



Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

# Tratamiento preventivo de la tuberculosis con rifapentina-isoniacida en personas viviendo con VIH, evaluación en La Habana Vieja, 2022

Tesis para optar por el título de Máster en Epidemiología

Autor: Daynis Enríquez González

La Habana, 2024



Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí"

# Tratamiento preventivo de la tuberculosis con rifapentina-isoniacida en personas viviendo con VIH, evaluación en La Habana Vieja, 2022

Tesis para optar por el título de Máster en Epidemiología

Autor: Daynis Enríquez González

Tutores: Alina Martínez Rodríguez, M.Sc

Alberto Baly Gil, Dr.C

Dennis Pérez Chacón, Dr.C

La Habana, 2024

## Agradecimientos

*A Jesucristo, por haber entregado su vida en la cruz por mí*

*A mi esposo, mi niño y mi mamá por ser mi apoyo incomparable*

*A mis tutores Alina, Baly y Dennis por permitirme aprender de ustedes*

*A mis enfermeras encuestadoras, por ser mis fieles escuderas*

## Dedicatoria

*A mi abuela, porque siempre creíste en mí (in memoriam)*

*A mis pacientes, por permitirme caminar junto a ustedes por la historia de sus vidas*

## RESUMEN

**Introducción:** Las personas que viven con VIH (PVV) tienen más riesgo de desarrollar tuberculosis que las personas sin VIH. En Cuba existen pocos datos disponibles sobre el tratamiento preventivo para la tuberculosis con isoniacida-rifapentina. **Objetivo:** Evaluar el tratamiento preventivo de la tuberculosis con isoniacida-rifapentina en personas viviendo con VIH de nuevo diagnóstico en La Habana Vieja. **Método:** La investigación se llevó a cabo de enero de 2022 a octubre de 2023. Incluyó tres estudios en correspondencia con los objetivos específicos, cada uno de con su propio diseño metodológico: estudio de evaluación, estudio de métodos mixtos de triangulación y estudio de tipo evaluación económica parcial de descripción de costos. **Resultados:** Todos los PVV estudiados estaban libres de TB al concluir el estudio y ninguno desarrolló reacciones adversas a los medicamentos. La aceptabilidad del tratamiento fue calificada de alta en todos los PVV y proveedores sanitarios; la adherencia fue óptima en 91,9% de los casos. El proceso fue implementado en más de un 70% de las acciones previstas (fidelidad). El total costos no médicos directos promedio (gastos en transporte y alimentación) fue de 2.496,00 CUP, superior a los costos médicos directos promedio (1.491,69 CUP). Considerando la totalidad de los costos sociales por paciente, se estimó un costo promedio de 3.529,90 CUP. **Conclusiones:** El tratamiento preventivo de tuberculosis con isoniacida-rifapentina demostró ser seguro y efectivo en la prevención de las nuevas infecciones de TB en PVV de nuevo diagnóstico del 2022 en La Habana Vieja. Presentó una elevada aceptabilidad tanto en PVV como en lo profesionales de la salud y la fidelidad de la implementación del tratamiento se cumplió logrando cifras óptimas de completamiento y adherencia. Los costos de implementación del tratamiento desde la perspectiva del sistema de salud son inferiores a los costos desde la perspectiva de los PVV, pero estos últimos son elevados comparando con el salario medio nacional.

## ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. Contexto	1
I.2. Justificación	2
Problema de investigación:	3
Objetivo General:	4
Objetivos Específicos	4
II. MARCO TEÓRICO	5
II.1. Tuberculosis	5
II.1.a. Epidemiología	5
II.1.b. Etiología, transmisión y patogenia de la tuberculosis	6
II.2. VIH/sida	7
II.2.a. Epidemiología	7
II.2.b. VIH: etiología y transmisión, patogenia e inmunología	8
II.3. Coinfección TB/VIH	10
II.3.a. Diagnóstico de la tuberculosis activa en personas con VIH	12
II.3.b. Diagnóstico de la infección tuberculosa y tratamiento preventivo	14
II.4. Aceptabilidad	18
II.5. Fidelidad	19
II.6. Economía en salud	20
II.4.a. Perspectiva y horizonte analítico	21
II.4.b. La utilización de los servicios y los costos	22
III. MATERIAL Y MÉTODOS	24
III.1. Contexto y sitio de estudio	24
III.2. Marco temporal y organización de la investigación	25
III.3. Población de estudio	25
III.4. Definición de conceptos y de variables	26
III.5. Metodología general y por objetivos	34
III.6. Consideraciones Éticas	39
IV. RESULTADOS	41
IV.1. Caracterización de las PVV	41
IV.2. Resultados clínicos	42
IV.3. Resultados de aceptabilidad y fidelidad de la Implementación	43
IV.4. Costos	48
V. DISCUSIÓN	50
VI. CONCLUSIONES	61
VII. RECOMENDACIONES	62
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

## GLOSARIO DE TÉRMINOS

3HP	Esquema de tratamiento preventivo de la tuberculosis, acortado de 3 meses de duración, con isoniacida (H) y rifapentina (P)
CI	Costos indirectos
CMD	Costos médicos directos
CMF	Consultorio del Médico y la Enfermera de la Familia
CMTB	Complejo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
CNMD	Costos no médicos directos
DOT	Tratamiento directamente observado ( <i>por sus siglas del inglés: Directly Observed Therapy</i> )
HSH	Hombres que tienen sexo con otros hombres
ITBL	Infección tuberculosa latente
MINSAP	Ministerio de Salud Pública
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCT	Prueba cutánea de tuberculina
PEN	Programa Estratégico Nacional para las ITS/ VIH-sida y las Hepatitis
PNCT	Programa Nacional de Control de la TB
PNPCPITS-VIH/sida	Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS-VIH/sida
PVV	Personas viviendo con VIH
RIV	Registro Informatizado de VIH
TB	Tuberculosis
TLD	Combinación a dosis fijas de los antirrtrovirales tenofovir (T), lamivudina (L) y dolutegravir (D)
TPT	Tratamiento preventivo de la tuberculosis
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana



## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. Contexto

Se estima que un cuarto de la población mundial está infectada con tuberculosis (TB).<sup>(1)</sup> Las personas infectadas con TB están en riesgo de desarrollar la enfermedad (TB activa). La magnitud de este riesgo depende de múltiples factores, el más importante es el estado del sistema inmunológico de la persona.<sup>(2)</sup>

El tratamiento preventivo de la TB (TPT) minimiza la progresión de la infección a la enfermedad, con un impacto a nivel individual para la persona infectada y a nivel comunitario. Está bien documentada la utilidad del TPT, que históricamente se ha realizado con isoniacida;<sup>(3)</sup> también, la existencia de fallas en el cumplimiento de los tratamientos,<sup>(4)</sup> sobre todo por su larga duración. El TPT se recomienda en las personas infectadas (o con un alto riesgo de infección) donde se descarte la enfermedad y en dependencia del análisis que se realice valorando el riesgo que tiene la persona para enfermar (por sus características individuales y por la incidencia de TB en el contexto donde se encuentra) y los posibles efectos negativos del tratamiento. Además, se recomienda en menores de 5 años que sean contactos de casos de TB pulmonar bacteriológicamente confirmada y para las personas viviendo con VIH (PVV) que acaban de empezar a recibir atención para el VIH, independientemente de la disponibilidad de pruebas diagnósticas para detectar la infección tuberculosa.<sup>(5)</sup>

Las personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (PVV) tienen 18 veces más riesgo de desarrollar TB que las personas sin VIH. El TPT es una intervención efectiva para prevenir la ocurrencia (60-90%) y las muertes por TB.<sup>(5)</sup> A pesar de los beneficios del TPT se sabe que las tasas de completamiento de los tratamientos son bajas. Recientemente se han aprobado efectivos regímenes acortados y bien tolerados para el TPT, como el esquema combinado de rifapentina con isoniacida (3HP) que mejoran las tasas de adherencia y completamiento del tratamiento.

En la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, se hace un llamamiento para poner fin a la TB.<sup>(6)</sup> Y las estrategias de prevención juegan un papel primordial.

## I.2. Justificación

Cuba se ha comprometido a lograr los objetivos del llamamiento mundial de poner Fin a la TB y es uno de los países de América con una baja incidencia de la enfermedad y con posibilidades reales de alcanzar esta meta.<sup>(7)</sup>

El Programa Nacional de Control de la TB (PNCT), prevé la pesquisa de la TB en grupos vulnerables y el tratamiento curativo de los enfermos; así como el tratamiento preventivo de las personas en las que se identifique la infección y se descarte la enfermedad; en especial entre los contactos y en las PVV de reciente diagnóstico. Para determinar la presencia de la infección tuberculosa latente se emplea la prueba cutánea de tuberculina (PCT). El TPT se realiza con isoniacida, medicamento que el país produce. Las actividades de prevención de la coinfección TB/VIH se realizan bajo el vínculo interprogramático estrecho del PNCT y del Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS-VIH/sida (PNPCITS-VIH/sida). La atención de las PVV de nuevo diagnóstico se realiza a nivel de policlínico y el médico y la enfermera de la familia son responsables del cumplimiento de las acciones orientadas.<sup>(8, 9)</sup>

Anualmente se notifican cerca de 1.890 PVV nuevas y la coinfección TB/VIH representa en 2019 cerca del 11% del total de los casos de TB nuevos y recaídas notificados. Alrededor del 70% de las PVV de nuevo diagnóstico inician TPT (con isoniacida), no hay estudios que documenten los niveles de adherencia y completamiento a este tratamiento. Por otro lado, el tratamiento antirretroviral de primera línea para la mayoría de los nuevos casos de VIH (varones adultos y adolescentes  $\geq 10$  años y mujeres y adolescentes femeninas  $\geq 10$  años con métodos de anticoncepción y embarazadas con más de ocho semanas de gestación) incluye el uso de dolutegravir (el régimen preferencial es: tenofovir-lamivudina-dolutegravir-TLD).<sup>(8)</sup> Se ha demostrado que estos antirretrovirales administrados con rifapentina no requieren ajuste de dosis.<sup>(10)</sup>

Los programas de prevención y control de la TB (PNCT) y del VIH (PNPCITS-VIH/sida) cubanos está integrados en las actividades del Sistema Nacional de Salud, y cuentan con un fuerte componente de atención primaria de salud. Así, las actividades de prevención de la coinfección TB/VIH se realizan bajo el vínculo estrecho de ambos programas. El personal médico y de enfermería ubicado en los Consultorios del Médico y la Enfermera de la Familia

(CMF) conocen los riesgos individuales, familiares, y ambientales de la población que atienden (proceso denominado dispensarización) y de acuerdo a estos riesgos establecen las actividades de prevención y control. El personal médico y de enfermería a nivel de policlínico y/o del médico de la familia se encargan de la administración y control de TPT en las PVV de nuevo diagnóstico. <sup>(8, 9)</sup> Además, en cada área de salud (policlínico) hay un personal de enfermería especializado en ITS-sida, que (entre otras funciones) brindan atención educativa, clínica, epidemiológica, y de apoyo psicológico a las PVV.

Las normas programáticas cubanas establecen que el TPT con isoniacida para las PVV sea bajo supervisión directa (DOT, por sus siglas del inglés) y con una duración de seis meses y hasta un año, con dosis diaria de 5mg/kg (300mg/día) o bisemanal a 15mg/kg (900mg/2 veces por semana). La duración depende del riesgo y del resultado de la prueba cutánea de tuberculina (PCT):<sup>(8)</sup>

- PVV sin riesgo y con PCT negativa: 6 meses de TPT con isoniacida
- PVV con riesgo y/o PCT positiva: 9 meses
- PVV contacto de un caso de TB: 1 año

A través de un proyecto con el Fondo Mundial de lucha contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, se adquirió en el año 2022 suficiente rifapentina 150mg, para ofrecer el esquema acortado de TPT con rifapentina con isoniacida (3HP) a todas las PVV de nuevo diagnóstico. Se hizo necesario evaluar los efectos de este esquema en el contexto cubano donde la atención a las PVV y a las personas con TB es universal y libre de costos para los pacientes (incluidos los tratamientos antirretrovirales y antituberculosos y los preventivos). También, es importante esta evaluación porque Cuba es un país de bajos ingresos y bajo los efectos de un férreo bloqueo económico y el TPT se garantiza mediante el uso de la isoniacida, genérico producido por la industria farmacéutica nacional. La información generada por esta investigación es necesaria y muy útil para la toma de decisiones respecto a la generalización de este tratamiento pues se pretende dar solución al siguiente problema de investigación:

**Problema de investigación:** ¿Cuáles son los resultados clínicos y de implementación del

tratamiento preventivo de la tuberculosis con isoniacida-rifapentina en personas viviendo con VIH en el municipio La Habana Vieja, en el año 2022?

Los objetivos de esta investigación son:

**Objetivo General:** Evaluar el tratamiento preventivo de la tuberculosis con isoniacida-rifapentina en personas viviendo con VIH de nuevo diagnóstico en La Habana Vieja de acuerdo a resultados clínicos y de implementación seleccionados, en el año 2022.

### **Objetivos Específicos**

1. Describir los resultados clínicos del tratamiento preventivo con isoniacida-rifapentina personas viviendo con VIH.
2. Documentar la aceptabilidad y la fidelidad de la implementación del tratamiento preventivo con isoniacida-rifapentina en personas viviendo con VIH.
3. Estimar los costos sociales de implementación de tratamiento con isoniacida-rifapentina personas viviendo con VIH en el sitio y periodos mencionados.

## II. MARCO TEÓRICO

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana causada por *Mycobacterium tuberculosis*. Suele afectar con mayor frecuencia los pulmones, pero puede también dañar otras partes del organismo. Por otro lado, VIH significa “Virus de Inmunodeficiencia Humana”, causante de la infección del mismo nombre. Afecta el sistema inmunitario al destruir un tipo de glóbulo blanco (linfocitos T-CD4: LT-CD4) que ayuda al cuerpo a combatir infecciones. El impacto de la coinfección VIH y TB es bidireccional. Al aumentar la carga viral, la TB acelera la progresión de la infección por VIH a sida y, con ello, a la muerte.<sup>(11)</sup> Por su parte, la infección por VIH causa una disminución de la población LT-CD4 (de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmunitaria), por lo que aumenta el riesgo de progresión de infección a TB activa y afecta la presentación clínica de la enfermedad (se reduce la formación de cavidades pulmonares y la carga bacilar del esputo, predominan las formas extrapulmonares) y evolución de la TB.<sup>(12)</sup>

### II.1. Tuberculosis

#### II.1.a. Epidemiología

La TB sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública. Junto con el VIH constituye una de las principales causas de defunción en el mundo por enfermedades infecciosas. Es una enfermedad con distribución mundial, con tasas de incidencia variables dentro de cada continente y requiere para su contención de una estrategia mundial que se adapte a la realidad de cada país. A pesar de los avances logrados, en la región de las Américas la TB continúa siendo un importante problema de salud pública.

La estrategia “Fin de la TB” fue adoptada por la Asamblea Mundial de la Salud (AMS) en el año 2014 e impulsada por la Organización Mundial de la Salud desde el 2015. Esta tiene como objetivo terminar con la epidemia mundial como parte de los Objetivos de Desarrollo Sostenible de las Naciones Unidas bajo tres indicadores de alto impacto para el 2030:<sup>(13)</sup>

- reducir la incidencia en un 80%
- el número de muertes en un 90%
- eliminar los costos catastróficos en los hogares afectados por la TB.

En la región de las Américas para el año 2020, se estimó 291.000 casos de TB, el 11% con coinfección TB/VIH. La mortalidad se ha incrementado de manera importante, pasando de 24.000 decesos en el 2019 a 27.000 en el 2020; el 19% de los coinfectados fallecieron.<sup>(14)</sup> La pandemia de COVID-19 ha tenido un impacto negativo sobre los indicadores claves de la TB. En 2020 se incrementaron las muertes por TB, disminuyeron los diagnósticos y los tratamientos de TB y disminuyeron las personas que recibieron TPT.<sup>(14)</sup>

### II.1.b Etiología, transmisión y patogenia de la tuberculosis

La TB es una infección bacteriana crónica causada por un grupo de micobacterias de crecimiento lento, que se agrupan en el denominado *Mycobacterium tuberculosis complex* (CMTB), y que afecta a diversos mamíferos incluidos al hombre. El principal y más importante miembro de CMTB que afecta al hombre es *Mycobacterium tuberculosis (M.tb)*, otros miembros son: *M. bovis* (que causa infecciones tanto en animales como en humanos), *M. africanum* (produce TB en humanos, principalmente en el oeste de África). Otros miembros menos conocidos de MTBC son: *M. microti*, *M. caprae*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* y *M. mungi*, usualmente asociados con infecciones en animales y con posible transmisión a humanos.<sup>(15)</sup>

La TB se caracteriza por producir una reacción de hipersensibilidad mediada por células y granulomas en los tejidos afectados. *M.tb* que es un bacilo aerobio estricto que, como todas las micobacterias, se distingue por sus lípidos de superficie que lo hace resistente a la decoloración por el ácido-alcohol de ciertas tinciones, y por lo que se lo conoce también como bacilo ácido-alcohol resistente (BAAR).<sup>(16)</sup>

La TB se transmite a través del aire cuando personas con TB pulmonar (TBP) o de las vías respiratorias tosen, hablan, cantan, escupen o estornudan. Esto envía núcleos de microgotas menores de 5 micras al aire (aerosoles) que contienen la bacteria de la TB y que son inhaladas por las personas que están en estrecho contacto con la persona bacilífera. Por otro lado, la tuberculosis por *M. bovis* se transmite a través de la ingestión de leche o productos lácteos no pasteurizados provenientes de ganado infectado. Vale aclarar que la TB extrapulmonar, con excepción de la laríngea, no se considera transmisible.<sup>(16)</sup>

La infección primaria por *M.tb* comienza cuando una persona inhala los aerosoles que contienen los bacilos y que, por su tamaño, logran evadir las defensas de los bronquios y

penetran a los alvéolos. Allí, los macrófagos alveolares que los transportan a los ganglios regionales ingieren estos bacilos. Cuando la infección no es contenida a ese nivel, los bacilos pueden llegar a la sangre y diseminarse. La mayoría de las lesiones pulmonares o de diseminación cicatrizan. No obstante, se transforman en focos de potencial reactivación. La infección primaria produce una respuesta inflamatoria inespecífica que suele ser asintomática. Si se produce esta diseminación, puede resultar en TB miliar o meníngea potencialmente mortal, sobre todo en lactantes y niños pequeños. <sup>(16)</sup>

El riesgo de enfermedad por TB activa es mayor en la población infantil menor de cinco años, disminuye hacia el final de la infancia y aumenta en los adultos jóvenes y mayores. Además, es mayor en personas inmunosuprimidas (sida, colagenopatías) o con enfermedades crónicas debilitantes (alcoholismo, insuficiencia renal, cáncer, diabetes, entre otros). En general para todas las personas, el riesgo de enfermar por TB es mayor al año o dos después de la infección. En cuanto al período de incubación de la TB, la mayoría de las personas inmunocompetentes que tienen la infección, no desarrollan la enfermedad, es decir, pueden permanecer infectadas pero asintomáticas toda la vida y sin transmitir el bacilo a otros (infección por TB). En un período de 2 a 10 semanas pueden presentar evidencia de una infección asintomática por una lesión pulmonar visible por radiografías de tórax o reacción a la prueba de tuberculina. Además, del 10% de inmunocompetentes que desarrollan la enfermedad por TB lo hacen por partes iguales por progresión de la infección primaria o reactivación. La enfermedad por TB se produce también por reinfección, es decir, una nueva infección que supera la capacidad de contención del sistema inmunitario. <sup>(16)</sup>

## **II.2. VIH/sida**

### **II.2.a. Epidemiología**

En 2023, 39,9 millones de personas en el mundo viven con VIH en el mundo, hubo 630.000 muertes relacionadas con el sida y se identificaron 1,3 millones nuevas de infecciones (en las Américas: 110.000 nuevas infecciones en Latinoamérica y 15.000 en el Caribe). <sup>(17)</sup>

La mayoría de los países en la región de las Américas presentan epidemias concentradas en poblaciones clave más afectadas y en condición de vulnerabilidad (hombres que tienen sexo con hombres (HSH), mujeres transgénero, trabajadores y trabajadoras sexuales). Según las

últimas estimaciones de 2021, en América Latina, estas tres poblaciones clave representan más de la mitad de las nuevas infecciones, y en el Caribe suponen casi la mitad de las nuevas infecciones. (<https://www.paho.org/es/temas/vihsida#recursos>)

### **II.2.b. VIH: etiología y transmisión, patogenia e inmunología**

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) fue descubierto en 1983, es un agente que ataca el sistema inmunológico llevando al organismo a padecer múltiples infecciones oportunistas, entre ellas la TB y algunos tipos de cáncer, en lo que se ha denominado el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (sida). El VIH está formado por una estructura en tres capas: una capa interna o nucleóide que contiene ARN y la nucleoproteína con las enzimas, una capa cápside icosaédrica y una capa envoltura derivada de la célula huésped.<sup>(16)</sup>

Existen dos tipos de VIH: VIH-1 que es el tipo predominante a nivel mundial y VIH-2, que se presenta con mayor frecuencia en África occidental. Ambos, causan el sida y se transmiten de la misma manera, si bien el VIH-2 lo hace con menor frecuencia y con una progresión más lenta al sida. Además, ambos pueden ser detectados por la serología convencional. El VIH-2 tiene también una susceptibilidad diferente a algunos antirretrovirales.<sup>(16)</sup>

El VIH como todos los virus, es incapaz de reproducirse solo y necesita utilizar células apropiadas para ello utiliza a los linfocitos T CD4 para reproducirse lo que induce la muerte de estos glóbulos blancos. Estos linfocitos son actores clave en la inmunidad mediada por células, pero también responsables de activar los linfocitos B encargados de la inmunidad humoral. La inmunodeficiencia ocasionada por el VIH entonces es mixta, celular y humoral. El VIH aparte de unirse a células que expresan en su superficie los receptores CD4 como los LT-CD4 y macrófagos principales, pero no exclusivamente, también necesita otros correceptores celulares como el CCR5 y CXCR4.<sup>(16)</sup>

Normalmente, las personas tienen de 500 a 1.500 LT-CD4 por mililitro de sangre. Sin embargo, en ausencia de tratamiento, una persona infectada con el VIH pierde un promedio de 50 LT-CD4 por año. Por lo cual, el período de incubación del sida (el tiempo que pasa desde la infección hasta el apareamiento de los síntomas) dura una mediana de 10 años y, en general, aparece cuando los niveles están por debajo de los 200 LT-CD4. La alta carga viral de las personas recientemente infectadas hace que representen el mayor riesgo de transmisión

comunitaria. Hoy sabemos que estas personas, en general asintomáticas, son responsables de más de la mitad de las nuevas infecciones.<sup>(16)</sup>

La infección aguda por el VIH caracteriza por una alta carga viral puede pasar desapercibida. Sin embargo, la mayoría de las personas experimentan (luego de dos a cuatro semanas de la exposición) un cuadro inespecífico muy parecido a cualquier proceso viral como fiebre, cefalea, dolor de garganta, mialgias, artralgias y exantema que se conocen como síndrome retroviral agudo y que resuelve espontáneamente en pocas semanas.<sup>(16)</sup>

Por otra parte, las pruebas serológicas convencionales de detección de anticuerpos tardan por lo menos tres semanas a partir de la infección en detectar dichos anticuerpos. Las pruebas de cuarta generación detectan anticuerpos y antígenos y permiten detectar infección por VIH a las dos semanas. Este período desde que se produce la infección hasta que la prueba serológica se vuelve positiva es el que se conoce como “período de ventana”.<sup>(16)</sup>

