

**PROTOCOLO DE PREVENCIÓN DE LA TUBERCULOSIS EN EL
PACIENTE ADULTO INMUNOCOMPROMETIDO**



son Espases

hospital universitari
sector ponent

AUTORS

Juan Rodríguez García. Servicio de Medicina Preventiva.
Francisca Artigues Serra. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.

REVISORS

Jaume Pons De Ves. Servicio de Inmunología.
Antoni Campins Roselló. Servicio de Medicina Interna-Infeciosas.
Pablo Fraile Ribot. Servicio de Microbiología.

Revisió interna

Comisión de Infección Hospitalaria, Profilaxis y Política de Antibióticos.

Traducció

Servei lingüístic

MODIFICACIONES

VERSIÓ	DATA	DESCRIPCIÓ
1	02/04/2024	Primera edició protocolo

Tabla de contenidos

1.	Introducción.....	5
2.	Objetivos	5
3.	Alcance.....	5
4.	Definición y valoración de riesgo.....	5
5.	Diagnóstico de la ITL	8
6.	Tratamiento de la ITL.....	10
7.	Bibliografía y webgrafía.....	12

1. Introducción

La tuberculosis (TB) constituye un problema de salud pública a nivel global, especialmente afectando a los países en vías de desarrollo, con una elevada morbilidad. La incidencia en España es baja (tasa anual inferior a 10 casos por 100.000 habitantes), con una tendencia descendente en el periodo 2015-2021, la cual se invierte ligeramente en el año 2022 y se ralentiza, sobre todo en las formas de tuberculosis pulmonar.

Se estima que una cuarta parte de la población mundial ha sido infectada por *Mycobacterium tuberculosis*. Tras la exposición, el espectro de progresión de la enfermedad puede variar desde una eliminación inmediata del organismo hasta una infección primaria aguda. La respuesta inmune juega un papel esencial en el control de la infección, quedando la mayoría de casos asintomáticos con una infección tuberculosa latente (ITL).

La reactivación de la ITL, generalmente en el contexto de inmunosupresión, supone la causa principal de infección tuberculosa activa en nuestro medio. El uso de agentes inmunosupresores e inmunomoduladores ha aumentado significativamente en los últimos años, por lo que resulta esencial concienciar a los diferentes profesionales sanitarios en la importancia del diagnóstico y tratamiento de la ITL para conseguir la eliminación de la tuberculosis.

2. Objetivos

El objetivo de este protocolo es ofrecer una guía para promover el despistaje y tratamiento de la ITL en la población de riesgo.

3. Alcance

3.1 *Ámbito de aplicación y profesionales implicados*

El presente protocolo está dirigido a todos aquellos profesionales implicados en el manejo de pacientes inmunocomprometidos y, por lo tanto, con riesgo de reactivación de una ITL.

3.2 *Población diana*

Este documento hace especialmente referencia a pacientes inmunodeprimidos de diferente índole cuyo manejo está más vinculado a la atención hospitalaria, incluyendo infección por VIH, pacientes con neoplasia hematológica o de órgano sólido, trasplantados, o aquellos que van a iniciar tratamiento inmunosupresor, especialmente antiTNF, entre otros.

4. Definición y valoración de riesgo

La ITL se describe como un estado de activación inmunológica persistente causada por antígenos de *M. tuberculosis* sin evidencia de manifestaciones clínicas de tuberculosis activa y con replicación bacilar ausente o de muy bajo grado como resultado del control ejercido por el sistema inmune.

Se calcula que aproximadamente un 5-15% de los pacientes con ITL progresarán a la enfermedad. En países desarrollados el riesgo de reactivación de la ITL puede variar entre 6-20 casos por 100.000 habitantes año. La magnitud del riesgo aumenta según el tipo de inmunosupresión. En trasplantados pulmonares el riesgo es 15 veces superior a la población general, en trasplantados de progenitores hematopoyéticos el riesgo es 6-10 veces superior, en tratamientos con anti-TNF-alfa 5-7 veces superior y en pacientes con infección por VIH 3-20 veces superior.

