

ORIGINAL BREVE

IMPACTO ECONÓMICO DE LA INTRODUCCIÓN DE UNA TÉCNICA DE DETECCIÓN PRECOZ DE *Mycobacterium tuberculosis* COMPLEX EN MUESTRAS CLÍNICAS DE UN HOSPITAL ESPAÑOL

María Ángeles Asencio Egea (1), María Huertas Vaquero (1), Rafael Carranza González (1), Jesús Castellanos Monedero (2), María Franco Huerta (2), José Manuel Bravo Nieto (3) y José María Tenías Buriello (4).

(1) Laboratorio de Microbiología. Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real

(2) Servicio de Medicina Interna. Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real

(3) Neumología. Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real

(4) Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital General La Mancha Centro. Ciudad Real

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

RESUMEN

Fundamentos: La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema importante de salud pública a nivel mundial. El objetivo del estudio fue estimar el impacto económico y asistencial de la introducción de Xpert MTB/RIF® (Xpert), técnica de diagnóstico rápido de TB.

Métodos: Se estimó el ahorro en base a la reducción del tiempo de ingreso por TB al evitar los falsos negativos (FN) y falsos positivos (FP) de la baciloscopia que se habrían detectado por Xpert en el periodo 2008-2012. El análisis y cálculo de gastos se hizo sumando el coste de los FN (estancias más pruebas especiales y aislamiento respiratorio) y los FP (tratamiento antituberculoso, consultas sucesivas, analíticas y controles microbiológicos).

Resultados: Durante los 5 años de estudio se detectaron 19 FP y 22 FN. Xpert habría detectado los 19 FP y 15 FN. El gasto mínimo estimado para los FP fue de 3.217 euros (tratamiento, consultas sucesivas, analíticas y controles microbiológicos), mientras que cada FN supuso una prolongación de una estancia media de 7 días (59.012 euros), traducidos ambos en un coste total de 62.229 euros. Con una inversión inicial de 16.250 euros (50 casos con elevada sospecha de TB a 65 euros/prueba) el hospital habría ahorrado un global de 45.979 euros en 5 años.

Conclusión: La introducción de Xpert supondría un ahorro económico para el hospital y una mejora en la calidad asistencial, evitando estancias y tratamientos innecesarios.

Palabras clave: Tuberculosis. Diagnóstico pulmonar. Reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real. Sensibilidad y especificidad. Análisis coste-beneficio.

Correspondencia

María Ángeles Asencio Egea
Hospital General La Mancha Centro
Avda de la Constitución 3
13600 Alcázar de San Juan (Ciudad Real)
Tfno: 926 580567 / Fax: 926 546882
marian_asencio@yahoo.es

ABSTRACT

Economic Impact of the Introduction of a Technique for Early Detection of *Mycobacterium tuberculosis* Complex in Clinical Samples in a Spanish Hospital

Background: Tuberculosis (TB) remains an important public health problem worldwide. Our objective was to estimate the economic and health care impact of the introduction of an early diagnosis technique of TB, the Xpert MTB/RIF® assay (Xpert).

Methods: The savings was estimated on the basis of reduction in the time of TB hospitalization at avoid the false-negative (FN) and false-positive (FP) TB cases diagnosed by auramine staining that could have been detected by Xpert between 2008-2012 in our hospital. The costs analysis was made by adding the cost arising from FN (hospitalization, special tests and equipment for respiratory isolation) and FP (TB treatment, successive medical consultations, analytical and microbiological controls).

Results: We detected 19 FP and 22 FN during the 5-year study. Xpert would have detected 19 FP and 15 FN. It was estimated a minimum cost of 3217 euros per FP (treatment, successive medical consultations, analytical and microbiological controls), while each FN has required an extension of hospitalization from 7 days on average (62229 euros), both translated into a global cost of 62229 euros. After an initial investment of 16250 euros (50 cases with high suspicion of TB at 65 euros/test), the hospital would have saved 45979 euros overall in five years.

Conclusions: The introduction of Xpert would improve the quality of health care of patients, avoiding both unnecessary hospitalizations and treatments. Also, Xpert carries a saving for our hospital.

