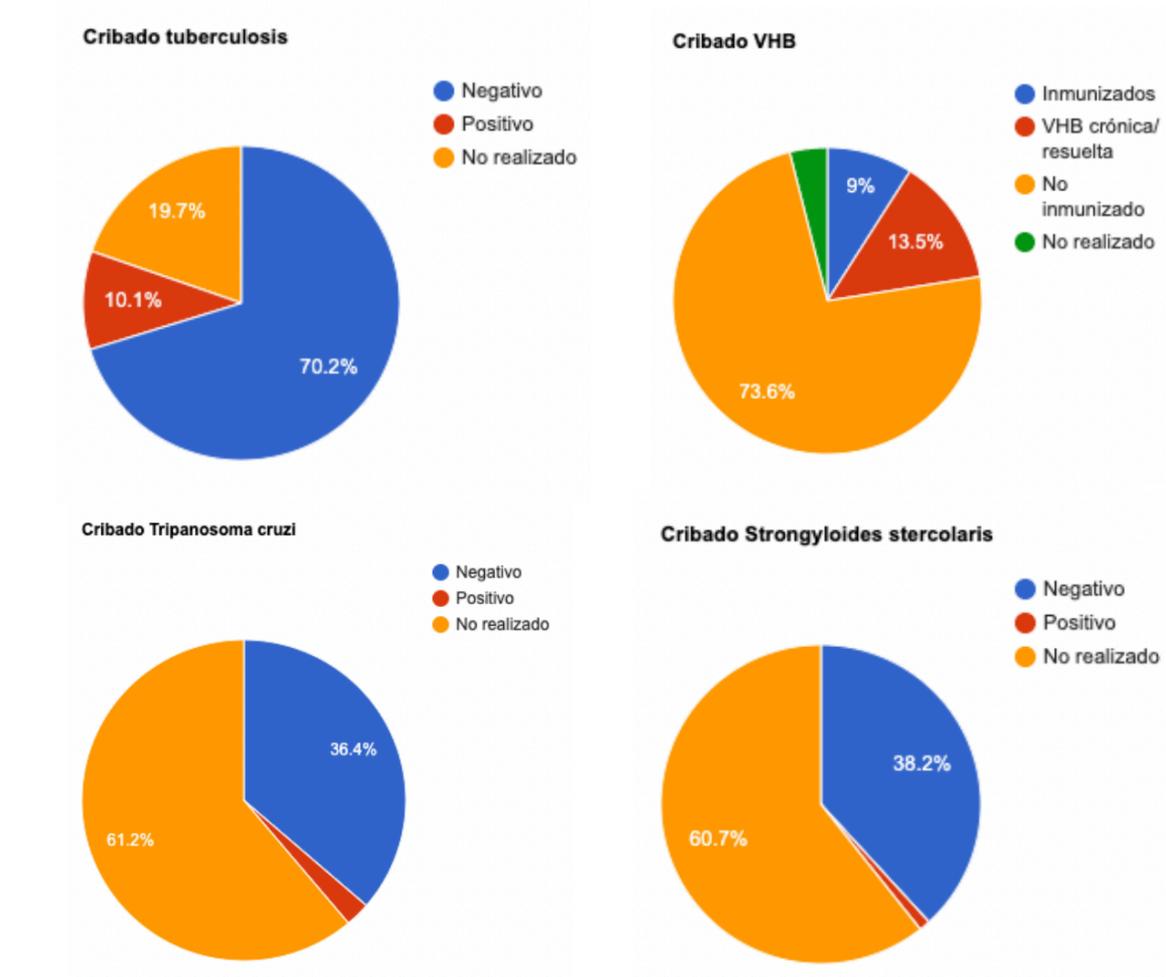
Se analizó la fecha de cribado de patología importada, y se observó que en 52 (78,8%) pacientes se realizó el estudio previo al estado de inmunosupresión. En cambio, en 14 (21,2%) pacientes se realizó *a posteriori*.

