

## Tuberculosis latente en niños: llamamiento para revisar las directrices de tratamiento

S. Maria E. Finnell, MD<sup>a,b,c</sup>, John C. Christenson, MD<sup>b,c</sup>, y Stephen M. Downs, MD, MS<sup>a,d</sup>

**FUNDAMENTO:** Las directrices para la tuberculosis latente no consideran los patrones de resistencia a antimicrobianos cuando se recomienda el tratamiento para niños inmigrantes.

**OBJETIVOS:** El objetivo de la presente investigación fue decidir a qué tasa de resistencia a isoniacida debe considerarse una pauta diferente de este antituberculoso administrado durante 9 meses.

**MÉTODOS:** Construimos un algoritmo de decisión mediante el uso de los datos publicados. Estudiamos tres pautas consideradas eficaces para microorganismos sensibles: 1) isoniacida durante 9 meses, 2) rifampicina durante 6 meses, 3) isoniacida durante 9 meses más rifampicina durante 6 meses. El caso base del presente estudio fue un niño de 2 años de edad procedente de Rusia con una prueba intradérmica de la tuberculina cuya reacción fue de 12 mm. Asumimos una perspectiva social y expresamos los resultados como coste y coste por caso de tuberculosis preventido. Efectuamos análisis de sensibilidad para probar la estabilidad de nuestro modelo.

**RESULTADOS:** En nuestro análisis basal, la rifampicina fue la pauta terapéutica de menor coste para cualquier niño procedente de un área con una tasa de resistencia a isoniacida  $\geq 11\%$ . El tratamiento con isoniacida más rifampicina fue el más eficaz pero su coste sería de más de un millón de dólares por caso de reactivación preventido. La isoniacida sería la pauta de menor coste si se cumpliera cualquiera de los umbrales siguientes: resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida de más del 82%; resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida no  $> 9\%$ ; coste de rifampicina de más de 47 \$/mes; eficacia de rifampicina menor del 63%; eficacia de iso-

niacida mayor del 74%; y coste de la tuberculosis pulmonar de menos de 7.661 \$. La isoniacida y la rifampicina durante 3 meses fueron el tratamiento de menor coste para todos los casos procedentes de áreas con resistencia a isoniacida  $< 80\%$  siempre que la eficacia de la pauta fuera  $> 50\%$  para bacterias sensibles. Sin embargo, esta presunción sigue por demostrar.

**CONCLUSIÓN:** Debido a la elevada prevalencia de resistencia a isoniacida, la rifampicina debe considerarse para niños con tuberculosis latente oriundos de países con resistencia a isoniacida  $> 11\%$ .

La tuberculosis (TB) sigue siendo un problema de salud pública mundial<sup>1,2</sup> y el tratamiento de la infección tuberculosa latente (TBL) forma una importante parte del plan de erradicación de la TB de Estados Unidos<sup>3</sup>.

La resistencia a los antituberculosos es un problema cada vez mayor. En alguna regiones los informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) revelan tasas de resistencia a isoniacida del 42% entre los nuevos casos<sup>1,4</sup>. La mayoría de los ensayos clínicos sobre pautas para la TB latente se efectuaron en la década de los cincuenta y de los sesenta cuando la resistencia a antimicrobianos era un problema mínimo o inexistente. A pesar del tratamiento recomendado, se ha descrito la reactivación de esta enfermedad, y un análisis de datos entre adultos sugiere que las pautas alternativas podrían ser más rentables para algunos pacientes<sup>5</sup>.

Los niños pequeños corren un riesgo elevado de reactivación de la TBL<sup>6,7</sup>. La investigación sugiere un riesgo de reactivación del 10-20% para niños  $< 5$  años de edad. Por esta razón, el Pediatric Tuberculosis Collaborative Group<sup>8</sup> recomienda el tratamiento de la TB latente en niños de Estados Unidos. En función de los resultados de los ensayos clínicos<sup>9-12</sup>, la pauta de tratamiento recomendada en la actualidad es la isoniacida durante 9 meses.

Las recomendaciones actuales dirigidas al cribado de la TB solicitan a los médicos que efectúen un examen de cribado en busca de la enfermedad en niños extranjeros procedentes de algunas partes del mundo<sup>8</sup>. Por lo tanto, es habitual que los médicos tomen decisiones terapéuticas para la TB adquirida fuera de Estados Unidos. Las directrices actuales sólo recomiendan un tratamiento alternativo a isoniacida si un paciente se ha expuesto a un caso conocido de TB resistente a isoniacida<sup>13</sup>. No proporcionan guías del tratamiento de niños que proceden

<sup>a</sup>Children's Health Services Research y <sup>b</sup>Pediatric Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Indiana University School of Medicine, Indianápolis, Indiana, Estados Unidos; <sup>c</sup>Center for International Adoption and Geographic Medicine, Riley Hospital for Children, Indianápolis, Indiana, Estados Unidos; <sup>d</sup>Regenstrief Institute for Healthcare, Indianápolis, Indiana, Estados Unidos.

Correspondencia: S. Maria E. Finnell, MD, Indiana University School of Medicine, Children's Health Services Research, Department of Pediatrics, HITS Building, Room 1020B, 410 W 10th St, Indianápolis, IN 46202, Estados Unidos.