Keywords: Tuberculosis. Pulmonary diagnosis. Real-time Polymerase Chain Reaction. Sensitivity and specificity. Cost-benefit analysis

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) continúa siendo un problema de salud pública en todo el mundo, acrecentado por la mayor difusión de cepas resistentes a los fármacos antituberculosos. La tasa de incidencia de España en el año 2011 fue 14,7 casos/10⁵ habitantes, ligeramente superior a la tasa media de la Unión Europea (14,2 casos/10⁵ en 2011)¹. Según el informe de vigilancia de TB de Castilla La Mancha en 2010, se registraron 241 casos, lo que supone una tasa de 11,5 casos por 10⁵ habitantes². En el área La Mancha Centro se atiende a población inmigrante procedente en su mayoría de Rumanía, Marruecos y Latinoamérica, países con una tasa elevada de resistencias a antituberculosos¹.

El diagnóstico microbiológico rápido debe permitir al clínico la toma de decisiones como mantener al paciente aislado e iniciar un tratamiento antituberculoso precoz y adecuado, interrumpiendo con ello la cadena de transmisión. La baciloscopia es la técnica más rápida, sencilla y barata para el diagnóstico de TB, aunque limitada por su escasa y variable sensibilidad³. Por otra parte, el cultivo es considerado el método diagnóstico de referencia, pese al gran inconveniente del crecimiento lento de las micobacterias³. Las técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (TAAN) permiten identificar en la muestra clínica, de manera sensible y específica, *Mycobacterium tuberculosis* Complex (MTBC) e incluso la resistencia a rifampicina (RIF) en 2 horas⁴⁻⁶. Un retraso en el diagnóstico impide el control de la infección e incrementa los gastos sanitarios⁷, por lo que, a pesar del elevado coste económico de estas técnicas frente a las convencionales, su aplicación sistemática en pacientes con elevada sospecha clínica de TB permitiría un ahorro económico sobre todo al reducir estancias hospitalarias^{4-6,8-10}.

El objetivo de este trabajo fue estimar el impacto económico y asistencial de la introducción de Xpert MTB/RIF® (Xpert).

MATERIAL Y MÉTODOS

Inicialmente, el paciente con sospecha clínica elevada de TB (SCETB) (contexto clínico-epidemiológico compatible y radiología sugerente) ingresa en aislamiento respiratorio, demorándose el inicio del tratamiento hasta disponer de un resultado microbiológico positivo. En el Hospital General La Mancha Centro (HGMC) se realizan tres baciloscopias (auraminas) durante tres días consecutivos y según los resultados se plantean dos posibles escenarios de actuación: 1/ Baciloscopia positiva: inicio de tratamiento antituberculoso con alta precoz en menos de 7 días y seguimiento en consulta, en espera de los resultados definitivos del cultivo. 2/ Baciloscopia negativa: en pacientes con SCETB, tras las tres muestras negativas, se realiza una fibrobroncoscopia y en la mayoría de los casos una tomografía computerizada (TC), manteniendo durante este tiempo al paciente sin tratamiento antituberculoso. La estancia puede prolongarse una media de dos semanas.

Según el Servicio de Contabilidad Analítica del HGMC, el coste de cada estancia de un caso de TB en nuestro hospital es de 525 euros (promedio de los casos ingresados por TB respiratoria en Medicina Interna y Neumología). La estancia media de un caso de TB respiratoria en los últimos 10 años es de 16 días (fuente: conjunto mínimo básico de datos del HGMC).

Rendimiento diagnóstico y costes de Xpert MTB/RIF® (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA). La técnica tiene una especificidad (E) de prácticamente el 100% (>99%) y una sensibilidad (S) que varía desde el

68% en casos de TB respiratoria auramina negativa (BAAR-) hasta un 99% en casos de TB respiratoria auramina positiva (BAAR+)⁴⁻⁶. Dado que solo se aplicaría a los casos con SCETB (ya que de lo contrario el valor predictivo positivo de la técnica se reduce¹¹), y basándonos en los casos de TB pulmonar en nuestro centro en los últimos 5 años, estimamos la realización de 50 pruebas al año, a un coste de 65 €/prueba. El valor predictivo negativo de Xpert es aproximadamente del 100%¹². Nuestro hospital recibe unas 2.000 muestras anuales para estudio de TB, tamaño muestral poco conveniente para aplicar una técnica de diagnóstico precoz.