De forma general, se recomienda descartar y tratar la ITL en las siguientes situaciones de riesgo:

1) Convivientes o contactos cercanos de pacientes afectos de TB activa con muestra respiratoria positiva. Los contactos de casos con TB activa presentan un riesgo elevado de exposición pero también de progresión debido a la infección reciente, especialmente en los 2 primeros años.

2) Residencia o viaje prolongado (>1 mes) a países con elevada incidencia de TB.

3) Otras circunstancias basadas en la epidemiología local (albergues, centros penitenciarios, riesgo ocupacional, etc.).

4) Inmunosupresión actual o planeada, en la que nos centraremos en este protocolo.

En la anamnesis inicial en el paciente inmunodeprimido resulta esencial valorar:

- **Riesgo de exposición a la tuberculosis:** procedencia de zonas de alta incidencia (África, Asia y en menor medida Europa del Este, América Central y Sudamérica), situaciones de hacinamiento, usuarios de drogas por vía parenteral, riesgo laboral o contacto con pacientes afectos de tuberculosis activa.
- **Riesgo de reactivación:** determinado principalmente por la inmunidad celular.

PACIENTES CON ALTO RIESGO DE REACTIVACIÓN: testar siempre (al margen del riesgo de exposición) y tratar en caso de confirmar ITL.

- ❖ Infección por VIH (en cualquier estadio de la enfermedad, pero especialmente pacientes con CD4 <200/uL o pacientes sin TAR).
- ❖ Trasplantados de órgano sólido.
- ❖ Trasplantados de progenitores hematopoyéticos.
- ❖ Tratamiento con fármacos inmunosupresores, especialmente anti-TNF y otros agentes biológicos (tabla 1).
- ❖ Glucocorticoides sistémicos y de larga duración (equivalente a prednisona $\geq 2\text{mg/kg/día}$ o $\geq 15\text{mg/día}$ durante ≥ 1 mes).
- ❖ Pacientes en tratamiento con quimioterapia.

PACIENTES CON RIESGO MODERADO DE REACTIVACIÓN: en ausencia de factores de riesgo epidemiológicos de exposición, generalmente no se recomienda testar. Si se confirma ITL, sí se recomienda tratamiento.

- ❖ Diabetes mellitus.
- ❖ Enfermedad renal crónica.
- ❖ Leucemia o linfoma.
- ❖ Neoplasia de cabeza y cuello.
- ❖ Malabsorción crónica, gastrectomía o bypass intestinal.
- ❖ Índice de masa corporal <20.
- ❖ Silicosis.
- ❖ Fumador activo.
- ❖ Menores de 5 años.

PACIENTES SIN FACTORES DE RIESGO DE EXPOSICIÓN NI PROGRESIÓN: no se recomienda testar de forma rutinaria.

TABLA 1. Agentes inmunomoduladores con mayor riesgo de reactivación ITL.

AGENTES INMUNOMODULADORES DE RIESGO
▪ Abatacept (Orencia).
▪ Adalimumab (Humira).
▪ Adalimumab-adbm (Cyltezo).
▪ Adalimumab-atto (Amjevita).
▪ Anakinra (Kineret).
▪ Baricitinib (Olumiant).
▪ Brodalumab (Siliq).
▪ Canakinumab (Ilaris).
▪ Certolizumab pegol (Cimzia).
▪ Etanercept (Enbrel).
▪ Golimumab (Simponi).
▪ Guselkumab (Tremfya).
▪ Infliximab (Remicade).
▪ Infliximab-abda (Renflexis).
▪ Infliximab-axxq (Avsola).
▪ Infliximab-dyyb (Inflectra).
▪ Ixekizumab (Taltz).
▪ Risankizumab-rzaa (Skyrizi).
▪ Sarilumab (Kevzara).
▪ Secukinumab (Cosentyx).
▪ Tildrakizumab (Ilumya).
▪ Tocilizumab (Actemra).