La determinación del IGRA, se solicitó en 143 (80,3%) pacientes, presentando la mayoría de ellos un resultado negativo, 125 (70,2%). En cambio, 18 (10,1%) pacientes presentaron un resultado positivo y se desconoce el resultado en 35 (19,7%). La

serología de VHB fue solicitada en 171 (96,1%) sujetos, presentando 16 (8,9%) de ellos serología compatible con inmunización, 24 (13,5%) con infección crónica o resuelta y 131 (73,6%) con ausencia de seroprotección.

Respecto a la patología importada, la serología de *Strongyloides stercoralis* solo fue solicitada en 70 (39,3%) pacientes, con resultado negativo en 68 (38,2%) y positivo en 2 (1,1%). En cambio, la serología de *Tripanosoma cruzi*, que solo se encontraba indicada en los pacientes procedentes de Latinoamérica (sin incluir Caribe), se solicitó en 47 (38,9%) sujetos, de los cuales, 44 (36,4%) presentaban serología negativa y 3 (2,5%) positiva. No se solicitó en 74 (61,1%). **(Gráfica 1).**

No hubo ningún caso de reactivación de enfermedad infecciosa latente.



Gráfica 1. Cribado de enfermedades infecciosas latentes (TBC, VHB, Estrongiloidiasis, Tripanosomiasis).

Se analizó la tasa de pacientes derivados a Medicina Preventiva para actualización del calendario vacunal, realizándose en la mitad de los pacientes, es decir en 90. Sin embargo, la evaluación del calendario por su médico responsable y prescriptor de la inmunosupresión solo se realizó en 11 (6,2%) pacientes de la cohorte.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio revelaron la baja tasa de cribado de patología importada en población inmigrante sometida a inmunosupresión iatrogénica, que se aproximó al 37% de los casos, realizado en su mayoría por el servicio de Enfermedades Infecciosas. El servicio más concienciado con la reactivación de dicha patología, y que por lo tanto derivó más pacientes a las consultas de Enfermedades Infecciosas, fue el de Reumatología con un porcentaje cercano al 70%, seguido del de Medicina Digestiva con un 23%. Además, solo se realizó la actualización del calendario vacunal en la mitad de los pacientes y en la mayoría de los casos, sus médicos responsables no revisaron el calendario para comprobar la adecuada vacunación.

La solicitud del IGRA y de la serología de VHB fue bastante elevada (80% y 96% respectivamente), pudiéndose concluir que la tasa de inmunización frente al VHB es muy baja en la población inmigrante, ya que el 73% de los pacientes no se encontraban inmunizados, dato que se acerca a los publicados por la Organización Mundial de la Salud, que afirma que la cobertura mundial es cercana al 45% [29].

En cambio, el cribado de patología importada fue bajo, con tasas que no alcanzaron el 40%. A pesar de ello, se detectaron tres casos de enfermedad de Chagas y dos de *Strongyloides stercoralis* que fueron tratados con benznidazol e ivermectina, respectivamente. Posteriormente fueron seguidos por el Servicio de Enfermedades Infecciosas, ya que como es conocido, los pacientes inmunodeprimidos pueden presentar reactivaciones de *Trypanosoma cruzi* caracterizadas por la aparición de parasitemias elevadas y manifestaciones graves como la miocarditis o la meningoencefalitis [15,30] o el síndrome de hiperinfestación o infección diseminada

por *Strongyloides stercoralis* con shock séptico, neumonía o meningitis, en ambos casos con un desenlace fatal en un porcentaje muy elevado de pacientes [31].

Es importante destacar la asociación descrita entre el uso de corticoesteroides a dosis elevadas y el síndrome de hiperinfestación por *Strongyloides stercoralis* [21,32,33], ya que en nuestra muestra su uso es bastante elevado (34,3% de los pacientes). A pesar de ello, no se haya descrito ningún caso de reactivación en nuestro estudio, pero los casos publicados en la literatura informan de una elevada morbimortalidad en los pacientes inmunodeprimidos por estos fármacos [20-22,31].

