

## MESA: Mejorando los TDO y estudios de coinfección

**Moderadores:** **Irene Barrabeig.** *Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut.*

**Marina Lumbierres.** *Servicios Clínicos. ETODA. Lleida.*

### Del TDO amb fàrmacs antituberculosos al TDO amb antirretrovirals

**Joan P. Millet**

*Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. Direcció Mèdica. Serveis Clínic, Barcelona. CIBER de Epidemiologia y Salud Pública. CIBERESP, Spain.*

**Correspondencia:**

Joan P. Millet

E-mail: juampablomillet@gmail.com

El maneig de la pandèmia del VIH segueix sent un problema de vital importància per la salut pública a nivell mundial. L'estratègia 90-90-90 de ONUSIDA per a posar fi a la pandèmia implica diagnosticar el 90% de les persones infectades, tractar el 90% i aconseguir la supressió virològica en el 90% d'aquests<sup>1</sup>. Per aconseguir aquest últim objectiu, l'adherència al tractament és essencial. Mantenir un nivell d'adherència elevada facilita la supressió viral independentment de la població estudiada i del TAR utilitzat, si bé existeixen diferents nivells d'adherència segons pauta de tractament administrada<sup>2</sup>. Dit això, el TAR que existeix actualment és altament eficaç, millora significativament la supervivència, el que afavoreix una esperança de vida quasi igual a la de la població no infectada pel VIH. D'altra banda, el fet que hagi de ser un tractament de per vida, facilita que de la mateixa manera que amb altres tractaments crònics com el de la diabetis o la hipertensió arterial, un percentatge significatiu de pacients no tinguin una bona adherència al tractament. En aquestes malalties, al igual que amb la tuberculosi (TB), la mala adherència s'ha relacionat amb factors socials i econòmics, amb el sistema sanitari, el tipus de tractaments i amb factors personals<sup>3</sup>.

S'ha demostrat que una mala adherència al TAR eleva el risc de progressió de la infecció a etapa SIDA, on una variació del 10% en l'adherència pot significar un canvi del 28% del risc de progressió<sup>4</sup>. També és un factor determinant per l'aparició de resistències al tractament, degut a que convergeixen dos factors que promouen els seu desenvolupament quan existeix una baixa adherència: la replicació viral i l'exposició al fàrmac antiretrovi-

ral<sup>5</sup>. En relació a la qualitat de vida, s'ha demostrat que després d'iniciar-se el TAR totes les persones milloren aquest indicador. S'ha objectivat també que els pacients menys adherents són els que tenen una pitjor avaluació dels components de salut física i mental<sup>6</sup>. Aquest conjunt de problemes de salut física i mental associats a la baixa adherència deriven en major risc de mort d'aquestes persones. S'ha observat que aquest risc augmenta a partir de dues dosis de TAR oblidades<sup>7,8</sup>.

S'estima que la prevalença de bona adherència al tractament (considerant que s'han pres més del 90% de les dosis) és del 62% a nivell mundial, mentre que a Espanya ronda el 54%<sup>9</sup>, xifra similar a l'estimada per als Estats Units i Canadà (55%)<sup>10</sup>. L'impacte a nivell comunitari de la falta d'adherència al TAR és important donat que se l'associa un augment de la càrrega viral (CV), el qual farà augmentar la transmissió del virus i les seves possibles variables resistents suposant no només un important impacte per la Salut Pública de la població sinó també per a la despesa sanitària<sup>11</sup>.

El TDO s'ha plantejat com una estratègia altament cost-efectiva per al maneig de malalties de les quals l'adherència al tractament, usualment difícil d'obtenir, resulti essencial per obtenir resultats a nivell individual i comunitari. La TB és un exemple on el TDO ha estat important per aconseguir millorar no només el compliment del tractament, sinó també les taxes de curació, evitar noves infeccions i l'aparició de resistències. També és una bona oportunitat per a mantenir al pacient vinculat al sistema sanitari i realitzar activitats d'informació, educació i prevenció de la malaltia. És per tot això que ha es-

tat promoguda per la Organització Mundial de la Salut (OMS) sobretot des de l'any 1993<sup>3</sup>.

A Catalunya s'estimen en 33.600 persones les que viuen amb VIH, de les quals un 58% (prop de 20.000) es troben en TAR<sup>12</sup>. L'any 2016, el nombre de nous diagnòstics de VIH a Catalunya va ser de 781, el que representà una taxa de 10,9 casos per 100.000 habitants. Cal destacar que Catalunya presenta una de les taxes més elevades de nous diagnòstics de VIH de la Unió Europea on la mitjana és de 6,3 casos per 100.000 habitants La seva distribució segons unitat de vigilància epidemiològica de residència del cas va estar sobretot centrada a Barcelona centre i ciutat (57,6%) i a Barcelona sud (14,9%)<sup>13-15</sup>.