Correo electrónico: sfinnell@iupui.edu

de países con tasas elevadas de resistencia a antimicrobianos sin una exposición conocida.

Previamente se han publicado modelos de decisión que abordan la resistencia a isoniacida<sup>5,14</sup>. No obstante, en estos artículos se presta atención a adultos con un riesgo de reactivación y una tasa de toxicidad hepática diferentes de los de niños. En nuestro modelo, tratamos de determinar la tasa basal de resistencia antibiótica a la que debería considerarse una pauta diferente de la isoniacida recomendada durante 9 meses para niños.

## MÉTODOS

### Diseño del estudio

Construimos un modelo de decisión utilizando un programa informático de análisis de decisión (Tree Age Pro Suite [Tree Age Software, Williamstown, MA]) para comparar la rentabilidad de cuatro pautas diferentes de tratamiento de la TB latente (fig. 1). Nuestro caso base fue un niño de 2 años de edad, adoptado de Rusia, con una prueba intradérmica de la tuberculina (TST) que produjo una induración de 12 mm, no tratado previamente para la enfermedad y en el que se había excluido TB activa. Supusimos una perspectiva social y expresamos los resultados como coste y coste por caso de TB preventivo.

### Asunciones

Asumimos que 1) la probabilidad de TB resistente en niños inmigrantes refleja la prevalencia de resistencia en el país de origen del niño, 2) el tratamiento de la TB latente confiere un beneficio de por vida porque reduce el riesgo posterior de reactivación, 3) el tratamiento con un fármaco al que el microorganismo es resistente no confiere beneficios en la reducción del riesgo de reactivación, 4) no hay sinergismo del tratamiento combinado más allá del antituberculoso más eficaz, 5) la reactivación da lugar a TB pulmonar.

### Modelo de decisión

El árbol de decisión (fig. 1) incluyó un nodo de decisión (cuadrado) seguido de ramas representativas de las opciones de tratamiento: 1) isoniacida durante 9 meses; 2) rifampicina durante 6 meses; 3) tratamiento de combinación con isoniacida durante 9 meses y rifampicina durante 6 meses; y 4) ningún tratamiento. La isoniacida sola es el tratamiento recomendado más habitual. La rifampicina se recomienda para pacientes expuestos a TB resistente a isoniacida<sup>8</sup>. El tratamiento combinado con isoniacida y rifampicina es una estrategia adoptada por algunos médicos que suponen una mayor probabilidad de que el patógeno sea sensible a, como mínimo, uno de los dos antimicrobianos. Incluimos una rama sin tratamiento para una comparación.

Cada rama de tratamiento se siguió de un nodo de casualidad (círculo), que representa el riesgo de que un niño desarrolle insuficiencia hepática como efecto adverso del tratamiento. Aunque en muchos niños que reciben isoniacida o rifampicina para TB latente se detectarán aumentos de los valores séricos de las enzimas hepáticas, en general, no son clínicamente sintomáticos<sup>15-17</sup>. Incluimos la insuficiencia hepática como un desenlace poco frecuente pero importante.

Si no aparece insuficiencia hepática, el paciente puede estar o no infectado por bacilos TB resistentes. Para niños infectados por bacterias sensibles al tratamiento administrado, el riesgo de reactivación de la TB se ajustó por la eficacia de la pauta elegida. Cuando se combinó isoniacida y rifampicina, el riesgo de reactivación se ajustó por la eficacia del fármaco más efectivo. En caso de multirresistencia a fármacos (MRF), la eficacia sería de cero.

Por último, el niño puede o no experimentar reactivación de la TB. En nuestro modelo, si se produjo reactivación, se supuso que el niño había contraído la forma más habitual de la enfermedad, la TB pulmonar<sup>11</sup>. La omisión de otras formas más graves de TB predispone al modelo en contra de un tratamiento más agresivo.

### Variables

En la tabla 1 se presentan las probabilidades y estimaciones de coste usadas. Seleccionamos las variables a partir de los estudios publicados en función de la calidad y la similitud entre las