Los síntomas de la enfermedad (sida) suelen aparecer después de un periodo de infección asintomática (latencia clínica) que puede durar de seis a diez años desde que se produce la infección, aunque algunas personas pueden tener una progresión rápida. A menudo las personas presentan síntomas tales como fiebre y diarrea prolongadas, acompañados de pérdida de peso significativa. Estos síntomas aparecen como consecuencia de las infecciones oportunistas que ocurren por la declinación en el número de linfocitos CD4 producida por la replicación viral. El rango normal de linfocitos CD4 es de 600 a 1 500 células/mm<sup>3</sup>, y las infecciones oportunistas -con excepción de la TB, que puede aparecer con cualquier valor de CD4- por lo general aparecen cuando los valores son inferiores a las 200 células/mm<sup>3</sup>. Las formas graves de TB también se manifiestan con valores bajos de CD4 y son las que suelen llevar rápido a la muerte.<sup>(16)</sup>

El VIH se transmite a través de sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna. La transmisión sexual es la más frecuente en Latinoamérica y el Caribe (LAC) y los patrones de transmisión (heterosexual entre hombre y mujer; bisexual, homosexual o entre otros HSH o personas trans) pueden variar entre países y a nivel subnacional (áreas urbanas versus rurales). En algunos países de LAC, una forma de transmisión todavía importante, sobre todo en grandes centros urbanos, es a través del uso de drogas inyectables, específicamente por

compartir jeringas contaminadas. En cuanto a la transmisión vertical (de madre a hijo), alrededor de la tercera parte de los niños nacidos de madres con VIH se infectan en ausencia de cualquier tipo de intervención preventiva, en particular el tratamiento con medicamentos antirretrovirales. Esta transmisión puede ocurrir durante el embarazo, en el momento del parto (la mayoría de los casos) o a través de la lactancia materna.<sup>(16)</sup>

Las políticas vigentes en los países para el control de sangre y hemoderivados han reducido de manera notable la transmisión por esta vía. El riesgo de transmisión ocupacional por pincharse con una aguja con sangre que contiene VIH es muy bajo (0,3%) y el riesgo de transmisión por exposición a mucosas es aún menor.<sup>(16)</sup>

### **II.3. Coinfección TB/VIH**

A nivel mundial, en 2020, la OMS estima que, de los 9,9 millones de pacientes con TB, 787.000 estaban coinfectados por el VIH (9%) y que en las Américas hubo 29.000 nuevos casos de TB en personas con VIH0. Según el Informe mundial de TB del 2021 (OMS), además de las muertes estimadas con los casos de TB en 2020 (27.000), el 29% estaban asociadas con el VIH. Las Américas notificaron 16.700 pacientes con TB coinfectados por el VIH en ese año. El 59% de los pacientes con TB / VIH recibieron TAR (tratamiento antirretroviral). La cobertura en el 2020 de la terapia preventiva para TB (TPT) para las personas que viven con el VIH fue del 23% (solo informaron 12 países).<sup>(18)</sup>

En cuanto a la patogénesis de la coinfección TB/VIH, el impacto es bidireccional. Al aumentar la carga viral, la TB acelera la progresión de la infección por VIH a sida y, con ello, a la muerte.<sup>(11)</sup> Por su parte, la infección por VIH causa una disminución de la población LT-CD4 (de crucial importancia en iniciar y mantener la respuesta inmunitaria), por lo que aumenta el riesgo de progresión de infección a TB activa y afecta la presentación clínica de la enfermedad (se reduce la formación de cavidades pulmonares y la carga bacilar del esputo, predominan las formas extrapulmonares) y evolución de la TB.<sup>(12)</sup> Las interacciones y toxicidades adicionales entre los medicamentos para la TB y el VIH complican el manejo de los coinfectados y algunos enfermos luego del inicio de la terapia antirretroviral pueden desarrollar el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (un deterioro clínico “paradójico” atribuible a la recuperación del sistema inmune).<sup>(11)</sup> Aumenta el estigma y la discriminación

que acompaña a ambas enfermedades.<sup>(19)</sup>

La TB sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad relacionadas con el sida en todo el mundo, pese al aumento considerable del uso del tratamiento antirretroviral (TAR). En el 2019, la TB se asoció con cerca de 208 000 (30%) muertes relacionadas con el sida.<sup>(20)</sup> Las estimaciones mundiales muestran una deficiencia de 44% en la detección de casos en las personas con TB asociada con la infección por el VIH.<sup>(20)</sup> En una revisión sistemática de estudios de autopsias de las muertes mundiales relacionadas con el sida en adultos y niños se encontró que la TB era la principal causa de muerte en 37,2% de los casos (IC del 95%: 25,7–48,7). La TB no se diagnosticó antes de la muerte en 45,8% de los casos (IC del 95%: 32,6–59,1).<sup>(21)</sup> Procurar la detección temprana y el tratamiento oportuno de la TB en las personas con la infección por el VIH es de suma importancia para disminuir la mortalidad. Un componente primordial en la continuidad asistencial de la infección por el VIH es la pesquisa o tamizaje de la TB, mediante la evaluación de los síntomas y el uso de pruebas, exámenes u otros procedimientos que se pueden aplicar con rapidez. En las personas con un tamizaje positivo, el diagnóstico debe verificarse mediante una o varias pruebas diagnósticas y evaluaciones clínicas adicionales.<sup>(22)</sup>

El tamizaje sistemático de la TB en las personas con infección por el VIH, presupone que en cada visita de la persona viviendo con VIH (PVV) al servicio de salud se le realice este tamizaje. Se debe utilizar el examen de cuatro síntomas recomendado por la OMS (presencia de tos, fiebre, pérdida de peso o sudores nocturnos) quienes refieran alguno de estos síntomas pueden tener TB y deben someterse a una evaluación diagnóstica de la TB y otras enfermedades. Otras de las herramientas y las estrategias de tamizaje está el uso de la determinación de la proteína C-reactiva, la radiografía de tórax y las pruebas moleculares de diagnóstico rápido recomendadas por la OMS (Xpert®MTB/RIF, Xpert®MTB/RIF Ultra, Truenat™ MTB, Amplificación isotérmica mediada por bucle, MTB Plus) tanto como pruebas independientes como asociadas con el tamizaje de los cuatro síntomas de la OMS.<sup>(22)</sup>

La OMS recomienda usar la radiografía de tórax en paralelo a detectar los cuatro síntomas para ayudar a descartar la TB activa. Es una herramienta muy sensible para detectar la TB pulmonar en personas sin VIH, pero al ser menos frecuentes los hallazgos radiológicos clásicos como las cavitaciones e infiltrados en lóbulos superiores en las PVV, la radiografía

pierde mucha sensibilidad. Una radiografía de tórax anormal no es suficientemente específica para establecer el diagnóstico de TB pulmonar por lo que siempre se requiere realizar estudios bacteriológicos. En una persona con TB pulmonar y VIH, el grado de inmunodeficiencia determina los posibles hallazgos de la radiografía de tórax. Radiológicamente, el paciente con VIH y niveles altos o normales de LT-CD4 (500 a 1.500 células/mm<sup>3</sup>), es decir, sin inmunodeficiencia o con una inmunodeficiencia leve, se va a comportar como una persona sin VIH. En el paciente con VIH y menos de 200 LT-CD4, los hallazgos radiológicos son marcadamente diferentes y pueden incluir una radiografía normal, por lo que la evaluación clínica y el diagnóstico bacteriológico no pueden dejar de realizarse.<sup>(22)</sup>

Si la PVV de nuevo diagnóstico resulta negativa al tamizaje, es tributaria de recibir TPT.

### **II.3.a. Diagnóstico de la tuberculosis activa en personas con VIH**

En general, el diagnóstico de la TB en las personas con VIH se realiza de la misma forma que en las personas sin VIH y se basa en: diagnóstico clínico (signos y síntomas), diagnóstico bacteriológico: Xpert® MTB/RIF Ultra y otras pruebas moleculares, LF-LAM (ensayo de lipoarabinomanano en orina de flujo lateral), cultivos y pruebas de sensibilidad a fármacos (PSF), diagnóstico radiológico y otros métodos.<sup>(23)</sup>

El Xpert® MTB/RIF y Xpert® MTB/RIF Ultra son pruebas moleculares basada en el principio de un PCR en tiempo real, cerrada y automatizada (cartucho), que permite detectar ácidos nucleicos del gen *rpoβ* específica del CMTB y mutaciones asociadas con resistencia a rifampicina en menos de dos horas. No está indicado para monitoreo bacteriológico del tratamiento de TB, pues puede amplificar material genético de bacterias muertas. Se recomienda el Xpert® MTB/RIF como método diagnóstico de primera elección en personas con VIH que no han tenido TB en el pasado, o para evaluar la presencia de resistencia a rifampicina en los previamente tratados. Su sensibilidad es 40% mayor a la baciloscopia. En comparación con el cultivo, la sensibilidad en pacientes con baciloscopia positiva es de 98,2% y de 68% en aquellos con baciloscopia negativa. La especificidad es > 99%. En el caso de la coinfección TB/VIH, la sensibilidad es 79%. La prueba Xpert® MTB/RIF Ultra, tiene una mejor sensibilidad, pues además de amplificar el gen *rpoβ*, identifica unidades repetidas del genoma del CMTB (IS6110 e IS1081).<sup>(23)</sup>

Otra prueba de biología molecular es el estudio de sondas en línea (LPAs, por sus siglas en inglés y también conocido como *Genotype* o *Hain test*), útil para muestras con baciloscopia o cultivos positivos. GenoType MTBDR*plus* detecta resistencia a la rifampicina y a la isoniazida y GenoType MTBDR*s*, la resistencia a fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea; sus resultados están disponibles en menos de dos días. Se recomiendan para laboratorios de referencia, ya que requiere un nivel alto de bioseguridad. No se utiliza para monitoreo del tratamiento de TB.<sup>(23)</sup>

La amplificación isotérmica mediada por bucle, (TB-LAMP, por sus siglas en inglés) es una prueba molecular rápida que puede reemplazar a la baciloscopia; sin embargo, no detecta resistencia, por lo cual, tiene limitada utilidad en PVV. Además, todavía no se ha recomendado para la TB extrapulmonar, muy frecuente en estas personas. Por lo tanto, no debe sustituir a las pruebas moleculares rápidas y no debe utilizarse en personas con VIH ni en pacientes con alto riesgo de TB resistente a rifampicina.<sup>(23)</sup>

Ensayo de lipoarabinomano en orina de flujo lateral (LF-LAM, en inglés) es una prueba diagnóstica rápida recomendada por la OMS para PVV. En menos de 25 minutos, puede detectar en la orina de un paciente con VIH un componente de la pared bacteriana de *M. tuberculosis*, presente en algunos pacientes con TB activa.<sup>(23)</sup>

La baciloscopia (poco sensible, no recomendada para el diagnóstico de TB en personas con VIH). Es el examen microscópico directo de muestras de esputo en busca de bacilos ácido-alcohol-resistentes (BAAR), mediante la tinción de Ziehl-Neelsen o con Auramina (con microscopio de fluorescencia). La baciloscopia de esputo es una prueba poco sensible, con un umbral de detección de 5.000-10.000 bacilos por mililitro de esputo. Debido a su baja sensibilidad (40-60%), la baciloscopia no se recomienda como prueba diagnóstica inicial de la TB, sólo se recomienda para el seguimiento y control del tratamiento de los casos de TB pulmonar. Sin embargo, no han sido reemplazadas para el seguimiento de la respuesta al tratamiento para TB.<sup>(23)</sup>

El cultivo permite el aislamiento e identificación del CMTB, y es más sensible que la baciloscopia. Detecta un 20% a 30 % de las personas con baciloscopia negativa. Se puede realizar en medio sólido o líquido. La principal desventaja es la demora en obtener resultados

debidos al lento crecimiento del bacilo *M.tb* y se requerirá de un laboratorio de mayor complejidad y bioseguridad. Es mucho más sensible (80- 95%) que la baciloscopia en el diagnóstico de la TB pulmonar. Es más costoso y menos accesible porque requiere mayor entrenamiento, capacidad tecnológica y nivel de bioseguridad. Es necesario para las pruebas de tipificación que determinan si el agente es *M.tb* o una micobacteria no tuberculosa (micobacteria ambiental).<sup>(23)</sup>

### **II.3.b Diagnóstico de la infección tuberculosa y tratamiento preventivo**

Los adultos y adolescentes con infección por el VIH con poca probabilidad de tener TB activa deben recibir tratamiento preventivo de la TB (TPT) como parte del conjunto integral de atención de la infección por el VIH. También se debe administrar el tratamiento a las personas que reciben el tratamiento antirretroviral, las embarazadas y las personas que han recibido tratamiento contra la TB, sin tener en cuenta el grado de inmunodepresión. La evidencia existente indica que el TPT aumenta la supervivencia de las personas con infección por el VIH, incluso cuando reciben TAR.<sup>(5)</sup>

No existe una prueba de oro para el diagnóstico de la infección tuberculosa latente. Las pruebas disponibles identifican la respuesta inmunológica ante antígenos de CMTB (hipersensibilidad retardada), por lo que no discriminan entre TB activa e infección latente. Si están disponibles, se pueden realizar, pero no es un requisito para iniciar el tratamiento preventivo de TB en personas que viven con el VIH. Lo más importante es descartar la presencia de TB activa.<sup>(5)</sup>

El diagnóstico de la infección por TB puede realizarse mediante a) pruebas cutáneas: de tuberculina (PCT, TST, por sus siglas del inglés – *tuberculin skin test*-, test de Mantoux o PPD), o de antígenos específicos (TBST, por sus siglas del inglés) o b) por la determinación en sangre del IGRA (*Interferon-Gamma Release Assay*).

Las pruebas cutáneas son “*in vivo*” y pueden detectar la infección por *M. tb* al provocar en la piel una reacción a antígenos purificados de la bacteria. Para aplicarla se inyecta en el antebrazo por vía intradérmica 0,1 ml de PPD (en el caso de la prueba de tuberculina) o antígenos específicos de *Mtb*, en el caso de las pruebas cutáneas TBST: ESAT6 (early secretory antigenic target-6)-CFP-10 (culture filtrate protein 10). En 48 a 72 horas, se mide la

reacción de induración. Tiene ventajas como el bajo costo relativo y es muy conocida; y desventajas como la lectura e interpretación subjetiva y menos sensibilidad en VIH avanzado. La especificidad de la prueba de tuberculina es menor que las de antígenos específicos, pues se pueden detectar falsos positivos por el efecto de la vacunación con BCG. Requiere de dos visitas a la institución y cadena de frío.<sup>(5)</sup>

Prueba de IGRA (*in vitro*) consiste en mezclar una muestra de sangre con antígenos que representan dos proteínas de *M.tb*, se incuba durante 16 a 24 horas y luego se mide la cantidad de interferón gamma liberado. Ventajas: Requiere una única cita para realizar la prueba, se obtienen resultados más rápidos comparados con la PPD, tiene mayor sensibilidad y mayor especificidad, así como menos reacción cruzada con BCG o micobacterias no tuberculosas. Desventajas: elevado costo, infraestructura de laboratorio, menos sensibilidad en VIH avanzado, una limitada reproducibilidad y el uso de flebotomía.<sup>(5)</sup>

Cuando se descarta la enfermedad activa, en las PVV no es necesario documentar la presencia de infección latente. Las PVV se benefician del tratamiento preventivo de la TB (TPT) independientemente del resultado de las pruebas para determinar la infección latente.

En líneas generales, el TPT se divide en dos categorías: a) la monoterapia con isoniacida durante 6 a 12 meses y b) el tratamiento preventivo acortado a base de rifamicinas, en el supuesto de que la cepa infectante sea sensible a estos fármacos. El TPT con isoniacida ha sido el esquema más utilizado en condiciones programáticas. La evidencia obtenida en ensayos clínicos durante los dos últimos decenios indica una eficacia preventiva equivalente con el esquema acortado de TPT a base de rifamicinas en personas positivas o negativas frente al VIH, ya sea como monoterapia o en combinación con isoniacida. Las ventajas evidentes de estos esquemas son una mejor adhesión debido a la duración más corta y menos eventos adversos. El uso de esquemas acortados a base de rifamicinas se asocia con una tasa de finalización del tratamiento al menos 20% más alta que la monoterapia con isoniacida (82% contra 61%) (19). La OMS evaluó y recomendó recientemente varios esquemas acortados a base de rifamicinas como opciones a la administración de seis meses de isoniacida (tabla 1).<sup>(3, 5)</sup>

Seis o nueve meses de isoniacida diaria (6H o 9H): ha sido el esquema más utilizado en todo

el mundo en el pasado. Sin embargo, se prevé que la isoniacida se reemplazará progresivamente por esquemas con rifamicinas, que son cada vez más asequibles y factibles y en los próximos años se esperan los resultados de más estudios acerca de su eficacia y seguridad. Es probable que los esquemas de 6H o 9H sigan siendo una opción importante de TPT, sobre todo en situaciones donde no puedan utilizarse esquemas a base de rifamicinas. La isoniacida es el esquema preferido en los niños con la infección por el VIH que reciben TAR basado en inhibidores de la proteasa (lopinavir-ritonavir), nevirapina o inhibidores de la integrasa (dolutegravir) debido a las posibles interacciones medicamentosas. La monoterapia con isoniacida también debe tener un efecto protector en los contactos de pacientes con TB sensible a la isoniacida y resistente a la rifampicina (TB monorresistente a la rifampicina) confirmada por el laboratorio.<sup>(10)</sup>

El esquema de tres meses de isoniacida más rifapentina semanalmente se ha demostrado que ofrece una eficacia equivalente a la isoniacida en la prevención de la TB.<sup>(5)</sup>

Tabla 1. Opciones disponibles de tratamiento preventivo

	6H	3HP	3HR	4R	1HP	H + B6 + CPT (Q-TIB)
<b>Medicamentos</b>	Isoniacida	Isoniacida + rifapentina	Isoniacida + rifampicina	Rifampicina	Isoniacida + rifapentina	Isoniacida + piridoxina + cotrimoxazol (solo para personas con infección por el VIH)
<b>Duración (meses)</b>	6	3	3	4	1	6
<b>Intervalo</b>	Diario	Semanal	Diario	Diario	Diario	Diario
<b>Dosis</b>	182	12	84	120	28	182
<b>Número de comprimidos por dosis (número total de comprimidos para un adulto promedio)<sup>a</sup></b>	1 (182)	9 simple (108) 3 en DFC (36)	3 (252)	2 (240)	5 (140)	1 (182)

Fuente: *Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis: Tratamiento preventivo de la tuberculosis*

Leyenda: H: isoniacida; P: rifapentina; R: rifamicina; B6: piridoxina; CPT: tratamiento preventivo con cotrimoxazol; DFC: formulaciones a dosis fija

La carga de comprimidos tanto del esquema de 3HP es muy alta (en Cuba la isoniacida que se utiliza es de 150mg, lo que hace que se necesiten 6 tabletas en cada administración; la

rifapentina adquirida también es de 150mg, por lo que serían otras 6 tabletas, así la PVV en TPT debe tomar 12 unidades en cada administración). Ya están disponibles formulaciones a dosis fijas de 3HP (con una proporción de rifapentina 300mg e isoniacida 300mg de uno a uno, por lo que se reduce la carga de tabletas a ingerir por administración: solo 3 unidades).<sup>(10)</sup>

Las personas con desnutrición, dependencia crónica del alcohol, infección por el VIH, insuficiencia renal o diabetes o las embarazadas y las mujeres que amamantan, corren el riesgo de presentar neuropatía periférica y deberían recibir suplementos de vitamina B6 cuando siguen un esquema que contiene isoniacida. La posología habitual de piridoxina cuando se usa como profilaxis de la neuropatía en pacientes que toman isoniacida es de 10 a 25 mg diarios.<sup>(5, 10)</sup>

Una vez que se ha descartado la TB activa y se decide considerar la posibilidad de iniciar el TPT, se debe emprender la evaluación de base, a fin de determinar la aptitud de la persona para iniciar el TPT. Esta evaluación abarca los antecedentes personales y de medicamentos y las investigaciones, en conformidad con las directrices nacionales. En los antecedentes personales obtener la información pertinente para el inicio del TPT y su continuación, como alergia o hipersensibilidad conocida a fármacos contra la TB (isoniacida, rifampicina, rifabutina o rifapentina), situación frente a la infección por el VIH y esquema de TAR, estado de embarazo o método de anticoncepción empleado, comorbilidad: evaluar la presencia de afecciones concomitantes (como desnutrición, diabetes o hepatitis viral) y registrar los medicamentos que se toman, contactos de pacientes con TB farmacorresistente (isoniacida, rifampicina exclusiva o TB-MDR) y posibles contraindicaciones al TPT como la hepatitis activa (aguda o crónica) o un aumento conocido de las transaminasas (más de tres veces por encima del límite superior normal), consumo regular y excesivo de alcohol y síntomas de neuropatía periférica. Estas afecciones deben dar lugar a investigaciones detalladas y exigen del juicio clínico para sopesar los daños y los beneficios del TPT y el momento para iniciar el TPT cuando los beneficios superan a los daños. Los antecedentes de tratamiento contra la TB o el embarazo actual no deben considerarse como contraindicaciones para iniciar el TPT.<sup>(10)</sup>

La situación social y económica: de la persona y la familia se debe evaluar y prestar el apoyo necesario con el fin de superar los obstáculos encontrados a la finalización del TPT. Se debe explicar a la persona que reúne los criterios para recibir el TPT y transmitirle los mensajes

clave, así como a su familia y a la persona de apoyo al tratamiento, acerca de la justificación del TPT y los beneficios que este aporta a la persona, el hogar y la comunidad en general, la disponibilidad del TPT en forma gratuita en el marco de los programas nacionales; el TPT que se receta, incluida su duración, las direcciones para la toma de los medicamentos y el plan de seguimiento; los posibles efectos secundarios y eventos adversos y qué hacer en caso de que se presenten diferentes efectos secundarios; la importancia de completar todo el ciclo de TPT; y las razones y el calendario del seguimiento periódico, clínico y de laboratorio, para la supervisión del tratamiento y los signos y los síntomas de TB e indicar los pasos a seguir en caso de que se presenten. Acordar el mejor método para apoyar la adhesión al tratamiento, incluido el lugar más conveniente para la toma de medicamentos y el apoyo al tratamiento en función de las preferencias individuales.<sup>(10)</sup>

La adhesión al ciclo del TPT y la finalización del tratamiento son factores determinantes importantes del beneficio clínico, tanto a escala individual como de la población. Un tratamiento irregular o inadecuado disminuye la eficacia protectora del esquema de TPT. Además, una adhesión precaria o la cesación temprana del TPT puede aumentar el riesgo evolución hacia la TB, incluso la TB farmacorresistente (aunque no está respaldado por la evidencia científica disponible). Se sabe que la mayor eficacia del TPT se logra cuando se toma al menos 80% de las dosis en el plazo de duración del esquema. El número total de dosis tomadas es también un determinante clave de la magnitud de la prevención de la TB (69,70). En los ensayos clínicos han usado varias definiciones de finalización del ciclo de tratamiento preventivo, a saber: 80% de las dosis recomendadas, consumidas en el 120% de la duración planificada del TPT o 90% de las dosis recomendadas consumidas en el 133% de la duración prevista.<sup>(5,10)</sup>

#### **II.4 Aceptabilidad**

Se reconoce cada vez más que la "aceptabilidad" debe considerarse al diseñar, evaluar e implementar intervenciones de atención médica. Es una construcción multifacética que refleja hasta qué punto las personas que entregan o reciben una intervención de atención médica la consideran apropiada, basada en las respuestas cognitivas y emocionales anticipadas o experimentadas a la intervención. Se pueden aplicar para evaluar la aceptabilidad prospectiva

(es decir, anticipada) y retrospectiva (es decir, experimentada) desde la perspectiva de la intervención entrega y los receptores.<sup>(24)</sup>

La aceptabilidad se ha convertido en una consideración clave en el diseño, la evaluación y la implementación de las intervenciones de atención médica. Muchas intervenciones de atención médica son de naturaleza compleja; por ejemplo, pueden consistir en varios componentes interactivos, o pueden implementarse en diferentes niveles dentro de una organización de atención médica. Los desarrolladores de intervención se enfrentan al desafío de diseñar intervenciones de atención médica efectivas para garantizar los mejores resultados clínicos alcanzables con los recursos disponibles.<sup>(24)</sup>

