



Óscar Herráez Carrera

Análisis de coste-efectividad en el diagnóstico de tuberculosis

Herráez Carrera O
Hospital General Mancha Centro.
Alcázar de San Juan. Ciudad Real
Dirección para correspondencia: oherraez@sescam.jccm.es

Resumen

Introducción: La tuberculosis continúa siendo un problema de salud pública de carácter mundial. Actualmente están surgiendo en el mercado técnicas moleculares de detección de tuberculosis con una elevada sensibilidad y especificidad pero con un coste más elevado que las convencionales.

Objetivo: Evaluar mediante un análisis de coste-efectividad la aplicación de dos variantes de una técnica de biología molecular al diagnóstico de tuberculosis frente a la alternativa de las técnicas de diagnóstico tradicionales.

Material y métodos:

Se realizó un análisis coste-efectividad para evaluar la aplicación teórica de un procedimiento de biología molecular para el diagnóstico microbiológico de tuberculosis. Dicho procedimiento incluyó dos alternativas de una técnica de detección precoz de tuberculosis y resistencia a rifampicina consistentes en la realización de una sola determinación a un grupo de pacientes seleccionados (alternativa 1) o la realización de dos determinaciones a todos los pacientes (alternativa 2). Ambas alternativas se compararon con el método tradicional de diagnóstico de tuberculosis (tinción y cultivo microbiológico) realizado a todos los pacientes con sospecha de tuberculosis durante el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2012.

La medida de la efectividad se hizo en QALY y la incertidumbre se trató mediante análisis de sensibilidad univariable, multivariable y probabilístico.

Resultados: El valor obtenido mediante el método tradicional fue de 8588 €/QALY. Con la alternativa 1 el gasto total fue de 8487 €/QALY, mientras que con la alternativa 2 el cociente coste-efectivo ascendió a 2969 €/QALY. Se observó una mayor eficiencia diagnóstica mediante la aplicación de la alternativa 2, alcanzando una reducción del 75%, respecto al método habitual, del número de días que un paciente con tuberculosis permanece sin tratamiento adecuado, así como una reducción del 70% del número de días que un paciente sin tuberculosis permanece ingresado.

Conclusiones: La aplicación de una técnica de biología molecular en el diagnóstico microbiológico de tuberculosis es sumamente coste-efectiva comparado con el método tradicional. Su introducción en el procedimiento diagnóstico rutinario podría suponer una mejora en la calidad asistencial de los pacientes al evitar ingresos y tratamientos innecesarios, que conllevaría un ahorro económico al hospital.

Palabras clave: Coste-efectividad; Tuberculosis; Evaluación económica.

Cost-effectiveness analysis in the diagnosis of tuberculosis

Abstract

Introduction: Tuberculosis remains a public health matter around the world. Nowadays, molecular techniques with high sensitivity and specificity for the tuberculosis detection are emerging, but they are more expensive than the conventional ones.

Objective: To evaluate the applicability of two variants of a molecular biology technique for the diagnosis of tuberculosis against the alternative traditional techniques by means of a cost-effectiveness analysis.

Methods: A cost-effectiveness analysis was developed in order to investigate the theoretical application of a procedure of molecular biology for the microbiological diagnosis of tuberculosis. Such method comprised two alternatives of a technique for early detection of tuberculosis and resistance to rifampicin, which consisted of the realization of a unique determination of a selected-patients group (alternative 1) or the performance of two determinations to all the patients (alternative 2). Both alternatives, staining and microbiological culture, were compared against the traditional method for diagnosis of tuberculosis that was accomplished to all patients suspected of tuberculosis in the period between January 2008 and December 2012.

The effectiveness was measured in QALYs and the uncertainty was resolved by means of univariate, multivariate and probabilistic analysis of sensitivity.

Results: The value obtained by the traditional method was € 8,588/QALYs. Total expenditure with the alternative 1 was € 8487/QALY, whereas the cost-effective ratio amounted to € 2,969/QALYs with the alternative 2. Greater diagnostic efficiency was observed by applying the alternative 2 compared to the usual method, reaching a 75% reduction in the number of days that a patient remains inadequately treated for tuberculosis and a 70% reduction in the number of days that a patient without tuberculosis remains hospitalized.

Conclusion: The application of a molecular biology technique in the microbiological diagnosis of tuberculosis is extremely cost-effective compared to the traditional method. Its introduction in the routine diagnostic procedure would be an improvement of *quality care* for *patients* that might lead to avoid unnecessary hospitalizations and treatments, which would entail economic savings to the hospital.

Keywords: Cost- effectiveness; Tuberculosis; Economic evaluation.

Introducción

La tuberculosis (TB) es una enfermedad transmisible que continúa siendo un problema de salud de carácter mundial.

El agente etiológico habitual en nuestro medio es *Mycobacterium tuberculosis*, un bacilo aerobio estricto con propiedades de ácido alcohol resistencia. El ser humano es el reservorio principal de este microorganismo, quien tras las maniobras respiratorias habituales (tos, estornudo, etc.) se convierte en fuente de infección. Se estima que un tercio de la población mundial está infectada por *M. tuberculosis*, lo que significa que la enfermedad cuenta con un reservorio elevado. En los países de renta baja casi toda la población está infectada, mientras que en los países con renta alta el porcentaje no supera el 20%¹. Pese a que España es considerado un país de baja incidencia de TB y a que los últimos datos indican que la incidencia de TB respiratoria en España tiende a disminuir, se diagnostican aproximadamente 5000 casos al año².

Los movimientos migratorios masivos de países con alta endemia de TB han condicionado un aumento de la enfermedad en muchos países de la Unión Europea, por lo que se hacen necesarios programas de control y actividades que aseguren un diagnóstico temprano, la disponibilidad de la terapia adecuada, el seguimiento y la finalización del tratamiento hasta asegurar la curación, así como acciones dirigidas a poblaciones vulnerables¹.

El diagnóstico de la TB es complejo. Según algunos estudios, el 40% de los informes de enfermedad pulmonar activa se realizan sin los resultados microbiológicos definitivos, y están basados en los factores de riesgo, síntomas, hallazgos radiológicos, respuesta al

tratamiento y, en ocasiones, otros resultados de test diagnósticos^{1,3,4}. La baciloscopia es una técnica rápida y sencilla, pero con una baja sensibilidad y especificidad, mientras que el cultivo, considerado como patrón de oro, es lento, pudiendo retrasar el diagnóstico microbiológico varias semanas. El retraso en el diagnóstico debido a un falso negativo de la baciloscopia, puede incrementar el riesgo de transmitir la infección y prolongar la enfermedad de los pacientes, además de que estos pueden recibir un tratamiento erróneo. Por el contrario, un resultado falso positivo puede causar la prescripción de un tratamiento innecesario, la aparición de efectos secundarios y selección de cepas resistentes, así como el retraso del diagnóstico correcto de enfermedades como cáncer pulmonar o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, lo que se asocia con un incremento de la morbilidad y de los costes⁵.

La aplicación de técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) a tiempo real directamente sobre muestras clínicas, como Xpert MTB/RIF® (Sunnyvale, CA, EE. UU.), permite la detección precoz del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de la resistencia a rifampicina (RIF) con una elevada sensibilidad y especificidad en dos horas^{6,7}, reduciendo el número de falsos negativos y positivos de la baciloscopia (BK).

Tanto la Organización Mundial de la Salud dentro de su programa de control de la TB⁸ como el *European Centre for Disease Prevention and Control*⁹ recomiendan este tipo de técnicas rápidas en los casos pulmonares bacilíferos, sobre todo en pacientes infectados con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y para descartar tuberculosis multirresistente (TB-MDR) y extremadamente resistente (TB-XDR).

