



Carta Científica

Estudio de contactos de pacientes con tuberculosis en España: análisis de costes



Tuberculosis Contacts Tracing in Spain: Cost Analysis

Al Director:

El estudio de contactos de pacientes con tuberculosis (TB) conlleva un gasto sanitario importante. Diversas series analizan los costes causados por el diagnóstico o el tratamiento de la infección tuberculosa latente (ITL)¹, pero hay pocas que evalúen todo el proceso². Además, existe controversia sobre cuál sería el método diagnóstico de ITL más adecuado³.

Por ello, se diseñó este estudio observacional prospectivo, con el objetivo de conocer los costes derivados del rastreo de contactos de pacientes con TB y realizar un análisis de coste-efectividad de los métodos diagnósticos y regímenes de tratamiento de la ITL (TITL).

Los contactos de los pacientes diagnosticados de TB entre enero de 2018 y diciembre de 2019 fueron incluidos en la base de datos del Registro Nacional SEPAR del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB), a la cual se accedía mediante usuario y contraseña administrados a los miembros del Grupo. Participaron 12 centros, pertenecientes a 6 comunidades autónomas de nuestro país, y el estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación de cada uno de ellos.

Se establecieron las siguientes definiciones:

Caso índice: aquel que se reconoció como origen del contagio de los demás enfermos y/o infectados⁴.

Caso secundario: persona diagnosticada de TB, identificada a partir de los individuos estudiados como contactos.

Contacto: persona que tenía una relación de convivencia espacio-temporal con el caso índice⁴.

Infección tuberculosa latente (ITL): presencia de una prueba de la tuberculina (PT) con diámetro de la induración igual o superior a 5 mm y/o QuantiFERON-TB Gold (QTF) positivo, con un punto de corte de 0,35 UI/ml⁵, sin evidencia de enfermedad activa.

Estrategia diagnóstica: técnicas utilizadas en el diagnóstico de ITL, cuya secuencia se establecía a criterio del médico responsable. Se consideraron tres opciones: *dual*, cuando se realizaron PT más QTF, y *PT* o *QTF*, si únicamente se practicaba una de ellas por separado.

Los costes directos se recogieron a partir de los datos facilitados por el Servicio de Salud del Principado de Asturias⁶ y la Agencia de Salud Pública de Barcelona⁷, que se muestran en la **tabla 1**. Se asumieron como costes indirectos los derivados del tratamiento y seguimiento de los casos de TB activa detectados en el estudio de contactos, y se establecieron en 10.262 € por paciente⁸. Con nuestros resultados, se realizó un análisis de coste-efectividad de la estrategia diagnóstica y TITL. Se eligieron como estrategias base PT e isoniacida 6 meses (6H) respectivamente y como población

Tabla 1
Costes directos

| Variable | Coste (€) |
|---|------------------------|
| <i>Consultas médicas</i> | |
| Primera | 120,30 |
| Sucesivas | 72,20 |
| Análítica (hemograma, bioquímica con pruebas de función hepática) | 23,48 |
| Baciloscopia y cultivo de esputo | 19,66 |
| Radiografía simple de tórax | 9,51 |
| Prueba de la tuberculina | 15 |
| QuantiFERON TB Gold | 125 |
| <i>Tratamiento ITL</i> | Coste (€) por paciente |
| Isoniacida 6 meses | 18,72 |
| Isoniacida más rifampicina 3 meses | 71,52 |
| Rifampicina 4 meses | 83,71 |
| Isoniacida 9 meses | 28,08 |

ITL: infección tuberculosa latente.

diana la suma de los contactos de los 4.832 casos de TB diagnosticados en España durante 2018⁹, estimando que cada uno de ellos daría lugar a una media de 4 contactos. Como medida de efectividad se adoptó el número de casos de TB evitados, asumiendo que el 10% de los contactos infectados desarrollarían TB durante su vida¹⁰, y que TITL reduce el riesgo general entre un 56% y un 75% según el régimen utilizado¹¹. Para comparar entre las diferentes estrategias, se calculó el indicador coste-efectividad incremental (CEI). Cuando una estrategia era menos costosa y más efectiva que la base, no se calculó el CEI y ésta se consideró dominante.

La comparación de proporciones se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado, y de medias independientes mediante la prueba t de Student o su equivalente no paramétrico, U de Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de p inferior a 0,05.