La aceptabilidad es una condición necesaria, pero no suficiente, para la eficacia de una intervención. La implementación exitosa depende de la aceptabilidad de la intervención tanto para los entregadores de la intervención (por ejemplo, pacientes, investigadores o profesionales de la salud) como para los receptores (por ejemplo, pacientes o profesionales de la salud). Desde la perspectiva del paciente, el contenido, el contexto y la calidad de la atención recibida pueden tener implicaciones para la aceptabilidad. Si una intervención se considera aceptable, es más probable que los pacientes se adhieran al tratamiento, recomendaciones y beneficiarse de mejores resultados clínicos. Desde la perspectiva de los profesionales de la salud, si se considera que la entrega de una intervención en particular a los pacientes tiene baja aceptabilidad, la intervención puede no ser entregada según lo previsto (por diseñadores de intervención), lo que puede tener un impacto en la efectividad general de la intervención.<sup>(24)</sup>

La guía de 2015 se centra en la realización de evaluaciones de procesos de intervenciones complejas. Ofrece ejemplos de cómo se puede evaluar cuantitativamente la aceptabilidad de los pacientes, administrando medidas de aceptabilidad o satisfacción, y cualitativamente, haciendo preguntas de sondeo centradas en comprender cómo están interactuando con la intervención. Sin embargo, no ofrece una definición de aceptabilidad o materiales específicos para operacionalizarlo. Sin una comprensión compartida de a qué se refiere la aceptabilidad, no está claro cómo los desarrolladores de intervenciones evalúan la aceptabilidad para aquellos que reciben y entregan intervenciones de atención médica.<sup>(24)</sup>

## II.5. Fidelidad

La fidelidad de la implementación es el grado en que se implementan programas según lo previsto por los desarrolladores. Esta idea a veces también se denomina "integridad". La fidelidad a la implementación actúa como un moderador potencial de la relación entre las intervenciones y los resultados previstos. Es decir, es un factor que puede afectar la relación entre estas dos variables (es decir, hasta qué punto una intervención afecta realmente a los resultados). Esta es una de las principales razones por las que es necesario medir la fidelidad de la implementación.<sup>(25)</sup> Carroll y colaboradores propusieron el marco conceptual más completo para la evaluación de fidelidad de la implementación<sup>(25)</sup> que fue posteriormente modificado por Pérez y colaboradores con el propósito de identificar las modificaciones introducidas a la propuesta original de una intervención.<sup>(26)</sup>

La implementación tiene sus propios resultados fidelidad, aceptabilidad, adopción, adecuación, viabilidad, costo, penetración y sostenibilidad. Estos son conceptual y empíricamente diferentes a los utilizados para evaluar la eficacia/efectividad de una intervención.<sup>(27, 28)</sup>

En su conjunto, los resultados de implementación tienen tres funciones fundamentales: permiten establecer el éxito o fracaso de la implementación; son indicadores proximales de los procesos de implementación; y son resultados intermedios, previos a los de la intervención.<sup>(29)</sup> La distinción entre resultados de implementación y de la intervención es crucial. Cuando una intervención fracasa, esta diferenciación permite determinar si esto se debe a la ineficacia de la propia intervención (fallo de la intervención), o si se ha implementado incorrectamente (fallo de la implementación).<sup>(28)</sup> De acuerdo con la OMS, las investigaciones de implementación permiten incrementar la utilización sistemática de los resultados de investigación en la práctica de los sistemas de salud, maximizar su efectividad e impactar las políticas de salud global.<sup>(27)</sup>

## II.6. Economía en salud

La economía de la salud es la rama de la economía que se centra en el estudio de cómo se utilizan los recursos para satisfacer las necesidades de salud, ya sea en el contexto de un individuo o en el de un grupo de población.<sup>(30)</sup>

La evaluación económica forma parte de ella porque es el proceder que conjuga los resultados o beneficios que se pudieran obtener o se han obtenido en cualquier rama de la economía, teniendo en cuenta más de una alternativa y sus costos.<sup>(30)</sup>

El principal propósito de una evaluación económica es promover el uso más eficiente de los recursos en un ambiente de escasez.<sup>(30)</sup>

En el sector de la salud su aplicación da la posibilidad de tomar decisiones no solo basado en evidencias de efectividad, sino también basadas en el costo-efectividad de los servicios de salud.<sup>(31)</sup>

Las evaluaciones económicas se clasifican, según su alcance, en completas o parciales. Se consideran evaluaciones económicas completas aquellas que toman en consideración, tanto los costos como las consecuencias (resultados) de diferentes opciones comparadas, por lo que permiten determinar la eficiencia económica de las acciones sanitarias o programas.

Siendo así se describen cuatro tipos principales: análisis de costo-minimización, análisis costo-efectividad, análisis costo-utilidad y análisis costo-beneficio.<sup>(30)</sup>

Estos análisis se diferencian entre sí en que, a pesar de emplear una metodología similar en la estimación de costos, el método que utilizan para estimar los beneficios es diferente para cada uno de ellos.<sup>(30)</sup>

Por otra parte, las evaluaciones económicas parciales son aquellas en las que se evalúa un aspecto de la evaluación económica, los costos o los resultados, pero sin compararlos con otras alternativas.<sup>(30)</sup>

Estas evaluaciones involucran los estudios de descripción de costos, descripción de costo-consecuencia y análisis de costos,<sup>(32)</sup> siendo la primera la base de esta tesis.

#### **II.4.a. Perspectiva y horizonte analítico**

Al realizar una evaluación económica debe considerarse el punto de vista o perspectiva desde la cual se va a realizar, dado que ello conduce a cambios en los costos y en las consecuencias o beneficios a incluir en el análisis.<sup>(33)</sup> Esto se refiere al punto de vista que se adopte para responder a la pregunta de elección entre las opciones en competencia.

Hay dos perspectivas bien definidas: la social, dónde son relevantes todos los costos y beneficios (o daños) no importa quien pague y quien reciba los beneficios; y la de grupos específicos en la sociedad, perspectiva del proveedor de los servicios, donde los costos de los pacientes no son evaluados, solo son relevantes los costos que recaen sobre la entidad pública de salud.<sup>(30)</sup>

Por otra parte, el horizonte analítico es el intervalo de tiempo durante el cual se observan costos y beneficios. Este debe ser seleccionado de tal forma que incluya todos los costos y beneficios relevantes en que se incurra.<sup>(31)</sup>

#### **II.4.b. La utilización de los servicios y los costos**

Según lo expresado en el artículo “Utilización de los servicios médicos en un área de salud”,<sup>(34)</sup> la utilización de los servicios es un proceso complejo donde interactúan pacientes y el personal de salud, que tiene como propósito satisfacer una necesidad de salud determinada, donde convergen no solo la necesidad de atención (en términos de enfermedad), sino las experiencias pre-existentes de la población, sus creencias y aspectos culturales pero, sobre todo, el complejo contexto en que se da la prestación de servicios de salud y las condiciones con que cuenta la población en cuanto a activos personales, familiares y comunitarios. Es una expresión o forma de medir el acceso, pero que no está justificado solamente por este. La utilización de los servicios puede medirse en términos números como la frecuencia de uso de los mismos.

Los motivos por los cuales una persona acude a un servicio de salud van más allá de la carga de morbilidad que esta pueda estar padeciendo. Una gran proporción de la población utiliza los servicios de salud sin que desde el punto de vista médico exista una justificación clara; otros acuden directamente a los hospitales en busca de atención médica especializada, pero es el nivel primario de atención la puerta de entrada al sistema, en donde se debe solucionar la mayoría de los problemas de salud.<sup>(34)</sup>

En esta tesis, contabilizamos la frecuencia de los servicios para calcular los costos médicos directos (CMD), sin pretensión de explicar los motivos de uso de los pacientes o valorar su calidad.

El costo es la expresión financiera del consumo de los recursos para producir un bien o un

servicio.<sup>(32)</sup>

Los costos expresan este consumo en unidades monetarias, por ejemplo, en dólares estadounidenses (USD). Este consumo representa un sacrificio de recursos que no podrán movilizar para buscar opciones alternativas, lo que representa un costo de oportunidad.<sup>(32)</sup>

Establecer el valor de todos los recursos consumidos es un requisito previo para los cálculos de costos. El enfoque pragmático de esta valoración es utilizar precios de mercado. Sin embargo, hay mucha discusión sobre cómo valorar los artículos no comercializados o cómo ajustar los costos cuando los precios no reflejan el verdadero costo de oportunidad de un bien o servicio.<sup>(30)</sup>

La estimación de costos puede llevarse a cabo mediante un microcosteo o un macrocosteo.<sup>(35)</sup> El microcosteo, también llamado costeo de ingredientes o ascendente, es un proceso que sigue tres pasos: la identificación de los tipos de recursos consumidos; la medición de las cantidades consumidas; y la valoración de las cantidades consumidas utilizando precios unitarios. Luego, estos valores se agregan por actividad, actor o nivel, o cualquier combinación de ellos. El cálculo de costos macro, o cálculo de costos bruto o de arriba hacia abajo, estima los costos a partir de los costos conocidos ya agregados para producir una unidad de producción. Por ejemplo, el costo de hospitalización de un caso de dengue se puede aproximar si se conocen los costos promedio de un día de paciente en las diferentes salas del hospital. Estos costos luego se multiplican por el número total de días que los pacientes con dengue estuvieron hospitalizados en salas específicas y se suman. En este caso, el coste de un día de paciente no se valora a partir de elementos desagregados como salarios, insumos, depreciación del capital, y otros.

Existen diferentes marcos teóricos para la clasificación de los elementos de costo. En esta tesis utilizamos el marco de costo de la enfermedad que clasifica los costos como: Costos médicos directos (directamente relacionados con la prevención y el tratamiento que incluyen también los gastos de bolsillo de pacientes cuando compran medicinas o pagan un servicio médico); Costos directos no médicos (conectados, pero no utilizados para la prevención o el tratamiento que incluyen los gastos en transporte, alimentación, hospedaje que están relacionados con la enfermedad) y costos indirectos (relacionados con pérdidas de

productividad por enfermedad o muerte que incluyen el tiempo dejado de trabajar, de estudiar o los ingresos perdidos debido a la enfermedad).<sup>(36, 37)</sup> En esta tesis estimamos los CI a través del reporte de pérdidas de ingreso.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**

En este capítulo se aborda el diseño del estudio, la población seleccionada con criterios de inclusión y exclusión y aspectos metodológicos para evaluar el TPT con isoniacida-rifapentina en PVV y así como el costo relacionado con el tratamiento. Se presentan las técnicas y procedimientos empleados para la recolección de la información, análisis de datos y las consideraciones éticas.

Se desarrolló una investigación de implementación, donde se incluyen diseños específicos para darle salida a los objetivos específicos planteados. Más adelante en este capítulo se ahonda sobre los diseños particulares por objetivos.

#### **III.1. Contexto y sitio de estudio**

En el año 2022 se adquirió la rifapentina 150mg, lo que permitió implementar el TPT acortado con 3HP, a todas las PVV de nuevo diagnóstico del país.

La capital del país (La Habana), es la provincia de mayor tasa de incidencia de VIH y el municipio La Habana Vieja mantiene una de las tasas más elevadas (figura 1).

El estudio se desarrolló en el municipio La Habana Vieja que tiene una extensión territorial de 4,2km<sup>2</sup> y 80.414 habitantes.

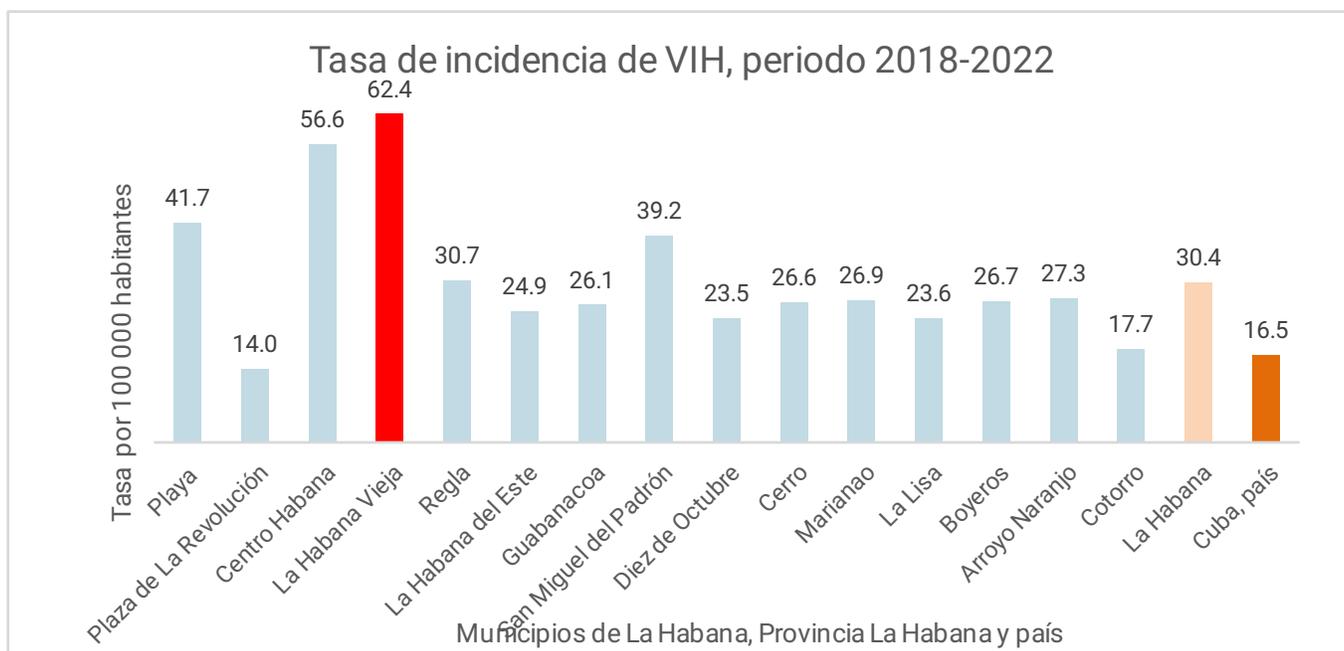


Figura 1. Tasa de incidencia de VIH en el periodo 2018-2022 por municipios de la provincia La Habana, tasa provincial y nacional

### III.2. Marco temporal y organización de la investigación

La investigación se llevó a cabo de enero de 2022 a octubre de 2023. La misma incluyó tres estudios que se corresponden con los objetivos específicos, cada uno de los cuales tiene su propio diseño metodológico descrito en el acápite correspondiente.

### III.3. Población de estudio

Todas las PVV de nuevo diagnóstico en 2022, que reciben atención en La Habana Vieja estuvieron incluidas en la población de estudio. También los proveedores de salud vinculados a los programas PNCT y PNPCITS-VIH/sida en La Habana Vieja

#### III.3.1. Criterios de inclusión y exclusión

Con el fin de ser elegibles, las PVV participantes del estudio debían reunir los siguientes criterios:

#### Criterios de inclusión para PVV

- Ser mayor de 18 años
- Diagnosticadas como seropositivos al VIH en el 2022.
- Dar su consentimiento a participar
- Ser atendidos en La Habana Vieja
- Habérsele descartado la presencia de TB que en el proceso de atención
- Tener tratamiento antirretroviral (TAR)

#### **Criterios de inclusión para los proveedores de salud (para las entrevistas)**

- Deben dar su consentimiento a participar
- Estar vinculado a la atención médica del PVV en el municipio, al menos desde el año 2021

#### **Criterios de exclusión para PVV**

- Mujeres embarazadas
- Tener alguna enfermedad crónica descompensada o aguda grave

### **III.4. Definición de conceptos y de variables**

**Resultados clínicos:** Se incluyen la evaluación de la seguridad y la efectividad del TPT-3HP.

**Seguridad:** Se evaluó la presencia de reacciones adversas al tratamiento y cuando aparecieron se describieron. Estas reacciones serían ser notificadas por el médico y la enfermera de la familia y/o por la PVV. Se utilizaron los modelos de notificación establecidos por el sistema de farmacovigilancia cubanos (Anexo 1: Modelo de notificación de reacciones adversas por pacientes y por proveedores de salud A, B) que están estandarizados y permiten un análisis de la gravedad de las reacciones y la evaluación de la probable relación causal entre esta y el medicamento administrado. Las reacciones adversas fueron clasificadas según causalidad, utilizando el algoritmo de Naranjo y según severidad mediante la Escala de Hartwig and Siegel (Anexo 2: Algoritmos empleados para la evaluación de las reacciones adversas en cuanto a severidad y causalidad).

**Efectividad:** Fue definido como el tiempo libre de TB. La efectividad fue evaluada como la proporción de PVV sin TB después de finalizar el TPT. Se evaluó a los seis meses de finalizada y se continuó el seguimiento de las PVV incluidas en esta intervención hasta octubre/2023.

**Resultados de implementación:** Se incluyó la valoración de la adherencia de las PVV al TPT-3HP; la aceptabilidad en PVV y en trabajadores de la salud, la fidelidad de la implementación y el costo social.

**Aceptabilidad:** Es la medida en que la consideran razonable las personas que la reciben, las que la aplican o las que se ven afectadas por el TPT-3HP (las PVV y los trabajadores de salud involucrados a su atención). El TPT-3HP puede parecerles más o menos aceptable a distintos interesados directos clave. Esto se debe a que los administradores de los servicios de salud, los proveedores de asistencia sanitaria y las personas que reciben la asistencia (el TPT) ven la misma opción desde diferentes puntos de vista, según sus inquietudes y experiencias, y les asignan diferentes valores a sus consecuencias.

**Fidelidad** o grado en que una intervención se aplica según lo previsto por sus diseñadores: asegura que la intervención mantenga los efectos previstos. Esta noción se acerca a términos como integridad, fundación o los componentes esenciales de la intervención; es decir, los que deben aplicarse necesariamente para que la intervención produzca sus efectos. (10) La evaluación de la fidelidad o el grado en que la intervención se implementa de acuerdo a lo que está protocolizado. Se examinó la adherencia al contenido y la dosis (por ejemplo, frecuencia, duración y cobertura) de la intervención por parte de los proveedores y los pacientes (adherencia terapéutica); así como la influencia de algunos factores moderadores del nivel de fidelidad alcanzado: aceptabilidad de proveedores de servicios y pacientes y familiares, el contexto de la implementación y las estrategias desarrolladas para facilitar la misma, entre otros.

Para medir la adherencia se tuvo en cuenta el número de dosis de TPT administradas (12 dosis), en las cantidades correctas (si la PVV pesa  $\geq 50$ kg: 6 tabletas de isoniacida 150mg y 6 tabletas de rifapentina 150mg); en los tiempos establecidos (una vez a la semana, el mismo día de la semana); y el tiempo de duración del TPT no superior a las 16 semanas. La adherencia fue cualificada como óptima, buena, regular, mala y pésima (tabla 2).

**Completamiento:** Aparece en la tabla de definición de las variables (tabla 2) como “estado final del TPT”. Se declara que una PVV completó el TPT-3HP cuando recibe las 12 dosis establecidas y se categoriza como “TPT terminado”. Cuando no recibe las 12 dosis establecidas nos interesó conocer las causas de este resultado de No-completamiento:

- Fracaso: si desarrolla TB durante el TPT
- Fallecido: si la PVV muere durante el TPT
- Pérdida de seguimiento: si la PVV interrumpe consecutivamente por 4 semanas la administración de TPT
- Descontinuado: si la PVV presenta reacciones adversas

**El costo** se definió como el valor de los recursos utilizados durante la puesta en práctica de la intervención en condiciones reales de programa. Los costos se clasificaron en CMD, costos no médicos directos (CNMD) y costos indirectos (CI).<sup>24</sup>

Tabla 2. Definición de las variables sociodemográficas, clínicas y de implementación de las personas viviendo con VIH

A: Variables sociodemográficas

VARIABLES	Tipo de variable	Tipo de escala	Descripción	Categoría	Indicadores
Edad	Cuantitativa discreta	Nominal	Años vividos de las PVV desde el nacimiento hasta la fecha de diagnóstico de VIH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 19-25</li> <li>• 26-35</li> <li>• 36-45</li> <li>• 46-55</li> <li>• 56 y más</li> </ul>	Frecuencias absolutas y relativas PVV por grupo de edad
		razón		Número entero	Media y desviación estándar Mínimo-máximo
Color de la piel	Cualitativa nominal politómica	Nominal	Rasgo físico que define la coloración de la piel de las personas (datos del RIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blanca</li> <li>• Negra</li> <li>• Mestiza</li> </ul>	Frecuencias absolutas y relativas de PVV con TPT según color de la piel
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Sexo biológico al nacimiento (RIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Masculino</li> <li>• Femenino</li> </ul>	Frecuencias absolutas y relativas de PVV con TPT según sexo
Escolaridad	Cualitativa ordinal	Intervalo	Mayor nivel de escolaridad alcanzado al momento del diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Primaria</li> <li>• Secundaria</li> <li>• Preuniversitario</li> <li>• Universitario</li> </ul>	Porcentaje de PVV con TPT según escolaridad
Ocupación	Cualitativa ordinal politómica	Nominal	Vínculo laboral al momento del diagnóstico (RIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ama de casa</li> <li>• Cuentapropia</li> <li>• Desocupado</li> <li>• Trabajador estatal</li> <li>• Estudiante</li> </ul>	Porcentaje de PVV con TPT según ocupación
Orientación Sexual	Cualitativa ordinal politómica	Nominal	Preferencia sexual al momento del diagnóstico (RIV)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterosexual</li> <li>• Homosexual</li> <li>• Bisexual</li> </ul>	Porcentaje de PVV con TPT según Orientación sexual
Área de salud	Cualitativa nominal politómica	Nominal	Área de salud de atención	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Angel A. Aballí</li> <li>• Antonio Guiteras</li> <li>• Diego Tamayo</li> <li>• Robert M. Zulueta</li> <li>• Tomás Romay</li> </ul>	Porcentaje de PVV con TPT según Área de salud

## B. Variables clínicas

Variables	Tipo de variable	Tipo de escala	Descripción	Categoría	Indicadores
Seguridad	Cualitativa nominal dicotómica	Nominal	Presencia de reacciones adversas documentadas durante el TPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Si</li> <li>• No</li> </ul>	Porcentaje de PVV con TPT con reacciones adversas al medicamento
Efectividad	Cuantitativa	Razón	Tiempo sin tuberculosis: Diferencia entre las fechas de fin del TPT y la fecha final del estudio	Número entero	Media y desviación estándar Mínimo-máximo

## C. Variables de implementación

Variables	Tipo de variable	Tipo de escala	Descripción	Categoría	Indicadores
Aceptabilidad	Cualitativa nominal dicotómica	nominal	Resultado de implementación referido a la percepción que tiene los actores involucrados en la implementación que determinado servicio, práctica o innovación es agradable y satisfactoria. (entrevistas)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alta</li> <li>• Baja</li> </ul>	Porcentaje de categoría según perspectiva del paciente y proveedor
Adherencia a TPT	Cuantitativa continua	ordinal	Cumplir con el TPT tal y como está descrito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ÓPTIMA: si el paciente consume el 100% de las dosis, en las 12 semanas de tratamiento, en mismo día cada semana</li> <li>• BUENA: si la dosis omitida se recuerda en los 2 días siguientes y la persona puede tomar la dosis de inmediato continuando el programa</li> </ul>	Porcentaje de PVV con TPT según adherencia

Variables	Tipo de variable	Tipo de escala	Descripción	Categoría	Indicadores
				<p>como se planificó originalmente.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• REGULAR: si la dosis omitida se recuerda más de 2 días después y la persona puede tomar la dosis omitida de inmediato, cambiar el horario de la ingesta semanal, al día en que se tomó la dosis omitida, hasta la finalización del tratamiento</li> <li>• MALA: si se omite de una a tres dosis semanales y el tratamiento se continúa hasta que se tomen las 12 dosis, prolongando la duración del tratamiento hasta un máximo de 16 semanas.</li> <li>• PÉSIMA: si se omiten cuatro o más dosis semanales y se consideró la posibilidad de reiniciar el ciclo completo de TPT.</li> </ul>	
Completamiento	Cualitativa ordinal politómica	ordinal	Estado final del TPT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TPT terminado</li> <li>• Fracaso: si durante el TPT la PVV desarrolla TB</li> <li>• Fallecido: Si durante TPT la PVV muere</li> <li>• Pérdida de seguimiento: si durante el TPT interrumpe consecutivamente la administración por 4</li> </ul>	Porcentaje de PVV por categoría

Variables	Tipo de variable	Tipo de escala	Descripción	Categoría	Indicadores
				semanas • TPT discontinuado por reacción adversa	
Fidelidad	Cualitativa nominal politómica	Nominal	qué, como, cuando, cuanto, con qué frecuencia se implementó lo que estaba descrito	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Implementado (Mayor 70%)</li> <li>• No implementado (Menor 70%)</li> <li>• Modificado</li> <li>• Agregado</li> </ul>	Porcentaje de cada categoría

#### D. Variables de costos

Variable	Descripción	Tipo	Escala	Medidas operacionales
<b>1. Costos médicos directos (CMD)</b>				
Exámenes de laboratorio	Provisión de exámenes de laboratorio	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal politómica	-Valor en Moneda nacional (CUP)
Imagenología	Provisión de estudios imagenológicos de ultrasonido y Rx tórax	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal politómica	-Valor en Moneda nacional (CUP)
Consultas médicas	Cifra de ocasiones que un paciente acudió a consultas	Cualitativa ordinal	Cualitativa ordinal	-Valor en Moneda nacional (CUP)
Medicamentos pagados por el MINSAP	Isoniacida Rifapentina	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal politómica	-Valor en Moneda nacional (CUP)
Medicamentos pagados por la PVV	Vitamina B6	Cualitativa nominal	Cualitativa nominal politómica	-Valor en Moneda nacional (CUP)
<b>2. Costos no médicos directos (CNMD)</b>				
Costo de transporte	Estimado sobre la suma total de pagos realizados del bolsillo de la PVV para el traslado durante todo el tratamiento.	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	-valor en moneda nacional (CUP) -valor en moneda libremente convertible (USD)

Variable	Descripción	Tipo	Escala	Medidas operacionales
Costo de alimentación	Estimado sobre la suma total de pagos realizados del bolsillo de la PVV para alimentación.	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	-valor en moneda nacional (CUP) -valor en moneda libremente convertible (USD)
<b>3. Costos indirectos (CI)</b>				
Pérdida de ingreso	Estimado sobre la entrada económica que las PVV dejaron de percibir durante el tratamiento	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	- valor en moneda nacional (CUP) -valor en moneda libremente convertible (USD)
<b>4. Costos sociales</b>				
Costo social	Suma total de CMD+CNMD+CI	Cuantitativa continua	Cuantitativa continua	Promedio; Mediana

**Leyenda:** VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana, PVV: persona viviendo con VIH, RIV: Registro Informatizado de VIH, TPT: tratamiento preventivo de la tuberculosis, TB: tuberculosis.