Pese al relativamente elevado coste económico de estas técnicas frente a las convencionales, su aplicación sistemática en pacientes con elevada sospecha de TB podría suponer un ahorro económico sanitario al reducir estancias hospitalarias⁹. Dado que los costes de Xpert MTB/RIF® (Xpert) se presentan como la principal barrera para su implantación en los procesos diagnósticos de TB, consideramos conveniente la evaluación coste-efectiva de su aplicación en un área de salud como la nuestra.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar mediante la realización de un análisis coste-efectividad dos alternativas diagnósticas de TB que incluyen una técnica de amplificación de ácidos nucleicos mediante la tecnología Xpert frente al método convencional utilizado en la actualidad en nuestro centro.

Material y métodos

Se ha realizado un análisis coste-efectividad para evaluar tres estrategias de diagnóstico microbiológico de TB. Para ello, se hizo un estudio retrospectivo de los 1972 pacientes que acudieron al Hospital General La Mancha Centro (HGMC) con sospecha de TB entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2012, a través del sistema informático del laboratorio.

Se ha considerado como criterio de inclusión la solicitud a pacientes ingresados de tres muestras respiratorias consecutivas en un periodo inferior a ocho días y con resultado de BK y cultivo para micobacterias, así como la realización de pruebas de identificación y de susceptibilidad a los antituberculosos en caso de proceder. Se considera como patrón de oro diagnóstico el aislamiento e identificación del complejo *M. tuberculosis* en el

medio de cultivo líquido específico MGIT (BD, España, S.A.).

Para estimar los costes y beneficios para la salud se realiza el seguimiento del diagnóstico y tratamiento de los pacientes según el procedimiento habitual implantado en nuestro hospital (método habitual o convencional) consistente en la realización de BK y cultivo de micobacterias. Las otras dos estrategias (vías alternativas 1 y 2) se evalúan mediante la aplicación teórica del procedimiento de diagnóstico molecular incluyendo la tecnología Xpert sobre los mismos pacientes.

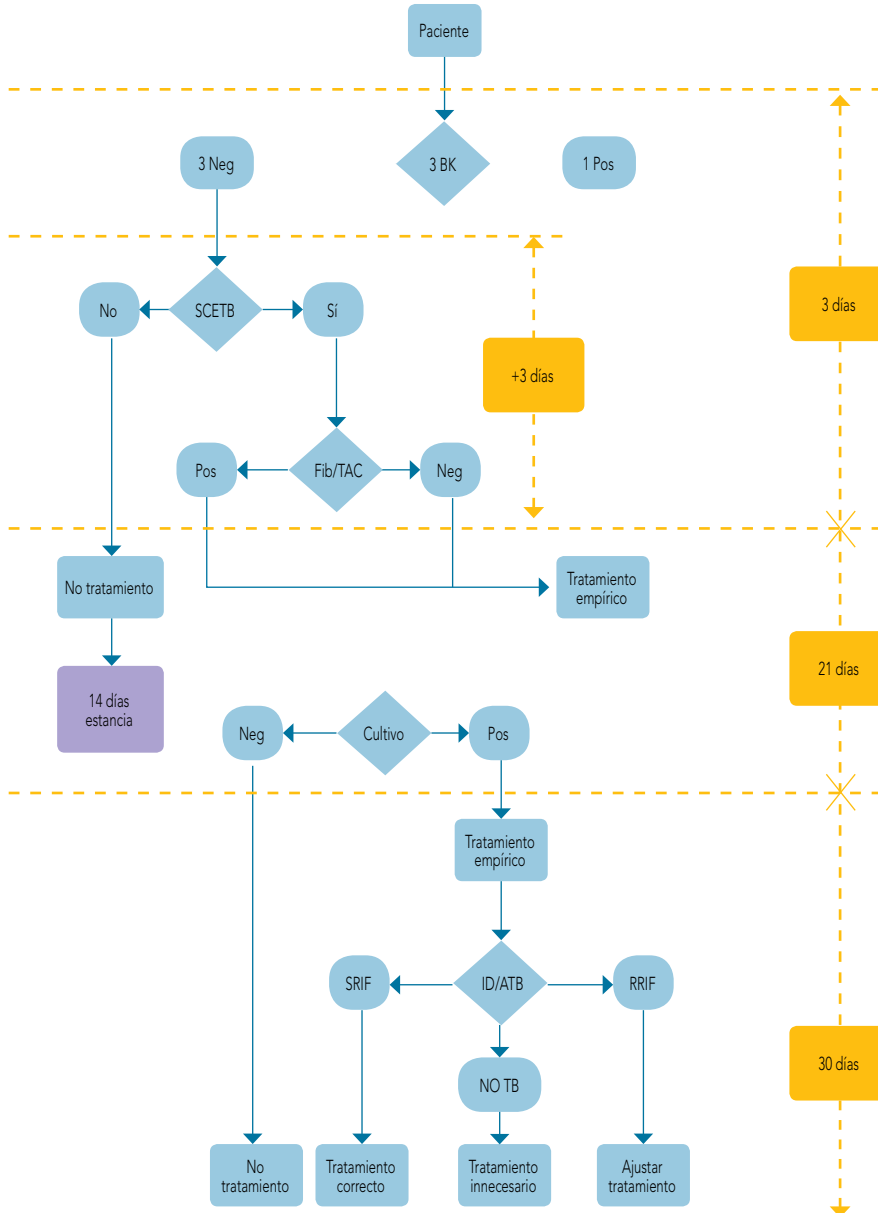
Para comparar los costes y efectividad de las tres estrategias se construyó un árbol de decisión usando la aplicación TreeAge Pro 2011® (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA, EE. UU.).

Método habitual

El método habitual de diagnóstico de TB en el HGMC (figura 1) consiste en obtener de cada paciente tres esputos consecutivos en intervalos de 24 horas y realizar BK (mediante la técnica fluorescente de auramina) y cultivo de todos ellos en medio MGIT. Las pruebas de identificación y susceptibilidad a los antituberculosos se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología.

Mientras se obtienen los resultados de la BK, el paciente permanece hospitalizado en aislamiento con el fin de minimizar el riesgo de contagio. Si el resultado de alguna de las BK es positivo el paciente puede recibir el alta precoz (antes de siete días) con tratamiento empírico y seguimiento en consulta en espera de los resultados definitivos del cultivo.

Por el contrario, en el caso de que las tres BK sean negativas se distinguen dos situaciones:



BK: baciloscopia; fib: fibrobroncoscopia; ID/ATB: identificación/antibiograma; Neg: negativo; Pos: positivo; RRIF: resistente a rifampicina; SCETB: sospecha clínica elevada de tuberculosis; SRIF: sin resistencia a la rifampicina.

Figura 1. Flujo de trabajo del método habitual

1. En pacientes con sospecha clínica elevada de TB (SCETB) se realiza una tomografía axial computerizada (TAC) y una fibrobroncoscopia para obtener muestras de mayor calidad (lavado bronquial y/o aspirado bronquial), manteniendo durante este tiempo al paciente sin tratamiento antituberculoso; en caso de que estos pacientes tengan una BK positiva son tratados de forma empírica, habiendo permanecido en aislamiento una media de dos semanas, mientras que los pacientes que presentan SCETB y resultados de BK negativos comienzan igualmente el tratamiento empírico (justificado por la sospecha clínica), pero permanecen ingresados sin aislamiento una media de tres semanas.
2. En el caso de que las tres BK sean negativas sin SCETB, el paciente es ingresado sin condiciones de aislamiento una media de 11 días en los que se observa su evolución, siendo dado de alta sin tratamiento antituberculoso.