Se identificaron 1.035 contactos, de 265 casos índice, con una edad media de 37,96 ± 20,13 años. La estrategia diagnóstica fue dual en 374 (36,4%), PT en 537 (51,9%) y QTF en 124 (11,7%); el porcentaje de ITL en cada una de ellas fue del 48,2%, 27,4% y 40,4%, respectivamente (p = 0,01). Se diagnosticó ITL en 346 (33,4%) y 295 iniciaron tratamiento con: isoniacida más rifampicina 3 meses (3 HR) en 156 (52,9%), 6H en 124 (42%), rifampicina 4 meses (4R) en 5 (1,9%) e isoniacida 9 meses en 10 (3,2%); la tasa de tratamiento completado fue del 91,1%, 89,1%, 80% y 70%, respectivamente (p = 0,1). Se diagnosticaron 17 casos de TB (1,6%).

El coste total fue de 545.491,80 €: 371.037,80 € por costes directos, 40,8% derivados de la asistencia a consultas médicas, 26,1% de TITL y 25,1% de los estudios diagnósticos. El coste medio por contacto estudiado fue de 548,23 €, DE 142,97. Las estrategias dual y QTF fueron significativamente más costosas que PT, pero resultaron más efectivas y 3 HR se mostró dominante sobre 6H. Los costes del diagnóstico y TITL con sus CEI se muestran en la **tabla 2**.

Tabla 2
Coste-efectividad de la estrategia diagnóstica y tratamiento de la infección tuberculosa latente

| | Coste medio (por contacto) € | Coste total € | Efectividad (número de casos de TB evitados) | CEI € |
|-------------|------------------------------|---------------|--|-----------|
| Dx | | | | |
| PT | 333,33 | 5.861.852,25 | 530 | ----- |
| PT más QTF | 486,76* | 9.408.097,28 | 930 | 8.865,61 |
| QTF | 412,82 | 7.977.746,52 | 780 | 8.463,57 |
| TITL | | | | |
| 6H | 473,24 | 2.703.146,88 | 304 | ----- |
| 3HR | 447,08 | 2.553.720,96 | 376 | Dominante |
| 4R | 827,45* | 4.726.394,40 | 344 | 50.581,18 |
| 9H | 516,71 | 2.951.447,52 | 262 | |

Dx: estrategia diagnóstica; TITL: tratamiento de la infección tuberculosa latente. Coste total: calculado para 19.328 contactos con una prevalencia de ITL del 33,4%. Efectividad: número de casos de TB evitados, asumiendo que el 10% de los contactos infectados desarrollarán la enfermedad a lo largo de su vida. CEI (coste-efectividad incremental) = [(coste total de la estrategia A1 - coste total de la estrategia A2) / (efectividad de la estrategia A1 - efectividad de la estrategia A2)]; 6 H: isoniacida 6 meses; 3 HR: isoniacida y rifampicina 3 meses; 4 R: rifampicina 4 meses; 9 H: isoniacida 9 meses.

* p < 0,05 con respecto a la estrategia de base (PT).

* p < 0,05 con respecto a la estrategia de base (6 H).

El coste por contacto estudiado fue superior al reportado por un estudio realizado en Alemania², que lo estableció en 368,23 €, pero éste no incluía los costes derivados del tratamiento preventivo, como hicimos en nuestra serie. En otro estudio en Noruega¹², el coste medio fue 1.934 €, significativamente más alto, debido a diferencias en el valor de los costes tarifados, especialmente de las consultas médicas. Si extrapolamos nuestros resultados al número aproximado de contactos que se evaluarían en nuestro país⁹, el coste total estimado del estudio de contactos sería de 10,6 millones de euros.

En cuanto a TITL, la pauta de 3 HR resultó menos costosa y más efectiva, lo que confirma que sería mejor opción que 6 H, como también se demostró en un estudio de coste-efectividad¹³, en el que todos los regímenes cortos, incluido 3 HR, eran coste-efectivos con respecto a 6 H, aunque 4 R era ligeramente mejor, a diferencia de nuestro estudio; sin embargo, en este punto nuestros resultados deben interpretarse con cautela debido a la baja representación de 4 R.

Con respecto al diagnóstico, las estrategias dual y QTF fueron más caras, pero más efectivas que PT, con un CEI de 8.865,61 € y 8.463,57 € por caso de TB evitado, respectivamente. Si tenemos en cuenta que se ha planteado que serían eficientes aquellas intervenciones sanitarias con un CEI de hasta 30.000 €¹⁴, ambas serían coste-efectivas. Para intentar determinar cuál sería la mejor opción debemos analizar el CEI juntamente con el beneficio en términos de salud que produciría la intervención, en este caso identificar contactos con ITL, proponer TITL y reducir el riesgo de desarrollar TB, así como el entorno en que se lleva a cabo; dado que el porcentaje de ITL es mayor en la estrategia dual, creemos que ésta sería la más adecuada en un país con baja incidencia de enfermedad, como es España.