### III.5. Metodología general y por objetivos.

En este acápite se presentan los detalles metodológicos relacionados con la investigación de implementación desarrollada, donde se incluyen diseños específicos para darle salida a los objetivos específicos planteados.

Objetivo 1: Describir los resultados clínicos del tratamiento preventivo con isoniacida-rifapentina personas viviendo con VIH.

Para darle salida a este objetivo se llevó a cabo un estudio de evaluación.

Horizonte temporal: enero 2022-octubre 2023

Recolección de datos y procedimientos

Los **datos sociodemográficos** de las PVV fueron tomados del Registro Informatizado de VIH. Esta información permitió caracterizar a las PVV en TPT y evaluar las posibles relaciones de estas características con los resultados clínicos y de implementación.

La información para evaluar la **seguridad** del TPT fue obtenida, a través de la revisión documental de las historias clínicas individuales de las PVV. Anexo 1: Modelo de notificación de reacciones adversas por pacientes y por proveedores de salud. (A y B); Anexo 2: Algoritmos empleados para la evaluación de las reacciones adversas en cuanto a severidad y causalidad. Anexo 3: Revisión Documental (pregunta 4 y 6); Anexo 4: Cuestionario Autoadministrado para PVV (pregunta 3 incisos e, j); Anexo 8: Entrevista cualitativa para las PVV de nuevo diagnóstico (A).

La **efectividad** se obtuvo a partir de la revisión documental de fecha de fin del TPT registrada en las historias clínicas individuales de las PVV y en el RIV. Se revisó el registro de casos de TB para comprobar que el PVV no haya desarrollado la enfermedad. Se calculó el tiempo sin TB y se consideró efectivo cuando este superó los seis meses. Anexo 3: Revisión Documental (pregunta 4).

Objetivo 2: Documentar los resultados de la aceptabilidad y fidelidad de la

implementación del tratamiento preventivo con isoniacida-rifapentina personas viviendo con VIH.

Para darle salida a este objetivo se desarrolló un estudio de métodos mixtos de triangulación.

Horizonte temporal: enero 2022-octubre 2023

Recolección de datos y procedimientos

Los datos de implementación se recogieron mediante análisis documental, cuestionario autoadministrado y entrevistas semi-estructuradas.

La **aceptabilidad** al TPT se obtuvo a través de la Entrevista cualitativa a las PVV de nuevo diagnóstico (Anexo 8 pregunta 28) y a profesionales de la salud (Anexo 7 preguntas 11 y 14).

La **adherencia al TPT** se obtuvo de la revisión documental de las tarjetas de quimioprofilaxis y de Anexo 3: Revisión Documental (pregunta 4), Anexo 4: Cuestionario Autoadministrado para PVV (pregunta 3 incisos a, c, d, i).

El **completamiento** se evaluó a través de la revisión documental las historias clínicas individuales de los PVV y de las tarjetas de quimioprofilaxis (Modelo 81-52: Tarjeta de Quimioprofilaxis) [Anexo 3 (Revisión Documental) pregunta 4; Anexo 4 (Cuestionario Autoadministrado para PVV) pregunta 3 inciso i].

Para evaluar **fidelidad**, luego del análisis del PEN, el PNCTB, Orientaciones metodológicas y las guías de la OMS, definimos las etapas y puntos críticos del proceso de implementación del TPT-3HP que son susceptibles de evaluación y que determinan su avance y el alcance de los resultados previstos.

Tabla 3. Acciones descritas en documentos rectores sobre el tratamiento preventivo con isoniacida-rifapentina en personas que viven con VIH

Acciones	PEN	PNCTB	Orientaciones metodológicas	Guías de OMS
Descartar TB	Sí	Sí	Sí	Sí
Uso de Medicamentos	No	No	Sí	Sí

(3HP)				
Administración Directamente Observada	Sí	Sí	Sí	Sí
Lugar de entrega	CMF	CMF	No	Centros de Salud o sitio pactado entre PVV y proveedor
Tiempo establecido para iniciar la terapia	Al mes de haber iniciado TAR	No	En los primeros 30 días de diagnóstico de VIH	No
Cantidad de medicamentos	No	No	2	3
Número de dosis	No	No	12	12
Día específico de la semana	No	No	Sí	Sí
Número de consultas	No	No	No	Quincenal, mensual o trimestral

**Leyenda:** TB: tuberculosis, PEN: Programa Estratégico Nacional para las ITS/ VIH-sida y las Hepatitis, PNCTB: Programa Nacional de Control de la TB, 3HP: Esquema de tratamiento preventivo de la tuberculosis, acordado de 3 meses de duración, con isoniacida (H) y rifapentina (P), CMF: Consultorio del Médico y la enfermera de la familia, TAR: Terapia antirretroviral, VIH: Virus de Inmunodeficiencia humana, PVV: Persona que vive con VIH.

Para definir la fidelidad del proceso se tomaron en cuenta varios aspectos importantes que responden a preguntas claves como:

¿Qué?: Es la etapa inicial de la evaluación donde se realizan los procedimientos para descartar la TB (pueden incluirse uno o varios elementos), como la realización de examen físico, estudios imagenológicos de tórax (Rx, US, TAC), análisis microbiológico de muestras de esputo (si se identifica que tiene síntomas respiratorios), evaluación de riesgo epidemiológico (contacto con casos de TB, antecedentes de reclusión y otros). Adicionalmente, se realiza la prueba de tuberculina para la pesquisa de infección tuberculosa latente. Una vez descartada la presencia de TB se realiza valoración integral de la PVV y se procede a la indicación del 3HP.

¿Cómo?: Esta pregunta responde a la manera en que se efectúa la administración, si es observada estrictamente por un personal de salud dando fe de la deglución de las tabletas. Si la PVV recibe los medicamentos por administración, si el

tratamiento es entregado a la en el momento de ser administrado y solo las unidades que va a consumir.

¿Dónde?: Se refiere al lugar donde recibe el tratamiento, ya sea en el CMF como está descrito que debe ser o en otro lugar.

¿Cuándo?: Se refiere al momento en que se inicia el TPT reflejando si se comienza la TPT al mes de haber iniciado TAR

¿Cuánto?: Responde a los medicamentos usados, la cantidad de cada uno y dosis entregadas que son 3 medicamentos en tabletas: isoniacida 150mg (H), rifapentina 150mg (P) y vitamina B6 10mg con un número de tabletas: 6 de H, 6 de P y 1 de B6 con 12 dosis en total.

¿Con qué frecuencia?: Con esta pregunta se registra que la administración del 3HP sea entregada una vez por semana, el mismo día de la semana.

Estos datos se tomaron a partir de la revisión documental las historias clínicas individuales de los PVV y Anexo 3 (Revisión Documental) pregunta 1, 2, 3 y 5; Anexo 4 (Cuestionario Autoadministrado para PVV) pregunta 1, 2, 3 incisos a-i.

Para las tareas cualitativas se elaboraron instrumentos semi-estructurados que permitieron el abordaje de los aspectos a evaluar. Las entrevistas fueron realizadas por las enfermeras especialistas de ITS de los policlínicos y la propia Jefa del programa municipal ITS/VIH-sida a las PVV de nuevo diagnóstico. Los encuentros tuvieron una duración aproximada de 15 minutos previa solicitud de consentimiento informado para grabar la misma y en caso de no aceptar poder tomar las anotaciones pertinentes (Anexo 8: Entrevista cualitativa para las PVV de nuevo diagnóstico) (Anexo 7: Entrevista cualitativa a Profesionales de la salud)

Objetivo 3: Estimar los costos sociales de implementación de tratamiento con isoniacida-rifapentina personas viviendo con VIH en el sitio y periodos mencionados.

Se realizó un estudio de tipo evaluación económica parcial de descripción de

costos con perspectiva social, con un horizonte temporal y analítico de enero 2022 a septiembre 2023. Se utilizó el método de microcosteo para el cálculo de los costos.<sup>24</sup>

### **Técnicas y procedimientos para la recolección de la información relacionada con los costos**

Primero se identificaron las actividades que componen el proceso de implementación que se evaluó en este trabajo, con el objetivo de identificar el momento y tipo de utilización de los servicios y los recursos que se utilizaban. En el Anexo 9 se presenta el flujograma de estas actividades y una descripción de los recursos utilizados.

Una vez identificadas las actividades se recolectaron los datos de cada actividad retrospectivamente entre enero-diciembre 2022 para 37 PVV y prospectivamente de dos PVV en septiembre 2023. Estos dos fueron incluidos para ajustar los datos de gastos no médicos directos e indirectos desde los PVV recolectados retrospectivamente y tratar de disminuir el probable sesgo de memoria. Los datos de utilización de los servicios desde la perspectiva del proveedor de salud se obtuvieron por la técnica de revisión documental de las historias clínicas (exámenes de laboratorio, imagenología, número de consultas, medicamentos pagados por el MINSAP) (Anexo 3). Los gastos médicos directos (medicamentos), no médicos directos (gastos en transporte y alimentación)-ambos gastos de bolsillo- e indirectos (pérdidas de productividad) desde la perspectiva de los PVV se obtuvieron a través de una entrevista donde se aplicó un cuestionario autoadministrado (Anexo 4). en transporte y alimentación) y los CID (pérdidas de productividad).<sup>(24)</sup>

### **Análisis de los costos**

Para el cálculo de los costos se consideraron 39 PVV, 37 del periodo enero-diciembre 2022 y dos del periodo septiembre 2023.

Los datos obtenidos de la HC y el cuestionario fueron vertidos en una hoja de

cálculo de Microsoft Excel y para su análisis se transfirieron al sistema IBM SPSS 21.

Se utilizaron medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión para calcular las estadísticas descriptivas de las variables utilizadas (según tipo de variable). Los IC95% de las variables fueron calculados utilizando el método de bootstrap.<sup>(38)</sup>

Los costos médicos directos (CMD) fueron calculados a partir de una base de datos del MINSAP (no publicada) que contiene los costos de los servicios de salud a precios del 2021. A estos costos se sumaron los reportados por los pacientes como gastos de bolsillo para la compra de medicamentos.

Los costos desde la perspectiva de pacientes y familiares (costos no médicos directos o de bolsillo- CNMD se estimaron a partir de la información reportada por los pacientes y registrada en el cuestionario aplicado sobre gastos en transporte y alimentación.

Los indirectos (CID) fueron valorados a partir de la estimación realizada por las PVV de las cantidades monetarias directas pérdidas de ingreso durante todo el tratamiento.

La totalidad de los costos (costos sociales) por PVV se consideró (CMD+CNMD+CI) se estimó un costo promedio por paciente.

El cálculo de los costos se realizó en CUP a precios del 2023. Los reportes de gastos de pacientes y familiares en MLC (USD), se convirtieron a CUP con una tasa de 1 MLC (USD)= 180 CUP (tasa oficial CADECA)<sup>1</sup>. En el caso de los costos del sistema de salud, los datos de 2021 fueron inflacionados a 2023 un 4%, basado en un Índice de Precios del Consumidor interanual del 2,0% para los bienes de salud.<sup>(39)</sup>

---

1 Sociedad Mercantil Cubana Casas de Cambio S.A., más conocida como CADECA. Entidad financiera que contribuye al cumplimiento de la política monetaria del país desde 1994, facilitando a personas naturales y jurídicas servicios de compra-venta de moneda nacional y extranjera, así como otros conexos en el territorio nacional y formas de pago

### III.6. Consideraciones Éticas

Este estudio formó parte del Proyecto “Fortalecimiento de las capacidades investigativas, los conocimientos y las acciones para acelerar el progreso hacia la eliminación de la tuberculosis en Cuba” (Código: 2105002). Este proyecto está asociado a Programas del Ministerio de Salud Pública y cuenta con financiamiento del Instituto de Medicina Tropical de Amberes (IMT). Además, como parte de los ejercicios docentes de la Maestría en Epidemiología, fue sometido a revisión y aprobación formal por la Comisión Científica el Comité de Ética del IPK. Los objetivos y procedimientos del estudio se presentaron a las autoridades de PNCT y del PNPCITS-VIH/sida y dieron su aprobación. La confidencialidad de los participantes se aseguró a través del anonimato de los datos en las bases de estudio. Las PVV y los proveedores de salud dieron su consentimiento para participar. El documento de consentimiento informado describía el propósito del estudio, los procedimientos a seguir, los riesgos y los beneficios de la participación. Para realizar capturas de audio se solicitó a los participantes permiso. (Anexos 5 y 6)

Esta investigación se hizo en coordinación con los programas de control de TB y de VIH. No implicó la realización de procedimientos adicionales a los establecidos en el seguimiento de las PVV en TPT.

La calidad del estudio se sustentó en que en Cuba existe una historia de trabajo coordinado e interrelacionado entre los programas de control y prevención de la TB y del VIH, que garantizan una atención integral a las PVV.

Los investigadores participantes recibieron el entrenamiento necesario que le permitió la recogida de datos de forma segura y confiable.

Todos los formularios para la recogida de datos fueron revisados en cuanto a completamiento y un 10% se cotejó con los registros primarios.

## IV. RESULTADOS

### IV.1. Caracterización de las PVV

En el municipio La Habana Vieja desde enero a diciembre de 2022 fueron registrados un total de 43 nuevas PVV. De ellos, no recibieron TPT seis pacientes por las siguientes causas:

- o 4 fallecidos en centros hospitalarios: en dos se recibió la confirmación como seropositivos al VIH *postmortem* (uno de ellos con TB pulmonar, clínicamente diagnosticado) y en los otros dos el fallecimiento ocurrió antes de los 15 días del diagnóstico de VIH
- o 1 PVV que es diagnosticado con neurotoxoplasmosis y por su estado de salud no se prescribió el inicio de TPT
- o 1 PVV menor de 18 años (16 años)

De los 37 PVV estudiados el 86,5% eran varones, predominó la orientación homobisexual (81,1%). Las PVV de color de piel negra fueron las menos representadas (3/37) y no hubo diferencias significativas en la proporción de PVV blancas y mestizas ( $p=0,8156$ ). La edad promedio fue de  $39 \pm 13$  años; el más joven tenía 20 años y el mayor, 63 años. Predominaron las PVV con escolaridad preuniversitaria (64,9%) y no hay diferencias entre los que trabajan (19; cuentapropistas y trabajadores estatales) y los que no lo hacen (18; amas de casa y desocupados). No hubo diferencias en la proporción de casos atendidos según policlínicos ( $p>0,05$ ) (tabla 3).

Tabla 3. Características de las personas viviendo con VIH diagnosticadas en 2022 en La Habana Vieja y que recibieron tratamiento preventivo para la tuberculosis.

Características		n (%) [tasa]
Sexo biológico	Varón	32 (86,5)
	Hembra	5 (13,5)
Orientación sexual	Homobisexual	30 (81,1)
	Heterosexual	7 (18,9)
Color de la piel	Blanca	18 (48,6)
	Mestiza	16 (43,2)
	Negra	3 (8,1)
Edad (años)	19-25	8 (21,6)
	26-35	9 (24,3)
	36-45	9 (24,3)
	46-55	5 (13,5)
	56 y más	6 (16,2)
Escolaridad	Secundaria	12 (32,4)
	Preuniversitario	24 (64,9)
	Universitario	1 (2,7)
Ocupación	Cuentapropista	16 (43,2)
	Desocupados	13 (35,1)
	Ama de casa	5 (13,5)
	Trabajador estatal	3 (8,1)
Policlínicos	Tomás Romay	10 (27,0) [48,5]
	Robert Zulueta	9 (24,3) [46,8]
	Ángel Arturo Aballí	8 (21,6) [26,1]
	Antonio Guiteras	5 (13,5) [62,0]
	Diego Tamayo	5 (13,5) [36,7]

Tasa por 100.000 habitantes; población del año 2022 en las áreas de salud o policlínicos.

## IV.2. Resultados clínicos

Al evaluarse la seguridad de TPT-3HP en los pacientes estudiados a partir de la revisión documental de las Historias clínicas y los cuestionarios autoadministrados los resultados mostraron que en ninguno de los participantes del estudio se reportaron reacciones adversas a los medicamentos. De igual manera, puede decirse que el tratamiento fue efectivo ya que al concluir el estudio los 37 PVV que realizaron TPT se encontraron libres de TB. El tiempo mínimo sin desarrollar TB fue de 6 meses, el máximo de 18 meses con una media de 12 meses.

### **IV.3. Resultados de aceptabilidad y fidelidad de la Implementación**

Después del análisis de la revisión documental de las Historias clínicas y los cuestionarios autoadministrados a las PVV se encontraron que todos los PVV completaron el TPT como reflejo de la fidelidad de la implementación. Con respecto a la dimensión de la adherencia se encontró que fue óptima en el 91,9% de las PVV y el 8,1% buena, pues solo se constató el cambio de día en siete PVV (no superando los 2 días de diferencia con el pactado).

Los 37 PVV evaluados iniciaron TAR con la combinación a dosis fija de TLD (32 en la primera semana del diagnóstico de VIH, cuatro entre la segunda y cuarta semana (1 cada semana) y 1 caso en la quinta). Todos fueron estudiados para pesquisar la presencia de coinfecciones con otras ITS (sífilis, VHC, VHB) y todas fueron negativas.

En la tabla 4 se muestran los estudios que se realizaron a las PVV incluidas en la investigación. A ninguno se le hicieron exámenes de heces y solo en solo dos se analizaron muestras de orina.

Tabla 4. Exámenes realizados a las personas viviendo con VIH diagnosticadas en 2022 en La Habana Vieja y que recibieron tratamiento preventivo para la tuberculosis.

Exámenes realizados (número de determinaciones)		n (%)
Imagenología (2)	Rayos X tórax	4 (10,8)
	Ultrasonido Abdominal	4 (10,8)
Hemograma (8)	Hemoglobina	35 (94,6)
	Hematocrito	37 (100,0)
	Plaquetas	30 (81,1)
	Leucocitos	34 (91,9)
	Neutrófilos	34 (91,9)
	Linfocitos	34 (91,9)
	Monocitos	34 (91,9)
	Eosinófilos	33 (89,2)
Hemoquímica (9)	Glucosa	31 (83,8)
	Urea	29 (78,4)
	Creatinina	36 (97,3)
	Ácido Úrico	35 (94,6)
	Colesterol	33 (89,2)
	Triglicéridos	30 (81,1)
	TGO	27 (73,0)
	TGP	24 (64,9)
	Fosfatasa Alcalina	2 (5,4)
Estado de la infección por el VIH	LT-CD4	1 (2,7)
	Carga viral	37 (100,0)

Leyenda:

TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; LT-CD4: linfocitos T CD4+

Fueron examinados por pruebas imagenológicas y de laboratorio 34 PVV antes de cumplir los 31 días de diagnóstico de la infección por VIH. Los tres restantes, en los tres meses siguientes (a los 63 días como promedio).

La prueba imagenológica de Rayos X de tórax solo cuatro PVV se lo pudieron realizar (10,8%). Al 100% de las PVV se les realizó hemograma, esto incluye ocho determinaciones de las cuales el 70,3% de las PVV se las realizaron todas y el 21,6% se realizaron siete. De los estudios de hemoquímica, que incluyen nueve determinaciones, predominó el grupo de PVV que se realizó ocho (56,8% del total de casos).

A todos se les realizó carga viral basal de VIH y solo uno tuvo acceso a la determinación de LT-CD4.

Del total de análisis requeridos a las PVV de nuevo diagnóstico todas se testearon encontrándose que 14 de las 37 PVV se realizaron 16 determinaciones de las 19 requeridas.

A todos se les evaluó para identificar la presencia de infección tuberculosa con la prueba de tuberculina (PCT). El tiempo mayor transcurrido entre el diagnóstico como PVV y la realización de la PCT fue de 56 días. En todos, la prueba resultó negativa con 0mm de induración.

Todos los pacientes fueron evaluados para descartar TB (a través de la pesquisa de los cuatro síntomas recomendados por la OMS para PVV: tos, fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso). Los 37 PVV fueron pesados, el peso promedio fue  $66,4 \pm 8,0$ kg (valores mínimo - máximo: 50-80 kg). Solo un paciente tuvo manifestaciones respiratorias y fue diferido para realizar estudios de diagnóstico/exclusión de la TB activa: radiografía de tórax, estudios microbiológicos de esputo: baciloscopia y Xpert®-MTB/RIF.

En las 37 PVV, la administración del TPT fue directamente observada por el personal de salud; 22 (59,5%) recibieron el TPT en los policlínicos (Consultas de ITS) por las enfermeras especialistas y 15 (40,5%) en los Consultorios del Médico y la enfermera de la familia.

Todas las PVV fueron evaluadas en consulta, en algún momento durante la TPT, como promedio las PVV recibieron cuatro consultas: 35 fueron evaluados antes del inicio de la TPT, 25 durante la terapia y 31 casos después del TPT (tabla 5).