Análisis y cálculo de gastos. Se estimó el ahorro en base a que la introducción del Xpert en nuestro hospital reduciría el tiempo de ingreso por TB en una semana, al evitar los falsos negativos (FN) y falsos positivos (FP) de la auramina. Definimos como FN al resultado BAAR negativo detectado como positivo por Xpert (68% de los FN totales para muestras respiratorias) y un FP al resultado BAAR positivo y Xpert negativo, ambos confirmados por los resultados del cultivo. Los FN suponen gastos por el coste de la estancia (por días de estancia) más las pruebas especiales (fibrobroncoscopia y/o TC) y el material necesario para el aislamiento respiratorio. Los FP incluyen el coste del tratamiento antituberculoso, las consultas sucesivas, analíticas y controles microbiológicos. Los costes de las pruebas y consultas se extrajeron de una Resolución del SES-CAM¹³. Los costes de las analíticas y controles microbiológicos se obtuvieron del laboratorio del HGMC. La identificación de las cepas de MBTC y el antibiograma se realizaron en el Centro Nacional de Microbiología (Majadahonda, Madrid).

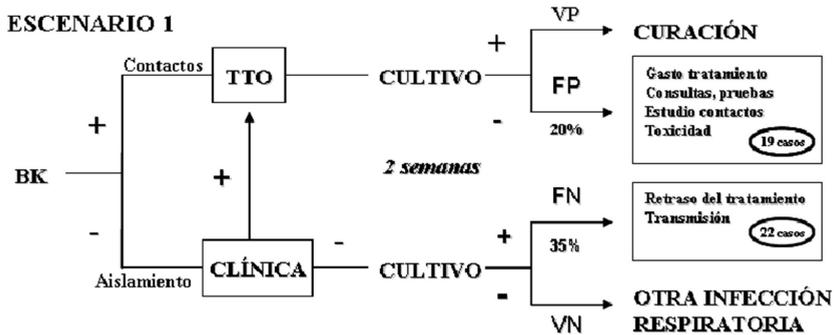
RESULTADOS

Entre 2008 y 2012 se detectaron en el HGMC 68 casos primarios de TB pulmonar confirmados con cultivo. La sensibilidad de la auramina fue del 65%, por lo que los FN supusieron 22 casos, de los que al menos 15 habrían sido detectados por Xpert (S del 68% en muestras respiratorias con BAAR-). Por otra parte, se detectaron 19 (20%) FP en cinco años, correspondientes a micobacterias no tuberculosas y actinomicetos aerobios. Por tanto, se ahorrarían los gastos derivados de 19 casos (E de Xpert del 99%) durante 7 días (estancia media). En este periodo se detectaron 8 (11,7%) cepas resistentes (R) a fármacos antituberculosos de primera línea, siendo la resistencia a isoniazida la más frecuente con 5 (62,5%) casos. Hubo una cepa R a RIF, una multiresistente (MDR) y otra extremadamente R (XDR). El 75% de las resistencias se dieron en inmigrantes.

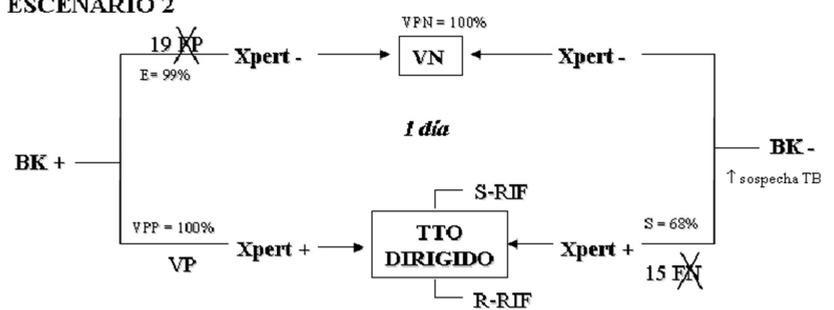
En la figura 1 se describen dos escenarios de actuación ante una sospecha de TB. La principal ventaja del escenario 2, donde coexisten auramina y Xpert, radica en la posibilidad de obtener un resultado definitivo fiable en 1 día.

El gasto medio estimado en los 5 años de estudio sería de 62.229 € (rango de 38.534,93 a 101.639,07 €), lo que permitiría realizar 191 pruebas anuales con Xpert (rango de 118 a 312 pruebas anuales). Con una inversión inicial del laboratorio de 3.250 € al año (50 pruebas/año), ya que de momento la técnica no sustituiría ni a la auramina ni al cultivo (podrían dejar de cultivarse las muestras con resultado de Xpert negativo dado su elevado valor predictivo negativo) el hospital habría ahorrado en 5 años un global de 45.979 € (tabla 1).