- Tofacitinib (Xeljanz).
- Upadacitinib (Rinvoq).
- Ustekinumab (Stelara).

5. Diagnóstico de la ITL

Las pruebas complementarias a realizar para el diagnóstico de ITL son:

1. **Radiografía tórax.** Permite descartar tuberculosis activa.
2. **Interferon release assay (IGRA) y/o Tuberculin skin testing (TST).**

MANTOUX O TST	QUANTIFERON O IGRA
Inyección intradérmica de derivados proteicos purificados (PPD), lo que genera una respuesta de hipersensibilidad mediada por células T en pacientes con exposición previa a la TB, generando una zona indurada en el punto de inoculación. Lectura a las 48-72h.	Mide el interferón-gamma en sangre que se libera como respuesta a la estimulación de los linfocitos T sensibilizados con antígenos específicos de <i>M. tuberculosis</i> . Resultados en un mínimo de 24h.
No requiere laboratorio.	Requiere análisis de laboratorio. Se puede solicitar solo de lunes a jueves debido al control en los tiempos de incubación.
Reduce costes.	Más costoso.
Pueden existir falsos positivos por contacto con micobacterias no tuberculosas o vacunación previa con bacilo de Calmette-Guérin (BCG).	La vacunación con BCG no interfiere en el resultado. Sí puede causar un resultado positivo la infección por <i>M. marinum</i> , <i>M. kansasii</i> , <i>M. goodii</i> y <i>M. szulgai</i> .
Ambas pruebas: Sensibilidad menor cuando el paciente está recibiendo una medicación inmunosupresora, pudiendo dar falsos negativos.	
Ambas pruebas: No permiten diferenciar entre infección tuberculosa latente o activa. Tampoco permiten monitorizar el tratamiento, ya que pueden permanecer positivas incluso después de completar el tratamiento.	

INTERPRETACIÓN:

MANTOUX. El diámetro de induración que se considera positivo es:

- **≥5mm:** pacientes VIH, contacto con casos recientes de TBC, evidencia radiológica de TBC antigua, pacientes trasplantados de órgano sólido y pacientes en tratamiento con fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores.

- **≥10mm:** residentes o empleados de determinadas instituciones (residencias, hospitales, prisiones, centros de deshabitación, albergues), personas con patología considerada de riesgo (diabetes, enfermedad renal crónica, neoplasia hematológica, gastrectomizados, malabsorción, bajo peso, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón), UDVP, inmigrantes procedentes de países de alta incidencia (llegados hace menos de 5 años), niños menores de 4 años.
- **≥15mm:** personas sin factores de riesgo para tuberculosis.

Repetir el TST a los 7-10 días en caso de respuesta débil proporciona un efecto booster en pacientes previamente sensibilizados (vacunados con BCG, infectados por micobacterias no tuberculosas, infecciones antiguas). El resultado de esta segunda prueba será considerado como el válido.