Tabla 5. Caracterización de las consultas recibidas por las personas viviendo con VIH en La Habana Vieja en relación con el tratamiento preventivo de la tuberculosis.

Momento de realizada la Consulta, en relación con el TPT	Personas viviendo con VIH evaluados en consulta n (%)	Número de Consultas recibidas	
		Media $\pm$ DE	Máximo
Antes	35 (94,6)	1,46 $\pm$ 0,90	5
Durante	25 (67,5)	1,51 $\pm$ 1,82	8
Después	31 (83,8)	1,13 $\pm$ 0,75	3
Total de Consultas	37 (100)	4,11 $\pm$ 2,73	15

Leyenda:

VIH: virus de inmunodeficiencia humana; TPT: tratamiento preventivo de la TB; DE: desviación estándar

Todos iniciaron TPT con los medicamentos orientados por dosis: isoniacida 150mg (H) 6 tabletas, rifapentina 150mg (P) 6 tabletas. El tiempo promedio de inicio del TPT respecto al diagnóstico de VIH fue de  $32 \pm 22,8$  días (mínimo=0 y máximo=114 días) y todos terminaron TPT.

Solo 11 PVV tomaron vitamina B6 10mg (una tableta) en cada administración.

Treinta y cuatro PVV cumplieron las 12 dosis del tratamiento y a tres PVV del policlínico Tomás Romay se les administró 14 dosis. El tiempo promedio de duración del TPT fue de  $79,6 \pm 4,7$  días (mínimo: 76, máximo 91).

El 100% consumió el TPT una vez a la semana: el mismo día, 34 PVV y tres a los cuales se les entregó de manera inestable durante la semana.

En la tabla 6 se expresan los resultados del proceso de fidelidad de la implementación del TPT-3HP en PVV donde se observa que de manera general la estrategia fue implementada en más de un 70%, solo se halló una acción no implementada: la realización del Rayos X de tórax (10,8%). Además, se halló una modificación a lo establecido en la entrega del TPT, pues se entregó en las consultas de los policlínicos al 59,5% de las PVV, y no como se establece en el Pen y el PNCET que debe ser en los CMF.

Tabla 6. Resultados de la fidelidad de la implementación del tratamiento preventivo para la tuberculosis con isoniacida-rifapentina en personas viviendo con

## VIH en La Habana Vieja

Puntos claves	Proceder	Acciones	Resultados de la implementación				
			%	I	NI	M	A
Qué	Descartar TB	Pesquisa de síntomas	100				
		Rayos X de tórax	10,8				
	Evaluación integral	Exámenes de laboratorio (TGP/TGO)	73				
		LT-CD4	2,7				
		Evaluar ITL (Prueba de tuberculina)	100				
	Indicación 3HP	Indicación de los medicamentos según lo establecido	100				
	Lugar	Policlínico	59,5				
Cuándo	Momento en que se inicia	Al mes de haber iniciado TAR	91,9				
Cuánto	Prescripción correcta	Medicamentos usados	100				
		Cantidad de tabletas	100				
		Total de dosis	91,9				
Con qué frecuencia	Momento en que se entrega	Una vez por semana	100				
		El mismo día de la semana	91,9				

Leyenda:

I: Implementado; NI: No Implementado; M: Modificado; A: Agregado; TB: tuberculosis; ITL: Infección Tuberculosa Latente; 3HP: Terapia preventiva de tuberculosis con isoniacida-rifapentina; TGO: transaminasa glutámico oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; LT-CD4: linfocitos T CD4+; TAR: Terapia antirretroviral

La **aceptabilidad** del TPT-3HP fue ALTA tanto en PVV como en profesionales de la salud, según los resultados de la Guía de entrevista semi-estructurada a estos.

*“Estoy muy complacido con el tratamiento, no tuve ningún problema”* (YLD, persona viviendo con VIH)

*“Reconozco que el tratamiento es muy bueno porque me protege de una enfermedad mala como la tuberculosis”* (LPS, persona viviendo con VIH)  
Protección

*“Si tuviera que elegir, escogería el tratamiento que hice por 3 meses porque es más corto y no me gusta tomar medicamentos todos los días”* (APV, persona viviendo con VIH) Tiempo y frecuencia

*“Si tuviera que volver a hacerlo siempre escogería los que tomé ya que no me dieron reacción adversa y no me arriesgaría con otros medicamentos”* (AYM, persona viviendo con VIH) Ausencia de reacciones adversas

*“El proceso me gustó, tiene como ventaja que se administra una vez por semana y la carga laboral es menor”* (Mac, profesional de enfermería vinculado a la atención de PVV) Tiempo y menor carga laboral

*“Es mucho más fácil para el médico y la enfermera porque es solo un día a la semana y tanto nosotras como los pacientes se pueden incorporar rápidamente a sus tareas”* (Aid, profesional de enfermería vinculado a la atención de PVV) Tiempo

*“Es mucho más fácil de administrar que los esquemas anteriores de 6 o 9 meses”* (Tan, profesional de enfermería vinculado a la atención de PVV) Tiempo

#### IV.4. Costos

En la tabla 7 se reportan los costos médicos directos promedio desde la perspectiva del sistema de salud y los PVV, por paciente. La partida más importante fue la relacionada con los exámenes de laboratorio, seguido de las consultas e imagenología. El gasto pagado por los PVV en medicamentos, aunque es un gasto de bolsillo, fue marginal.

Tabla 7. Costos médicos directos (CUP) por paciente, asociados a la implementación de tratamiento con isoniacida-rifapentina para personas viviendo con VIH. Municipio La Habana Vieja.

Acápites de costo	n*	Media (IC95%) <sup>&amp;</sup>	Mediana
Imagenología	5	684,18 (479,25 - 786,65)	855,23
Exámenes de laboratorio	39	941,36 (898,42-980,27)	1.025,36
Consultas (promedio de 4 por paciente)	39	426,21 (334,40-529,21)	349,32
Medicamentos pagados por el MINSAP	39	35,34 (-)	-
Medicamentos pagados por el paciente (gastos de bolsillo)	11	3,78	-
<b>Total costos médicos directos</b>	<b>39</b>	<b>1 491,69 (1 356,42-1 630,33)</b>	<b>1 410,02</b>

Fuente: Cuestionarios, Historias clínicas

\*número de pacientes considerados en el denominador para el cálculo de los costos; & por bootstrap

Como parte de los CNMD o gastos de bolsillo no relacionados con medicamentos o pagos de los servicios de salud, la alimentación fue el costo más importante y

fue como promediados veces mayor que el gasto de transporte, aunque, este último fue importante (tabla 8).

Tabla 8. Costos no médicos directos (CUP) reportados por paciente, asociados a la implementación de tratamiento con isoniacida-rifapentina para personas viviendo con VIH. Municipio Habana Vieja.

Acápites de costo	n*	Media (IC95%) <sup>&amp;</sup>	Mediana
Transporte	13	1 015,38 (830,77-1 200,00)	1 200,00
Alimentación	29	2 126,89 (1 733,79-2 594,38)	1 800,00
Total	30	2 496,00 (2 040,00-2 987,69)	2 400,00

Fuente: Cuestionarios.

\*número de pacientes considerados en el denominador para el cálculo de los costos &por bootstrap

En las entrevistas se encontró que la variación de los CNMD podría estar relacionado con el tratamiento.

*“Normalmente no desayuno, pero con tantas pastillas hay que hacerlo”*

(Yal, persona viviendo con VIH)

*“Antes salía con el buchito de café, ahora desayuno lo más fuerte que pueda”*

(Don, persona viviendo con VIH)

Los costos indirectos (pérdidas de ingreso) fueron reportados por 13 de las PVV. El monto promedio fue de 354,61 IC95%(189,23-613,83) CUP, con una mediana de 200,00 CUP

Considerando la totalidad de los costos (costos sociales) por paciente (CMD+CNMD+CI) se estimó un costo promedio por PVV (denominador igual a 39) de 3.529,90 IC95% (3.019,22-4.052,96) CUP con una mediana de 3.481,99 CUP.

## V. DISCUSIÓN

En el estudio las PVV que iniciaron TPT eran fundamentalmente HSH, blancos y de escolaridad preuniversitaria. Ninguno presentó reacción adversa a medicamentos y al concluir este estudio todos se encontraron libres de TB con una adherencia óptima en la mayoría de los casos. A todos se les descartó la TB y la administración del TPT fue directamente observada. Los costos sociales asociados al TPT fueron estimados en 3.529,90 CUP; siendo los no médicos superiores a los costos médicos directos.

El sesgo de memoria es una de las limitaciones para el estudio de los costos, pues se obtienen los datos 6 meses después de concluido el TPT. Las estimaciones realizadas de las variables clínicas, de implementación y económicas se realizaron basado en un número pequeño de PVV, (aunque fueron todos los confirmados de VIH en 2022 y dos del 2023), por lo que pudieran no ser extrapolables a otros contextos dentro del país. Los costos desde la perspectiva del proveedor de salud fueron calculados con una base de datos que reporta costos unitarios de los bienes y servicios de salud, pero no son específicos para VIH, por lo que las estimaciones hechas podrían estar sujetas a los errores diferenciales propios de esta forma de cálculo (algún grado de sobreestimación o subestimación).

En el mundo y en la región de las Américas la epidemia de VIH afecta desproporcionadamente a ciertas subpoblaciones (poblaciones clave), incluidos los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres (HSH), las mujeres transgénero y las trabajadoras sexuales. Según las últimas estimaciones de 2021, en América Latina, estas tres poblaciones clave representan más de la mitad de las nuevas infecciones, y en el Caribe suponen casi la mitad de las nuevas infecciones. Lo cual se corresponde con lo hallado en nuestra investigación donde predominaron las PVV varones y con conducta homobisexual, en correspondencia con las características de la epidemia cubana de VIH/sida donde se mantienen los hombres como el principal grupo de población afectado (81%) y de ellos los hombres que tienen sexo con otros hombres (HSH) representan el 87,4%.<sup>(40, 41)</sup>

En Cuba los grupos de edades que más casos han aportado son los de 26 a 35 años (32%) y 19 a 25 años (28%) esto coincide con los grupos que se hallaron en el estudio, aunque los más frecuentes son de 26 a 35 años y 36 a 45 años dejando las edades más jóvenes de 19 a 25 en tercer lugar de ocurrencia.<sup>(40, 41)</sup>

En general en Cuba y en La Habana Vieja las PVV de nuevo diagnóstico tienen un nivel educacional que supera el noveno grado (predomina el nivel Preuniversitario y Secundario: en el país un 80% y en nuestro estudio 97,3%).<sup>(40, 41)</sup>

La mayor cantidad de PVV se atendió en los policlínicos Tomás Romay, Robert Manuel Zulueta y Arturo Aballí. Sin embargo, la mayor tasa de PVV de nuevo diagnóstico se observó en el policlínico Antonio Guiteras debido a que allí se atiende la población más pequeña en cuanto a número; este comportamiento ha sido similar en los últimos cinco años (datos del Programa ITS).

No se encontraron reacciones adversas a medicamentos ni reflejadas en las historias clínicas ni en los cuestionarios realizados a las PVV. Las guías de la OMS refieren que los efectos adversos de este esquema no suelen ser graves que exijan el abandono del TPT.<sup>(5, 42)</sup> El ensayo clínico iAdhere (abierto, aleatorizado, código: NCT01582711), desarrollado entre septiembre de 2012 y diciembre de 2014 en EE.UU, España, Hong Kong y Suráfrica, evalúa en 1.002 personas con 3HP la ocurrencia de síntomas producidos como consecuencia del uso del TPT: el 77% reporta al menos la presencia de un síntoma. Sin embargo, los síntomas son moderados, ocurren tempranamente, y se resuelven sin necesidad de interrumpir el tratamiento.<sup>(43)</sup> Un estudio de cohorte (con 651 participantes) con un caso-control anidado (1:1, con 150 personas en cada grupo) se ha planeado realizar en Kampala, Uganda (*PAnDoRA-3HP study*, por el nombre del Protocolo), pues aunque el uso de 3HP ha resultado seguro en condiciones de investigación (ensayos clínicos), poco se sabe sobre la seguridad y la farmacocinética de este esquema en condiciones de la práctica real. Los casos serán seleccionados entre las personas de la cohorte que desarrollaron alguna reacción adversa al 3HP y los controles se seleccionarán entre los que no tuvieron reacciones adversas; se parearán por duración del 3HP, sexo y edad. Además de la evaluación de las

reacciones adversas, se evaluará el completamiento del TPT; y la eficacia - medida como tiempo libre de TB. También se harán evaluaciones farmacocinéticas, farmacogenómicas que permitan entender la ocurrencia de reacciones adversas.<sup>(44)</sup>

Al concluir este estudio ninguna de las PVV que realizaron TPT-3HP desarrolló la enfermedad por lo que se consideran libres de TB lo que coincide con la bibliografía al referir que los esquemas de TPT recomendados en la actualidad ofrecen una protección duradera después de un ciclo de TPT en las personas con infección por el VIH demostrando que la protección oscila entre 6 y 19 años.<sup>(5)</sup> La evidencia indica que el 3HP es tan eficaz como los tratamientos más antiguos para prevenir la progresión hacia la TB activa y también más fácil de completar.<sup>(5,10)</sup>

Todas las PVV de La Habana Vieja completaron el TPT sin interrupciones y en el 100% la adherencia fue al menos buena. Aunque puede ser más costoso a corto plazo pero proporciona una protección más costo-efectiva, dado que más personas completan su tratamiento según lo prescrito<sup>(5)</sup>. El esquema 3HP ha sido bien aceptado donde se ha implementado y las tasas de completamiento han sido altas, como ocurre entre los contactos intradomiciliarios de dos ciudades paquistaníes, donde se alcanzan tasas de completamiento del 69% y 93% entre las personas que iniciaron TPT.<sup>(45)</sup> Un estudio rápido en PVV en Zimbawe muestra tasas de completamiento del 96%.<sup>(46)</sup>

El 86,5% de los PVV iniciaron TAR en la primera semana del diagnóstico de VIH. Lo que se corresponde con la premisa cubana de diagnosticar el VIH y tratarlo. Las cinco PVV que no comenzaron TAR en la primera semana se debieron a causas propias de los pacientes los cuales fueron citados de manera reiterada y no asistieron a consulta, así como la persona que comenzó en la quinta semana se encontraba fuera de provincia al momento de recibir la notificación por lo que se tuvo que esperar que regresara.

Iniciar el TAR lo antes posible mejora el control virológico y consigue mejores resultados generales en los pacientes, estos logran conseguir la supresión

viroológica y la indetectabilidad de esta infección bien cercano al diagnóstico; lo que también tiene implicaciones en la disminución de la transmisión. Martínez-López y cols., en Honduras, encuentran que las PVV que se vinculan a los servicios médicos e inician TAR muy cercanos al diagnóstico tienen menores cambios desfavorables en el estado clínico, menores riesgos de infecciones oportunistas y de hospitalizaciones; innegables beneficios clínicos y profilácticos, mejorando la calidad de vida y disminuyendo la transmisibilidad del virus.<sup>(47)</sup>

Un estudio en Sudáfrica evaluó el uso de los regímenes con dolutegravir como TAR de primera línea en la práctica clínica rutinaria y encuentran que las PVV que inician TAR con dolutegravir tiene una mejor retención en los servicios de salud y alcanzan una mejor supresión de la carga viral plasmática que las PVV que no tenían dolutegravir.<sup>(48)</sup> En España, el inicio de tratamiento basado en regímenes con dolutegravir disminuye el número de transmisiones en poblaciones HSH que tienen relaciones de riesgo con parejas serodiscordantes. La disminución de las transmisiones en las primeras 8 semanas tras el diagnóstico cuando se produce un inicio temprano del TAR refuerza la recomendación de instaurar este tan pronto como sea posible.<sup>(49)</sup>

Las 37 PVV fueron estudiadas para pesquisar la presencia de coinfecciones con otras ITS (sífilis, VHC, VHB) y todas fueron negativas. El estudio de estas coinfecciones es esencial para avanzar en la eliminación de estas enfermedades que comparten modos de transmisión y determinantes, y muchas personas en el mundo están afectadas por estas de manera concomitante.<sup>(50)</sup> En Cuba la vacunación contra VHB fue introducida en el esquema nacional de vacunación desde 1992 con altas coberturas ( $\geq 98,8\%$ ),<sup>(51)</sup> o sea que cerca del 45% de las PVV estudiadas recibieron los beneficios de la vacunación al nacer y esto pudo influir en que no se encontraran coinfecciones VIH-VHB. En el caso de la sífilis, la prueba empleada en las PVV estudiadas fue la prueba no treponémica VDRL que detecta anticuerpos no específicos (reaginas plasmáticas) de tipo IgG e IgM dirigidos frente a un antígeno lipóideo que es el resultado de la interacción de *T. pallidum* con los tejidos del huésped, a través de la cardiolipina-colesterol-lecitina. En las

PVV con marcada inmunodepresión la respuesta a anticuerpos puede estar disminuida, lo que generaría resultados falsos negativos del VDRL, pero la determinación de LT-CD4 no estuvo disponible; no obstante, no se encontraron PVV con manifestaciones clínicas de sífilis. Sin embargo, debemos ser cautos en este análisis pues la sífilis en Cuba muestra una tendencia al incremento: en el año 2010 la tasa de sífilis fue de 12,9 por 100.000 habitantes; en el 2021, de 33,9 y en el 2022 alcanzó la cifra de 67 por 100.000 habitantes,<sup>(51)</sup> y se ha encontrado asociada con HSH ( $p=0,0265$ ).<sup>(52)</sup> Un estudio realizado en Tailandia con PVV de reciente diagnóstico encuentra que el 50% de los estudiados tiene anticuerpos anti-VHBs, el 60% anti-VHBc y el 8,1% anti-VHC, sin embargo, las pruebas para la sífilis (VDRL y TPHA) son negativas en todos los estudiados.<sup>(53)</sup> Cabe destacar que las PVV de este estudio tailandés eran principalmente con PVV que habían adquirido el VIH por transmisión heterosexual (63,8%)<sup>(53)</sup>, lo que puede implicar una dinámica diferente de transmisión de las hepatitis virales y las ITS.

Encontramos una alta cobertura de realización del hemograma a las PVV, al igual que en la mayoría de las pruebas hemoquímicas, entre estas últimas las pruebas que permiten evaluar el funcionamiento hepático fueron las más deficitarias. A todas las PVV se les realizó carga viral basal para el monitoreo de la eficacia del TAR, mientras que solo uno tuvo acceso a realizarse la determinación de LT-CD4 por lo que no se pudo conocer el estado inmunológico al momento del diagnóstico. La no disponibilidad de reactivos fue la causa subyacente para las pruebas no realizadas.

Los medicamentos isoniacida y rifapentina, utilizados en el TPT, se han asociado con disfunción hepática, por lo que siempre es deseable que antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos se conozca el estado del órgano. Sin embargo, aunque no hay restricciones para su uso, las guías de TPT sugieren administrar el tratamiento con precaución en personas con enzimas hepáticas elevadas por encima de tres veces del valor de referencia.<sup>(5)</sup> Como discutimos arriba, en ningún paciente se documentó la presencia de virus hepatotóxicos (VHB y VHC), y ninguno presentó manifestaciones clínicas de daño hepático, por lo que no fue

necesario diferir el inicio del TPT. En cuanto a la no disponibilidad de pruebas para conocer el estado inmunológico de las PVV, la autora considera que esto es una brecha importante en la atención de las PVV de nuevo diagnóstico. Al conocer el estado inmunológico de un paciente se pueden hacer análisis más precisos (por ejemplo, evaluar adecuadamente los resultados de la prueba cutánea de tuberculina y de otras determinaciones cuyos resultados se modifican según el grado de inmunodepresión del paciente (VDRL), o incluso de la radiografía de tórax). En un estudio en pacientes con VIH en un hospital de Perú en 2020, se identifica una alta frecuencia de infecciones oportunistas asociadas a un recuento de LT-CD4 bajos.<sup>(54)</sup>

Solo cuatro PVV se estudiaron con rayos X de tórax, esto se debió a la falta de equipos en el municipio y a la insuficiente coordinación con los hospitales de base para la derivación eficaz de los pacientes, aunque su acceso restringido no constituyó un obstáculo para iniciar el TPT. No obstante, la radiografía de tórax es una herramienta muy útil en la pesquisa para descartar la TB activa, sobre todo en PVV con TAR o con altos valores de LT-CD4, y si se combina con el tamizaje de los 4 síntomas sugeridos por la OMS se incrementa la sensibilidad para la pesquisa de la TB,<sup>(55, 56)</sup> y es mandatorio descartar la presencia de la enfermedad activa antes de imponer un TPT.<sup>(57)</sup> Además de la buena sensibilidad de la radiografía de tórax, la implementación de las radiografías digitales y el uso de sistemas computarizados<sup>(58)</sup> para la lectura e interpretación de los resultados radiológicos (estos últimos, aún no disponibles en Cuba), hacen los Rx una herramienta necesaria para el control y la eliminación de la TB.

Todos los pacientes fueron evaluados para descartar TB (a través de la pesquisa de los 4 síntomas recomendados por la OMS para PVV: tos, fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso). Lo cual es un aspecto que se describe en todos documentos rectores cubanos, así como en las guías de OMS. En el estudio realizado en el Hospital Sanatorio de Luanda se realizó la caracterización clínico epidemiológica de pacientes con co-infección TB/VIH, 2014-2015 y los síntomas más frecuentes fueron la tos, fiebre y pérdida de peso, al diagnóstico de la TB.<sup>(59)</sup>

Solo un paciente del policlínico Antonio Guiteras presentó manifestaciones respiratorias y fue diferido para realizar estudios de diagnóstico/exclusión de TB activa: radiografía de tórax, estudios microbiológicos de esputo: baciloscopia y Xpert®-MTB/RIF los cuales fueron negativos, se descartó la TB y pudo comenzar el TPT. El Xpert es una técnica con una alta especificidad para PVV (98%),<sup>(60)</sup> por lo que tiene una alta capacidad para resultar negativa en las personas realmente libres de TB. En este caso se utilizó la radiografía de tórax de forma secuencial (luego de identificar que la PVV tenía síntomas respiratorios), la combinación de pruebas diagnósticas mejora la capacidad para identificar la enfermedad.<sup>(60)</sup>

La prueba cutánea de tuberculina para determinar la presencia de infección tuberculosa latente se realizó a todos los PVV antes de los 56 días del diagnóstico y en ninguno se identificó una reacción local como parte de una respuesta inmune de hipersensibilidad retardada (induración: 0mm). La realización de la PCT se centralizó en el policlínico Arturo Aballí para lograr un aprovechamiento óptimo del reactivo, por lo que las PVV del resto de los policlínicos se trasladaron allí. En la literatura consultada no se describe un tiempo específico en relación con el momento del diagnóstico de VIH para su realización, solo se hace referencia de que debe ser parte del protocolo de evaluación para evaluar la infección tuberculosa. En los pacientes VIH+ la interpretación de esta prueba es complicada debido al grado variable de inmunodeficiencia, una respuesta reactiva es un buen indicador de infección tuberculosa pero una respuesta negativa no excluye la infección.<sup>(61)</sup>

Los 37 PVV fueron pesados en su CMF o en el policlínico y el peso promedio fue  $66,4 \pm 8,0$ kg. Lo cual se ajusta a la literatura consultada la cual presenta la posología habitual del esquema 3HP, según la edad y el peso corporal superior a los 14 años con peso a partir de los 30kg.<sup>(5)</sup>

En todos las PVV, la administración del TPT fue directamente observada por el personal de salud; el 59,5% recibieron el TPT en las Consultas de ITS de los policlínicos, administrado por las enfermeras especializadas en la atención a PVV. Se recomienda la observación de la administración del tratamiento para garantizar

la adherencia y el completamiento del TPT.<sup>(5)</sup> En las normas cubanas (PEN<sup>(8)</sup> y PNCET<sup>(9)</sup>) se define que el TPT se administra en los CMF, observado por el médico y/o la enfermera de la familia. La observación de la administración del TPT en los policlínicos constituye una modificación de la implementación, pero se trata de un ajuste a las necesidades particulares de los pacientes y la empatía con el personal de enfermería que lo atiende, lo que facilitó la adherencia y el completamiento del TPT y no implica afectación alguna. La amplia cobertura de trabajadores de la salud vinculados a la atención de pacientes en Cuba, ha permitido establecer y sostener la estrategia de administración observada del TPT y del tratamiento de la TB en los CMF. En La Habana en el 2022 había 3.265 Médicos de familia ubicados en la comunidad, con un 100% de cobertura y 2.018 equipos básicos de salud.<sup>(51)</sup> Sin embargo, otras estrategias de observación también son válidas porque garantizan altas tasas de adherencia y pueden resultar más cómodas para las personas bajo tratamiento y para el personal sanitario. En las guías de la OMS al referirse sobre el lugar donde se va a observar la administración del TPT se explicita que puede ser en el propio hogar de la persona, en la comunidad o en un centro de salud; puede ser observado por miembros de la propia familia, voluntarios comunitarios, colegas del trabajo, y por personal sanitario. Además, esta observación puede ser personal o ayudada por herramientas digitales (observado con video).<sup>(5)</sup> Estas opciones en la observación del tratamiento han sido ampliamente evaluadas en el manejo de la TB activa. La observación de la administración ayudada por vídeo (VOT: *video observed treatment*, por sus siglas del inglés) puede hacerse de forma sincrónica o asincrónica; el paciente se toma un vídeo con ayuda de un dispositivo electrónico (celular) y lo comparte con el observador de la administración. El VOT ha demostrado ser más asequible, más aceptable y menos costosa que la observación directa por otra persona (DOT) o al menos igualmente efectivos y menos generador de estigma.<sup>(62, 63)</sup>

Todos los PVV fueron evaluados como promedio cuatro veces en consulta en algún momento durante la TPT. Esta acción no tiene un indicador programático estricto en el PEN<sup>(8)</sup> pues no se describe el número de consultas exactas que debe tener una PVV en TPT; en las Guías de OMS refieren que puede ser quincenal,

mensual o trimestral.<sup>(5)</sup> Pero Cuba cuenta con un sistema de salud universal y gratuito que favorece la accesibilidad de las PVV a los servicios de salud lo que permite el seguimiento durante el TPT, no solo en cada entrega del tratamiento explorando la aparición de alguna reacción adversa a medicamentos, sino también en consultas médicas.