Figura 1
Posibles escenarios ante una sospecha de tuberculosis



..... 68 casos de TB entre 2008-2012



BK: auramina, TTO: tratamiento, VP: verdadero positivo, FP: falso positivo, FN: falso negativo, VN: verdadero negativo, TB: tuberculosis, E: especificidad, Xpert: Xpert MTB/RIF®, VPN: valor predictivo negativo, VPP: valor predictivo positivo, S-RIF: sensible a Rifampicina, R-RIF: resistente a Rifampicina, S: sensibilidad.

Tabla 1
Estimación del ahorro económico en 5 años con la introducción de Xpert MTB/RIF®

15 Falsos negativos (FN)	Estancias*	55.125 € (31.500-94.500 €)
	Equipos de protección respiratoria†	472,5 €
	Fibrobroncoscopia	1.562,5 €
	TAC	1.851,9 €
Total FN		59.012 € (35.387-98.387 €)
19 Falsos positivos (FP)	Tratamiento‡	173,56 € (104,13-208,27 €)
	Consultas sucesivas§	2.537,26 €
	Análítica hepática	19,38 €
	Control microbiológico	487,16 €
Total FP		3.217 € (3.147,93-3.252,07 €)
Pruebas	50 pruebas/año (65 €/prueba)	16.250 €
Ahorro	15 FN + 19 FP – 50 pruebas	45.979 € (22.284,93-85.389,07 €)

*Considerando la estancia media de 7 días a 525 euros (tiempo que permanece ingresado un caso confirmado de TB). †Se estimó un gasto de 15 mascarillas FP2 por paciente. ‡Estimación en base a 5 comprimidos de Rifater® para 50-64 kg/día durante 1 semana (intervalo de 3 a 6 comprimidos/día correspondiente a menos de 40 kg y más de 65 kg). § Se consideraron dos consultas sucesivas por cada paciente, dos analíticas hepáticas y dos controles microbiológicos (auramina más cultivo en medio líquido MGIT).

DISCUSIÓN

La introducción de una técnica de biología molecular para el diagnóstico precoz de TB permitiría un ahorro económico de 45.979 euros en 5 años al eliminar los FP y el 68% de los FN de la auramina, reduciendo el número de estancias y favoreciendo el manejo clínico de los pacientes, teniendo en cuenta que la introducción de Xpert en nuestro laboratorio habría reducido un mínimo de 7 días la estancia hospitalaria.

Otros estudios económicos realizados en países con elevada carga de TB demuestran 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 tratamientos⁴⁻⁸. Estos estudios muestran un aumento del gasto en el diagnóstico microbiológico de TB y en el tratamiento de los casos multirresistentes, pero habría que tener en cuenta el ahorro que supone interrumpir la cadena de transmisión, evitando la aparición de casos nuevos como resultado de la detección precoz de la infección. Consideramos que sería necesario adaptar estos datos a países de menor prevalencia de TB como España. Así, un estudio realizado recientemente en Londres muestra que las TAAN son coste-efectivas en países con alta prevalencia de TB, pero en zonas de baja prevalencia pueden perder rentabilidad, si bien su potencial en situaciones de mayor prevalencia es considerable (población inmigrante, sin techo, usuarios de drogas por vía intravenosa y pacientes VIH y, en general, cuando existe elevada sospecha de TB)¹⁴.

Por otra parte, la sensibilidad de la auramina en sujetos VIH positivo es aún más baja¹⁵, asociándose mayor mortalidad con auramina negativa¹⁶, por lo que la utilidad del Xpert en estos pacientes está

demostrada aunque la sensibilidad sea ligeramente menor que en pacientes no infectados con VIH^{3,17}. De hecho, en 2010 la OMS recomendó la utilización de Xpert como diagnóstico inicial en pacientes con sospecha de TB-MDR o TB asociada a VIH¹⁸. Recientemente, el *European Centre for Disease Prevention and Control*¹⁹ recomendó este tipo de técnicas rápidas en los casos pulmonares bacilíferos, sobre todo para descartar TB-MDR y -XDR, no recomendándose su uso rutinario en los casos con baciloscopia negativa y TB extrapulmonar, debiendo evaluarse individualmente según el grupo específico y el tipo de muestra. En todo caso, son técnicas complementarias que no deben reemplazar a los métodos tradicionales de diagnóstico ni de susceptibilidad a los antituberculosos.

La detección temprana de resistencia a RIF, considerada como marcador de multirresistencia (en el 95% de los casos se asocia con resistencia a isoniazida), ofrece una gran ventaja frente a la auramina. En nuestro entorno habría permitido identificar y tratar, en el mejor de los casos, a tres pacientes multirresistentes, reduciendo así la gravedad y transmisión de la enfermedad y la posibilidad de seleccionar cepas resistentes a otros fármacos.