En el context actual, on és imprescindible assolir alts nivells d'adherència al TAR no només pel pacient sinó també per a mantenir sota control la pandèmia del VIH, existeix una creixent necessitat d'incorporar el tractament directament observat (TDO) d'aquesta teràpia per a determinats pacients. Com dèiem, l'experiència prèvia de TDO en TB pot ser de gran ajuda en la comprensió i incorporació en persones VIH positives que siguin identificades com poc adherents o pertanyents a grups vulnerables. Aplicar aquesta estratègia també podria significar donar un pas endavant en millorar la seva vinculació al sistema sanitari.

Per tal de generar l'evidència suficient i proposar al Catsalut la iniciació del tractament antiretroviral (TAR) de forma directament observada en alguns col·lectius de pacients amb VIH a Catalunya, Serveis Clínics ha presentat un projecte amb els següents objectius:

- Revisar el grau d'adherència de TAR, en l'àmbit internacional i nacional, descriure els factors associats i les poblacions més vulnerables.
- Revisar experiències realitzades sobre TDO en VIH.
- Conèixer les opinions d'un grup d'experts en el maneig i tractament del VIH en relació al TDO.

A partir d'això es proposa realitzar una prova pilot amb pacients VIH per a avaluar si el TDO millora no només l'adherència i el seguiment dels pacients més vulnerables sinó també el control de la malaltia a partir dels valors clínics de la càrrega viral i el nivell de Linfòcits T CD4 al llarg del temps. Per tal de saber el grau d'èxit d'aquesta prova pilot, es realitzarà una avaluació de l'experiència a l'any i als 3-5 anys amb presentació dels resultats a les unitats de vigilància i el CatSalut.

Creiem que comptar amb equips de TDO per al TAR en algunes poblacions amb HIV pot ajudar a millorar l'adherència al tractament i per tant la millora clínica dels casos i contribuir al

control comunitari d'aquesta infecció. Per tal de dur-ho a terme de forma efectiva, l'experiència que es te des de Serveis Clínics en TDO per a pacients amb TB des de fa més de 25 anys creiem que pot ser un bon punt d'inici.

## Referències

1. UNAIDS. 90-90-90: An ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic. 2014.
2. Katz IT, Leister E, Kacanek D, Hughes MD, Bardeguez A, Livingston E, et al. Factors associated with lack of viral suppression at delivery among highly active antiretroviral therapy-naïve women with HIV: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):90–9.
3. World Health Organisation (WHO). Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. Geneva; 1993.
4. Bangsberg DR, Perry S, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, et al. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS*. 2001;15(9):1181–3.
5. Harrigan PR, Hogg RS, Dong WWY, Yip B, Wynhoven B, Woodward J, et al. Predictors of HIV drug-resistance mutations in a large antiretroviral-naïve cohort initiating triple antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2005;191(3):339–47.
6. Mannheimer SB, Matts J, Telzak E, Chesney M, Child C, Wu AW, et al. Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence. *AIDS Care*. 2005;17(1):10–22.
7. García de Olalla P, Knobel H, Carmona A, Guelar A, López-Colomé JL, Caylà JA. Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30(1):105–10.
8. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JSG. Is there a baseline CD4 cell count that precludes a survival response to modern antiretroviral therapy? *AIDS*. 2003;17(5):711–20.
9. Ortego C, Huedo-Medina TB, Llorca J, Sevilla L, Santos P, Rodríguez E, et al. Adherence to Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART): A Meta-Analysis. *AIDS Behav*. 2011;15(7):1381–96.
10. Mills EJ, Nachega JB, Buchan I, Orbinski J, Attaran A, Singh S, et al. Adherence to Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa and North America. *JAMA*. 2006;296(6):679.
11. Lingappa JR, Hughes JP, Wang RS, Baeten JM, Celum C, Gray GE, et al. Estimating the impact of plasma HIV-1 RNA reductions on heterosexual HIV-1 transmission risk. Myer L, editor. *PLoS One*. 2010;5(9):e12598.
12. Centro de Estudios Epidemiológicos sobre las ITS y SIDA de Cataluña. SIVES. Barcelona; 2015.
13. Agència de Salut Pública de Barcelona. Morbiditat per malalties de declaració obligatòria a Barcelona ciutat. *Estadístiques de Salut*; n.23. 2015.
14. Panel de expertos de GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso de GESIDA/ Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antiretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización Gener 2011). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011;29(3):209.e1-209.e103.
15. Vigilància epidemiològica de la infecció pel VIH i la SIDA a Catalunya. Informe anual 2016. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEECSAT). Departament de salut. Generalitat de Catalunya, 2017. Disponible a: [http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/Documents/anual\\_VIH.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/Documents/anual_VIH.pdf)