Alternativas diagnósticas

Los modelos alternativos propuestos tienen en común la aplicación de la tecnología Xpert al diagnóstico de TB, con la consiguiente modificación de los tiempos de diagnóstico y de tratamiento. Se introduce también el término tratamiento empírico-dirigido definido como el tratamiento prescrito posterior a un resultado Xpert positivo y previo al resultado del cultivo/antibiograma, por incluir orientación diagnóstica sobre la posible resistencia de la cepa tuberculosa a rifampicina (RIF). El tratamiento empírico no incluye dicha orientación diagnóstica.

Alternativa diagnóstica 1

La alternativa 1 consiste en una adaptación teórica del método habitual en

la que se incorpora el diagnóstico precoz de TB mediante Xpert de una muestra de esputo en los pacientes con BK positiva o SCETB.

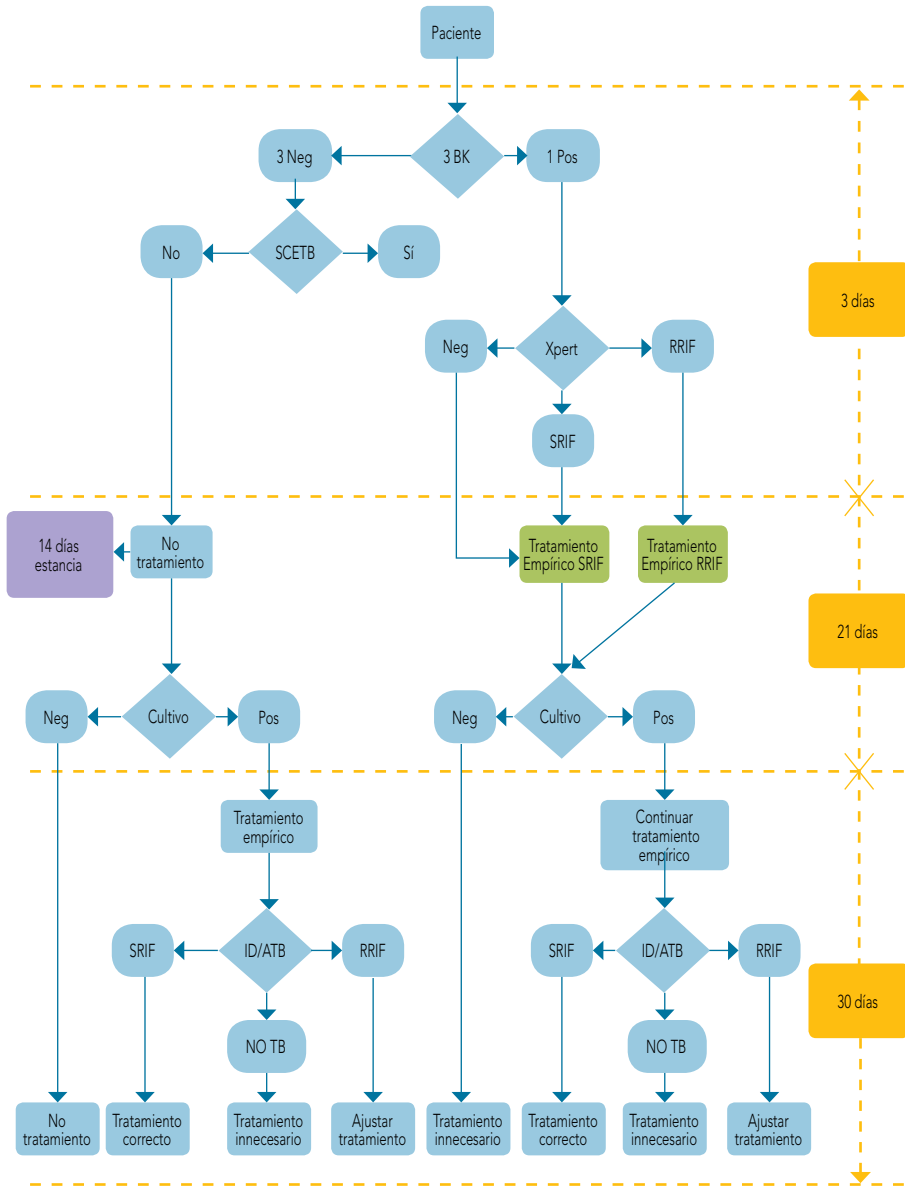
El modelo (figura 2) consiste en la toma de tres esputos a los cuales se realiza BK y cultivo para micobacterias, con pruebas de identificación y sensibilidad a los antituberculosos de la misma manera que en el método habitual. Este modelo excluye la realización de TAC y/o fibrobroncoscopia.

En el caso de que las tres BK sean negativas y el paciente presente SCETB se realizará el análisis mediante Xpert del último esputo, mientras que en pacientes con tres BK negativas y sin SCETB se aplica el método convencional. Si el resultado del Xpert es positivo, independientemente del resultado de la BK, el paciente recibe tratamiento empírico-dirigido y el alta precoz como sucedía con el método habitual.

Si el resultado del Xpert es negativo y existe una SCETB, se considera la posibilidad de tratar al paciente empíricamente, permaneciendo este ingresado sin aislamiento una media de tres semanas.