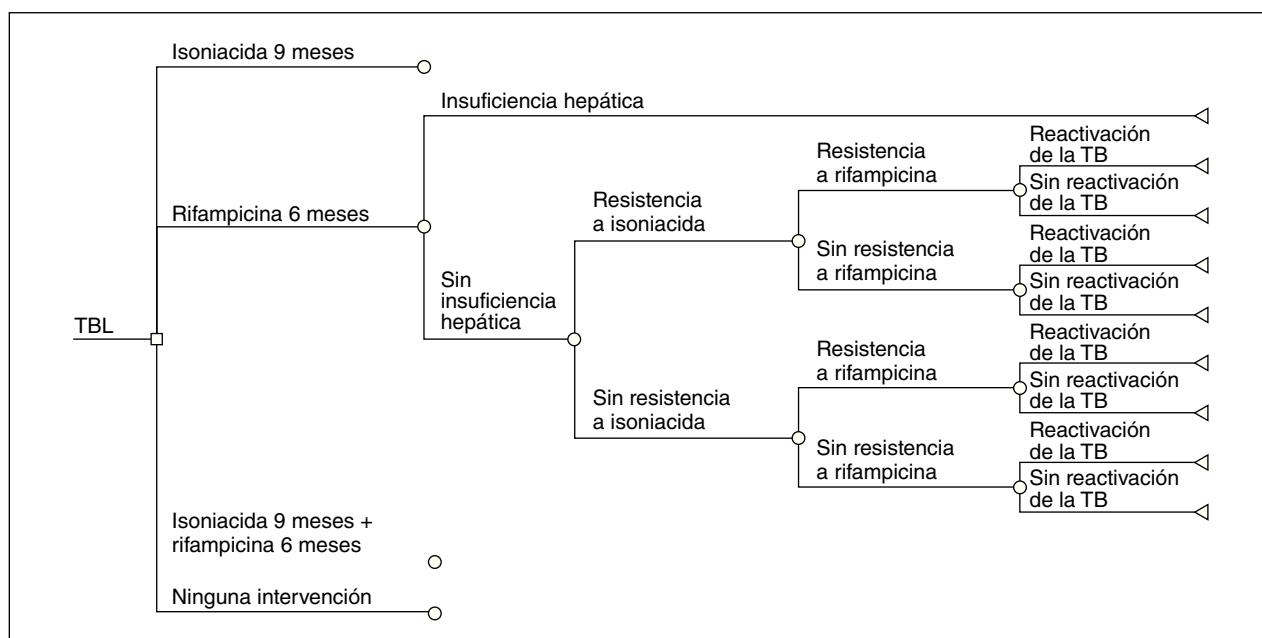


Fig. 1. Modelo de decisión. El árbol de decisión se ramifica de izquierda a derecha. Las ramas desde el nodo cuadrado (decisión) representan pautas alternativas. Las ramas desde los nodos redondos (azar) representan acontecimientos casuales. Para mayor simplicidad, sólo se muestran las ramas del nodo "rifampicina". TB: tuberculosis; TBL: tuberculosis latente.

TABLA 1. Variables del modelo de decisión

Variable	Probabilidad basal	Límites documentados (n.º cita bibliográfica)	Valor umbral (rama favorecida si se cumple valor umbral)
Riesgo de reactivación TB (%)	13	5-40 (6, 48)	< 9 (no intervención)
Resistencia isoniacida (%)	26,40	0-42,6 (1)	< 11 (isoniacida 9 meses) > 71 (no intervención)
Resistencia rifampicina dada resistencia isoniacida (%)	57	0-74 (1)	> 82 (isoniacida 9 meses)
Resistencia rifampicina dada no resistencia isoniacida (%)	0,27	0-0,08 (1)	> 9 (isoniacida 9 meses)
Eficacia isoniacida (%)	68	64-100 (10, 11, 49)	> 74 (isoniacida 9 meses)
Eficacia rifampicina (%)	68	68-100 (20, 45)	< 63 (isoniacida 9 meses)
Insuficiencia hepática isoniacida/personas tratadas (%)	0,0032	0-0,0032 (29, 50)	> 0,01 (no intervención)
Insuficiencia hepática rifampicina/personas tratadas (%)	0,0032		> 0,02 (isoniacida 9 meses)
Coste de isoniacida (150 mg/d) durante 1 mes (\$)	1	1-2 (21)	No sensible para 0-500
Coste de rifampicina (150 mg/d) durante 1 mes (\$)	37	37-47 (21)	> 47 (isoniacida 9 meses)
Coste de reactivación TB (\$)	10.871	9.653-10.871 (26-28)	< 7.661 (no intervención)
Coste insuficiencia hepática (\$)	500.000 (32)	137.000-219.000 (32-34)	> 8.0M (no intervención)
Coste de visitas mensuales enfermeras (\$)	28 (22)		< 7 (isoniacida 9 meses)
Coste tiempo trabajo parental perdido (\$)	23 (23, 24)		> 68 (no intervención)
Coste conducción para visitas seguimiento (\$)	5 (25)		< 2 (isoniacida 9 meses) > 63 (no intervención) > 45 (no intervención)

TB: tuberculosis.

condiciones del estudio y el caso base de nuestro modelo. Se dio prioridad a los estudios de niños con TB latente sobre los de TB activa. Efectuamos análisis de sensibilidad con inclusión del valor más alto y más bajo documentado para cada variable, para probar cómo variaban nuestras conclusiones si cambiaban las variables.

#### Probabilidad de reactivación de la TB

Para nuestro caso base, asumimos un riesgo de reactivación durante la vida del 13%. Esta probabilidad se derivó del modelo de riesgo de reactivación durante la vida presentado por Horsburgh<sup>6</sup> para un niño < 5 años de edad con una conversión reciente de la TST y una induración de la prueba actual de 10-14 mm. Es inferior a muchos de los valores documentados<sup>7,9,11,18</sup>, lo que predispone en contra del tratamiento.