# Del TDO con fármacos antituberculosos al TDO con antirretrovirales y con fármacos antihepatitis: la visión desde el ámbito penitenciario

Andrés Marco

Enfermedades Infecciosas. Programa de Salud Penitenciaria. Instituto Catalán de la Salud.

Correspondencia:

Andrés Marco

E-mail: amarco@aspb.cat

## Introducción

La adherencia al tratamiento ha sido motivo de preocupación histórica. De hecho, términos como *compliance* y *no compliance* (cumplimiento y no cumplimiento), fueron popularizados y utilizados de forma masiva en los años 70 a raíz de los iniciales trabajos de Sackett y Heynes, aunque después se prefirió utilizar los conceptos *adherent* y *nonadherent* porque se entendía que enfatizaban más el grado de compromiso y participación del paciente en el cumplimiento terapéutico. En España, no obstante, se han venido utilizando indistintamente tanto unos términos como los otros.

En enfermedades crónicas o prolongadas en el tiempo, se estima que la adherencia media al tratamiento farmacológico está en torno al 50%, aunque el intervalo de la tasa de adherencia en estos procesos es muy amplio (10-90%) y es de difícil comparar unos estudios con otros porque son de metodología muy variada, se han realizado en poblaciones sociológica y epidemiológicamente muy diferentes y el tipo de intervención o la forma de cuantificación del cumplimiento también son distintos.

## La estrategia DOTS y la tuberculosis

Aunque la adherencia al tratamiento es un problema que afecta a muchas enfermedades y no es propio de una determinada población, algunas enfermedades y algunos colectivos han sido especialmente asociados al incumplimiento del tratamiento. Así, en la cuadragésima cuarta Asamblea Mundial de la Salud, se reconoció la importancia creciente de la tuberculosis (TB) como un problema de salud pública, lo que daría lugar a la introducción hace veinte años de la estrategia mundial "DOTS"<sup>1</sup> (siglas inglesas del Sistema de Tratamiento por Observación Directa o, en castellano, del Tratamiento Directamente Observado –TDO-).

Aunque a criterio de los CDC<sup>2</sup>, el TDO debería ser considerado como una estrategia a valorar en cualquier paciente diagnosti-

cado de TB, su uso está lejos de estar generalizado, aunque si es especialmente recomendado en algunos grupos socialmente desfavorecidos: alcohólicos, indigentes, presos, toxicómanos, enfermos mentales, inmigrantes ilegales, personas con desestructuración social y pacientes con antecedente de abandonos de tratamiento antituberculoso previo. Por consiguiente, los presos son "per se" un colectivo en el que está indicada la estrategia de TDO, pero son además un grupo que incluye a pacientes pertenecientes a otros colectivos también considerados con riesgo de incumplimiento, como los consumidores de drogas ilegales, los enfermos mentales, los inmigrantes, o los ingresados procedentes del "cuarto mundo" o de áreas socialmente deprimidas, ampliamente representados en la población penitenciaria.

En las prisiones de Cataluña, como en las del resto de España, el TDO es desde hace más de veinticinco años una estrategia de obligado cumplimiento. De hecho, su uso generalizado en estas instituciones a partir de los primeros años de la década de los noventa se ha considerado, junto con la generalización del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) y el acceso a los usuarios de drogas a través de los programas de tratamiento con sustitutivos opiáceos, un elemento fundamental que ha permitido mejorar la eficacia de los programas de control de la TB en las prisiones<sup>3</sup>. En Cataluña, este uso se ha extendido también a los casos en que se indica el tratamiento de la infección tuberculosa latente, preferentemente mediante la utilización de pautas cortas (3 meses de rifampicina más isoniazida).