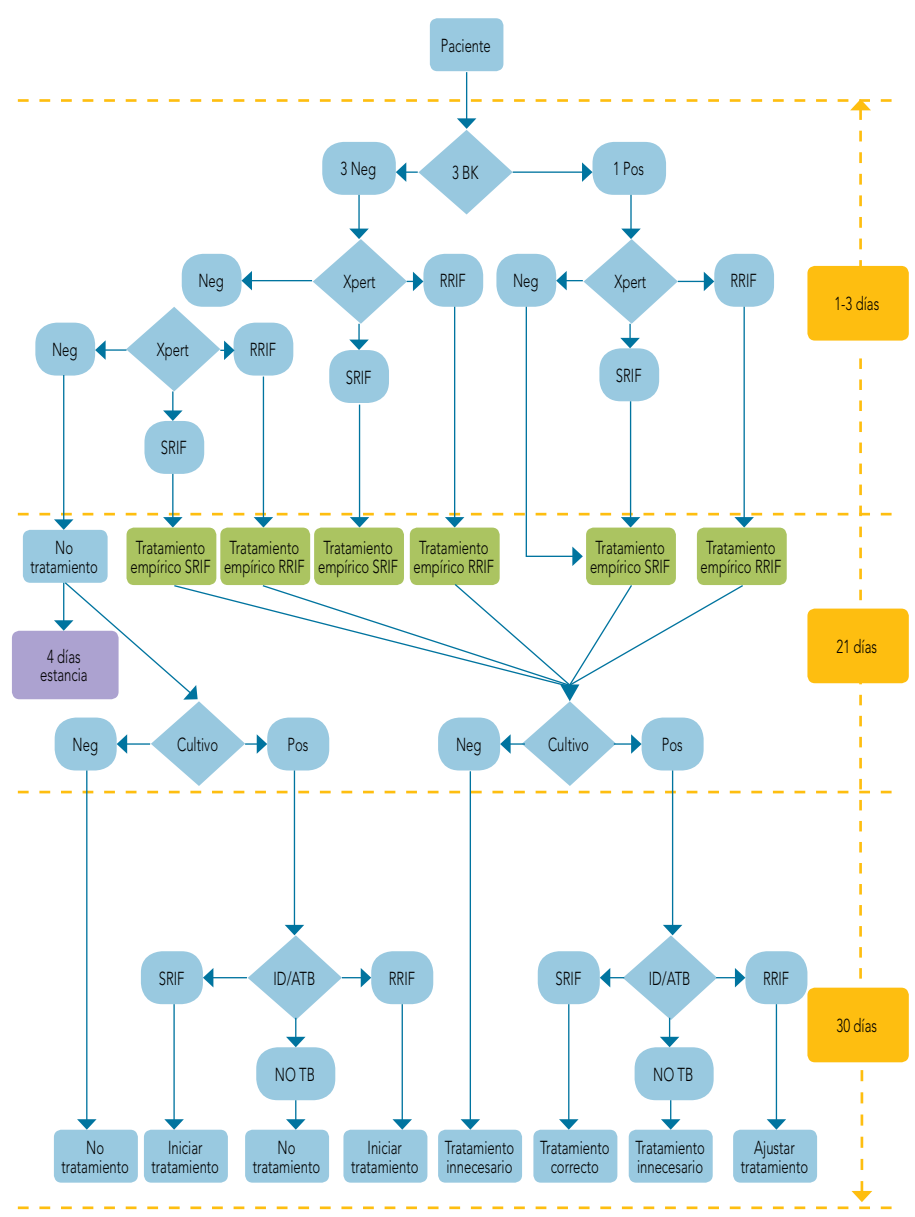
Alternativa diagnóstica 2

La alternativa 2 (figura 3) incluye la posibilidad de realizar dos determinaciones con Xpert a todos los pacientes ingresados en el hospital a los que se les solicitó estudio microbiológico de TB, con independencia de la sospecha clínica inicial y del resultado de la BK. Si el resultado del Xpert es positivo se procede igual que en la alternativa anterior. El tratamiento empírico-dirigido recibido por estos pacientes dependerá del resultado de sensibilidad a RIF dado por el Xpert. Tras la obtención del resultado del cultivo y del antibiograma puede modificarse la pauta terapéutica.



BK: baciloscopia; fib: fibrobroncoscopia; ID/ATB: identificación/antibiograma; neg: negativo; pos: positivo; RRIF: resistente a rifampicina; SCETB: sospecha clínica elevada de tuberculosis; SRIF: sin resistencia a la rifampicina.

Figura 2. Flujo de trabajo de la alternativa 1



BK: baciloscopia; fib: fibrobroncoscopia; ID/ATB: identificación/antibiograma; neg: negativo; pos: positivo; RRIF: resistente a rifampicina; SCETB: sospecha clínica elevada de tuberculosis; SRIF: sin resistencia a la rifampicina.

Figura 3. Flujo de trabajo de la alternativa 2

En el caso de un resultado Xpert negativo se realiza una segunda determinación por Xpert en otra muestra de esputo. Tras un resultado positivo en la segunda determinación de Xpert se considera el primer resultado como un falso negativo.

Los pacientes con BK positiva y dos determinaciones Xpert negativas serán tratados empíricamente hasta la obtención del resultado del cultivo y del antibiograma en caso de proceder.

Los pacientes con las tres BK negativas y las dos determinaciones de Xpert también negativas serán dados de alta y no recibirán tratamiento hasta obtener la confirmación microbiológica de la enfermedad por aislamiento de *M. tuberculosis*.

Variables utilizadas

El modelo incluye varios tipos de variables. Por una parte, se definen variables de carácter bibliográfico aplicadas de forma general a todos los pacientes del estudio como costes, utilidades y probabilidades (tabla 1). Por otra parte, se definen variables estimadas por aplicación de los procedimientos clínicos habituales en cada tipo de paciente. Estas últimas son variables numéricas definidas para cada rama del árbol de decisión (tabla 2). Por último, se han calculado variables que permiten estimar el coste y la utilidad para cada rama del árbol de decisión y que utilizan para su definición variables bibliográficas y numéricas.

El cálculo de la utilidad final de cada rama del árbol se realiza mediante la ponderación anual de las utilidades diarias para cada paciente desde la sospecha diagnóstica hasta la finalización del tratamiento, o bien hasta que el diagnóstico de TB es descartado. Para hacer este cálculo se estima la utilidad del paciente por día hasta completar un año.

En el caso de pacientes con una duración del proceso superior al año se considera que la utilidad anual presenta el mismo valor que la utilidad total. Se identifican dos utilidades finales, la utilidad en los pacientes con TB y en aquellos sin TB.

Exclusiones y suposiciones adaptadas en el modelo

En cuanto a los costes, no se han obtenido los datos relativos al coste de la estancia hospitalaria en condiciones de aislamiento, por lo que únicamente se ha considerado el gasto relativo al uso de materiales de protección.

Debido a que la utilización del Xpert no precisa de una inversión previa no se aplica ningún descuento en el modelo de árbol de decisión.

En cuanto a la medición de las utilidades, se ha considerado que la calidad de vida de los pacientes con TB sin tratamiento es igual, salvo por la probabilidad de aparición de efectos tóxicos, a la de los pacientes con TB con un tratamiento erróneo. También se supone que los pacientes sin TB que acuden al hospital presentan una calidad de vida similar a la de la población general (U. general). De igual forma se asume que los pacientes, tanto con TB como sin TB, una vez finalizado el proceso, tienen una calidad de vida similar a la de la población general.

Estudios de sensibilidad

Se llevan a cabo análisis de sensibilidad de una vía (determinista) sobre algunos parámetros como el coste de la determinación de Xpert y el coste por aislamiento según se definen en la tabla 3. Además se realiza sobre estos mismos parámetros un análisis de tornado.

De los parámetros para los cuales se ha definido una distribución (tabla 1),

Tabla 1. Variables utilizadas en la construcción del árbol de decisión

Variable	Valor medio	Valor inferior	Valor superior	Distribución	Fuente
Coste por día de estancia (5 primeros días)	524,56 €				DOCM ¹⁰
Coste por día de estancia (a partir del 6.º día)	472,10 €				DOCM ¹⁰
Coste por equipos de protección respiratoria por día	2,1 €				DOCM ¹⁰
Coste por consulta sucesiva	71,91 €				DOCM ¹⁰
Coste por BK	0,48 €				HGMC
Coste por cultivo de micobacterias	12,34 €				HGMC
Coste por fibrobroncoscopia	134,02 €				DOCM ¹⁰
Coste por tomografía	113 €				DOCM ¹⁰
Coste identificación/antibiograma	0 €				HGMC
Coste laboratorio por consultas sucesivas	20 €				HGMC
Coste por determinación Xpert	65 €				HGMC
Coste tratamiento TB resistente a rifampicina por día	0,4 €				Caminero JA ¹¹
Coste tratamiento TB multirresistente por día	5,5 €				Caminero JA ¹¹
Coste tratamiento TB habitual (sensible) por día	0,3 €				Caminero JA ¹¹
Coste tratamiento TB sensible a rifampicina y resistente a isoniazida por día	0,4 €				Caminero JA ¹¹
Sensibilidad del Xpert para la detección de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con BK negativa	0,775	0,77	0,778	Triangular	Chang K ¹²
Sensibilidad del Xpert para la detección de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con BK positiva	0,987	0,98	0,992	Triangular	Chang K ¹²
Sensibilidad del Xpert en la segunda determinación para la detección de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con BK negativa	0,775	0,77	0,778	Triangular	Asumido
Sensibilidad del Xpert en la segunda determinación para la detección de <i>M. tuberculosis</i> en pacientes con BK positiva	0,987	0,98	0,992	Triangular	Asumido
Especificidad del Xpert para la detección de <i>M. tuberculosis</i>	0,982	0,978	0,992	Triangular	Chang K ¹²
Especificidad del Xpert en la segunda determinación para la detección de <i>M. tuberculosis</i>	0,982	0,978	0,992	Triangular	Asumido
Especificidad del Xpert para la detección de resistencia a rifampicina	0,97	0,96	0,977	Triangular	Chang K ¹²
Sensibilidad del Xpert para la detección de resistencia a rifampicina	0,941	0,916	0,96	Triangular	Chang K ¹²
Probabilidad de toxicidad tratamiento multirresistente	0,3				Hughes R ¹³
Probabilidad de toxicidad tratamiento no multirresistente	0,045				Hughes R ¹³
Nivel de utilidad en población general	0,86			LogNormal	Kind et al. ¹⁴
Utilidad de hospitalización	U. general -0,4				Holland et al. ¹⁵
Utilidad de hospitalización en condiciones de aislamiento	U. general -0,5				Estimación
Utilidad de estancia domiciliaria	U. general				Estimación
Utilidad en pacientes con TB activa tratada correctamente	U. general -0,1				Tan et al. ¹⁶
Utilidad en pacientes con TB activa no tratada correctamente	U. general -0,39				Khan et al. ¹⁷
Utilidad de toxicidad por tratamiento prescrito en pacientes sin TB	U. general -0,16				Holland et al. ¹⁵
Utilidad de toxicidad por tratamiento prescrito en pacientes con TB	U. general -0,25				Holland et al. ¹⁵

BK: baciloscopia; TB: tuberculosis; U. general: calidad de vida similar a la de la población general.