#### Tasa de resistencia a isoniacida y rifampicina

Para la tasa de resistencia a isoniacida (26,4%) y rifampicina (16,7%) usamos los datos de la región de Tomsk Oglast, Rusia, publicados por la OMS<sup>14</sup>. Encontramos una correlación significativa entre la resistencia a ambos antituberculosos. El grado de correlación es variable a través de las diferentes regiones. Por lo tanto, incluimos las variables “resistencia a rifampicina” con el dato conocido de resistencia a isoniacida” y “resistencia a rifampicina con el dato conocido de ausencia de resistencia a isoniacida”. MRF significa multirresistencia como mínimo a isoniacida y rifampicina, y usamos la tasa MRF documentada dividida por la tasa global de resistencia a isoniacida para calcular la resistencia a rifampicina con el dato conocido de resistencia a isoniacida. La resistencia a rifampicina con el dato conocido de ausencia de resistencia a isoniacida se calculó dividiendo la tasa documentada de “mono R” (resistencia exclusiva a rifampicina) por la tasa de no resistencia ni a isoniacida ni a rifampicina. Efectuamos un análisis de sensibilidad de dos vías en las variables de resistencia a isoniacida y resistencia a rifampicina con el dato conocido de resistencia a isoniacida como un medio de identificar la pauta de tratamiento de menor coste para niños inmigrantes procedentes de un área concreta (fig. 2).

#### Eficacia de la pauta de tratamiento

La eficacia documentada del tratamiento de la TB latente varía<sup>7,11,18,19</sup>. Los estudios publicados incluyen principalmente datos que valoran la eficacia con diferentes duraciones del tratamiento. Los autores del Libro Rojo (*Red Book*) de la American Academy of Pediatrics<sup>13</sup> mencionan que la eficacia del tratamiento con isoniacida en niños se acerca al 100%, aunque la mayoría

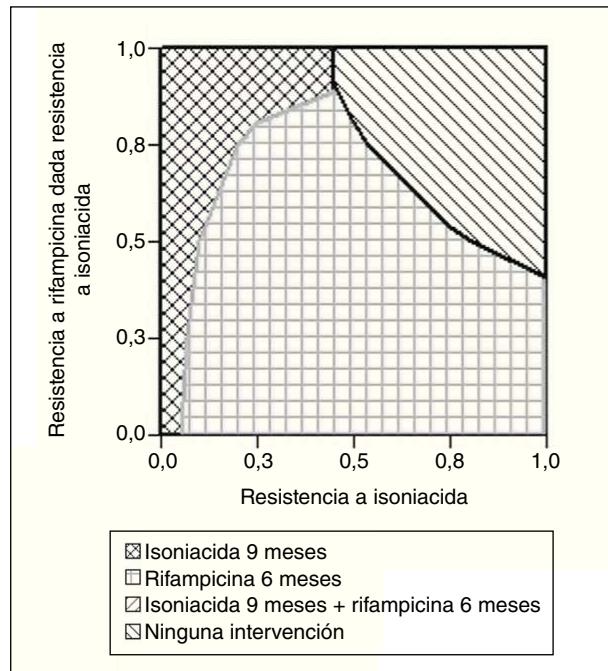


Fig. 2. Resistencia farmacológica y tratamiento de menor coste. Los dibujos representan la estrategia de menor coste para cada combinación de resistencia a isoniacida y rifampicina.

de los resultados de los ensayos clínicos muestran una menor eficacia. Muy probablemente, los números más bajos reflejan una adhesión imperfecta al tratamiento. Puesto que la falta de adhesión al tratamiento puede manifestarse en múltiples modalidades (omisión de dosis, interrupción precoz del tratamiento, etc.), no encontramos un modo significativo de modelar la adhesión separada de la eficacia. Por esta razón, para nuestro modelo, estimamos una tasa de eficacia de 9 meses de tratamiento con isoniacida sola del 68%, según lo publicado en un ensayo aleatorizado, controlado, efectuado por Ferebee y Mount<sup>11</sup>. Sólo encontramos un ensayo aleatorizado, controlado, que comparaba la isoniacida y la rifampicina<sup>20</sup>. Dicho ensayo apenas fue con-

trolado y sólo incluyó a adultos. Puesto que no disponíamos de datos mejores, estimamos una eficacia del 68% para rifampicina al igual que para isoniacida.

#### Coste de la medicación

Los costes mensuales de isoniacida (1 \$) y rifampicina (37 \$) se basaron en el *Red Book 2007 Pharmacy's Fundamental Reference* para precios al por mayor<sup>21</sup>.

#### Coste de la administración

Desde una perspectiva social, el coste del tratamiento también incluye las visitas mensuales al departamento de salud (28 \$), basado en el reembolso de Medicare 2007 para una visita sólo con una enfermera<sup>22</sup> (código CPT 99211). El coste de las 2 h de trabajo parental perdido (23 \$) por visita mensual se estimó multiplicando por dos el salario medio por hora en Indiana (US Department of Labor) por el porcentaje de familias en las que trabajaban todos los adultos que vivían en el hogar (datos del censo de Estados Unidos)<sup>23,24</sup>. El coste de conducir hasta la visita (5 \$) se basó en la distancia media hasta y desde el servicio de salud en Marion County, Indiana (16 km), multiplicada por el reembolso por kilometraje de los Indiana University Travel Management Services (0,5 \$ por km) para el uso de vehículo propio<sup>25</sup>.

#### Coste del tratamiento de la reactivación de la TB pulmonar

Para el coste estimado de tratar la reactivación de la TB pulmonar (10.871 \$), usamos los datos publicados en el estudio de Flaherman et al<sup>26</sup>. Previamente se han publicado estimaciones similares del coste para tratar la TB pulmonar para niños extranjeros y para adultos de Estados Unidos<sup>27,28</sup>.