## DOT y posible uso en infectados por VIH y/o VHC en prisiones

La preocupación por la adherencia al tratamiento antirretroviral (TAR) ha motivado publicaciones de todo tipo (editoriales, revisiones, artículos especiales, ensayos o estudios de cohortes), sobre todo a finales de la década de los noventa y principios de este siglo ante el riesgo de que el incumplimiento terapéutico

**Tabla 1. Características y peculiaridades del Tratamiento Directamente Observado en la tuberculosis, infección VIH e infección por VHC en los internados de prisión.**

Cuestiones	TDO-TB	TDO-HepC	TDO-VIH
Objetivo de Salud Pública	Prevenir la transmisión Prevenir farmacoresistencias	Prevenir la transmisión ¿Prevenir farmacoresistencias?	Prevenir la transmisión Prevenir farmacoresistencias
Obligatoriedad en prisiones españolas	Sí, considerada básica para alcanzar la situación actual..)	No	No
Fin del TDO	Curación Enfermedad	Curación Infección	Supresión viral
Duración	6-9 meses habitualmente	2-3 meses	Toda la vida
Población	Todos	Sólo de uso en casos puntuales (enfermos mentales, reinfectados...)	Recomendable en raras ocasiones (enfermos mentales, baja adherencia contrastada...)
Dosificación	QD	QD	Habitualmente, QD
Coste	Bajo-moderado	Moderado-alto	Muy alto (toda la vida)

incrementara las posibilidades de aparición de mutantes resistentes y, subsiguientemente, de fracaso terapéutico. Sin embargo, aunque el riesgo de fracaso no ha desaparecido, éste es ahora mucho menos frecuente básicamente por dos razones: a) porque han mejorado las características de las anteriores familias de antirretrovirales y se han incorporado otras nuevas, lo que ha supuesto disponer de drogas con mejor barrera genética y, como se conoce en la jerga farmacológica, mayor "margen de perdón" en caso de olvido de dosis; y b) porque se han mejorado extraordinariamente las pautas de tratamiento, que son más cómodas, más tolerables, menos tóxicas, más eficaces y, en definitiva, con mayores posibilidades de cumplimiento. Además, y a las dos razones expuestas, podemos añadir otros cambios, que serán viables en un futuro muy próximo: las terapias "long-acting", que permitirán administrar pautas TAR de duración prolongada por vía parenteral, lo que presumiblemente podría suponer todavía más adherencia y mejor calidad de vida, e incluso la posibilidad, aunque algo más lejana, de disponer también de antirretrovirales combinados, que podrán ser implantables y extraíbles periódicamente.

La mejora del arsenal terapéutico, en comodidad, toxicidad y eficacia, ha sido extraordinaria en la última década y ha supuesto que la terapia DOT no muestre en estudios recientes realizados en presos mejores resultados (más pacientes con carga viral VIH indetectable) que la terapia autoadministrada<sup>4</sup>. Por este motivo, la mayoría de los TAR realizados en las prisiones de Cataluña no se efectúan mediante la estrategia DOT, que ha quedado restringida a aquellos casos en los que el paciente lo solicita o en que se considera necesaria (enfermos mentales, bajo coeficiente intelectual, etc.) a criterio del clínico.

En cuanto a la infección por VHC, la situación es todavía mejor, ya que existe la posibilidad de curar la infección casi en el 100% de los casos mediante el uso de antivirales de acción

directa (AAD) en un plazo corto de tiempo (8-12 semanas). Los tratamientos con AAD utilizados en presos no han mostrado más fracaso terapéutico que los realizados extrapenitenciariamente y no han precisado para obtener sus buenos resultados de la aplicación de medidas diferentes a las que se utilizan fuera de prisión<sup>5</sup>. De hecho, ya en la época de la biterapia y en estudios comparados DOT vs terapia autoadministrada, no hubo mejores resultados en la rama DOT<sup>6</sup>, ni siquiera en reclusos teóricamente con mayor riesgo de incumplimiento como los diagnosticados de trastorno de la personalidad<sup>7</sup>.

Al igual que ocurre con el TAR, la mayoría de los tratamientos con AAD prescritos a reclusos no se efectúan mediante la estrategia DOT, que está limitada a los casos en que el clínico lo considera recomendable, similares a los ya citados anteriormente. En la Tabla 1, y a modo de conclusión, se presentan características y peculiaridades del TOD en la tuberculosis, en la infección por VIH y en la infección por VHC en los internados de prisión.

## Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. What is DOTS? A guide to understanding the WHO-recommended TB control strategy known as DOTS. Geneva, World Health Organization, 1999 (document WHO/CDS/CPC/TB/99.270).
2. CDC. Manejo de pacientes con tuberculosis y mejora de la adherencia al tratamiento. Disponible en: <https://www.cdc.gov/tb/esp/publications/guides/ssmodules/SpanishSSModule6.pdf>. Acceso: 27 de octubre, 2019.
3. Rodrigo T, Caylà JA, Garcia de Olalla P, Brugal MT, Jansà JM, Guerrero R, et al. Effectiveness of tuberculosis control programmes in prisons, Barcelona 1987-2000. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2002;6:1091-7.
4. White BL, Golin CE, Grodensky CA, Kiziah CN, Richardson A, Hudgens MG, et al. Effect of directly observed antiretroviral therapy compared to self-administered antiretroviral therapy on adherence and virological outcomes among HIV-infected prisoners: a randomized controlled pilot study. *AIDS Behav*. 2015;19:128-36.
5. Marco A, Roget M, Cervantes M, Forné M, Planella R, Miquel M, et al. Comparison of effectiveness and discontinuation of interferon-free

therapy for hepatitis C in prison inmates and noninmates. *J Viral Hepat.* 2018;25:1280-6.

6. Saiz de la Hoya P, Portilla J, Marco A, Garcia-Guerrero J, Faraco I, Antón JJ, *et al.* Directly observed therapy for chronic hepatitis C: a randomized clinical trial in the prison setting. *Gastroenterol Hepatol.* 2014; pii: S0210-5705(14)00081-8. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.03.004.

7. Marco A, Antón JJ, Trujols J, Saíz de la Hoya P, de Juan J, Faraco I, *et al.* Personality disorders do not affect treatment outcomes for chronic HCV infection in Spanish prisoners: the Perseo study. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 355. DOI 10.1186/s12879-015-1102-x.

## La TB y Cruz Roja: más allá del TDO

**Juan Jesús Hernández**

*Plan de Salud. Departamento de Salud. Cruz Roja Oficina Central. Barcelona.*

Correspondencia:

Juan Jesús Hernández

E-mail: [jjhernandez@cruzroja.es](mailto:jjhernandez@cruzroja.es)

Los Determinantes Sociales de la Salud son las condiciones en las que las personas nacen, crecen, viven, trabajan; condiciones que hacen posible vivir con salud. Las principales causas de morbilidad y mortalidad hay que buscarlas en las condiciones cotidianas de vida más que en las características físicas o biológicas de las personas.

Estos determinantes tienen mucha relación con las causas de mala adherencia a los tratamientos, incluido en tratamiento contra la Tuberculosis. Los factores que más se relacionan con la mala adherencia son la edad, el sexo, el consumo de alcohol y drogas, la comorbilidad, el conocimiento de la enfermedad, además de factores relacionados directamente con el tratamiento, con los servicios de salud y todo lo relacionado con factores sociales. (Cáceres FM. Factores de riesgo para abandono (no adherencia) del tratamiento antituberculoso. *MedUNAB* 2004; 7:172-80).

Desde Cruz Roja nos interesa especialmente todo lo relacionado con estos factores sociales:

- Ambiente familiar, que incluye los problemas de lazos y relaciones familiares, la situación en la que el paciente decide no informar a la familia sobre la enfermedad (esto aumenta el riesgo de abandono diez veces), o la falta de apoyo emocional percibida por el paciente, que provoca un aumento del abandono de tratamiento.
- El ambiente laboral, que influye si la persona está en situación de desempleo o trabaja por días, o tiene que pedir permiso para asistir a recibir los medicamentos o puede llegar a perder el empleo por faltar y acudir a citas, o la situación en la

que la persona tiene incompatibilidad del horario de trabajo con el de atención en los servicios de salud.

- El nivel socioeconómico, ya que se constata que los individuos con un bajo estado socioeconómico experimentan mayor morbilidad y mortalidad que los de alto estado, que las diferencias en la incidencia de las enfermedades y la supervivencia se acortan o desaparecen cuando se controla la diferencia de estado socioeconómico, o que el 79% de los pacientes que abandonan el tratamiento proceden de estratos bajos.

Es decir, que las desigualdades socioeconómicas generan inequidades en salud, pudiendo decir, sin temor a ser exagerado, que la injusticia social mata.

Cruz Roja publica periódicamente unos Boletines de Vulnerabilidad en los que se analiza la situación en la que se encuentra la población que es atendida por la organización. En el Boletín número 17, publicado en diciembre de 2018, se analizaba la situación de pobreza energética y la vulnerabilidad asociada a la vivienda. Las condiciones de habitabilidad de la vivienda inciden directamente en la salud de las personas (infecciones respiratorias, enfermedades transmitidas por vectores, diarreas, enfermedades respiratorias crónicas, mayor tendencia a infecciones repetidas, accidentes, cáncer o enfermedades de salud mental).

La pobreza energética se define como la incapacidad de obtener servicios de energía en cantidad adecuada para un hogar, por un importe equivalente al 10% de la renta familiar disponible. (Brenda Boardman. Reino Unido. 1990).