Tabla 2. Variables medidas para cada paciente del árbol de decisión

Variable
Número de días con estancia en condiciones de aislamiento
Número de BK realizadas para el diagnóstico
Número de consultas sucesivas
Número de cultivos realizados en diagnóstico
Número medio de días desde la llegada al laboratorio de la primera muestra hasta resultado del cultivo
Número total de días de estancia hospitalaria
Número de días en estancias inferiores a 6 días
Número de estancias a partir de 6 días
Número de fibrobronoscopias y TAC realizadas en el proceso diagnóstico
Número días desde la emisión del cultivo positivo por el laboratorio de Microbiología hasta la obtención de resultados de identificación y antibiograma
Número de identificaciones y antibiogramas realizadas en el paciente
Número de días con tratamiento sensible a todos los fármacos de primera línea salvo Rifampicina
Número de días con tratamiento multiresistente
Número de días tratamiento habitual sensible a todos los fármacos de primera línea
Número de días con tratamiento sensible a todos los fármacos de primera línea salvo Isoniacida
Número de determinaciones realizadas por Xpert
Días con el paciente a la espera de tratamiento y/o diagnóstico
Días de tratamiento para multiresistentes en los que el tratamiento es incorrecto
Días tratamiento no multiresistente en los que el tratamiento es incorrecto
Días de tratamiento para multiresistentes con tratamiento correcto
Días tratamiento no multiresistente con tratamiento correcto

BK: baciloscopia; TAC: tomografía axial computarizada.

se ha realizado un análisis de sensibilidad probabilista aplicando el modelo de Monte Carlo. Este modelo se ejecuta 1000 veces dando el análisis de coste-efectividad promediado.

Resultados

De los 1972 pacientes estudiados se obtiene un resultado BK positivo en 64 (3,2%), 58 de los cuales presentan cultivo positivo, identificándose en nueve de ellos una microbacterias no productora de TB (MNTB). El ATB de estos cultivos confirma la presencia de 46 cepas sensibles a RIF, una sensible a RIF pero resistente a nitroimidazol (INH), otra sensible a RIF y otra MDR.

De los 1908 pacientes con BK negativa se presentan 127 casos de SCETB, de los cuales dos son positivos tras fibrobronoscopia y cultivo. De ellos un paciente presentó una cepa sensible a RIF y otro una cepa MNTB. En nueve de los 125 pacientes con resultado de FB negativo se observa crecimiento bacteriano (cinco de ellos MNTB, tres sensibles a RIF y uno sensible a RIF y resistente a INH).

En cuanto a los pacientes con BK negativa sin SCETB se obtiene un cultivo positivo en 108 (6,1%), de los cuales 15 presentaban cepas sensibles a RIF y el resto cepas MNTB.

Tabla 3. Parámetros deterministas para el análisis de sensibilidad

Variable	Valor medio	Valor inferior	Valor superior
Coste por día de estancia (5 primeros días)	524,56 €	300 €	700 €
Coste por día de estancia (a partir del 6.º día)	472,10 €	300 €	600 €
Coste equipos de protección respiratoria por día	2,1 €	2,1 €	300 €
Coste por consulta sucesiva	71,91 €	60 €	200 €
Coste por baciloscopia	0,48 €	0,3 €	1 €
Coste por cultivo de micobacterias	12,34 €	5 €	30 €
Coste por fibrobroncoscopia	134,02 €	80 €	200 €
Coste por tomografía	113 €	80 €	300 €
Coste identificación/antibiograma	0 €	10 €	40 €
Coste laboratorio por consultas sucesivas	20 €	10 €	40 €
Coste determinación GeneXpert	65 €	10 €	70 €

Eficiencia diagnóstica

Una vez calculadas las probabilidades para cada rama del árbol de decisión se estimaron los consumos de recursos por los 1972 pacientes en función de aplicar las distintas alternativas, según se muestra en la tabla 3. De los tres métodos evaluados, las dos alternativas al método habitual presentaron mayor eficiencia diagnóstica, con una disminución del porcentaje de pacientes con TB que han permanecido sin tratamiento hasta la obtención del resultado del cultivo (% de falsos negativos). Además, en la alternativa 2 se observa una disminución del número de pacientes sin TB que reciben tratamiento inadecuado hasta la obtención de los resultados del cultivo y/o antibiograma, según se muestra en la figura 4.

Evaluación de coste-efectividad en pacientes con sospecha de tuberculosis

La estimación de coste-efectividad de cada una de las ramas del árbol de decisión se muestra en la figura 5. Para el método habitual se ha obtenido un cociente de 8588 €/QALY. La estimación del coste en pacientes con TB fue de 6329 €/QALY y de 8659 €/QALY en pacientes sin TB. En la alternativa 1 se

obtiene un coste total de 8487 €/QALY, siendo el gasto por paciente con TB de 7222 €/QALY y por paciente sin TB de 8532 €/QALY. En cuanto a la alternativa 2, que incluye dos determinaciones de Xpert, se observa un cociente coste-efectivo de 2969 €/QALY. Los pacientes con TB presentaron un gasto de 5510 €/QALY y en aquellos en los que se descartó el diagnóstico de TB el gasto fue de 2878 €/QALY. Estas dos alternativas son dominantes comparadas con el método habitual, si bien la alternativa 2 supone un cociente coste-efectivo más ventajoso, por lo que puede considerarse la alternativa dominante.

Evaluación de coste-efectividad en pacientes con tuberculosis

Al realizar la evaluación del árbol de decisión con los 69 pacientes diagnosticados de TB mediante cultivo/ATB, se obtiene que la alternativa 2 es la dominante (figura 6). El método actual es una alternativa dominada, con un coste por paciente y año de 8302 €/QALY, al igual que la alternativa 1, con un coste de 7223 €/QALY. Con la aplicación de la alternativa 2, el coste fue de 5518 €/QALY. Existe por tanto una diferencia de costes anual en pacientes con TB de 31 078 € a favor de la

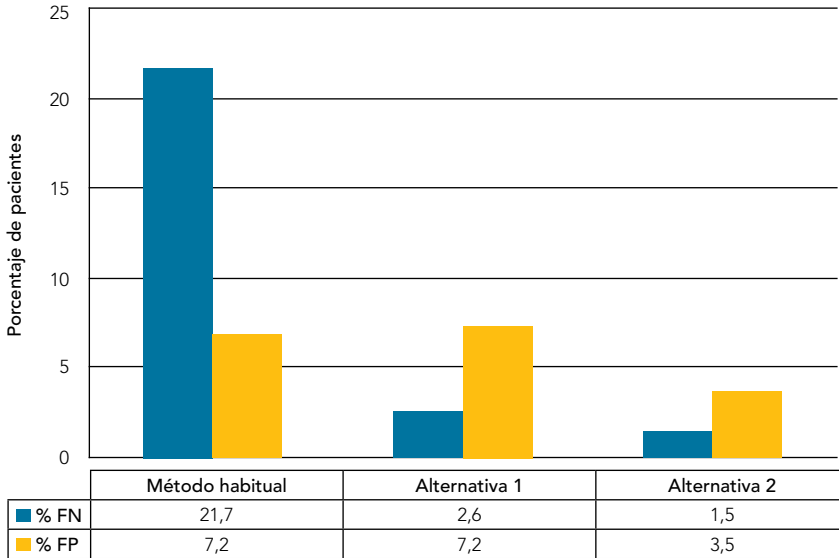


Figura 4. Porcentaje de pacientes con tratamiento empírico incorrecto

alternativa 2, que también supone un incremento en el número de QALY respecto a las otras alternativas.