#### Probabilidad y coste de la insuficiencia hepática

Derivamos la probabilidad de insuficiencia hepática debida al tratamiento (3,27/100.000) de los datos publicados por Wu et al<sup>29</sup>. En este estudio, se calculó el riesgo de desarrollar insuficiencia hepática dividiendo los casos identificados retrospectivamente de insuficiencia hepática entre niños que habían recibido tratamiento con isoniacida para TB latente por el número de niños tratados después de las investigaciones del contacto a nivel nacional. Puesto que el denominador no incluye a los niños tratados para TBL, es una estimación elevada, que predispone en contra del tratamiento.

Ningún dato publicado sugería una tasa de insuficiencia hepática debida a rifampicina sola. Asumimos que sería la misma que para isoniacida. Puesto que, en niños que reciben tratamiento combinado, la insuficiencia hepática puede ser consecuencia de cualquiera de ambos, estimamos su riesgo a partir de la combinación de isoniacida y rifampicina con la fórmula siguiente<sup>30</sup>:  $1 - [(1 - p(\text{insuficiencia/isoniacida})) \times (1 - p(\text{insuficiencia/rifampicina}))]$ .

El coste de la insuficiencia hepática (500.000 \$) se estimó a partir de Treem<sup>31</sup>. Se han publicado costes más bajos basados en los datos del primer año después de un trasplante<sup>32,34</sup>. Usamos el coste más alto, con una predisposición en contra del tratamiento.

Todos los costes se ajustaron para los valores monetarios de 2007 usando el US Department of Labor, Bureau of Labor Sta-

tistics, un índice de asistencia médica o costes con calculadora de la inflación según fue apropiado<sup>23</sup>.

#### Análisis de sensibilidad

Efectuamos análisis de sensibilidad para determinar a qué valor umbral de cada variable cambiaría la estrategia de tratamiento de menor coste. Efectuamos un análisis de sensibilidad de una vía (cambiando un parámetro cada vez) de todas las variables. Para determinar la estrategia de tratamiento de menor coste de las diferentes combinaciones de resistencia a isoniacida y resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida, efectuamos un análisis de dos vías (ambos parámetros simultáneamente) de estas dos variables.

#### Modelo de decisión modificado

Además del modelo presentado, también analizamos una pauta de 3 meses de isoniacida y rifampicina combinadas. En la actualidad esta pauta es el tratamiento recomendado para niños con TB latente en algunos países<sup>35</sup>. Se supuso que la eficacia de esta pauta, dada la ausencia de microorganismos resistentes, sería del 68%. En un metaanálisis que incluyó ensayos de adultos no se demostró una diferencia entre esta pauta y las más prolongadas<sup>36</sup>, y los estudios pediátricos presentaron resultados similares<sup>37,38</sup>. En los casos en que se produjo resistencia a isoniacida o rifampicina, se supuso que la eficacia de esta pauta sería del 21% en función de los ensayos iniciales sobre profilaxis con isoniacida durante 3 meses<sup>39</sup>. En los casos de MRF, se supuso que la pauta sería ineficaz.

## RESULTADOS

#### Rentabilidad

En nuestro modelo la rifampicina durante 6 meses es la estrategia de menor coste. La tabla 2 muestra los cocientes de rentabilidad incremental de las diferentes pautas de tratamiento. La primera columna muestra las pautas en orden de coste medio creciente. La segunda columna muestra el coste medio de cada caso de TB latente incluidos los costes de la medicación, administración, tratamiento de la insuficiencia hepática, y reactivación de la TB. La tercera columna muestra la diferencia en el coste medio. La cuarta y quinta columna muestran la eficacia media y eficacia incremental por lo que respecta a reactivación prevenida de TB. La sexta columna muestra el cociente de rentabilidad incremental para cada estrategia de tratamiento. Es el coste adicional por caso de reactivación de TB preventido.

La isoniacida durante 9 meses es dominada, lo que significa que es tanto de mayor coste como de menor eficacia que la rifampicina durante 6 meses. La isoniacida durante 9 meses combinada con rifampicina durante 6 meses es ligeramente (0,01%) más eficaz que la rifampicina durante 6 meses pero su coste es mayor de 200 \$ más por tratamiento. Como consecuencia, el coste por

**TABLA 2. Rentabilidad de las pautas de tratamiento de la TB examinadas**

Pauta	Coste medio (\$)	Coste incremental (\$)	Eficacia media	Eficacia incremental	Rentabilidad media (\$)	Rentabilidad incremental (\$)
Rifampicina	1.173	—	0,94489	—	1.241	—
Isoniacida	1.235	62	0,93503	-0,00986	1.321	Dominada
Isoniacida + rifampicina	1.364	191	0,94504	0,000145	1.443	1.313,917
Sin tratamiento	1.413	49	0,87	-0,075037	1.624	Dominada

Las estrategias dominadas son de mayor coste y menos eficaces.

cada caso adicional de reactivación prevenida de la TB usando esta pauta es de 1.313.917 \$.