Nuestro análisis determinó que un 35% familias que la padecen, no piden ayudas, que el 42% solicitan ayuda a servicios sociales públicos, y el 23% acuden a ONG.

Las viviendas de las personas atendidas por Cruz Roja sufren las siguientes características: el 32,6% soportan un ruido muy elevado; el 21,3% contaminación y suciedad ambiental en su barrio/zona; el 8,7% carece de luz solar en la vivienda; el 32,4% sufre goteras, humedades y podredumbre en techos, suelos y marcos de puertas y ventanas; el 20,5% vive en edificios de más de 3 alturas sin ascensor, el 15,5% indica presencia de cucarachas y un 4,4%, de ratas; el 29,8% no tienen ventanas que aíslen del frío/calor; el 43,6% carecen de calefacción y el 66,5% no tienen aire acondicionado. El 17,1% de estas viviendas tienen una clasificación energética mala o muy mala. El 37% pasa frío en invierno y el 44% pasa calor en verano.

La OMS estima que anualmente en España se producen unos 7.200 fallecimientos prematuros vinculados a la pobreza energética.

Desde nuestra perspectiva, el abordaje de la Tuberculosis debe incluir no solamente la parte sanitaria, sino que se necesita un abordaje social, imprescindible para que el tratamiento sea adecuado y se consiga la curación.

Cruz Roja, en su proceso de adaptación a los cambios sociales que nos rodean, reformuló su Plan de Salud entre los años 2014 y 2017, mediante un proceso participativo basado en la metodología de marco lógico. Según las conclusiones de dicho proceso, las personas tienen problemas de salud que se pueden englobar en dos grandes grupos: personas con estilo de vida no saludable (que tienen hábitos saludables inadecuado o adoptan conductas de riesgo) o que tienen una inadecuada gestión de su enfermedad. Además, se considera necesario trabajar en prevención y sensibilización con población general. Y, por otra parte, todas las causas de dichos problemas se pueden englobar en tres grandes tipologías de causas: Falta de conocimiento sobre su problemática ("No lo sé"), dificultad para mejorar su problema ("Lo sé, pero no puedo") o falta de motivación para afrontar los cambios necesarios ("Lo sé, podría hacerlo pero no lo hago").

Si adaptamos estas tres tipologías de causas a la Tuberculosis, lo que nos encontramos es lo siguiente:

- Falta de formación (no lo sé)
  - Falta de información sobre la enfermedad o búsqueda en fuentes no fiables.
  - Poca educación en salud sobre la importancia de la correcta adherencia.
  - Falta de formación sobre cómo gestionar su enfermedad.
- Falta de recursos (no puedo)

- Dificultades para acceder al diagnóstico y tratamiento.
- Problemas socioeconómicos para seguir indicaciones terapéuticas (medicación, dieta, ejercicio): entorno laboral, falta de tiempo, copagos.
- Problemas económicos para acceder a citas (no ausentarse del trabajo, pagos).
- Falta de motivación y conductas inadecuadas (no quiero)
  - Baja percepción del riesgo.
  - Presión de grupo.
  - Sensación de invulnerabilidad.
  - Miedo a estigma y discriminación.

Durante 2018 Cruz Roja ha realizado actividades relacionadas con la Tuberculosis. Un total de 381 personas voluntarias han trabajado directamente en esta temática, con 675 personas usuarias directas, y un total de 11.506 intervenciones. En el ámbito de la sensibilización, se han llevado a cabo 13 acciones de sensibilización en las que han participado 17.240 personas. Además, Cruz Roja es socia fundadora y parte activa de la Red contra la TB y por la solidaridad.

Específicamente Cruz Roja en la Comunidad de Madrid lleva a cabo proyectos financiados por la Consejería de Sanidad.

Por un lado, un proyecto de prevención de la enfermedad tuberculosa y promoción de la salud en población inmigrante, que tiene como objetivos mejorar la salud de la población inmigrante que vive en la Comunidad de Madrid sin acceso a la sanidad pública, prevenir enfermedades, especialmente las infecto-contagiosas, de manera individualizada, fomentar actitudes que favorezcan la prevención de enfermedades transmisibles. detectar la existencia de otras necesidades básicas y procurar la inclusión de la mayoría de los inmigrantes participantes en nuestro proyecto en el Sistema Nacional de Salud.