Para concluir, no existen a penas estudios específicos acerca de la prevalencia de patología importada en pacientes sometidos a inmunosupresión iatrogénica, ya que principalmente se han publicado casos de reactivación. Si extrapolamos los datos de otros estudios, como los realizados sobre población VIH, dichas infecciones son bastante prevalentes presentando serología positiva para *Strongyloides* en un 18,4 - 26% de los casos y en un 3,9% para *Tripanosoma cruzi* [12,34]. En un estudio recientemente publicado en España, se estima que la prevalencia de *Strongyloides* es del 2,38 - 4,8% entre la población inmunosuprimida [26]. En cambio, en nuestra muestra el porcentaje es de 1,1% para *Strongyloides* y de 2,5% para *Tripanosoma cruzi*, probablemente debido a la baja tasa de cribado.

Una limitación del estudio es el empleo de técnicas serológicas para el cribado de patología importada, ya que los pacientes inmunosuprimidos presentan una sensibilidad disminuida a este tipo de técnicas. A pesar de ello, debido al potencial riesgo de reactivación, la elevada morbimortalidad en caso de que esta suceda y la seguridad tanto de la técnica como del tratamiento, se considera una técnica costoefectiva avalada por diferentes estudios en población general, y sobre todo en inmunodeprimidos [35-38].

CONCLUSIONES

El cribado de patología importada en pacientes que van a ser sometidos a inmunosupresión iatrogénica se considera de vital importancia, dado el riesgo de reactivación y de enfermedad grave que pueden sufrir estos pacientes.

Los resultados muestran la baja tasa de cribado y, por lo tanto, la falta de concienciación de los médicos prescriptores de fármacos inmunosupresores, en materia de patología importada. Es cierto, que el cribado de infección tuberculosa y de VHB es más elevado, probablemente debido a campañas de concienciación y protocolos creados para el inicio de inmunosupresión en población general.

Se debería incidir también en la derivación de los pacientes inmigrantes a las consultas de Medicina Preventiva, ya que muchos de ellos no presentan un adecuado calendario vacunal, demostrándose por la baja tasa de pacientes inmunizados frente al VHB. La optimización de la vacunación previo al estado de inmunosupresión es capaz de evitar enfermedades con elevada morbimortalidad como el sarampión o la varicela; de ahí la importancia de su derivación a un servicio especializado.

Finalmente, son necesarios más estudios para conocer la prevalencia de patología importada en población con inmunosupresión iatrogénica y así poder definir un perfil de paciente con alto riesgo de reactivación en función del tratamiento inmunosupresor pautado o la comorbilidad asociada, pudiendo priorizar la atención de estos casos. Sería necesario mantener una estrecha vigilancia de los posibles casos de reactivación con los nuevos tratamientos inmunosupresores en estos grupos de especial riesgo, ya que son tratamiento que no se emplean en áreas endémicas por su elevado coste y, por tanto, no existen información suficiente sobre su implicación en la reactivación de estas patologías infecciosas importadas.

BIBLIOGRAFÍA

1 - Instituto Nacional de Estadística [Internet]. Avance del Padrón Municipal a 1 de enero 2022 [citado el 23/2/2023]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/10/&file=02005.px&L=0>

2 - Instituto Valenciano de Estadística [Internet]. Estadística d'estrangers amb certificat de registre o targeta de residència en vigor [citado el 25/5/2023]. Disponible en: <https://pegv.gva.es/va/temas/demografiaypoblacion/migraciones/extranjerosconcertificadoderegistrootarjetaderesidenciaenvigor>

3 - Goterris L, Bocanegra C, Serre-Delcor N, Moure Z, Treviño B, Zarzuela F, et al. El cribado de las enfermedades parasitarias en la población inmigrante asintomática [Screening of parasitic diseases in the asymptomatic immigrant population]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016 Jul;34(3):25-31.