### Resultados del análisis de sensibilidad

En la tabla 1 la cuarta columna muestra el valor umbral para cada variable, al que un tratamiento diferente de la rifampicina sola llega a ser la estrategia de menor coste. Para cualquier niño procedente de un área con una tasa de resistencia a isoniacida  $\geq 11\%$ , la rifampicina sola fue la pauta de menor coste. Nuestro modelo fue sensible a una tasa de reactivación de la TB  $< 9\%$  (fig. 3), resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida  $> 82\%$ , resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida no  $> 9\%$ , eficacia de rifampicina  $< 63\%$ , eficacia de isoniacida  $> 74\%$ , coste de rifampicina de más de 47 \$/mes y coste de tratar la TB pulmonar de menos de 7.661 \$. Si se cumpliera cualquiera de estos umbrales, otra pauta sería la de menor coste. Otras variables no influyeron en la decisión.

La figura 2 muestra el análisis de sensibilidad de dos vías de resistencia a isoniacida y rifampicina con los datos conocidos de resistencia a isoniacida. Usando esta cifra para interpretar los datos de vigilancia de la OMS<sup>1</sup>, la rifampicina sola sería la pauta de menor coste para niños  $< 5$  años de edad con conversión reciente de la TST procedentes de los países siguientes: Andorra, Armenia, Azerbaiyán, China, Costa de Marfil, Ecuador, Estonia, Georgia, la India, Kazajistán, Latvia, Líbano, Lituania, República de Moldavia, Mozambique, Perú, Rusia, Ucrania, Uzbekistán, y Vietnam.

En nuestro análisis de tratamiento de 3 meses con isoniacida y rifampicina, la pauta más breve es la de menor coste (988 \$) para todos los casos procedentes de áreas

con una resistencia a isoniacida  $< 80\%$  siempre que la eficacia de la pauta sea  $> 50\%$  para bacterias sensibles. Éste es el resultado del coste más bajo de la administración de 3 meses de seguimiento. No obstante, la pauta es un 0,7% menos eficaz que la rifampicina durante 6 meses. El coste para cada caso adicional de reactivación prevenida de la TB en lugar de usar 6 meses de rifampicina fue de 26.797 \$.

### Bacilo de Calmette-Guérin

En el modelo no se incorporó explícitamente el estado del bacilo de Calmette-Guérin (BCG). Éste podría afectar a la probabilidad de reactivación en dos sentidos. En primer lugar, la vacunación BCG en los primeros meses de vida puede crear un aumento absoluto de la probabilidad de una reacción TST  $> 10$  mm en un 7%<sup>40</sup>. Esto significa que algunos resultados TST positivos serían falsos positivos no consecuencia de una reactivación. La influencia relativa de los falsos positivos es menos importante en las áreas de prevalencia elevada como en nuestro caso base<sup>41</sup>. En segundo lugar, la BCG puede conferir protección frente a la reactivación de la TB. No obstante, la protección frente a la TB pulmonar es muy variable<sup>42,43</sup>.

Para examinar la influencia de la BCG, ajustamos la tasa de reactivación. En función de la asunción de que la prevalencia de resultados positivos TST en niños inmigrantes de Rusia es del 30%<sup>41</sup>, y el 7% de ellos son resultados falsos positivos<sup>40</sup>, calculamos que el valor predictivo positivo de un resultado positivo del TST sería un 23% más bajo. Aplicando esta cifra a una tasa de reactivación del 13%, el riesgo resultante de reactivación durante la vida es del 10%, y superior a nuestro umbral. Por consiguiente, incluso teniendo en cuenta la BCG, la rifampicina sigue siendo de menor coste y más eficaz que la isoniacida.

### DISCUSIÓN

En nuestro análisis del caso base la rifampicina sola durante 6 meses es la estrategia de menor coste por caso de TB prevenido. Este antituberculoso es de menor coste que la isoniacida durante 9 meses, porque ahorra los costes de administración y es eficaz frente a las bacterias resistentes a isoniacida no resistentes a rifampicina. El tratamiento combinado con 9 meses de isoniacida y 6 meses de rifampicina es eficaz para los casos extremadamente raros de TB resistente a rifampicina pero sensible a isoniacida. Es algo más eficaz que rifampicina sola, pero el coste por caso adicional de reactivación prevenida de TB, 1.313.917 \$, supera cualquier valor de referencia de rentabilidad aceptado<sup>44</sup>.

Nuestro modelo fue sensible a resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida ( $> 82\%$ ) y resistencia a rifampicina dada resistencia a isoniacida no  $> 9\%$ . En la actualidad, sólo la República Dominicana documenta tasas de resistencia que cumplen estos criterios<sup>1</sup>.

Nuestro modelo fue sensible a la tasa de reactivación de la TB. Si asumimos un riesgo de reactivación  $< 9\%$ , cualquier tratamiento sería de mayor coste que ningún tratamiento. En función de la edad y estado de salud, este bajo riesgo podría aplicarse a ciertos niños. En dichos casos, habrá un coste neto por caso de reactivación prevenido.