Estudio de sensibilidad

Un análisis de sensibilidad tipo tornado indicó que el parámetro con mayor influencia en el gasto por paciente fue el coste por estancia (durante los cinco

primeros días), según puede observarse en la figura 7. La disminución de 300 €/día supone una reducción del coste por paciente de 1614 €/día al aplicar la alternativa 2, frente a los 6194 € obtenidos al aplicar el método habitual. La segunda variable con mayor influencia en el modelo fue el coste de las medidas de protección. Se han tomado como valores posibles el inter-

Tabla 4. Estimaciones de recursos consumidos por las tres alternativas evaluadas

	Método habitual	Alternativa 1	Alternativa 2
Número total de días de pacientes con TB sin tratamiento	522	403	126
Número total de días con prescripción a los pacientes de tratamiento habitual (no MDR) incorrecto	5974	3177	2233
Número de días totales en los que el paciente está en aislamiento	7533	7039	8200
Número de consultas sucesivas	462	460	2135
Días totales de estancia hospitalaria	29 124	28 807	8588
Número de determinaciones de Xpert	0	206	3847

MDR: multirresistente; TB: tuberculosis.

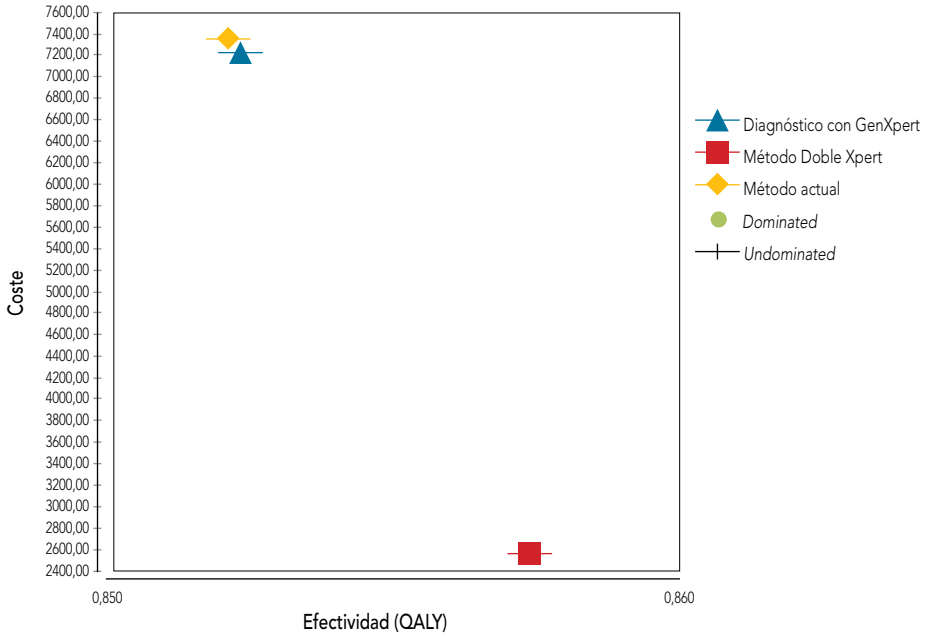


Figura 5. Análisis de coste-efectividad de las tres alternativas

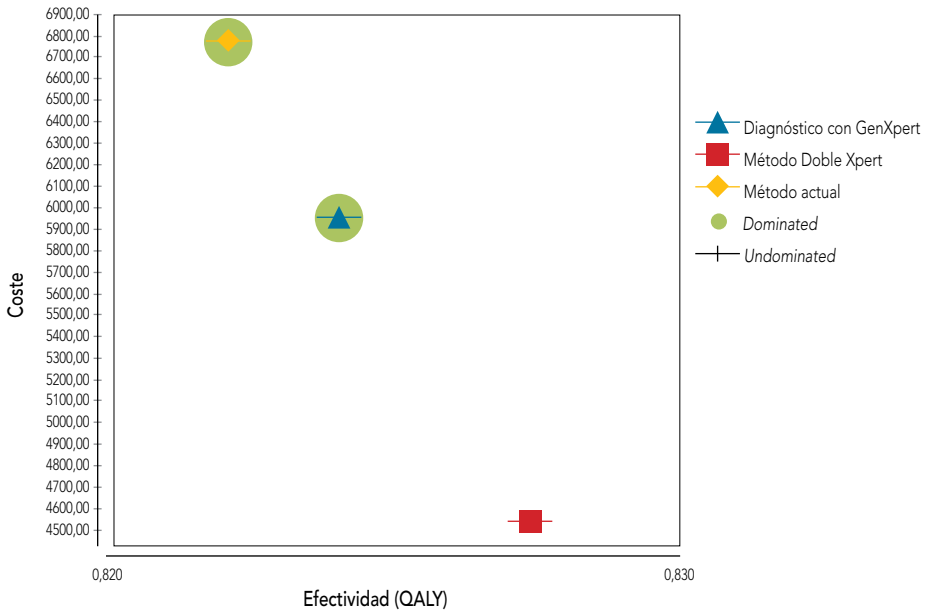


Figura 6. Análisis de coste-efectividad en pacientes con tuberculosis

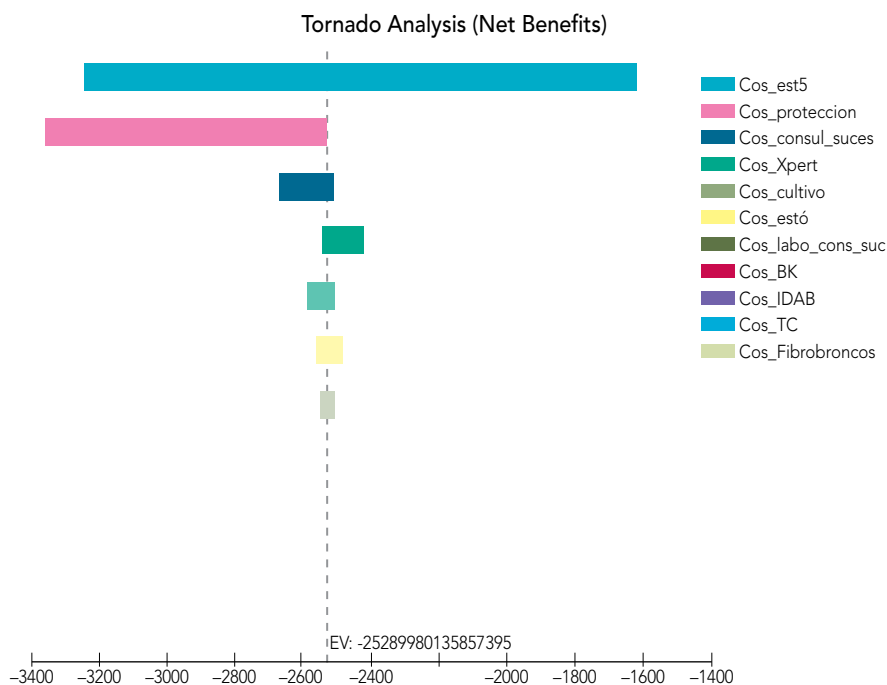


Figura 7. Estudio de sensibilidad mediante análisis de tornado

valo entre 2,1 € y 200 €, en donde el mínimo valor se corresponde con el coste de las medidas de barrera (mascarillas) y el máximo a la inclusión de un coste adicional por permanecer en una habitación en aislamiento. La variación en este parámetro tuvo una influencia mayor en la alternativa 2 que en las otras, si bien en todos los puntos evaluados el proceso que incluye la doble determinación de Xpert continúa siendo la alternativa dominante. La variación en el coste de la determinación de Xpert influyó de manera más notable, aunque moderada, en la alternativa 2. También se ha realizado el estudio de la sensibilidad para los valores de la utilidad (QALY) de la población general, analizando el intervalo comprendido entre 0,80 y 1 QALY.