El inicio del TPT se indicó como plantea el PEN: En la primera consulta de seguimiento en el policlínico donde pertenezca la PVV, indicada por el especialista designado para la atención a las PVV y al mes de haber iniciado la TAR.<sup>(8)</sup> Respecto al tiempo 25 PVV iniciaron antes de los 30 días pues fueron casos valorados con anterioridad y se encontraron aptos para su inicio. El inicio del TPT en los otros 12 se tuvo que retrasar por demoras en los complementarios, inasistencia a consultas programadas dadas por fase de duelo ante el diagnóstico de VIH y un caso (114 días) que se encontraba fuera de provincia al momento de recibir la notificación de su diagnóstico.

Todos realizaron TPT con los medicamentos orientados por dosis: isoniacida 150mg (H) 6 tabletas, rifapentina 150mg (P) 6 tabletas. La vitamina B6 10mg solo fue tomada por 11 pacientes ya que esta última no se entrega como parte del tratamiento y las PVV deben adquirirla en las farmacias y en este periodo estuvo en baja cobertura de abastecimiento en ENCOMED. De los 37 PVV, 34 cumplieron las 12 dosis del tratamiento; sin embargo, tres PVV del policlínico Tomás Romay, recibieron 14 dosis del 3HP, pues ocurrió un error de interpretación en la orientación dada y se completó el esquema por 3 meses exactos y no por las 12 semanas.

Tomando como referencia las guías de la OMS y los documentos que se diseminaron a nivel nacional de implementación del 3HP para evaluar la fidelidad del proceso donde exponen que el TPT debe ser administrado una vez a la semana, el mismo día.<sup>(17)</sup> Se encontró que todos consumieron la TPT una vez a la semana, el mismo día 34 PVV y tres a los cuales se les entregó de manera inestable durante la semana, pero no afectó su plan de seguimiento que obligara a cambiar el día de administración, esto ocurrió en casos que acudían a sus CMF tanto por

motivos propios de las PVV como institucionales.

Estudios realizados muestran que las personas que reciben esquemas más cortos tienen muchas más probabilidades (hasta tres veces) de completar su ciclo de TPT que las personas que siguen esquemas más prolongados, lo que da lugar a mejores resultados y más vidas salvadas.<sup>(5)</sup>

Hasta donde conocemos no se han reportado estudios de costos de implementación de TPT-3HP en PVV en Cuba. Por lo que se hizo necesario una primera aproximación a los mismos ya que no podemos hablar de eficiencia del proceso sin los costos.

Los costos médicos directos ascendieron a un promedio de 1.491,69 CUP por PVV. Esta cifra probablemente fuera mayor si no existieran limitaciones en el acceso a determinados exámenes y medicamentos debido a la carencia de reactivos e insumos.

Los costos no médicos directos (transporte y alimentación) se calcularon con un promedio de 2.496,00 CUP por PVV. Solo 13 PVV refirieron tener gastos adicionales en transporte para recibir el tratamiento ya que el resto por su cercanía al área de salud hacían el recorrido caminando. El gasto de alimentación estuvo influenciado por la creencia de la necesidad de alimentarse previamente al tratamiento para tolerar el volumen de tabletas a los que eran sometidos como parte del TPT.

Los costos indirectos (pérdidas de ingreso) fueron reportados solo 13 de las PVV, con un promedio de 354,61 IC95%(189,23-613,83) CUP, fundamentalmente cuentapropistas. El resto, la mayoría, no refirieron tener pérdidas de ingreso pues se podían incorporar rápidamente a sus funciones habituales, debido a un servicio médico rápido.

La suma de los CNMD y los CI (2.038,21 CUP) constituyeron el 48% del salario medio mensual para Cuba en 2022<sup>68</sup> (4.209,00 CUP).<sup>(64)</sup>

Aunque no son directamente comparables, para tener una idea de la magnitud y la

estructura de los costos reportados en este trabajo, se puede revisar un estudio reciente de otra enfermedad como el dengue.<sup>(65)</sup> Este autor reporta una estimación de los costos sociales de un episodio de dengue desde la perspectiva del sistema de salud en la APS y los pacientes y familiares. Según el autor, el manejo de un caso en la APS produce CMD de 355,70 CUP,<sup>(65)</sup> un 23,8% de lo reportado en este trabajo. Lo interesante es que coincidimos con este autor en que los CNMD+CI son mayores que los CMD y que las partidas más importantes de CNMD son la alimentación y el transporte.

En otros países si se han reportado el costo del TPT-3HP. Lai y col. (2022) en una revisión sistemática sobre el costo efectividad comparando el TPT-3HP con la isoniacida por 9 meses encontró que, desde la perspectiva del proveedor el tratamiento podría costar entre 23 USD y 691 USD.<sup>(66)</sup> Por su parte, Yuen y col (2021) reportan que en Paquistán, el costo de TPT-3HP es de 333 USD desde la perspectiva del Sistema de salud y 41,03 USD desde la del paciente (7,69 en transporte; 3,1 USD en alimentación; 1,11 USD en medicamentos y 29,11 USD en pérdidas de productividad), considerando en ambos casos 3,7 visitas por paciente.<sup>(67)</sup>

Es difícil comparar estos costos con los nuestros expresados en CUP, debido a la fluctuación de la tasa de cambio, la no publicación en Cuba de la tasa de Paridad del Poder Adquisitivo, distintas metodologías para el cálculo de los costos, diferentes contextos económicos, por mencionar algunos. Sin embargo, comparando la estructura de costos con Lai y cols.<sup>(66)</sup> y Yuen y cols.,<sup>(67)</sup> en Cuba, los CMD adjudicados al sistema de salud son menores que los CNM+CI, al contrario que en esos dos reportes, debido probablemente al costo de los alimentos y el transporte.

Este estudio permite hacer un análisis del proceso de implementación del TPT con el régimen 3HP recientemente introducido en el país para el manejo de la infección tuberculosa en PVV y conocer sus resultados, lo que permitirá a los decisores del MINSAP adoptar estrategias futuras basadas en resultados de la investigación.

## VI. CONCLUSIONES

- El tratamiento preventivo de tuberculosis con isoniacida-rifapentina demostró ser seguro y efectivo en la prevención de las nuevas infecciones de TB en personas viviendo con VIH de nuevo diagnóstico del 2022 en La Habana Vieja.
- El TPT-3HP tuvo una elevada aceptabilidad tanto en PVV como en lo profesionales de la salud vinculados directamente a la atención médica. De igual manera, se evidenció un alto grado de fidelidad de la implementación del tratamiento desde la perspectiva de los diferentes actores involucrados.
- Los costos de implementación del tratamiento con isoniacida-rifapentina para personas viviendo con VIH en el sitio y periodos mencionados desde la perspectiva del sistema de salud son inferiores a los costos desde la perspectiva de los PVV, pero estos últimos son elevados comparando con el salario medio nacional.



## VII. RECOMENDACIONES

Al Programa Nacional de Control de la TB y al Programa Nacional de Prevención y Control de las ITS/VIH-sida y las hepatitis:

1. Garantizar la sostenibilidad del uso del tratamiento preventivo de la tuberculosis con el esquema isoniacida-rifapentina (3HP) en PVV de nuevo diagnóstico.
2. Emitir un documento técnico con los elementos identificados que faltan o que no resultan claros.
3. Mantener una capacitación permanente a los proveedores de salud sobre el TPT.
4. Evaluar la adquisición de formulaciones a dosis fijas del esquema 3HP para garantizar un menor número de unidades a administrar.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS medicine*. 2016;13(10):e1002152.
2. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(22):2127-35.doi:10.1056/NEJMra1405427.
3. Target product profiles for tuberculosis preventive treatment. . Geneva:. World Health Organization;; 2020.
4. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016;16(11):1269-78.
5. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2024.
6. Naciones Unidas. Transformar nuestro mundo: la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible [Internet]. Septuagésimo período de sesiones de la Asamblea General de las Naciones Unidas; 25 de septiembre del 2015; Nueva York. Nueva York: Naciones Unidas; 2015. resolución.
7. Rendon A, Fuentes Z, Torres-Duque CA, Granado Md, Victoria J, Duarte R, et al. Roadmap for tuberculosis elimination in Latin American and Caribbean countries: a strategic alliance. *European Respiratory Journal*. 2016;48(5):1282-7.
8. Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Resolución No56/2019. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis. 2019-2023 La Habana 2019.
9. Programa Nacional y Normas de procedimientos para la Prevención y Control de la Tuberculosis. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. Ministerio de Salud Pública; 2014. Available from: [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa\\_2015.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/tuberculosis/programa_2015.pdf).
10. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 1: prevention - tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2020.
11. Wong K, Nguyen J, Blair L, Banjanin M, Grewal B, Bowman S, et al. Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus-Mycobacterium tuberculosis Co-Infection. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(11):3575.
12. Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al. Tuberculosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):16076.
13. Aplicación de la estrategia fin de la TB: aspectos esenciales [Implementing the end strategy: the essentials]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2016.
14. Organización Panamericana de la Salud. Tuberculosis en las Américas. Informe

regional 2021. Washington, DC: OPS; 2022. Disponible en: <https://doi.org/10.37774/9789275326497.2022>.

15. Mtetwa HN, Amoah ID, Kumari S, Bux F, Reddy P. The source and fate of Mycobacterium tuberculosis complex in wastewater and possible routes of transmission. BMC Public Health. 2022;22(1):145.

16. Coinfección TB/VIH. Guía Clínica Regional. Actualización 2017 Washington, D.C.: OPS: Organización Panamericana de la Salud.; 2017.

17. ONUSIDA. HOJA INFORMATIVA 2024: Estadísticas mundiales sobre el VIH 2024 [Available from: [https://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_FactSheet\\_es.pdf](https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_es.pdf).

18. Global tuberculosis report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022.

19. Daftary A. HIV and tuberculosis: The construction and management of double stigma. Social Science & Medicine. 2012;74(10):1512-9.

20. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: World Health Organization; 2021.

21. Gupta RK, Lucas SB, Fielding KL, Lawn SD. Prevalence of tuberculosis in post-mortem studies of HIV-infected adults and children in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. Aids. 2015;29(15):1987-2002.

22. Organización Panamericana de la Salud. Manual operativo de la OMS sobre la tuberculosis. Módulo 2: Tamizaje. Tamizaje sistemático de la tuberculosis. Washington, D.C.: OPS; 2022. p. 124 p.

23. World Health Organization. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. third edition. ed. Geneva: World Health Organization; 2024.

24. Sekhon M, Cartwright M, Francis JJ. Acceptability of healthcare interventions: an overview of reviews and development of a theoretical framework. BMC Health Services Research. 2017;17(1):88.

25. Carroll C, Patterson M, Wood S, Booth A, Rick J, Balain S. A conceptual framework for implementation fidelity. Implementation science [Internet]. 2007; 2:[1-9 pp.]. Available from: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-2-40>.

26. Pérez D, Van der Stuyft P, Zabala MdC, Castro M, Lefèvre P. A modified theoretical framework to assess implementation fidelity of adaptive public health interventions. Implementation Science [Internet]. 2015; 11. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0457-8>.

27. Peters DH, Tran NT, Adam T. Implementation research in health: a practical guide: World Health Organization; 2013. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/91758>.

28. Proctor E, Silmere H, Raghavan R, Hovmand P, Aarons G, Bunger A, et al. Outcomes for implementation research: conceptual distinctions, measurement challenges, and

research agenda. Administration and policy in mental health and mental health services research [Internet]. 2011 [cited 2023 July 13]; 38:[65-76 pp.]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10488-010-0319-7>.

29. Rosen A, Proctor EK. Distinctions between treatment outcomes and their implications for treatment evaluation. Journal of Consulting and Clinical Psychology [Internet]. 1981 [cited 2023 October 10]; 49(3):[418 p.]. Available from: <https://doi.org/10.1037/0022-006X.49.3.418>.

30. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Methods for Economic Evaluation of Health Care Programmes. 4<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2015.

31. Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians, Lancet, 2001; 358; 993-8.

32. Byford S, Raftery J. Perspectives in economic evaluation BMJ 1998; 316: 1529-30.

33. Torgerson D, Raftery J. Economics note: measuring outcomes in economic evaluations BMJ 1999; 318: 1413.

34. Díaz AM, Rodríguez A, García RG, Balcindes S, Jova R, Pol De Vos et al. Utilización de los servicios médicos en un área de salud. Rev Cubana Hig Epidemiol [Internet]. 2013 Abr [citado: 2023 Dic 6]; 51 (1): 27-39. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-30032013000100004&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032013000100004&lng=es).

35. Sanders GD, Neumann PJ, Basu A. Recommendations for Conduct, Methodological Practices, and Reporting of Cost-effectiveness Analyses: Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. JAMA [Internet]. 2016 Sep [citado 2024 Mar 20]; 316 (10): 1093–1103. Disponible en: doi:10.1001/jama.2016.12195.

36. García FA, Marrero AM, Jiménez LG, et al. Definiciones y clasificaciones básicas para el estudio de los costos en salud. INFODIR [Internet]. 2016 [citado: 2023 Nov 29]; 12 (23): 46-54. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgibin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=66652>.

37. Flessa S. Costing of Health Care Services in Developing Countries. A prerequisite for Affordability Sustainability and Efficiency. Heidelberg: Peter Lang; 2009.

38. Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth. Applied Methods of Cost Effectiveness Analysis in Health Care. 1st edn. Oxford University Press, New York; 2011.

39. ONEI [Internet]. Índices de precios por clase de actividad económica [citado 2024 Sept 17]. Disponible en: <https://www.onei.gob.cu/sites/default/files/datos-estadisticos/2023-10/5.6-indices-de-precios-por-clase-de-actividad-economica.xls>.

40. República de Cuba. Ministerio de Salud Pública. Plan estratégico nacional para la prevención y control de las ITS, el VIH y las hepatitis, 2019-2023. La Habana 2019.

41. Registro Informatizado de VIH/sida [Internet]. Minsap. Available from: [siec.sld.cu/vih/](http://siec.sld.cu/vih/).

42. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: prevention – tuberculosis preventive treatment. Geneva: World Health Organization; 2024.
43. Sadowski C, Belknap R, Holland DP, Moro RN, Chen MP, Wright A, et al. Symptoms and Systemic Drug Reactions in Persons Receiving Weekly Rifapentine Plus Isoniazid (3HP) Treatment for Latent Tuberculosis Infection. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(12):2090-7.
44. Sekaggya C, Mbabazi I, Nabisere RA, Banturaki G, Alinaitwe L, Aber F, et al. Clinical Predictors of 3-Months Isoniazid Rifapentine (3HP)-Related Adverse Drug Reactions (ADR) During Tuberculosis Preventive Therapy.(PAnDoRA-3HP study): An Observational Study Protocol. medRxiv. 2024:2024.06. 01.24308310.
45. Hussain H, Jaswal M, Farooq S, Safdar N, Madhani F, Noorani S, et al. Scale-Up of Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention Among Household Contacts in 2 Urban Centers: An Effectiveness Assessment. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;77(4):638-44.
46. Mapingure MP, Zech JM, Hirsch-Moverman Y, Msukwa M, Howard AA, Makoni T, et al. Integrating 3HP-based tuberculosis preventive treatment into Zimbabwe's Fast Track HIV treatment model: experiences from a pilot study. *Journal of the International AIDS Society*. 2023;26(6):e26105.
47. López R, Martínez J, Banegas K. Impacto de la implementación de inicio temprano de terapia antirretroviral en nuevos diagnósticos de VIH: estudio de casos y controles. *Revista Científica de la Escuela Universitaria de las Ciencias de la Salud*. 2022;9(1):28-41.
48. Dorward J, Sookrajh Y, Khubone T, van der Molen J, Govender R, Phakathi S, et al. Implementation and outcomes of dolutegravir-based first-line antiretroviral therapy for people with HIV in South Africa: a retrospective cohort study. *The Lancet HIV*. 2023;10(5):e284-e94.
49. Wolff R M, Bustamante M C, Bidart H T, Dabanch P J, Diomedi P A, Northland A R. Impacto de la terapia anti retroviral en la mortalidad de pacientes VIH (+) chilenos: estudio caso-control (MORTAR). *Revista médica de Chile [Internet]*. 2000; 128:[839-45 pp.]. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872000000800002&nrm=iso](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872000000800002&nrm=iso).
50. Organization WH. Implementing the global health sector strategies on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2022–2030: report on progress and gaps 2024: World Health Organization; 2024.
51. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Anuario Estadístico de Salud 2022 51 ed. La Habana 2023.
52. Rodríguez González B, Rojas Perelló AA, Rodríguez González I. Características sociodemográficas, clínicas y de riesgo en un grupo de pacientes cubanos con sífilis primaria temprana. *Revista Cubana de Higiene y Epidemiología*. 2024;61.
53. Kiertiburanakul S, Boonyarattaphun K, Atamasirikul K, Sungkanuparph S. Clinical presentations of newly diagnosed HIV-infected patients at a university hospital in Bangkok,

Thailand. Journal of the International Association of Physicians in AIDS Care. 2008;7(2):82-7.

54. Saldaña MdCP, Ruiz NGY, Llanos JRR, Díaz HS. Recuento de linfocitos CD4 e infecciones oportunistas en pacientes con VIH en un hospital de Chiclayo, Perú, 2020. Revista Experiencia en Medicina del Hospital Regional Lambayeque: REM. 2023;9(1):2.

55. Dhana A, Hamada Y, Kengne AP, Kerkhoff AD, Rangaka MX, Kredon T, et al. Tuberculosis screening among ambulatory people living with HIV: a systematic review and individual participant data meta-analysis. The Lancet Infectious Diseases. 2022;22(4):507-18.

56. World Health O. WHO operational handbook on tuberculosis: module 2: screening: systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021.

57. World Health O. Chest radiography in tuberculosis detection: summary of current WHO recommendations and guidance on programmatic approaches. Geneva: World Health Organization; 2016 2016.

58. Murphy K, Habib SS, Zaidi SMA, Khowaja S, Khan A, Melendez J, et al. Computer aided detection of tuberculosis on chest radiographs: An evaluation of the CAD4TB v6 system. Scientific Reports. 2020;10(1):5492.

59. Verdecia EA, Castro RT. Caracterización clínico epidemiológica de pacientes con co-infección TB/VIH en el Hospital Sanatorio de Luanda. Panorama Cuba y Salud. 2018;13(1):393-7.

60. WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module 2: Screening. Systematic screening for tuberculosis disease. Geneva: World Health Organization; 2021.

61. Cabarcos Ortiz de Barrón A, Lado Lado F, Pestoni Porvén C, Lorenzo Zúñiga V. Utilidad de los tests cutáneos (mantoux y prueba de hipersensibilidad retardada) en la infección por el VIH. Anales de Medicina Interna [Internet]. 2001; 18(12):[644-9 pp.]. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:73304704>.

62. Garfein RS, Liu L, Cuevas-Mota J, Collins K, Muñoz F, Catanzaro DG, et al. Tuberculosis Treatment Monitoring by Video Directly Observed Therapy in 5 Health Districts, California, USA. Emerg Infect Dis. 2018;24(10):1806-15.

63. Du Thinh A, Morgan E, Pereira K, Khosa C, Wingfield T. Video Observed Therapy (VOT) for People with Tuberculosis (TB): A Scoping Review. medRxiv. 2024:2024.04.23.24306229.

64. ONEI [Internet]. Empleo y salarios [citado 2024 Sept 17]. Disponible en: <https://www.onei.gob.cu/empleo-y-salario-0>.

65. Santoyo Rodríguez F. Carga de enfermedad y económica para pacientes con dengue y sus familiares. Policlínico "5 de Septiembre", Playa, 2023-2024 [Tesis para optar por el título de Master en Epidemiología]. La Habana: Instituto Pedro Kourí; 2024.

66. Lai WA, Brethour K, D'Silva O, Chaisson RE, Zwerling AA. Cost-effectiveness of 3-

months for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC Public Health*. 2022 Dec 7;22(1):2292. doi: 10.1186/s12889-022-14766-6. PMID: 36476206; PMCID: PMC9727859.

67. Yuen CM, Majidulla A, Jaswal M, Safdar N, Malik AA, Khan AJ, Becerra MC, Keshavjee S, Lu C, Hussain H. Cost of Delivering 12-Dose Isoniazid and Rifapentine Versus 6 Months of Isoniazid for Tuberculosis Infection in a High-Burden Setting. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7;73(5):e1135-e1141. doi: 10.1093/cid/ciaa1835.