Diversas series realizadas en países de baja incidencia han puesto de manifiesto que el usar ambas técnicas, IGRA (Interferón-γ release Assays) y PT, es coste-eficaz en determinados grupos como convivientes^{3,15} y trabajadores sanitarios¹⁶. Además, guías clínicas publicadas en nuestro país recomiendan emplear esta estrategia en niños menores de 5 años, pacientes inmunodeprimidos, con VIH o que vayan a comenzar tratamiento con un fármaco biológico, mientras que para el estudio de contactos proponen añadir IGRA a PT únicamente en vacunados en los que ésta resulte positiva^{5,17}. En nuestro estudio incluimos contactos habituales, con tiempo de exposición al caso índice superior o inferior a 6 h diarias, y esporádicos, los cuales representaban el 36% del total; la tasa de ITL resultó más elevada cuando se utilizó PT y QTF en ambos colectivos, diferencia que fue especialmente llamativa entre los contactos esporádicos (54,6% versus 19,1% PT o 30,2% QTF por separado), lo que sugiere que la estrategia dual podría ser la más conveniente

para el inicio del estudio de contactos, independientemente de la intensidad de la exposición.

Igualmente, Erkens et al.¹⁸, en una serie de 10.000 contactos, 39% esporádicos, apreciaron que el añadir IGRA a PT modificaba el diagnóstico de ITL en el 40% de los contactos, por lo que argumentan que el coste más elevado se vería balanceado por la mayor precisión en la indicación del tratamiento preventivo, y consideran que esta práctica es la más apropiada en países de baja prevalencia.

Nuestro estudio tiene limitaciones. En primer lugar, por su diseño, existe el riesgo inherente de un sesgo de selección. Es conveniente destacar que una de sus principales fortalezas radica en que todos los investigadores eran expertos en TB, con participación habitual en el PII-TB, lo que creemos influye positivamente en la adecuada recogida de datos y reduce esta posibilidad. En segundo lugar, para determinar la efectividad, consideramos que el 10% de los contactos infectados podrían desarrollar TB a lo largo de su vida, mientras que otros autores sugieren que este porcentaje es del 15%¹⁹; no obstante, pensamos que no reduciría la validez de los resultados obtenidos. Por último, no analizamos otros costes indirectos, como podrían ser los derivados del transporte o absentismo laboral, lo que podría infraestimar el coste total, pero en el primer supuesto es conveniente reseñar que se trata de un trabajo que se ha realizado en un país con recursos económicos elevados, por lo que pensamos que su posible impacto sobre los resultados finales sería marginal.

Concluimos que el estudio de contactos de pacientes con TB genera un gasto sanitario relevante, una parte importante derivada de las técnicas diagnósticas y el tratamiento de la infección tuberculosa latente; en este sentido, el uso secuencial de PT más QTF en todos los contactos, y el tratamiento con la pauta 3 HR, creemos que es lo más adecuado.

Financiación

Este estudio ha sido financiado por el Instituto de la Salud Carlos III-Fondos FEDER a través de la beca PI17/00724 y por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) a través de la beca 378/2017.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Agradecimientos

Los autores quieren mostrar su agradecimiento al Prof. Roland Diel por la revisión crítica de la versión final del manuscrito.

Anexo. Grupo de trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB)

Fernando Álvarez Navascues (Unidad de Gestión Clínica Neumología Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España). María Somoza-González (Servicio de Neumología Consorcio Sanitario de Terrassa, Terrassa, España). Christian Anchorena (Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España). Ángel Domínguez-Castellano (Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España). Antón Penas-Truque (Servicio de Neumología, Hospital Universitario Lucus Augusti, Lugo, España). Silvia Dorronsoro-Quintana (Sección de Neumología, Hospital de Zumárraga, Zumárraga, España). Juan-Francisco Medina-Gallardo (Servicio de Neumología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España). Lander Altube-Urrengoetxea (Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Galdakao, Galdakao, España). María Otero-Santiago (Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña, España). Concepción Rodríguez-García (Unidad de Gestión Clínica Neumología Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España). Juan Rodríguez-López (Sección de Neumología Hospital Grande Covián, Arriendas, España).