4 - Ramos-Rincón J.M. Patología importada y del viajero. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021Jun;156:558-60

5 - Ramos J.M, Masiá M, Padilla S, Escolano C, Bernal E, Gutiérrez F. Imported and non-imported diseases in the immigrant population. A decade of experience from an infectious diseases unit. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011 Mar;29(3):185-92.

6 - Roca C, Balanzó X, Fernández-Roure J.L, Sauca G, Savall R, Gascón J, et al. Imported diseases in African immigrants in Spain: study of 1,321 patients. *Med Clin (Barc)*. 2002 Nov 9;119(16):616-9.

7 - Díaz-Menéndez M, Pérez-Molina J. A, Serre N, Treviño B, Torrús D, Matarranz M, et al. Infecciones importadas por inmigrantes y viajeros: resultados de la Red Cooperativa para el estudio de las Enfermedades Importadas por Inmigrantes y Viajeros +Redivi. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2012 Nov;30(9):528-34.

8 - Papac RJ, Origins of Cancer Therapy. *Yale J Biol Med*. 2001 Nov-Dec;74(6):391-8.

9 - Kovarik J. From Immunosuppression to Immunomodulation: Current Principles and Future Strategies. *Pathobiology*. 2013;80(6):275-81.

10 - Calvet X, Esplugues JV. How to compare biologic drugs. *Reumatol Clin*. 2014 Nov-Dec;10(6):353-9.

11 - Abreu C, Sarmiento A, Magro F. Screening, prophylaxis and counselling before the start of biological therapies: A practical approach focused on IBD patients. *Dig Liver Dis*. 2017 Dec;49(12):1289-1297

12 - Risi GF, Tomascak V. Prevention of infection in the immunocompromised host. *Am J Infect Control*. 1998 Dec;26(6):594-604

13 - Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Vacunación en grupos de riesgo de todas las edades y en determinadas situaciones. Proyecto de programas y registro de vacunaciones. Julio 2018.

14 - CAV-AEP. Calendario de Inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2023. [Internet]. Madrid: AEP; 2023 [Consultado el 11/07/23]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-14%237>

15 - Salvador F, Molina I, Sulleiro E, Burgos J, Curran A, Van den Eynde E, et al. Tropical diseases screening in immigrant patients with human immunodeficiency virus infection in Spain. *Am J Trop Med Hyg*. 2013 Jun;88(6):1196-202.

16 - Ramos J.M, Gutiérrez F, Padilla S, Masiá M, Escolano C. Clinical and epidemiological characteristics of human immunodeficiency virus infection in foreigners residing in Elche. Spain (1998-2003). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005 Oct;23(8):469-73

17 - Greenaway C, Castelli F. Infectious diseases at different stages of migration: an expert review. *J Travel Med*. 2019 Feb 1;26(2):taz007

18 - Greenaway C, Castelli F. Migration Medicine. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Mar;33(1):265-287

19 - Rojo Marcos G, Cuadros González J, Arranz Caso A. Enfermedades infecciosas importadas en España [Imported infectious diseases in Spain]. *Med Clin Barc*. 2008 Oct;131(14):540–50