QUANTIFERON

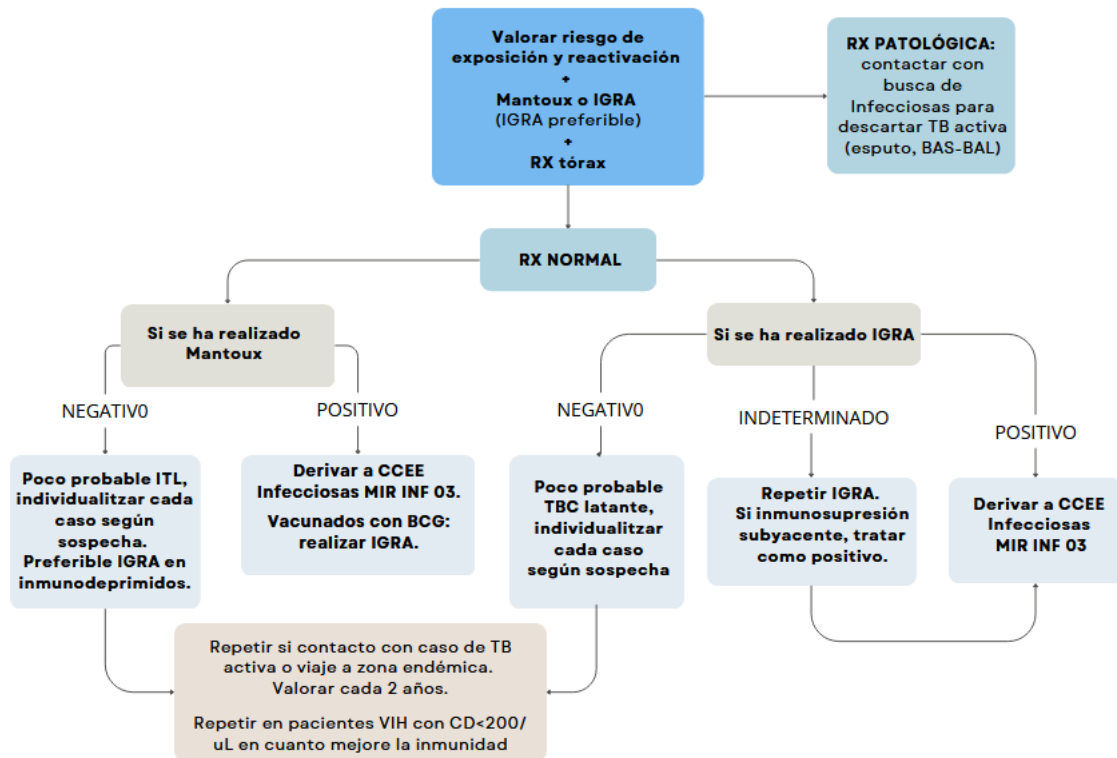
Test positivo: la concentración de INF- γ en la muestra menos la concentración de INF- γ en el control negativo es $\geq 0,35$ UI/ml y $\geq 25\%$ del control negativo y el control negativo $\leq 8,0$ UI/ml.

Test negativo: si la concentración de INF- γ en la muestra es $< 0,35$ UI/ml o si es $\geq 0,35$ UI/ml y $< 25\%$ del control negativo.

Indeterminado: el control negativo es superior a 8,0 UI/ml o el control positivo es $< 0,5$ UI/ml. En la mayoría de casos se debe a un fallo de control positivo, sobre todo asociado a un estado de inmunosupresión subyacente.

Se ha descrito que en pacientes inmunosuprimidos con IGRA indeterminado el riesgo de progresión a infección tuberculosa es de la mitad en comparación con los paciente con IGRA positivo pero 3 veces superior a los pacientes con IGRA negativo.

ALGORITMO DIAGNÓSTICO:



6. Tratamiento de la ITL

- Pacientes con Mantoux o Quantiferon positivo, resultados discordantes en ambas pruebas, o pacientes con estigmas de TBC en la radiografía de tórax: remitir a consultas de tuberculosis (MIR INF03).
- Establecer mejor opción terapéutica. Ver pautas Tabla 2.
- Existen discrepancias sobre el tiempo mínimo necesario para iniciar una terapia biológica tras el inicio de tratamiento de la ITL. Se considera esperar como mínimo 4 semanas, si bien en el caso de pautas cortas se podría plantear finalizar los 3 meses para evitar toxicidades e interacciones, siempre y cuando la situación clínica del paciente lo permita.

TABLA 2. Esquemas de tratamiento de la TBC latente.