Por otro, se gestionan las Unidades Móviles de Tratamiento Directamente Observado de Tuberculosis y/o VIH, cuyos objetivos son supervisar los tratamientos farmacológicos prescritos por el profesional médico de un centro sanitario para la curación de la tuberculosis, facilitar la medicación prescrita, supervisar la correcta toma de la medicación, transmitir a los pacientes un conocimiento suficiente de su enfermedad y trabajar en la prevención.

En el 74,57% de los pacientes el motivo de baja en el programa fue por finalización de tratamiento/objetivos cumplidos. El abandono del tratamiento se produjo sólo en el 11,86% de los casos. Actualmente el gran desafío en el control de la tuberculosis se encuentra en el manejo de los casos relacionados con los procesos de inmigración irregular.

En resumen, desde la visión de Cruz Roja:

- Los determinantes sociales son claves en Tuberculosis

- La adherencia al tratamiento antituberculoso está influenciado por factores sociales
- No todo es intervención sanitaria, se precisa también intervención desde el ámbito social.
- Cruz Roja sigue luchando contra la tuberculosis, ahora desde su nuevo Plan de Salud, y participando activamente en la Red Alternativa contra la Tuberculosis y por la Solidaridad.

## Impacto de la coinfección parasitaria en el desarrollo de la TB

**Cristina Garrido<sup>1</sup>, Paula Cardona<sup>2</sup>, Diana Gassó<sup>1</sup>, Lilibeth Arias<sup>2</sup>, Roser Velarde<sup>1</sup>, Asta Tvarijonaticviute<sup>3</sup>, Emmanuel Serrano<sup>2,4</sup>, Pere-Joan Cardona<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Wildlife Ecology & Health group (WE&H) y Servei d'Ecopatologia de Fauna Salvatge (SEFAS). UAB. Bellaterra. <sup>2</sup>Unitat de Tuberculosi Experimental. Institut Germans Trias i Pujol. CIBERES. UAB. Badalona. <sup>3</sup>Departamento de Medicina y Cirugía Animal. Universidad de Murcia. <sup>4</sup>Dipartimento di Scienze Veterinarie, Università di Torino, Grugliasco, Torino, Italy.

### Correspondencia:

Pere J. Cardona

E-mail: pjcardona@igtp.cat

## Introducción

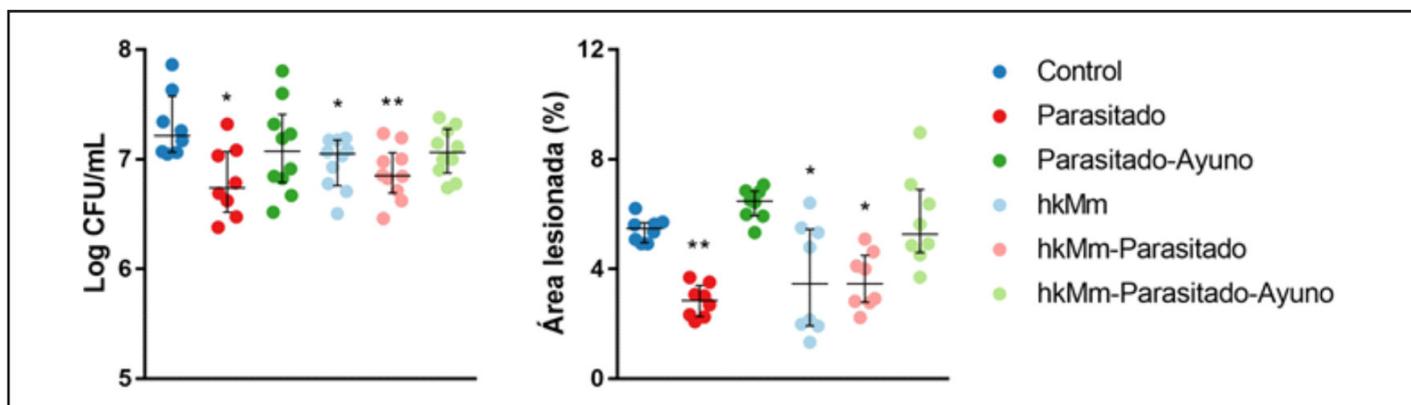
Recientemente se ha determinado que la tuberculosis es una enfermedad relativamente “moderna”. Los datos del grupo de Iñaki Comas nos han mostrado que pudo aparecer hace unos 70.000 años, durante el Paleolítico, a partir de la evolución de una micobacteria ambiental y no a partir de los animales domésticos<sup>1</sup>. De hecho, *Mycobacterium bovis* evolucionó a partir del ancestro común del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y no al revés. Por aquellos entonces, nuestros antecesores *Homo sapiens* ya sufrirían de helmintiasis, ya que la parasitación de los vertebrados por helmintos tuvo lugar millones de años antes<sup>2</sup>. La coevolución entre los vertebrados y los helmintos parásitos ha sido determinante en el desarrollo de la respuesta inflamatoria e inmune. En realidad, no se puede entender el origen de las enfermedades infecciosas sin tener en cuenta el impacto que tienen estos parásitos sobre la respuesta inmune de sus hospedadores. Los helmintos tienen una estrategia basada en mantener una tasa de multiplicación moderada y evitar la inducción de una inmunidad prolongada. Como resultado, estos parásitos consiguen mantener poblaciones estables y generar infecciones endémicas<sup>3</sup>.