Con la aplicación del método de Monte Carlo se obtuvo una curva de acep-

tabilidad que indica que la alternativa 2 es la más rentable con independencia del umbral elegido (en el intervalo evaluado), con una probabilidad del 100%.

Discusión

Los resultados de este trabajo sugieren que, en nuestro medio y con las suposiciones realizadas en el modelo, el procedimiento para el diagnóstico microbiológico de TB incluyendo la tecnología Xpert es más coste-efectivo que el procedimiento convencional utilizado de manera habitual. De las dos alternativas al método actual evaluadas ha resultado más coste-efectiva aquella que incluye la posibilidad de realizar dos determinaciones de Xpert, de manera que la aplicación de esta tecnología como método de cribado

permitiría una mejora en la calidad de vida de los pacientes por iniciar un tratamiento adecuado sin demoras, así como una disminución del gasto hospitalario principalmente debido a la reducción del número de estancias.

El estudio de las tres ramas del árbol de decisión muestra que hay diferencias entre los QALY medidos en los tres procedimientos diagnósticos, en menor grado entre el método habitual y la alternativa 1 y con un mayor número de QALY ganados por aplicación de la alternativa 2 (reducción del 70% de las estancias hospitalarias y del 75% de días sin tratamiento adecuado). Sin embargo, la diferencia más notable reside en la disminución del coste por paciente, un 65% menor en la alternativa 2 respecto al método habitual. Esta disminución de costes permitiría un ahorro teórico anual de 1,8 millones de euros debido, principalmente, a una reducción del número de estancias hospitalarias asociadas a un proceso tuberculoso. Si bien, la cuantificación de este ahorro ha de tomarse con cautela, ya que no se ha considerado la posibilidad de hospitalización para realizar el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad no tuberculosa del paciente.

Por otro lado, se observa que la aplicación de la alternativa 2 supone un aumento importante del número de consultas sucesivas, que casi llegan a quintuplicarse respecto al método habitual, pero que podrían incluso considerarse una mejora en la atención sanitaria al paciente por una mayor vigilancia a un coste total menor, contribuyendo, por otra parte, a la descongestión de los centros hospitalarios si el seguimiento se realizara en los centros de Atención Primaria¹.

Debido a que la sensibilidad de Xpert en pacientes con BK negativa es relativamente baja algunos autores

recomiendan su aplicación únicamente si existe una SCETB^{7,13,18}, puesto que de lo contrario se reduciría el valor predictivo positivo de la técnica¹⁹. Sin embargo, algunos estudios muestran un aumento de la sensibilidad de este test al realizar una segunda determinación en pacientes con resultado negativo²⁰, justificando la utilización de Xpert como técnica de cribado. Por esta razón, se ha evaluado en la alternativa 2 la realización de una segunda determinación en el caso de que la primera sea negativa, con el inconveniente de aumentar el gasto de laboratorio y el número de falsos positivos con respecto a la alternativa 1, por lo que el número de pacientes a los cuales se les administraría tratamiento antituberculoso innecesario sería mayor, retrasando el diagnóstico de su verdadera patología. Aun así el número de falsos positivos detectados por la alternativa 2 es inferior a la observada por el método actual (75 frente a 200).

Además, según algunos autores el daño de no tratar a un paciente con TB es mayor que tratar con antituberculosos a un paciente sin TB²¹. Si se realiza una tercera determinación de Xpert, en el caso de que las dos previas fuesen negativas, el número de falsos positivos se estima superior a 100. El número de falsos positivos unido al descenso de la utilidad por la aplicación sucesiva de la tecnología Xpert en pacientes sin TB parece desaconsejar, *a priori*, la opción de evaluar esta alternativa.

Otros estudios de coste-efectividad de Xpert realizados en países en vías de desarrollo con una tasa alta de TB muestran que Xpert es coste-efectivo y su introducción podría suponer un cambio importante en la morbi-mortalidad de la infección mediante la mayor detección de casos, y por tanto, de tratamientos, además de permitir un

tratamiento dirigido en función de la resistencia a RIF^{6,7}. La aplicación de esta tecnología en zonas de baja prevalencia como España reduciría su rentabilidad, si bien su potencial en situaciones de mayor prevalencia sería considerable (población inmigrante, sin techo, UDVP y pacientes VIH y, en general, cuando existe elevada sospecha de TB)¹³. Nuestro estudio muestra que la aplicación teórica de esta técnica a cualquier paciente con sospecha de TB es más coste-efectiva que su aplicación solo a pacientes seleccionados (BK positiva o con elevada sospecha clínica), ya que el hecho de obtener un resultado fiable y rápido que descarte la infección da lugar a altas hospitalarias, independientemente de la verdadera enfermedad del paciente. Así, la diferencia fundamental entre la alternativa 2 y el método habitual radica en la forma de considerar a un paciente sin SCETB, de manera que, según el método habitual este tipo de pacientes permanecen ingresados mientras que los pacientes con dos Xpert negativos son dados de alta precozmente.

Una limitación del estudio es la consideración del coste de la estancia hospitalaria sin tener en cuenta las condiciones de aislamiento respiratorio. Sin embargo, en el estudio de sensibilidad se ha considerado la posibilidad de un aumento del coste hospitalario debido al establecimiento de condiciones de aislamiento, comportándose este factor como el segundo más influyente en la estimación de costes. No obstante, en el análisis de sensibilidad no se ha producido un cambio en la dominancia de las alternativas por variaciones en este coste, proponiéndose la alternativa 2 como la más coste-efectiva a pesar del aumento del número de días totales con ingreso hospitalario en condiciones de aislamiento.

Otra limitación del modelo es la falta de consideración del riesgo de trans-

misión de la enfermedad, principalmente en pacientes con cepas resistentes y en falsos negativos de la BK. Si bien, debido a que en la alternativa 1 los pacientes seleccionados son aquellos con BK positiva o con SCETB, los cuales permanecen en condiciones de aislamiento por presentar mayor riesgo de transmisión de TB, de la misma manera que en el método habitual, se considera que la inclusión en el estudio del riesgo de contagio no produciría modificaciones en la efectividad relativa de estas dos ramas. Con respecto a la alternativa 2, consideramos que la disminución del número de días en los que un paciente con TB permanece sin diagnosticar es suficiente para que el riesgo de contagio no sea un factor que contraindique la elección de esta alternativa. Por otra parte, tras dos resultados negativos de Xpert se podría descartar el diagnóstico de TB sin necesidad de tratar al paciente e incluso podría dejar de realizarse el cultivo microbiológico, ya que el valor predictivo negativo de la prueba es cercano al 100%²². No se ha incluido la mortalidad como variable a medir en las utilidades medias de los pacientes debido a que en la población estudiada no se dio ningún caso de exitus asociado a la patología tuberculosa.