# ANEXO 1 B. Modelo de notificación de reacciones adversas por proveedores de salud

Modelo 33-36-02 MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Farmacia	<b>NOTIFICACIÓN DE SOSPECHA DE REACCIÓN ADVERSA A MEDICAMENTOS POR EL PROFESIONAL SANITARIO</b>	Pág. 1 de _____ Mes _____ Año _____											
Unidad que reporta: _____		Provincia: _____											
Municipio: _____													
<b>PACIENTE:</b> Nombre y apellidos: _____ Edad: _____ Sexo: F <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Color de la piel: (kg) <input type="checkbox"/> R <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Peso _____													
Nombre del que reporta: _____		Médico <input type="checkbox"/> Lic. Farmacia <input type="checkbox"/> Téc. Farmacia <input type="checkbox"/> Lic. Enfermería <input type="checkbox"/> Enfermera <input type="checkbox"/> Estomatólogo <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>											
Medicamentos tomados hasta 3 meses antes de la RAM. Marcar con una cruz los sospechosos	Lote	Vía de administración	Dosis diaria	TRATAMIENTO						Motivo de Prescripción			
				Inicio			Fin						
				Día	Mes	Año	Día	Mes	Año				
Fabricante: _____		Patologías que presenta el paciente: _____											
REACCIONES. Enumérense por separado		Fecha de inicio			Fecha de término			Requirió ingreso o prolongó su estadía hospitalaria		Atención de urgencia		Puso el su	
		Día	Mes	Año	Día	Mes	Año	SI	NO	SI	NO	SI	
DESENLACE													
Recuperado	<input type="checkbox"/>	¿Se ha suspendido la medicación?										Fecha de notificación	
No recuperado	<input type="checkbox"/>	¿Ha mejorado al suspenderla?											
Recuperado con secuela	<input type="checkbox"/>	¿Se administró nuevamente este medicamento?											
Mortal	<input type="checkbox"/>	¿Si se administró nuevamente, hubo recurrencia de síntomas?										Día	Mes
Observaciones adicionales:													

**ANEXO 2.** Algoritmos empleados para la evaluación de las reacciones adversas en cuanto a severidad y causalidad.

**SEVERIDAD** (Escala de Hartwig and Siegel) *Hartwig S, Seigel J, Schneider PJ. Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions. Am J Hosp Pharm. 1992; 49:2229–32.*

Nivel de Severidad	DESCRIPCIÓN
Leve	1 RAM que <b>no provoca</b> cambio en el tratamiento del fármaco sospechoso
	2 RAM que <b>requiere</b> cambio del fármaco sospechoso, discontinuación o modificación en el tratamiento. <b>No requiere antídoto</b> u otro tratamiento. <b>No incrementa la estadía hospitalaria</b>
Moderada	3 RAM que <b>requiere</b> cambio del fármaco sospechoso, discontinuación o modificación en el tratamiento y/o <b>Requiere antídoto</b> u otro tratamiento. <b>No incrementa la estadía hospitalaria</b>
	4 RAM que provoca 1, 2 ó 3, pero con <b>Incremento de la estadía hospitalaria</b> (al menos en 1 día) o fue la <b>causa de la admisión</b> .
Grave	5 RAM que provoca 1, 2, 3 ó 4, y que <b>requiere cuidados médicos intensivos</b>
	6 RAM que causa <b>daño permanente</b> al paciente
Mortal	7 RAM vinculado <b>indirectamente con la muerte</b> del paciente
	7A RAM vinculado <b>directamente con la muerte</b> del paciente

**CAUSALIDAD** *Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239–45*

ALGORITMO DE NARANJO PARA EVALUAR LA CAUSALIDAD DE UNA RAM	EVALUACIÓN			PUNTUACIÓN TOTAL
	SI	NO	NO SE	
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1	0	0	> 9 Segura 5-8 Probable 1-4 Posible 0 Improbable
El evento adverso ¿aparece después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	
¿El paciente mejora si se interrumpe el tratamiento o se administra un antagonista específico?	+1	0	0	
Si se re-administra el medicamento, ¿reaparece la reacción adversa?	+2	-1	0	
¿Otras causas pueden explicar la reacción?	-1	+2	0	
¿Si se aumenta la dosis, aumenta la gravedad de la reacción o viceversa?	+1	0	0	
¿Se ha detectado el fármaco en algún fluido biológico en concentraciones tóxicas?	+1	0	0	
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1	0	0	

**ANEXO 3: Cuestionario para revisión documental de historias clínicas de Personas viviendo con VIH**  
**NOMBRE DEL PROYECTO: Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida,**  
**en personas con VIH en La Habana, Cuba (VIHTRAL.TB)**

**Fecha de revisión de la HC:** ---202 **Caso Índice-PVV:**  |  |  |  |  |

**1) Estudios para descartar la TB y evaluar integralmente a la PVV**

Marque los estudios realizados		
<input checked="" type="checkbox"/> Rx	<input checked="" type="checkbox"/> Glucosa	<input checked="" type="checkbox"/> CD4
<input checked="" type="checkbox"/> US	<input checked="" type="checkbox"/> Urea	<input checked="" type="checkbox"/> Carga Viral
<input checked="" type="checkbox"/> Hemoglobina	<input checked="" type="checkbox"/> Creatinina	<input checked="" type="checkbox"/> Orina
<input checked="" type="checkbox"/> Hematocrito	<input checked="" type="checkbox"/> Ácido úrico	<input checked="" type="checkbox"/> Heces
<input checked="" type="checkbox"/> Plaquetas	<input checked="" type="checkbox"/> Colesterol	<input checked="" type="checkbox"/> Prueba para Dx de sífilis
<input checked="" type="checkbox"/> Leucocitos	<input checked="" type="checkbox"/> Triglicéridos	<input checked="" type="checkbox"/> VHC
<input checked="" type="checkbox"/> Neutrófilos	<input checked="" type="checkbox"/> TGO	<input checked="" type="checkbox"/> VHB
<input checked="" type="checkbox"/> Linfocitos	<input checked="" type="checkbox"/> TGP	Otras <input type="text"/>
<input checked="" type="checkbox"/> monocitos	<input checked="" type="checkbox"/> Fosfatasa alcalina	
<input checked="" type="checkbox"/> eosinófilos	<input checked="" type="checkbox"/> LDH	

DE LOS EXAMENES REALIZADOS	Fecha (dd-mm-202a)
Extracción de sangre	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
US	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
Rx	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
Muestras (orina/heces)	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
Muestras de esputos	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
Mantoux (tuberculina/PPD)	Aplicación: <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/> Lectura (DD- MM): <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/>

2) Peso de la PVV (kg):  |  |

3) Tratamiento preventivo para la tuberculosis (TPT) (revise la tarjeta de quimioterapia)

- Existe la tarjeta de quimioprofilaxis: Sí; No

Tratamiento	Dosis (# de tabletas en c/administración)	Días de la semana en que se administra el fármaco	Fecha de administración de la primera dosis
Isoniacida		<input type="checkbox"/> 1L <input type="checkbox"/> 4 J	<input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
Rifapentina		<input type="checkbox"/> 2Ma <input type="checkbox"/> 5 V	
Vitamina B6		<input type="checkbox"/> 3Mi <input type="checkbox"/> 6 S	

4) Resultados del TPT

<input type="checkbox"/> Terminó tratamiento preventivo	Fecha de fin: <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Interrumpió tratamiento preventivo	Fecha de interrupción: <input type="text"/> - <input type="text"/> - <input type="text"/> -202 <input type="text"/>
<input checked="" type="checkbox"/> Fracaso (desarrolla TB)	
<input checked="" type="checkbox"/> Fallecido	
<input checked="" type="checkbox"/> Pérdida de seguimiento	
<input checked="" type="checkbox"/> Descontinuado por reacción adversa	
<input type="checkbox"/> Está en tratamiento preventivo	# de dosis administradas: <input type="text"/>   <input type="text"/>   <input type="text"/>

5) De la administración del TPT (si apareciera algo en la HC, o tarjeta de quimioprofilaxis documente)

- ¿Dónde se administró? No aparece registrado 0; Consultorio 1; Consulta en el policlínico 2; Otro: 3  
¿Cuál? \_\_\_\_\_
- ¿Quién lo administró? No aparece registrado 0; Enfermera/médico CMF 1; Enfermera/medico en el policlínico 2; Otro: 3 ¿Cuál? \_\_\_\_\_

6) ¿Se describe la ocurrencia de alguna reacción adversa? Sí; No (si es sí, use los modelos anexos 1 A, B y 2)

7) Cantidad de consultas realizadas (observe las fechas de inicio y fin del TPT y escriba el número)

- Antes del inicio del TPT:  |  |
- Durante el TPT:  |  |
- Después del TPT:  |  |

## ANEXO 4. Cuestionario autoadministrado para las Personas Viviendo con VIH

NOMBRE DEL PROYECTO: Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH en La Habana, Cuba (VIHTRAL.TB)

Fecha de aplicación del cuestionario: |\_\_|\_|\_|-202|\_|\_|

Caso Índice-PVV: |\_\_|\_|\_|\_|\_|

1. Después del diagnóstico de VIH y en las consultas que recibió le hicieron algunas de las siguientes pruebas. Marque con un "X" las casillas que se corresponden con los procedimientos que le hicieron. Si marca alguno, complete los datos referidos a dónde se le hizo:

PROCEDER	¿DÓNDE?
<input type="checkbox"/> Rayos X de tórax (placa)	CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Análisis de sangre	CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Muestra de esputo (escupir en un pomo)	El pomo me lo dieron en: CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
	Entregué el pomo con la muestra en: CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Le hicieron la prueba de la tuberculina (le inyectaron en la parte interior del antebrazo y 3 días después tuvo que volver al médico y le miraron la zona de la inyección para ver si tenía algo como una bolita)	Le "pincharon" en: CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
	Le "miraron" el antebrazo en: CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Lo pesaron	CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Le hicieron preguntas sobre si tenía tos persistente	CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Le preguntaron si conocía a alguien con tuberculosis	CMF <input type="checkbox"/> ; Su policlínico <input type="checkbox"/> ; Otro policlínico <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> No le hicieron nada de lo anterior	

2. ¿Qué tratamientos le indicaron?

- para VIH (tratamiento antirretroviral)  
 para prevenir la tuberculosis (isoniacida + rifapentina)  
 le indicaron un tratamiento, pero no sabe para qué  
 otros tratamientos  
 no me indicaron nada

3. Según los registros revisados, usted recibió medicamentos para prevenir la tuberculosis. **SOBRE EL TRATAMIENTO** diga:

- a. ¿Cuántos medicamentos incluía el tratamiento?

- 1  
 2  
 3  
 No sé

- b. ¿Conoce el nombre de los medicamentos?

- No  Sí; escriba el (los) nombre(s): \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

- c. ¿Cuántas tabletas en total se tomaba cada vez? \_\_\_\_\_

- d. ¿Con qué frecuencia se tomaba el tratamiento?

- Diaria  
 Semanal (cualquier día)  
 Semanal (siempre el mismo día); ¿cuál día? \_\_\_\_\_  
 1 vez al mes  
 otro: \_\_\_\_\_

- e. ¿Cómo obtuvo el tratamiento?

- Me lo dio el médico/enfermera de la familia
- Me lo dio el médico/enfermera del policlínico
- Me lo dio otra persona ¿quién? \_\_\_\_\_

f. ¿Cómo le entregaban el tratamiento?

- Todo me lo entregaron al inicio
- Me lo daban para el mes
- Me lo daban para la semana
- Me lo daban cuando yo podía ir a buscarlo
- Nunca me lo dieron, tenía que ir a tomarlo en la consulta

g. ¿Dónde se tomaba el tratamiento?

- En el CMF
- En su Policlínico
- En otro Policlínico; ¿cuál? \_\_\_\_\_
- En su casa
- Otro \_\_\_\_\_

h. ¿Quién estaba presente observándolo cuando se tomaba el tratamiento?

- Médico/enfermera de familia
- Médico/enfermera del policlínico
- familiar
- compañero de trabajo
- nadie me vio

i. Con relación al tratamiento

- Tomé todas las dosis
- Olvidé algunas dosis; ¿Cuántas?  una;  2;  3;  + de 3

j. Tuvo algún efecto adverso cuando tomo el tratamiento

- |  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="checkbox"/> Fiebre  | <input type="checkbox"/> Dificultad para respirar                       | <input type="checkbox"/> Erupción cutánea              |
| <input type="checkbox"/> Náuseas                                       | <input type="checkbox"/> Pérdida de apetito                             | <input type="checkbox"/> Descamación de la piel        |
| <input type="checkbox"/> Heces de color claro                          | <input type="checkbox"/> Sudoración                                     | <input type="checkbox"/> Formación de ampollas en piel |
| <input type="checkbox"/> Diarrea grave                                 | <input type="checkbox"/> Debilidad o fatiga inusuales                   | <input type="checkbox"/> Comezón/picazón               |
| <input type="checkbox"/> Dolor de cabeza                               | <input type="checkbox"/> Mareo  |  |
| <input type="checkbox"/> Dolor en las articulaciones                   | <input type="checkbox"/> Ganglios inflamados                            |  |
| <input type="checkbox"/> Dolor de espalda                              | <input type="checkbox"/> Flujo vaginal inusual o comezón/picazón u olor |  |
| <input type="checkbox"/> Dolor en la región abdominal                  | <input type="checkbox"/> Hinchazón de la cara, labio, lengua o garganta |  |
| <input type="checkbox"/> Color amarillento de los ojos o la piel       | <input type="checkbox"/> NO tuvo nada                                   |  |
| <input type="checkbox"/> Saliva, sudor u orina de color naranja o rojo | <input type="checkbox"/> Otros: _____                                   |  |

k. Tuvo o le indicaron interrumpir el tratamiento por alguna razón

- No
- Sí; ¿Por qué? \_\_\_\_\_

4. Como Ud. valoraría el tratamiento preventivo recibido (marque una opción (1-4) en cada caso (A-D)):

PREGUNTAS	OPCIONES DE RESPUESTA			
	1. No	2. Muy poco	3. Poco	4. Sí, mucho
A) Le fue difícil el traslado al sitio donde recibió el/los medicamentos				
B) Le resultó demorado el tiempo de espera en la consulta cada vez que recibía el tratamiento				
C) Le resultó fácil tomarse los medicamentos				
D) ¿Considera útil el tratamiento preventivo?				
E) ¿Se sintió mal durante este tratamiento?				
F) Recomendaría a otras personas que viven con VIH para que				

les ofrezcan este tratamiento preventivo cuando lo precisen				
---	--	--	--	--

5. Indique su mejor estimado sobre la suma total de **pagos realizados de su bolsillo para transportación** (hacia y desde su casa al lugar donde recibe el tratamiento y/ consulta). Si no hay gastos marque el cero con una cruz. Si usó un vehículo de propiedad familiar, estime el kilometraje recorrido (ida y vuelta) y calcule a 2 CUP por cada kilómetro, como aproximado del costo de manejar el vehículo.

CUP | \_ | \_ | \_ |     MLC | \_ | \_ | \_ |    000-Cero  1    No sabe  999

Para el caso que utiliza un transporte de propiedad familiar o de un amigo que no le cobre la transportación:⇒ | \_ | \_ | \_ | kilómetros recorridos ida y vuelta (si no los sabe, diga por las calles que transita el vehículo)

---

6. Indique su mejor estimado sobre la suma total de **pagos realizados de su bolsillo para alimentación** (durante esta consulta o para recibir el tratamiento). Si no hay gastos marque el cero con una cruz.

CUP | \_ | \_ | \_ |     MLC | \_ | \_ | \_ |    000-Cero  1    No sabe  999

7. ¿El día de la consulta o de recibir el tratamiento, pierde usted el día de trabajo (formal o informal) o estudio?

No  2; Sí  1

8. ¿El día de la consulta o de recibir el tratamiento, pierde usted algún tipo de ingreso monetario?

No  2; Sí  1; ¿Cuánto? CUP | \_ | \_ | \_ |    MLC | \_ | \_ | \_ |

Nombre y apellidos del entrevistador: \_\_\_\_\_

## ANEXO 5. Consentimiento Informado para las Personas Viviendo con VIH

**Título del estudio:** “Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH (VIHTRAL.TB)”.

**Investigador Principal:** Lic. Alina Martínez Rodríguez, MSc. Institución: Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, La Habana.

El Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” de La Habana en coordinación con los programas de prevención y control de la tuberculosis y el de VIH/sida y con la colaboración del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana están desarrollando un estudio sobre el tratamiento preventivo de la tuberculosis.

Este consentimiento consta de dos partes (Le será entregada una copia de ambas partes):

**Parte I:** Hoja informativa (para compartir información del estudio con Ud.)

**Parte II:** Firma del consentimiento (para su firma si decide participar en el estudio)

### Parte I: Hoja Informativa

**Introducción:** Lo(a) invitamos a participar en un estudio de investigación llamada “Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH (VIHTRAL.TB)”. Antes de decidirse a ser parte de este estudio, es importante que usted entienda la información de este formulario, porque explica sus derechos y nuestras responsabilidades para con usted. A continuación, le explicamos el estudio y a la vez le invitamos a usted a formar parte de esta investigación. Este documento pudiera tener palabras que quizás no entienda, por favor siéntase libre de poder hacer cualquier pregunta relacionada con el estudio, antes de decidir su participación. Si surgiera alguna pregunta posteriormente, Ud. puede realizarla a los responsables del estudio **Alina Martínez Rodríguez** o a **Daynis Enriquez González**, o a cualquier miembro del equipo.

**Objetivos y descripción de la investigación:** Las personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (PVV) tienen 15-22 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) que las personas sin VIH. Mundialmente, la TB es la principal causa de muerte entre las PVV. En Cuba, el 11% de los casos notificados con TB ocurren en PVV. El tratamiento preventivo de la TB (TPT) es una intervención efectiva para prevenir la ocurrencia y las muertes por TB y en Cuba este tratamiento se ofrece gratuitamente con isoniácida. A pesar de los beneficios del TPT, se sabe que las tasas de completamiento de los tratamientos son bajas. Recientemente se han aprobado efectivos regímenes acortados y bien tolerados para el TPT, como el esquema combinado de rifapentina con isoniácida (3HP) que mejoran las tasas de adherencia y completamiento del tratamiento.

Nuestro objetivo es evaluar el uso piloto del esquema 3HP para conocer la efectividad de este tratamiento, las tasas de completamiento que se logran, las reacciones adversas que se producen, la aceptabilidad del tratamiento por las PVV y por el personal sanitario, la fidelidad de la implementación del tratamiento y el costo-efectividad de la intervención. Las evidencias generadas contribuirán a que el país cuente con elementos para adaptar nuevas estrategias en que contribuyan con el avance en el camino de la eliminación de la TB.

A los involucrados en este estudio se les solicitará un poco de tiempo para responder unas preguntas.

**Selección de los participantes:** Personas viviendo con VIH, residentes en La Habana Vieja, que comenzaron a recibir atención para el VIH en el 2021 y que tengan los criterios establecidos para recibir tratamiento preventivo y lo hayan aceptado.

**Participación voluntaria:** Su participación en esta investigación es enteramente voluntaria. Es su decisión participar o no en el estudio.

**Procedimientos:** Como parte de la atención a las PVV de nuevo diagnóstico usted debe recibir tratamiento preventivo para la TB. Le realizaremos unas pocas preguntas sobre su experiencia con el tratamiento preventivo de la TB y los documentos clínicos (relacionados con su persona) serán revisados.

**Riesgos e incomodidades:** No existe riesgo físico alguno. Solamente compartirás información personal, y en el caso que Ud. considere alguna pregunta demasiado personal o que lo hace sentir incómodo no tiene que responderla. El estudio no interferirá con la atención que Ud., recibe ni con el seguimiento por los profesionales de salud de su área.

**Beneficios:** Ud. no recibirá incentivos para participar. Recibirá los beneficios del tratamiento preventivo. Seguramente usted obtendrá más información sobre la importancia de la prevención de la tuberculosis. Además, los resultados de esta investigación pueden ayudar a redefinir y adaptar las estrategias de prevención de la tuberculosis en Cuba y apoyar en el

avance hacia la eliminación de la enfermedad en el país.

**Confidencialidad:** La información que Ud. nos brinde será mantenida de forma confidencial, no será compartida con personas ajenas a la investigación. Esta información solo será utilizada para los fines de esta investigación, así como tampoco poseerá sus datos de identidad personal.

**Divulgación de los Resultados:** Los resultados de esta investigación serán compartidos con los gerentes del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y pudieran ser publicados en revistas científicas nacionales o internacionales.

**Derechos de rechazar o abandonar el estudio:** La participación en este estudio es voluntaria y Ud. no está obligado a participar. Si Ud. prefiere no participar esto no influirá en la atención médica que recibe. Además Ud. puede retirarse del estudio en cualquier momento.

Si Ud. tiene alguna otra pregunta, puede realizarla ahora o en cualquier otro momento. En ese caso pudiera contactar al investigador principal de este estudio, *Lic. Alina Martínez Rodríguez* (ver debajo).

**Parte II: Firma del consentimiento.**

**Parte para el participante o su representante legal:** Yo declaro que he sido informado(a) sobre este estudio y que he recibido una copia del Consentimiento Informado. La información brindada ha sido explicada y leída para mí y comprendo los objetivos y procedimientos del estudio, donde los datos colectados serán utilizados solamente para los propósitos de esta investigación. He tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente cualquier duda surgida.

Yo consiento voluntariamente participar en este estudio y comprendo que tengo el derecho de abandonar el estudio cuando lo estime conveniente, sin que cause algún perjuicio para mí.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento en: **Fecha:** día \_\_\_\_ mes \_\_\_\_ año \_\_\_\_

**Nombre y apellidos del participante:**

\_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Nombre y apellidos del representante legal**

\_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**Parte para el investigador:** He leído debidamente el formulario de consentimiento para el(la) probable participante (o su representante legal), y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado su consentimiento libremente.

**Fecha:** día \_\_\_\_ mes \_\_\_\_ año \_\_\_\_

**Firma:**

**Nombre y apellidos del Investigador:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Toda pregunta sobre el estudio puede dirigirse al responsable del estudio: **Alina Martínez Rodríguez,**  
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía Km 6½. PO Box 601, Marianao 13, La Habana  
Tel: 72553213 Fax: 72046051

□-----

**Parte para el participante o su representante legal:** Yo declaro que he sido informado(a) sobre este estudio y que he recibido una copia del Consentimiento Informado. La información brindada ha sido explicada y leída para mí y comprendo los objetivos y procedimientos del estudio, donde los datos colectados serán utilizados solamente para los propósitos de esta investigación. He tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente cualquier duda surgida.

Yo consiento voluntariamente participar en este estudio y comprendo que tengo el derecho de abandonar el estudio cuando lo estime conveniente, sin que cause algún perjuicio para mí.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento en: **Fecha:** día \_\_\_\_ mes \_\_\_\_ año \_\_\_\_

**Nombre y apellidos del participante:**

\_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**Nombre y apellidos del representante legal**

\_\_\_\_\_

Firma \_\_\_\_\_

**Parte para el investigador:** He leído debidamente el formulario de consentimiento para el probable participante (o su representante legal), y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado su consentimiento libremente.

**Fecha:** día \_\_\_\_ mes \_\_\_\_ año \_\_\_\_

**Firma:**

**Nombre y apellidos del Investigador:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 6. Consentimiento Informado para los Profesionales de la Salud vinculados a la atención de las PVV, LHV

**Título del estudio:** "Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH (VIH<sub>TRAL</sub>.TB)".

**Investigador Principal:** Lic. Alina Martínez Rodríguez, MSc. Institución: Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí", La Habana.

El Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de La Habana en coordinación con los programas de prevención y control de la tuberculosis y el de VIH/sida y con la colaboración del Centro Provincial de Higiene, Epidemiología y Microbiología de La Habana están desarrollando un estudio sobre el tratamiento preventivo de la tuberculosis.

Este consentimiento consta de dos partes (Le será entregada una copia de ambas partes):

**Parte I:** Hoja informativa (para compartir información del estudio con Ud.)

**Parte II:** Firma del consentimiento (para su firma si decide participar en el estudio)

### Parte I: Hoja Informativa

**Introducción:** Lo(a) invitamos a participar en un estudio de investigación llamada "Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH (VIH<sub>TRAL</sub>.TB)". Antes de decidirse a ser parte de este estudio, es importante que usted entienda la información de este formulario, porque explica sus derechos y nuestras responsabilidades para con usted. A continuación, le explicamos el estudio y a la vez le invitamos a usted a formar parte de esta investigación. Este documento pudiera tener palabras que quizás no entienda, por favor siéntase libre de poder hacer cualquier pregunta relacionada con el estudio, antes de decidir su participación. Si surgiera alguna pregunta posteriormente, Ud. puede realizarla a la responsable del estudio **Alina Martínez Rodríguez** o a cualquier miembro del equipo.