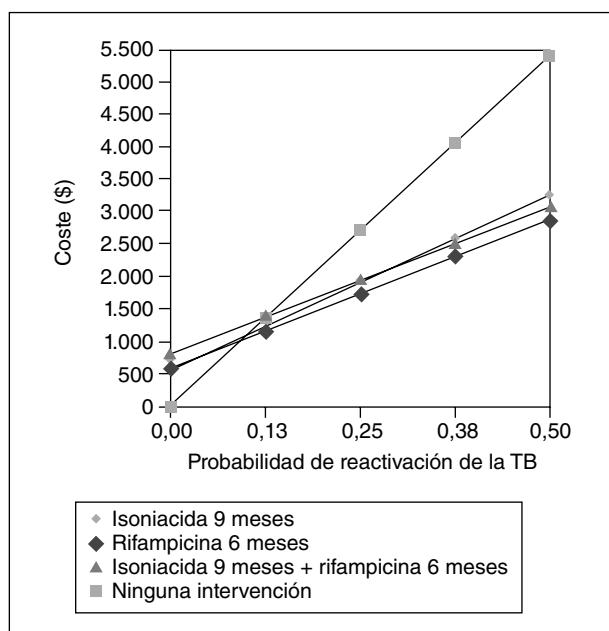


Fig. 3. Riesgo de reactivación de la TB y coste del tratamiento. Cada línea representa una estrategia diferente, con una representación gráfica del coste por caso como función de la probabilidad de reactivación de la TB. TB: tuberculosis.

Nuestro modelo también fue sensible a la eficacia de rifampicina. Si su eficacia fuera < 63%, sería de mayor coste que la isoniacida. Igualmente, si la eficacia de ésta durante 9 meses fuera > 74%, este antituberculoso solo sería el tratamiento de menor coste. Encontramos pocos artículos que abordaran la eficacia de rifampicina en el tratamiento de la TB latente<sup>20,45</sup>. Ninguno sugería que fuera menos eficaz que la isoniacida.

La adhesión al tratamiento afecta a la eficacia de las diferentes pautas. Las prolongadas dan lugar a una peor adhesión<sup>46</sup>, lo que favorecería duraciones más breves del tratamiento. La complejidad de éste también afecta a la adhesión<sup>47</sup>. La rifampicina e isoniacida son pautas de una vez al día, pero, si se considera cualquier duración del tratamiento combinado, una combinación de dosis fijas de ambas puede ser beneficiosa. Dicha combinación está disponible y comercializada por Sanofi-Aventis con el nombre de Rifa-mate®. Por desgracia, el elevado coste de este medicamento es mayor que los ahorros obtenidos de la posible mejora de la adhesión.

El coste de la rifampicina y el tratamiento de la reactivación de la TB también afectan a nuestros resultados. Un mes de tratamiento con este antituberculoso podría tener un coste de más de 47 \$ para las mutuas sanitarias. Con nuestra perspectiva social, las estimaciones del coste de los fármacos suponían un importante desembolso (p. ej., por los departamentos de salud). Sin embargo, con la tendencia actual de un incremento de los costes de asistencia sanitaria, es poco probable que el coste de la asistencia médica disminuya hasta menos de 7.166 \$ por caso tratado.

Si se considera un tratamiento combinado de 3 meses de isoniacida y rifampicina, ésta sería la estrategia de menor coste siempre que la tasa de resistencia a isoniacida sea < 80% y la eficacia sea > 50% para bacterias sensibles. Sin embargo, es una pauta relativamente nueva, y están justificados estudios adicionales antes de adoptarla.

Al igual que con todos los análisis de decisión, nuestro estudio está limitado por la precisión de las probabilidades escogidas. Tuvimos que estimar las probabilidades cuando se disponía de pocos datos. Si las asunciones cambian, también podría cambiar la estrategia de menor coste.

## CONCLUSIONES

Desde una perspectiva social, el tratamiento recomendado de la TB latente, 9 meses de isoniacida, es tanto de mayor coste como menos eficaz que la rifampicina. Ésta debe considerarse para niños con TB latente cuando el riesgo de resistencia a isoniacida supere el 11%. Será importante que las directrices futuras sobre TBL aborden la posibilidad de resistencia farmacológica en individuos de alto riesgo, como niños de adopciones internacionales, inmigrantes, o refugiados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2008. Report No. 4, the WHO/IUATLD Global Project on Anti-Tuberculosis Drug Resistance Surveillance.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: Surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2005.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Essential components of a tuberculosis prevention and control program. Recommendation of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. MMWR Recomm Rep. 1995;44(RR-11):1-16.
4. Aziz MA, Wright A, Laszlo A, et al. Epidemiology of anti-tuberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. Lancet. 2006;368(9553):2142-54.
5. 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(23):1850-9.
6. Horsburgh CR Jr. Priorities for the treatment of latent tuberculosis infection in the United States. N Engl J Med. 2004;350(20):2060-7.
7. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99(2):131-8.
8. Pediatric Tuberculosis Collaborative Group. Targeted tuberculin skin testing and treatment of latent tuberculosis infection in children and adolescents. Pediatrics. 2004;114(4):1175-201.
9. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Bibl Tuberc. 1970;26:28-106.
10. Debre R, Perdrizet S, Lotte A, Naveau M, Lert F. Isoniazid chemoprophylaxis of latent primary tuberculosis: in five trial centres in France from 1959 to 1969. Int J Epidemiol. 1973;2(2):153-60.
11. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. Am Rev Respir Dis. 1962;85:490-510.
12. Mount FW, Ferebee SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. N Engl J Med. 1961;265:713-21.
13. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. En: Pickering LK, Long SS, McMillan JA, editores. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27.ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 678-98.
14. Sterling TM, Brehm WT, Frieden TR. Isoniazid preventive therapy in areas of high isoniazid resistance. Arch Intern Med. 1995;155(15):1622-8.
15. Nakajo MM, Rao M, Steiner P. Incidence of hepatotoxicity in children receiving isoniazid chemoprophylaxis. Pediatr Infect Dis J. 1989;8(9):649-50.
16. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, Lyle MA, Snider DE Jr. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among children treated for tuberculosis. Pediatrics. 1983;72(4):491-9.
17. Beaudry PH, Brickman HF, Wise MB, MacDougall D. Liver enzyme disturbances during isoniazid chemoprophylaxis in children. Am Rev Respir Dis. 1974;110(5):581-4.
18. Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the beethel isoniazid studies. Am Rev Respir Dis. 1979;119(5):827-30.
19. Hsu K. Isoniazid in the prevention and treatment of tuberculosis. A 20-year study of the effectiveness in children. JAMA. 1974;29(229):528-33.
20. Girling DJ. A double-blind controlled trial of chemoprophylaxis against tuberculosis in patients with silicosis in Hong Kong. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1990;66(Suppl):13-4.
21. Thomson Healthcare Inc. Red Book 2007 Pharmacy's Fundamental Reference. Annual ed. Montvale, NJ: Thomson PDR; 2007.
22. American College of Rheumatology. 2008 national Medicare fee schedule [consultado 28/3/2008]. Disponible en: [www.rheumatology.org/practice/document\\_code/08feesched.asp](http://www.rheumatology.org/practice/document_code/08feesched.asp)