Consideramos que en estudios futuros sería conveniente evaluar el beneficio real que la práctica clínica con la aplicación de la tecnología Xpert tendría en los costes y la calidad de vida de los pacientes. También sería interesante evaluar su aplicación para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con TB en estado de latencia. Además, existen en el mercado otras TAAN cuya aplicación también podrían modificar los procesos habituales de diagnóstico de TB, y que, por tanto, estarían disponibles para ser evaluadas como alternativas a estos procesos²³. En la actualidad está disponible

una TAAN para detectar TB latente²⁴, de gran interés dado el incremento de las terapias con biológicos (anti-TNF) para el tratamiento de diversas enfermedades como la artritis reumatoide, por presentar estos pacientes mayor riesgo de padecer infecciones y reactivaciones²⁵. Además, Xpert solo detecta resistencia a RIF, mientras que otras técnicas sí detectan resistencia a anti-tuberculosos de primera y segunda línea²⁶. Es posible que en un futuro los avances tecnológicos permitan mejorar la sensibilidad de Xpert para las muestras con BK negativa y las muestras extra-pulmonares, cuyo rendimiento es aún menor²³.

La aplicación de la misma tecnología al diagnóstico de otras enfermedades permitiría la disminución del coste por determinación, al disminuir el coste por amortización del equipo. El estudio de sensibilidad realizado muestra cómo una disminución del coste por determinación de Xpert permite una mejora coste-efectiva en el diagnóstico de TB.

Por tanto, la aplicación de esta tecnología tendría implicaciones económicas y sanitarias, ya que la detección temprana de la infección y de la resistencia a RIF, considerada como marcador de multirresistencia por asociarse en el 95% de los casos con resistencia a isoniacida, ofrece una gran ventaja frente a la BK, como es la posibilidad de un tratamiento precoz dirigido, reduciendo así la gravedad y transmisión de la enfermedad y la posibilidad de seleccionar cepas resistentes a otros fármacos.

En conclusión, este estudio sugiere que la aplicación de la tecnología Xpert en el diagnóstico de TB es sumamente coste-efectiva comparada con el método convencional. El impacto de introducir la tecnología Xpert abarca el ámbito económico y sanita-

rio, de manera que su aplicación supondría una mejora en la calidad asistencial de los pacientes por evitar estancias y tratamientos innecesarios, permitiendo además iniciar un tratamiento precoz dirigido, romper la cadena de transmisión de la infección y conseguir un ahorro económico considerable para el hospital.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico, el Tratamiento y la Prevención de la Tuberculosis. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Cataluña; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
2. E. Rodríguez SV, O. Díaz, G. Hernández, O. Tello. Situación de la tuberculosis en España. Casos de tuberculosis declarados a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en 2010. Boletín Epidemiológico Semanal. 2012;20:26-41.
3. González Roldán J, Mancha Moctezuma C, Castellanos Joya, M. Programa de control y prevención de la tuberculosis. Manual Caminando a la excelencia 2014. En: Dirección General de Epidemiología [en línea]. Disponible en: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doc-tos/infoepid/vig_epid_manuales/03_2014_Manual_CAMEXC.pdf
4. ERLN-TB expert opinion on the use of the rapid molecular assays for the diagnosis of tuberculosis and detection of drug-resistance [en

- línea]. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1161C.; 2013.
5. Davies PD, Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:1226-34.
 6. Steingart KR, Sohn H, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, Denduduri N. Xpert MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Sys Rev.* 2013;1(CD009593).
 7. Vassall A, van Kampen S, Sohn H, Michael JS, John KR, den Boon S, et al. Rapid diagnosis of tuberculosis with the Xpert MTB/RIF assay in high burden countries: a cost-effectiveness analysis. *PLoS Med.* 2011; 8:e1001120.
 8. Tuberculosis diagnostics: automated DNA test. En: Organización Mundial de la Salud [en línea]. Disponible en: http://www.who.int/tb/features_archive/xpert_factsheet.pdf
 9. Menzies NA, Cohen T, Lin HH, Murray M, Salomon JA. Population health impact and cost-effectiveness of tuberculosis diagnosis with Xpert MTB/RIF: a dynamic simulation and economic evaluation. *PLoS Med.* 2012;9:e1001347.
 10. DOCM. Resolución de 03/09/2012, de la Dirección Gerencia, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. 2012. p. 28987-95.
 11. Caminero JA. Treatment of tuberculosis according to the different pattern of resistance. *Med Clin (Barc).* 2010;134:173-81.
 12. Chang K, Lu W, Wang J, Zhang K, Jia S, Li F, et al. Rapid and effective diagnosis of tuberculosis and rifampicin resistance with Xpert MTB/RIF assay: a meta-analysis. *J Infect.* 2012;64:580-8.
 13. Hughes R, Wonderling D, Li B, Higgins B. The cost effectiveness of Nucleic Acid Amplification Techniques for the diagnosis of tuberculosis. *Respir Med.* 2012;106:300-7.
 14. P. Kind, G. Hardman and S. Macran. UK Population norms for EQ-5D. York Centre for Health Economics Discussion Paper. 1999.
 15. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Costs and cost-effectiveness of four treatment regimens for latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:1055-60.
 16. Tan MC, Marra CA, Sadatsafavi M, Marra F, Moran-Mendoza O, Moadebi S, et al. Cost-effectiveness of LTBI treatment for TB contacts in British Columbia. *Value Health.* 2008;11:842-52.
 17. Khan K, Muennig P, Behta M, Zivin JG. Global drug-resistance patterns and the management of latent tuberculosis infection in immigrants to the United States. *N Engl J Med.* 2002;347:1850-9.
 18. Roos BR, van Cleeff MR, Githui WA, Kivihya-Ndugga L, Odhiambo JA, Kibuga DK, et al. Cost-effectiveness of the polymerase chain reaction versus smear examination for the diagnosis of tuberculosis in Kenya: a theoretical model. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1998;2:235-41.
 19. Catanzaro A, Perry S, Clarridge JE, Dunbar S, Goodnight-White S, LoBue PA, et al. The role of clinical suspicion in evaluating a new diagnostic test for active tuberculosis: results of a multicenter prospective trial. *JAMA.* 2000;283:639-45.

20. Lawn SD, Brooks SV, Kranzer K, Nicol MP, Whitelaw A, Vogt M, et al. Screening for HIV-associated tuberculosis and rifampicin resistance before antiretroviral therapy using the Xpert MTB/RIF assay: a prospective study. *PLoS Med.* 2011;8:e1001067.
21. Moreira J, Bisig B, Muwawenimana P, Basinga P, Bisoffi Z, Haegeman F, et al. Weighing harm in therapeutic decisions of smear-negative pulmonary tuberculosis. *Med Decis Making.* 2009;29:380-90.
22. Dorman SE, Chihota VN, Lewis JJ, Shah M, Clark D, Grant AD, et al. Performance characteristics of the Cepheid Xpert MTB/RIF test in a tuberculosis prevalence survey. *PLoS One.* 2012;7:e43307.
23. Armand S, Vanhuls P, Delcroix G, Courcol R, Lemaitre N. Comparison of the Xpert MTB/RIF test with an IS6110-TaqMan real-time PCR assay for direct detection of *Mycobacterium tuberculosis* in respiratory and nonrespiratory specimens. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1772-6.
24. Kim JK, Bang WJ, Oh CY, Yoo C, Cho JS. Feasibility of the Interferon-gamma Release Assay for the Diagnosis of Genitourinary Tuberculosis in an Endemic Area. *Korean J Urol.* 2013;54:123-6.
25. Bartalesi F, Bartoloni A, Bisoffi Z, Spinicci M, Gimenez Sanchez F, Munoz J, et al. The emerging problem of biological treatment in migrant and travelling populations: it is time to extend guidelines for the screening of infectious diseases. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:794-6.
26. Feng Y, Liu S, Wang Q, Wang L, Tang S, Wang J, et al. Rapid diagnosis of drug resistance to fluoroquinolones, amikacin, capreomycin, kanamycin and ethambutol using genotype MTBDRsl assay: a meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8:e55292.