Con nuestra propuesta de cálculo de costes cualquier hospital puede estimar el impacto económico de la introducción de esta técnica de detección precoz de TB, con el fin de salvar el inconveniente de su elevado precio. Basándonos únicamente en los FN detectados por Xpert en los últimos 5 años, nuestro hospital habría ahorrado más de 40.000 euros, ya que el montante de los FP es inferior comparado con el coste de la estancia hospitalaria.

Una limitación de este trabajo es que se basa en estimaciones aproximadas tanto en el gasto como en el número de pruebas a realizar (50 casos con SCETB al año).

Sin embargo, consideramos que este gasto está infraestimado al no considerar la estancia en términos de aislamiento respiratorio. Por otra parte, los gastos derivados de los FP deberían incluir los estudios de contactos, la toxicidad farmacológica, la posibilidad de generar resistencias al interrumpir un tratamiento inadecuado y los costes por el retraso en el diagnóstico alternativo²⁰. A este respecto, consideramos que sería necesario realizar un estudio de coste-beneficio más detallado, y que dada su complejidad se escapa de los objetivos de este estudio.

En conclusión, la introducción de una técnica de detección rápida de MTBC podría suponer una mejora sustancial en la calidad asistencial de los pacientes al evitar ingresos hospitalarios y tratamientos innecesarios, permitiendo además iniciar un tratamiento precoz dirigido en función de la resistencia a la rifampicina y cortar la transmisión de la infección. El beneficio económico de la introducción de Xpert superaría con creces los costes asociados a su utilización, siempre que solo se aplicara a los casos con elevada sospecha de TB.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control, 2013. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DisForm.aspx?ID=1078
2. Servicio de Epidemiología. Informe de Vigilancia de la Tuberculosis Castilla-La Mancha, 2010. Toledo: Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales; 2010.
3. 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. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) de Catalunya. 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM N° 2007/26.
4. Nicol MP, Workman L, Isaacs W, Munro J, Black F, Eley B, et al. Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2011.11:819-824.
5. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, Kloda LA, Boehme CC, Pai M, et al. Xpert® MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013.1: CD009593.
6. 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 Medicine*. 2011.8:e1001120.
7. World Health Organization. New diagnostic working group of the stop TB partnership. Pathways to better diagnostics for tuberculosis – a blueprint for the development of TB diagnostics. Geneva: World Health Organization; 2009.
8. Dowdy DW, Cattamanchi A, Steingart KR, Pai M. Is scale-up worth it? Challenges in economic analysis of diagnostic tests for tuberculosis. *PLoS Med*. 2011.8:e1001063.
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. Meyer-Rath G, Schnippe K, Long L, MacLeod W, Sanne I, Stevens W, et al. The Impact and Cost of Scaling up GeneXpert MTB/RIF in South Africa. *PLoS One*. 2012.7:e36966.
11. 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(5):639-645.
12. 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(8):e43307.
13. Resolución de 14-2-2008, sobre precios a aplicar por sus centros sanitarios a terceros obligados al pago o a los usuarios sin derecho a asistencia sanitaria. DOCM núm 46, de 29/02/2008.
14. 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: 300-307.
15. Ravigione MC, Harries AD, Msiska R, Wilkinson D, Nunn P. Tuberculosis and HIV: current status in Africa. *AIDS*. 1997. (11 Suppl B): S115-123.
16. Harries AD, Hargreaves NJ, Kemp J, Jindani A, Enarson DA, Maher D, et al. Deaths from tuberculosis in sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. *Lancet*. 2001.357: 1519-1523.

17. Andrews JR, Lawn SD, Rusu C, Wood R, Noubary F, Bender MA, et al. The cost-effectiveness of routine tuberculosis screening with Xpert MTB/RIF prior to initiation of antiretroviral therapy: a model-based analysis. *AIDS*. 2012.26(8):987-995.

18. World Health Organization. Tuberculosis diagnostics: automated DNA test. Geneva: World Health Organization; 2010.

19. European Centre for Disease Prevention and Control. ERLN-TB expert opinion on the use of the rapid molecular assays for the diagnosis of tuberculosis and detection of drug-resistance. Stockholm: ECDC, 2013. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=1161C

20. Davies PD, Pai M. The diagnosis and misdiagnosis of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008.12(11):1226-1234.