- 20 - Vicco M.H, César L.I, Musacchio H.M, Bar D.O, Marcipar I.S, Bottasso O.A. Chagas disease reactivation in a patient non-Hodgkin's lymphoma. *Rev. Clín Esp.* 2014; 214(7):83-85
- 21 - Lier AJ, Tuan JJ, Davis MW, Paulson N, McManus D, Campbell S, Peaper DR, Topal JE. Case Report: Disseminated Strongyloidiasis in a Patient with COVID-19. *Am J Trop Med Hyg.* 2020 Oct;103(4):1590-1592
- 22 - Marchese V, Crosato V, Gulletta M, Castelnuovo F, Cristini G, Matteelli A, Castelli F. Strongyloides infection manifested during immunosuppressive therapy for SARS-CoV-2 pneumonia. *Infection.* 2021 Jun;49(3):539-542
- 23 - Martinez-Perez A, Norman FF, Monge-Maillo B, Perez-Molina JA, Lopez-Velez R. An approach to the management of *Trypanosoma cruzi* infection (Chagas' disease) in immunocompromised patients. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2014 Mar;12(3):357-73
- 24 - Pinazo MJ, Espinosa G, Cortes-Lletget C. Immunosuppression and Chagas disease: a management challenge. *PLoS Negl Trop Dis* 2013;7:e1965
- 25 - Burgos LG, Ortiz BD, Canese A, Ojeda A, Melo M. Reactivation of Chagas disease by immunosuppressive therapy in a patient with systemic lupus erythematosus: report of an exceptional case. *Am J Dermatopathol.* 2012 Aug;34(6):e84-9
- 26 - Carranza-Rodríguez C, López-Delgado L, Granados-Magan Á, Pérez-Arellano JL. Seroprevalence of *Strongyloides stercoralis* in Patients about to Receive Immunosuppressive Treatment in Gran Canaria (Spain). *Trop Med Infect Dis.* 2023 Mar 20;8(3):181
- 27 - Silva JT, Fernández-Ruiz M, Grossi PA, Hernández-Jimenez P, López-Medrano F, Mularoni A, et al. Reactivation of latent infections in solid organ transplant recipients from sub-Saharan Africa: What should be remembered? *Transplant Rev (Orlando).* 2021 Dec;35(4):100632
- 28 - Maurice MM, van der Graaff WL, Leow A, Breedveld FC, van Lier RA, Verweij CL. Treatment with monoclonal anti-tumor necrosis factor alpha antibody results in an

accumulation of Th1 CD4+ T cells in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1999 Oct;42(10):2166-73.

29 - OMS: Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Cobertura de inmunización. 18 de julio de 2023 [citado el 16/8/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage>

30 - Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LMA, Oliveira OC, Gakiya E, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol.* 2007;101:31–50

31 - Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* in the immunocompromised population. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:208–217

32 - Fardet L, Génereau T, Cabane J, Kettaneh A. Severe strongyloidiasis in corticosteroid-treated patients. *Clin Microbiol Infect.* 2006 Oct;12(10):945-7.

33 - Kim JM, Sivasubramanian G. Strongyloides Hyperinfection Syndrome among COVID-19 Patients Treated with Corticosteroids. *Emerg Infect Dis.* 2022 Jul;28(7):1531-1533

34 - Hochberg NS, Moro RN, Sheth AN, Montgomery SP, Steurer F, McAuliffe IT, et al. High prevalence of persistent parasitic infections in foreign-born, HIV-infected persons in the United States. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011 Apr 12;5(4):e1034

35 - Requena-Méndez A, Bussion S, Aldasoro E, Jackson Y, Angheben A, Moore D, et al. Cost-effectiveness of Chagas disease screening in Latin American migrants at primary health-care centres in Europe: a Markov model analysis. *Lancet Glob Health.* 2017; 25(4):e439-e447

36 - Wikman-Jorgensen PE, Llenas-Garcia J, Shedrawy J, Gascon J, Muñoz J, Bisoffi Z, et al. Cost-effectiveness of different strategies for screening and treatment of *Strongyloides stercoralis* in migrants from endemic countries to the European Union. *BMJ Glob Health.* 2020 May;5(5)

37 - Agbata EN, Morton RL, Bisoffi Z, Bottieau E, Greenaway C, Biggs BA, et al. Effectiveness of Screening and Treatment Approaches for Schistosomiasis and

Strongyloidiasis in Newly-Arrived Migrants from Endemic Countries in the EU/EEA: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Dec 20;16(1):11.

38 - Zammarchi L, Tilli M, Botta A, Buonfrate D, Bartoloni A, Boccalini S. Strategies for management of strongyloidiasis in migrants from Sub-Saharan Africa recently arrived in Italy: A cost-effectiveness analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020 Jul-Aug;36:101561