Esquema de tratamiento	Dosis en Adultos y Niños ≥12 años	Observaciones
PAUTAS PREFERENTES (facilita completar el tratamiento, menos hepatotóxico)		
Isoniazida + rifapentina* 1 vez a la semana durante 3 meses (12 dosis)	Isoniazida: 15mg/kg/dosis. Dosis máxima 900mg. Rifapentina: 750mg si >32kg pero <50kg y 900mg si ≥50kg.	La absorción de la rifapentina mejora con la ingesta de comida grasa. Vigilar interacciones farmacológicas.
Rifampicina 1 vez al día durante 4 meses	10mg/kg/día, dosis máxima diaria de 600mg	Preferible tomar en ayunas. Vigilar interacciones farmacológicas.
Isoniazida + rifampicina 1 vez al día durante 3 meses	Isoniazida: 5mg/kg/día, dosis máxima de 300mg. Rifampicina: 10mg/kg/día, dosis máxima diaria de 600mg.	Preferible tomar en ayunas. Vigilar interacciones farmacológicas. La isoniazida puede causar neuropatía periférica que se puede prevenir con piridoxina 25-50mg/día.
PAUTAS ALTERNATIVAS (menos interacciones farmacológicas)		
Isoniazida 1 vez al día durante 6 meses (menor eficacia frente a 9 meses en pacientes inmunodeprimidos)	5mg/kg/día, dosis máxima diaria de 300mg	Preferible tomar en ayunas. Vigilar interacciones farmacológicas. La isoniazida puede causar neuropatía periférica que se puede prevenir con piridoxina 25-50mg/día.
Isoniazida 1 vez al día durante 9 meses.	5mg/kg/día, dosis máxima diaria de 300mg	Preferible tomar en ayunas. Vigilar interacciones farmacológicas. La isoniazida puede causar neuropatía periférica que se puede prevenir con piridoxina 25-50mg/día.

*De momento no disponible.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:

La rifapentina y rifampicina causan disminución de los niveles plasmáticos de determinados fármacos, incluyendo: warfarina, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, anticonceptivos orales, levotiroxina, metadona, diversos antirretrovirales, inhibidores de la calcineurina.

La isoniazida puede incrementar la concentración plasmática de carbamazepina, fenitoina, warfarina, disulfiram, entre otros. Disminuye la concentración de itraconazol y ketoconazol.

Se recomienda vigilar otras interacciones antes de iniciar el tratamiento.

SEGUIMIENTO:

Durante el tratamiento de la ITL es importante realizar un seguimiento periódico para monitorizar tolerancia y efectos adversos, incluida hepatotoxicidad y neurotoxicidad. Es necesario interrumpir el tratamiento en caso de elevación de enzimas hepáticas $>3x$ con síntomas o $>5x$ en pacientes asintomáticos. El daño hepático producido por los fármacos antituberculosos puede evolucionar a fallo hepático fulminante en 1% de los casos, lo que refuerza la necesidad de vigilancia y monitorización.

7. Bibliografía y webgrafía

- Fehily SR, Al-Ani AH, Abdelmalak J, Rentch C, et. al. Review article: latent tuberculosis in patients with inflammatory bowel diseases receiving immunosuppression-risks, screening, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022; 56(1):6-27.
- Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, et. al. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open.* 2018;8(9):e022445.
- Sterling TR, Njie G, Zenner D, Cohn DL, et. al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69(1):1-11.
- Technical Report ECDC. Review of reviews and guidelines on target groups, diagnosis, treatment and programmatic issues for implementation of latent tuberculosis management. European Centre for Disease Prevention and Control, 2018.
- Shah M, Dorman SE. Latent Tuberculosis Infection. *New Engl J Med.* 2021;385(24):2271-2280.
- Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in the United States. NST/NTCA National Society of Tuberculosis Clinicians. Clinical Recommendations. February 2021.
- Ficha técnica Tuberculina PPD. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
- Davis JS, Ferreira D, Paige E, Gedye C, Boyle M. Infectious Complications of Biological and Small Molecule Targeted Immunomodulatory Therapies. *Clin Microbiol Rev.* 2020;33(3):e00035-19.
- Cannon L, Pan A, Kovalick L, Sarkissian A, Wu EY. Secondary immunodeficiencies and infectious considerations of biologic immunomodulatory therapies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023;130(6):718-726.

- Informe epidemiológico sobre la situación de la tuberculosis en España. Año 2022. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.