**Objetivos y descripción de la investigación:** Las personas viviendo con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (PVV) tienen 15-22 veces más riesgo de desarrollar tuberculosis (TB) que las personas sin VIH. Mundialmente, la TB es la principal causa de muerte entre las PVV. En Cuba, el 11% de los casos notificados con TB ocurren en PVV. El tratamiento preventivo de la TB (TPT) es una intervención efectiva para prevenir la ocurrencia y las muertes por TB y en Cuba este tratamiento se ofrece gratuitamente con isoniacida. A pesar de los beneficios del TPT se sabe que las tasas de completamiento de los tratamientos son bajas. Recientemente se han aprobado efectivos regímenes acortados y bien tolerados para el TPT, como el esquema combinado de rifapentina con isoniacida (3HP) que mejoran las tasas de adherencia y completamiento del tratamiento.

Nuestro objetivo es evaluar el uso del esquema 3HP para conocer la efectividad de este tratamiento, las tasas de completamiento que se logran, las reacciones adversas que se producen, la aceptabilidad del tratamiento por las PVV y por el personal sanitario, la fidelidad de la implementación del tratamiento y el costo-efectividad de la intervención. Las evidencias generadas contribuirán a que el país cuente con elementos para adaptar nuevas estrategias en que contribuyan con el avance en el camino de la eliminación de la TB.

A los involucrados en este estudio se les solicitará un poco de tiempo para responder unas preguntas.

**Selección de los participantes:** Personal médico y de enfermería vinculado a la atención de las PVV en La Habana Vieja.

**Participación voluntaria:** Su participación en esta investigación es enteramente voluntaria. Es su decisión participar o no en el estudio.

**Procedimientos:** Como parte de la atención que Ud. brinda a las PVV de nuevo diagnóstico está la exclusión del diagnóstico de TB y la prescripción-indicación y seguimiento del TPT. Le pediremos que complete un cuestionario con preguntas sobre su experiencia con el TPT y sobre los recursos que se gastan en este proceso (material gastable, tiempo, salario...), observaremos sus prácticas y revisaremos los documentos clínicos (relacionados con sus pacientes).

**Riesgos e incomodidades:** Los riesgos son mínimos. Algunas preguntas lo invitan a que comparta información personal, y en el caso que Ud. considere alguna pregunta demasiado personal o que lo hace sentir incómodo no tiene que responderla. El estudio no interferirá con la atención que Ud. Brinda, ni con sus relaciones de trabajo. No

constituye una evaluación de su desempeño, ni de sus prácticas.

**Beneficios:** Ud. no recibirá incentivos para participar. Seguramente usted obtendrá mayor información sobre la importancia de la prevención de la tuberculosis. Además, los resultados de esta investigación pueden ayudar a redefinir y adaptar las estrategias de prevención de la TB en Cuba y apoyar en el avance hacia la eliminación de la enfermedad en el país.

**Confidencialidad:** La información que Ud. nos brinde será mantenida de forma confidencial, no será compartida con personas ajenas a la investigación. Esta información solo será utilizada para los fines de esta investigación, así como tampoco poseerá sus datos de identidad personal.

**Divulgación de los Resultados:** Los resultados de esta investigación serán compartidos con los gerentes del Programa Nacional de Control de la Tuberculosis y pudieran ser publicados en revistas científicas nacionales o internacionales.

**Derechos de rechazar o abandonar el estudio:** La participación en este estudio es voluntaria y Ud. no está obligado a participar. Ud. puede retirarse del estudio en cualquier momento.

Si Ud. tiene alguna otra pregunta, puede realizarla ahora o en cualquier otro momento. En ese caso pudiera contactar al investigador principal de este estudio, *Lic. Alina Martínez Rodríguez* (ver debajo).

**Parte II: Firma del consentimiento.**

**Parte para el participante o su representante legal:** Yo declaro que he sido informado(a) sobre este estudio y que he recibido una copia del Consentimiento Informado. La información brindada ha sido explicada y leída para mí y comprendo los objetivos y procedimientos del estudio, donde los datos colectados serán utilizados solamente para los propósitos de esta investigación. He tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente cualquier duda surgida.

Yo consiento voluntariamente participar en este estudio y comprendo que tengo el derecho de abandonar el estudio cuando lo estime conveniente, sin que cause algún perjuicio para mí.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento en: **Fecha:** día \_\_\_ mes \_\_\_ año \_\_\_\_

**Nombre y apellidos del participante:** \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

**Parte para el investigador:** He leído debidamente el formulario de consentimiento para el(la) probable participante (o su representante legal), y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado su consentimiento libremente.

**Fecha:** día \_\_\_ mes \_\_\_\_\_ año \_\_\_\_

**Firma:**

**Nombre y apellidos del Investigador:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Toda pregunta sobre el estudio puede dirigirse al responsable del estudio: **Alina Martínez Rodríguez,**  
Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía Km 6½. PO Box 601, Marianao 13, La  
Habana

Tel: 72553213

Fax: 72046051

□-----

**Parte para el participante o su representante legal:** Yo declaro que he sido informado(a) sobre este estudio y que he recibido una copia del Consentimiento Informado. La información brindada ha sido explicada y leída para mí y comprendo los objetivos y procedimientos del estudio, donde los datos colectados serán utilizados solamente para los propósitos de esta investigación. He tenido la oportunidad de hacer cualquier pregunta sobre la investigación y de esclarecer adecuadamente cualquier duda surgida.

Yo consiento voluntariamente participar en este estudio y comprendo que tengo el derecho de abandonar el estudio cuando lo estime conveniente, sin que cause algún perjuicio para mí.

Para constancia de lo expuesto anteriormente firmo este documento en: **Fecha:** día \_\_\_ mes \_\_\_ año \_\_\_\_

**Nombre y apellidos del participante:**

\_\_\_\_\_  
Firma \_\_\_\_\_

**Parte para el investigador:** He leído debidamente el formulario de consentimiento para el probable participante (o su representante legal), y el individuo ha tenido la oportunidad de hacer preguntas. Confirmando que el individuo ha dado su consentimiento libremente.

**Fecha:** día \_\_\_ mes \_\_\_\_\_ año \_\_\_\_

**Firma:**

**Nombre y apellidos del Investigador:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## ANEXO 7. Guía de entrevista a Profesionales de salud

Entrevista semiestructurada a actores clave de los niveles provincial, municipal y de área de salud que participaron como proveedores o receptores de la información sobre TPT-3HP en PVV

NOMBRE DEL PROYECTO: Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH, Cuba (VIHTRAL.TB)

Fecha de entrevista: |\_\_|\_|-|\_\_|\_|-202|\_\_|

Hora de inicio: |\_\_|\_| a.m. / |\_\_|\_| p.m.

DATOS GENERALES: SEXO:  Masculino  Femenino EDAD: \_\_\_\_\_

FORMACIÓN: 01  Médico(a) 02  Enfermero(a) 03  Tecnólogo(a) de la salud 04  Otro \_\_\_\_\_

Especialidad: \_\_\_\_\_

### Cargo que ocupa

- Jefe Programa:  VIH  TB  
 Vicedirector de Higiene y Epidemiología  
 Enfermero(a) encuestadora  
 Vinculado(a) a la asistencia a PVV  
 Otro: \_\_\_\_\_

### Nivel

- Provincial  
 Municipal  
 Área de Salud  
 CMF

TIEMPO que lleva en el Programa de TB o VIH; o en atención a PVV: \_\_\_\_\_ meses / años

SI ESTÁ VINCULADO A LA ATENCIÓN DE PACIENTES CON VIH O TB, RESPONDA:

- a) ¿Ha tenido que atender algún caso de tuberculosis?  No  Sí  
b) ¿Ha tenido que atender a alguna persona con tratamiento preventivo para la TB?  No  Sí

Código del Profesional: | | | | - | | | | - | | | | - | | | | - | | | |  
Provincia Municipio Área Salud Formación Actividad

Ejemplos:

-si se trata de un médico que pertenece al Minsap y es parte de la gerencia del programa de TB su código sería:

11-00-X-01-01

-si se tratara de la enfermera encuestadora del policlínico Aballí (del municipio La Habana Vieja), el código sería:

23-04-A-02-02

### Leyenda para código profesional:

#### Provincia

nación:

23- La

Habana

Municipios:

04-La

Habana Vieja

#### Áreas de Salud

R: Romay

T: Tamayo

A: Aballí,

Z: Zulueta,

G Guiteras

X: ninguna

#### Formación

01. Médico

02. Enfermera

03. Tecnólogo

04. Otro

#### Actividad

01.Gerencia/Administración

02.Atención a PVV en

Policlínico

03.Atención a PVV en CMF

**INTRODUCCIÓN:** Usted consintió en participar en el estudio, a través de su firma del Consentimiento Informado. Necesitamos que responda unas preguntas. Esto le puede tomar unos 30 minutos de su tiempo. Si no desea que la entrevista sea grabada, podremos copiar sus respuestas. Usted pudiera no desear responder a alguna pregunta y eso no será ningún problema.

---

## GUÍA DE PREGUNTAS:

1. ¿Entre todas las prioridades para cuidados integrales de salud de las PVV, cómo ve la importancia de prevenir la tuberculosis (TB)?
2. ¿Puede comentar sobre el abordaje del tratamiento preventivo de la TB (TPT) en PVV en el pasado?
  - a. ¿Cuáles eran las PVV en las que el tratamiento preventivo de la TB era más enfatizada?
  - b. ¿Cómo han ido cambiando la política de prevención de TB a lo largo del tiempo?
3. Cómo llegó la información sobre la estrategia del uso del esquema de TPT-con rifapentina+isoniacida por 3 meses (3HP) para PVV?
  - a. ¿Quién (persona/institución) le comunicó sobre el uso del TPT-3HP en PVV
  - b. ¿A quiénes y cómo se les comunicó?
4. ¿Qué escenarios técnicos e intersectoriales se tuvieron en cuenta para dirigir la implementación y seguimiento de esta estrategia? (Comisión técnica, reuniones de GBT, Consejos de Dirección, reuniones con PVV....)
5. ¿Se elaboró algún documento (ej. norma) que explique el uso del 3HP? ¿Cuál(es)?
  - a. ¿cómo se distribuyeron?
  - b. ¿a quiénes?
6. ¿Hubo capacitaciones antes de iniciar el uso del TPT-3HP?
  - a. ¿Cómo se organizó y estructuró el proceso de capacitación en 3HP? (quién capacitó, con qué frecuencia se capacitó, dónde se capacitó, hay evidencias de la(s) capacitación(es), quienes fueron capacitados?)
7. Valore el proceso de capacitación y la documentación distribuida antes del inicio del uso del TPT-3HP ¿fueron claros los documentos y la(s) capacitación(es)?, ¿le parecieron suficientes?, ¿tenía muchas/pocas dudas sobre este nuevo TPT?
8. ¿Qué acciones se realizaron en el orden del aseguramiento logístico? (pruebas para descartar TB: Rx de tórax, análisis microbiológico de esputo, prueba de tuberculina; para control del TPT: modelaje (tarjeta de quimioprofilaxis....))
9. ¿Cómo se estableció el suministro de los medicamentos? (tributa a implementación)
10. ¿Cómo le hubiese gustado que fuera el proceso antes del inicio del TPT con 3HP?
11. ¿Qué cree del TPT con 3HP?
  - a. ¿qué ventajas y desventajas tiene el TPT-3HP comparado con el TPT con isoniacida?
  - b. Valore la carga laboral que impone este TPT (tiempo), y compárelo con el de isoniacida
  - c. ¿cómo percibe que las PVV han recibido este esquema de TPT-3HP?
  - d. ¿cómo cree que los médicos que atienden a las PVV de nuevo diagnóstico y en TPT ven este tratamiento?
12. Una vez implementado el TPT, ¿cómo se monitoreó la marcha de la estrategia?: e.j. entrega de medicamentos a las áreas, número de PVV que inician 3HP,
  - a. ¿Qué mecanismos se empleó para el monitoreo acompañamiento y evaluación para su desarrollo y cumplimiento en el área?
13. ¿Qué dificultades tuvo durante el TPT?
14. Si pudiera tener disponible los dos esquemas de TPT que se han utilizado en Cuba (isoniacida por 6-9meses y 3HP) y estuviera asesorando a una PVV sobre cuál esquema escoger, ¿qué le diría?

Si tiene algún comentario que crea que puede ayudarnos, le agradeceríamos que nos los diera.

Muchas gracias por su tiempo y sus valiosos aportes.

*Haga un buen cierre de la entrevista: asegúrese de que la*

---

*persona se sienta valorada, segura y reitere la confidencialidad de la entrevista. Responda cualquier pregunta técnica para la que esté calificado.*

## ANEXO 8: Guía de entrevista de Personas Viviendo con VIH

NOMBRE DEL PROYECTO: Evaluación del tratamiento acortado de la tuberculosis latente con Rifapentina-Isoniacida, en personas con VIH, Cuba (VIHTRAL.TB)

ENTREVISTA CUALITATIVA PARA PERSONAS VIVIENDO CON VIH (PVV) DE NUEVO DIAGNÓSTICO

### DATOS GENERALES

Caso Índice-PVV: |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|

Área de Salud:

- Tomas Romay
- Diego Tamayo
- Arturo Aballí
- Manuel Zulueta
- Antonio Guiteras

Registre Fecha: |\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|\_\_|202|\_\_| (dd-mm-202a)

Usted ha asentido en participar en esta investigación y firmó un consentimiento informado donde se le dan los detalles de la misma.

En este momento, le haremos una entrevista que solo le tomará unos minutos en responder. Le recordamos que deseamos grabarla, pero puede pedir que copiemos sus respuestas.

Si se siente incómodo con alguna pregunta o no desea contestar, no habrá problema alguno.

**Hoy me gustaría hacerle preguntas únicamente sobre la tuberculosis. Me interesa abordar temas como, por ejemplo - ¿Qué información les han contado sobre la tuberculosis (TB)?, ¿Qué piensa sobre las maneras de prevenirla?**

**Empecemos con algunas preguntas generales. ¿Que conoce sobre TB?**

1. ¿Cómo cree que alguien pueda enfermarse de tuberculosis (TB) en Cuba?
2. La tuberculosis es poco común en Cuba ¿Conoce usted a alguien que haya tenido TB?
3. ¿Qué ha oído sobre las diferencias entre la *infección* tuberculosa y la *enfermedad* de tuberculosis? (*sondear el conocimiento de la infecciosidad de la enfermedad*)
4. ¿Qué ha oído sobre las diferentes partes del cuerpo que pueden tener tuberculosis? (*sondear el conocimiento pulmonar= transmisible*)

Me imagino que las últimas semanas han estado llenas de nueva información, pruebas y adaptaciones a nuevos tratamientos. **Estas preguntas se refieren únicamente al rastreo (pesquisa), las pruebas o la profilaxis de la tuberculosis que haya podido recibir.**

5. En relación con esta información que ha compartido, ¿ha aumentado su comprensión de la tuberculosis gracias al asesoramiento que ha recibido en las últimas semanas? ¿Qué información recibió?
6. ¿Cómo fue el acercamiento del personal de salud para comunicarle sobre el proceso diagnóstico de la TB? ¿Qué pensó?
7. ¿Cómo y dónde se efectuó la prueba diagnóstica (*sondear si tuvo la prueba de tuberculina en la piel (Mantoux) (explicar cómo es la prueba para recordarle a la persona), rayos X, prueba microbiológica de esputo*)? ¿alguien lo visitó en su casa?
8. [si le hicieron la prueba de Mantoux] ¿Qué le dijeron sobre el significado de la prueba cutánea?
9. [si le hicieron la prueba de Mantoux] ¿Cómo se sintió durante los días transcurridos entre la colocación de la

- prueba cutánea y la lectura de la misma? ¿Qué le pareció que le hicieran una prueba visible en el brazo?
10. ¿Hasta qué punto le preocupa personalmente una posible infección de TB?
  11. Si alguna vez le preocuparan las pruebas de la tuberculosis, la infección por tuberculosis o la profilaxis de la tuberculosis ¿a quién le preguntaría?
  12. ¿Cuáles son los desafíos relacionados con el diagnóstico de la TB? (qué no le gustó, qué le molestó)
  13. ¿Qué le gustaría haber recibido del personal de salud en este momento del rastreo de TB? (*Sondear de información, servicios y apoyo, etc.*)
  14. ¿Qué ha oído Ud. sobre las maneras de prevenir el desarrollo de la enfermedad de TB?
  15. Cuba ha introducido en el año 2022 un nuevo régimen para prevenir la tuberculosis y estamos intentando saber qué opina la gente al respecto. ¿Qué ha oído sobre el tratamiento preventivo de TB? También la llamamos "profilaxis" (significa lo mismo). ¿piensa sobre las maneras de prevenir la enfermedad de TB?
  16. ¿Hasta qué punto le preocupa personalmente desarrollar la enfermedad de la tuberculosis? (*sondear ¿se siente protegido tomando la profilaxis?*)
  17. ¿Recuerda haber recibido algún tipo de asesoramiento sobre el tratamiento preventivo o profilaxis contra TB? (*Sondear para intentar comprender si se recomendó encarecidamente el TPT o sólo se sugirió y si se discutieron y tuvieron en cuenta las preferencias del paciente.*)
  18. ¿Qué elementos le ofrecieron para iniciar la profilaxis de TB (tratamiento preventivo de la TB-TPT)? ¿Se convenció de la importancia del TPT?
  19. ¿Cómo comenzó el TPT? (¿dónde, cuándo, quién se lo suministró, con qué frecuencia, se estableció algún acuerdo para definir la observación de la administración?)
  20. ¿Cómo ha sido la gestión de los diferentes tipos de pastillas que está tomando? (*Sondear ¿Alguien lo apoyo con recordar o recoger las distintas recetas?*)
  21. Tradicionalmente, la terapia preventiva de la tuberculosis se administra bajo observación directa, quiere decir que debe "tragar" las pastillas frente a alguien que lo esté viendo. Sin embargo, esa tradición está cambiando en algunas clínicas y en algunas circunstancias, como durante la COVID. ¿Cómo lo ha estado tomando usted?
  22. Si se observa directamente, sondear: Cuando toma la profilaxis de tuberculosis semanalmente, ¿Qué siente al tener a alguien que le observa mientras se lo traga? Durante las ingestas semanales del tratamiento preventivo, ¿hablan usted y la enfermera/médico o el personal que se lo administra también más a fondo de su salud y recibe apoyo durante estas visitas?
  23. ¿Por qué cree que quieren observar que tome la terapia preventiva de la tuberculosis, pero no los otros medicamentos que está tomando, por ejemplo los antirretrovirales?
  24. ¿Qué sintió físicamente al estar tomando TPT? ¿se sintió alguna reacción medicamentosa ligado al tratamiento preventivo? ¿estuvo preocupado por lo que otros (vecinos, amigos, familiares, otros) pensarán sobre usted?
  25. ¿Qué información o apoyo te hubiese gustado recibir?
  26. ¿Considera la toma de profilaxis de la tuberculosis algo privado o algo personal? ¿Cómo afectan las visitas semanales a su capacidad para mantener la privacidad de su información privada? Sondear preocupaciones por lo que otros supieron/pensarán.
  27. Este tratamiento preventivo es totalmente gratuito, pero ¿ha tenido gastos adicionales que pueda atribuir a este tratamiento? (transportación, alimentos, pérdida de ingresos por dejar de trabajar, pérdida de tiempo de estudio)
  28. Este tratamiento preventivo de la tuberculosis ha implicado que ud. haya tenido que tomar 2 medicamentos y de cada uno 6 tabletas (un total de 12 tabletas), una vez por semana, por 12 semanas (3 meses) (3HP). Existe otro esquema profiláctico con un solo medicamento (isoniacida). Con este otro esquema ud. tomaría solo 2

tabletas al día, pero todos los días por un tiempo de 6 a 9 meses (6H/9H). Ambos son igual de buenos para prevenir la enfermedad de tuberculosis. Y como todos los medicamentos, ambos pueden producir reacciones adversas: el que usted tomo las produce un poquito menos. Piense con detenimiento: si le hubiésemos dado la oportunidad de escoger uno de los 2 tratamientos, ¿cuál seleccionararía?

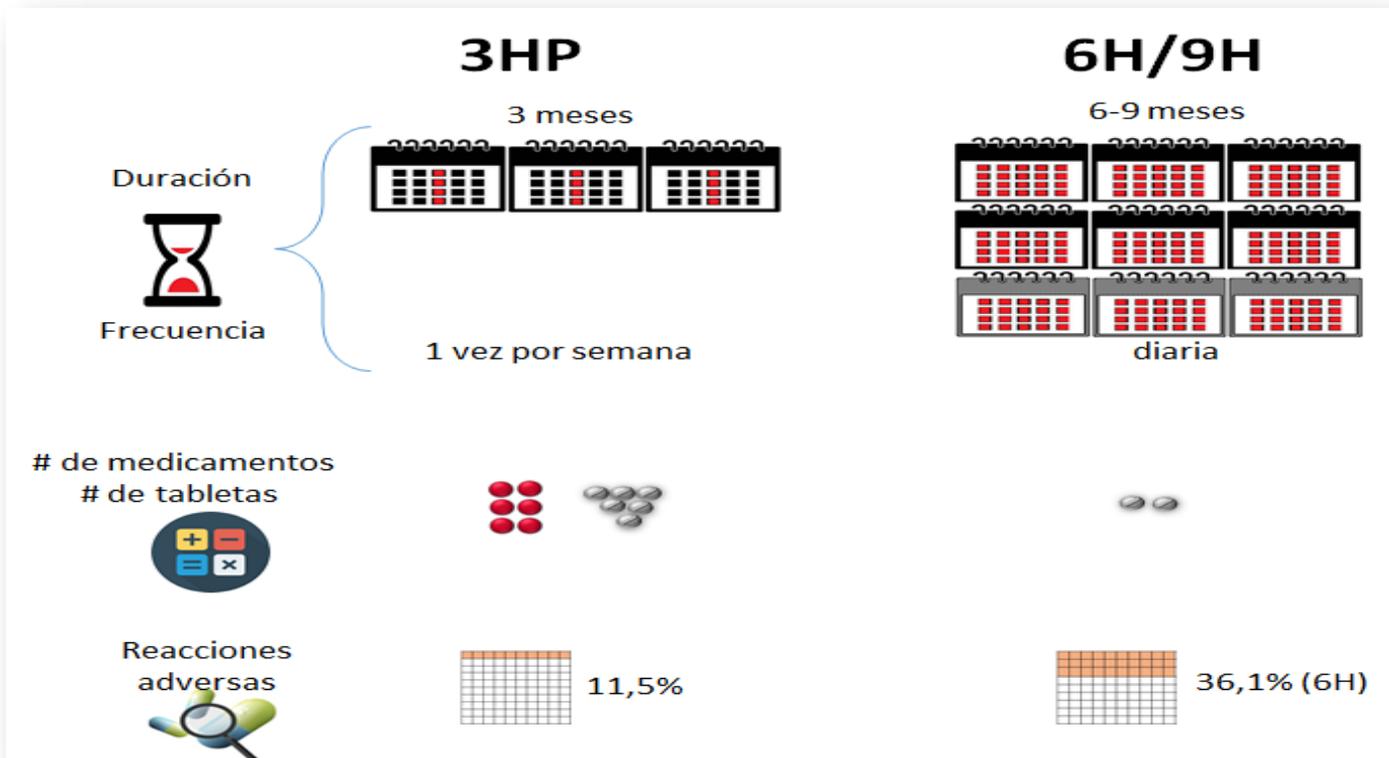


Figura comparativa de los esquemas de tratamiento preventivo de la tuberculosis: isonicida+rifapentina por 3 meses e isoniacida por 6-9 meses; en términos de duración y frecuencia de administración del tratamiento, número de medicamentos y de unidades de tabletas por cada administración y la frecuencia de ocurrencia de reacciones adversas.

*Haga un buen cierre de la entrevista - asegurándose de que la persona se siente valorada, segura, reitere la confidencialidad de la entrevista, ofrézcase a hacer referencias si se han articulado necesidades no satisfechas. Responda a cualquier pregunta técnica para la que esté cualificado.*

# ANEXO 9: Técnicas y procedimientos para la identificación y recolección de los datos de costo y su estimación