23. US Department of Labor, Bureau of Labor Statistics. Medical care index [consultado 25/3/2008]. Disponible en: [www.bls.gov/cpi](http://www.bls.gov/cpi)
24. US Census Bureau. America's families and living arrangements: 2006 [consultado 25/3/2008]. Disponible en: [www.census.gov/population/www/socdemo/hh-fam/cps2006.html](http://www.census.gov/population/www/socdemo/hh-fam/cps2006.html)
25. Indiana University Travel Management Services [consultado 28/3/2008]. Disponible en: [www.indiana.edu/\\_travel](http://www.indiana.edu/_travel)
26. Flaherman VJ, Porco TC, Marseille E, Royce SE. Cost-effectiveness of alternative strategies for tuberculosis screening before kindergarten entry. *Pediatrics*. 2007;120(1):90-9.
27. Taylor Z, Marks SM, Rios Burrows NM, Weis SE, Stricoff RL, Miller B. Causes and costs of hospitalization of tuberculosis patients in the United States. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000;4(10):931-9.
28. Rahman M, Takahashi O, Takamatsu I, Sekimoto M, Hira K, Fukui T. Cost analysis of paediatric tuberculosis treatment in Japan. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2003;7(3):254-7.
29. Wu SS, Chao CS, Vargas JH, et al. Isoniazid-related hepatic failure in children: a survey of liver transplantation centers. *Transplantation*. 2007;84(2):173-9.
30. Shwe MA, Middleton B, Heckerman DE, et al. Probabilistic diagnosis using a reformulation of the INTERNIST-1/QMR knowledge base. I. The probabilistic model and inference algorithms. *Methods Inf Med*. 1991;30(4):241-55.
31. Treem W. Fulminant hepatic failure in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(Suppl 1):S33-8.
32. Bucuvalas JC, Ryckman FC, Atherton H, Alonso MP, Balistreri WF, Kotagal U. Predictors of cost of liver transplantation in children: a single center study. *J Pediatr*. 2001;139(1):66-74.
33. Bucuvalas JC, Campbell KM, Cole CR, Guthery SL. Outcomes after liver transplantation: keep the end in mind. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43(Suppl 1):S41-8.
34. Cole CR, Bucuvalas JC, Hornung R, et al. Outcome after pediatric liver transplantation impact of living donor transplantation on cost. *J Pediatr*. 2004;144(6):729-35.
35. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax*. 1998; 53(7):536-48.
36. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2005;40(5):670-6.
37. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. *Arch Dis Child*. 1998;78(2):169-71.
38. Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, et al. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis*. 2007;45(6):715-22.
39. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1982; 60(4):555-64.
40. Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax*. 2002;57(9):804-9.
41. Saiman L, Aronson J, Zhou J, et al. Prevalence of infectious diseases among internationally adopted children. *Pediatrics*. 2001;108(3):608-12.
42. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993;22(6):1154-8.
43. Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271(9):698-702.
44. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in Health and Medicine. Nueva York, NY: Oxford University Press;1996.
45. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155(5):1735-8.
46. Kruck ME, Schwalbe NR, Aguiar CA. Timing of default from tuberculosis treatment: a systematic review. *Trop Med Int Health*. 2008;13(5):1-10.
47. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-310.
48. Miller FJW, Seale RME, Taylor NM. Tuberculosis in Children: Evolution, Control, Treatment. Boston, MA: Little Brown; 1963.
49. Hsu K. Thirty years after isoniazid: its impact on tuberculosis in children and adolescents. *JAMA*. 1984;251(10):1283-5.
50. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA*. 1999; 281(11):1014-8.