El impacto de la respuesta inmunomoduladora de la infestación por helmintos en la respuesta inmune contra *M. tuberculosis* ha merecido la atención de diferentes grupos de investigación.

En particular sobre su impacto en la vacunación por BCG<sup>4</sup>, puesto que las regiones con mayor incidencia de tuberculosis sufren helmintiasis endémicas<sup>5</sup>. Los helmintos generan mayoritariamente una proliferación de linfocitos de tipo Th2 o reguladores (Tregs) que potencialmente pueden bloquear la respuesta Th1 necesaria para controlar la infección por *M. tuberculosis*<sup>6</sup>. Este hecho ha promovido la ejecución de campañas masivas de tratamientos profilácticos con antihelmínticos en regiones del planeta afectadas por la tuberculosis. Sin embargo, este tipo de intervenciones no ha redundado en una mayor protección contra la enfermedad.

Para valorar el impacto de la helmintiasis intestinal en el desarrollo de la tuberculosis activa hemos desarrollado un modelo experimental de tuberculosis utilizando la cepa de ratón C3HeB/FeJ<sup>7</sup> coinfectada con dos helmintos gastrointestinales de ratón: *Trichuris muris* y *Heligmosomoides polygyrus*. Además, en nuestro modelo experimental hemos valorado los efectos de una restricción alimenticia en intervalos de 48 horas y del contacto con micobacterias ambientales a través de la administración por vía oral de 1x10<sup>5</sup> bacilos de *Mycobacterium manresensis* inactivados por calor cada 48 horas durante 14 días. 3 semanas después del desafío con *M. tuberculosis*, los animales fueron sacrificados para valorar el estado de la progresión de la infección, obteniéndose muestras de suero, pulmón y bazo para el estudio microbiológico, histopatológico e inmunológico.

Figura 1. Concentración bacilar en el pulmón (A, en escala log) y patología (B, superficie infiltrada en %) a las tres semanas post infección. Cada círculo representa un individuo (A) o una réplica de un corte histológico. Las líneas representan medianas y el IQR. Metodología estadística: test de Mann Whitney: \* $p < 0,05$  y \*\* $p < 0,01$ .



## Resultados

Sorprendentemente, los animales infestados previamente con helmintos (Par) mostraron una menor progresión a tuberculosis activa, indicando una capacidad protectora similar a la administración de micobacterias ambientales (hkMm). Al analizar la respuesta inmune en detalle, observamos que ambos tratamientos han contribuido a disminuir la respuesta inflamatoria en el pulmón, con una menor producción de IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$ , así como la respuesta IL-10 (Par) y IL-17 (hkMm). Esta acción protectora se pierde con la privación alimenticia, posiblemente debido al estrés ocasionado, provocando un incremento en los niveles de corticosterona.

## Bibliografía

1. Brites D, Gagneux S. Co-evolution of *Mycobacterium tuberculosis* and Homo sapiens. *Immunol. Rev.* 2015;264:6–24.
2. Jackson JA, Friberg IM, Little S, Bradley JE. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: immunity against helminths and immunological phenomena in modern human populations: coevolutionary legacies? *Immunology.* 2009;126:18–27.
3. Combes C. The art of being a parasite. University of Chicago Press, 2005.
4. Dockrell HM, Smith SG. What Have We Learnt about BCG Vaccination in the Last 20 Years? *Front. Immunol.* 2017;8:1134.
5. Salgame P, Yap GS, Gause WC. Effect of helminth-induced immunity on infections with microbial pathogens. *Nat. Immunol.* 2013;14: 1118–26.
6. Gazzinelli-Guimaraes PH, Nutman TB. Helminth parasites and immune regulation. *F1000 Research* 2018;7:1685.
7. Cardona P, et al. Oral Administration of Heat-Killed *Mycobacterium manresensis* Delays Progression toward Active Tuberculosis in C3HeB/FeJ Mice. *Front. Microbiol.* 2016;6.