Bibliografía

- Pina JM, Clotet L, Ferrer A, Sala MR, Garrido P, Salleras L, et al. Cost-effectiveness of rifampin for 4 months and isoniazid for 6 months in the treatment of tuberculosis infection. *Respir Med.* 2013;107:768–77. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2013.01.017>.
- Diel R, Nienhaus A. Cost of illness of non-multidrug-resistant tuberculosis in Germany: an update. *ERJ Open Res.* 2020;6:00329–2020. <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00329-2020>.
- Nienhaus A, Schablon A, Costa JT, Diel R. Systematic review of cost and cost-effectiveness of different TB-screening strategies. *BMC Health Serv Res.* 2011;11:247. <http://dx.doi.org/10.1186/1472-6963-11-247>.
- Fair E, Miller CR, Ottmani SE, Fox GJ, Hopewell PC. Tuberculosis contact investigation in low- and middle-income countries: standardized definitions and indicators. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015;19:269–72. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.14.0512>.
- Mir Viladrich I, Daudén Tello E, Solano-López G, López Longo FJ, Taxonera Samsó C, Sánchez Martínez P, et al. Consensus document on prevention and treatment of tuberculosis in patients for biological treatment. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:36–45. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2015.04.016>.
- Decreto 194/2019, de 31 de Oct, de segunda modificación del decreto 87/2009, de 29 de julio, por el que se establecen los precios públicos a aplicar por el Servicio de Salud del Principado de Asturias por la prestación de servicios sanitarios. *Boletín Oficial del Principado de Asturias.* Número 219 de 13-XI-2019: 1–7.
- Agencia de Salud Pública de Barcelona. Anuncio sobre la aprobación definitiva de los precios públicos para la Agencia de Salud Pública de Barcelona para el año 2017. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya.* Núm. 7325-9.3.2017: 1–12.
- Gullón JA, García-García JM, Villanueva MÁ, Álvarez-Navascues F, Rodrigo T, Casals MT, et al. Tuberculosis costs in Spain and related factors. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:583–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.05.002>.
- Tuberculosis in Spain. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/PlanTuberculosis/docs/InfografiaTBSpain2018.pdf>
- Sloot R, Schim van der Loeff MF, Kouw PM, Borgdorff MW. Risk of tuberculosis after recent exposure. A 10-year follow-up study of contacts in Amsterdam. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1044–52. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201406-1159oc>.
- Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of latent tuberculosis infection: an updated network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2017;167:248–55. <http://dx.doi.org/10.7326/m17-0609>.
- Haukaas FS, Arnesen TM, Winje BA, Aas E. Immigrant screening for latent tuberculosis in Norway: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Health Econ.* 2017;18:405–15. <http://dx.doi.org/10.1007/s10198-016-0779-0>.
- Doan TN, Fox GJ, Meehan MT, Scott N, Ragonnet R, Viney K, et al. Cost-effectiveness of 3 months of weekly rifampentine and isoniazid compared with other standard treatment regimens for latent tuberculosis infection: a decision analysis study. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74:218–27. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dky403>.
- Prieto L, Sacristán JA, Pinto JL, Badia X, Antoñanzas F, del Llano J. Grupo ECOMED. Analysis of costs and results of the economic assessment of health interventions. *Med Clin (Barc).* 2004;122:423–9. [http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74260-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74260-8).
- Pooran A, Booth H, Miller RF, Scott G, Badri M, Huggett JF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med.* 2010;10:7. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2466-10-7>.
- Del Campo MT, Fouad H, Solís-Bravo MM, Sánchez-Uríz MA, Mahillo-Fernández I, Esteban J. Cost-effectiveness of different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of tuberculosis infection in healthcare workers. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33:1226–34. <http://dx.doi.org/10.1086/668436>.
- Santin M, García-García JM, Rigau D, Altet N, Anibarro L, Casas I, et al. Sumario ejecutivo de la guía de práctica clínica sobre el uso de las pruebas de liberación de interferón-gamma para el diagnóstico de infección tuberculosa. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:477–81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2016.02.020>.
- Erkens CG, Dinmohamed AG, Kamphorst M, Toumanian S, van Nispen-Dobrescu R, Alink M, et al. Added value of interferon-gamma release assays in screening for tuberculosis infection in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2014;18:413–20. <http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.13.0589>.
- Trauer JM, Moyo N, Tay EL, Dale K, Ragonnet R, McBryde ES, et al. Risk of active tuberculosis in the five years following infection... 15%? *Chest.* 2016;149:516–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.chest.2015.11.017>.

José Antonio Gullón-Blanco^{a,b,*}, Teresa Rodrigo-Sanz^b, Eva Tabernero-Huguet^{b,c}, Josefina Sabría-Mestres^{b,d}, Luis Anibarro^{b,e}, Manuel-Ángel Villanueva-Montes^{a,b}, Isabel Mir-Viladrich^{b,f}, Juan-Diego Álvarez-Mavarez^g, José-María García-García^b y Grupo de trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB)[◇]

^a Unidad de Gestión Clínica Neumología, Hospital Universitario San Agustín, Avilés, España

^b Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB) SEPAR, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Universitario de Cruces, Baracaldo, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Moisés Broggi, Sant Joan Despí, España

^e Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

^f Sección de Neumología, Hospital Son Llatzer, Palma de Mallorca, España

^g Sección de Neumología, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: josegubl@gmail.com (J.A. Gullón-Blanco).

◇ En el **anexo** se lista a los investigadores del Grupo de trabajo del Programa Integrado de Investigación en Tuberculosis (PII-TB).