



Respuesta rápida sobre la deserción ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF

Título del documento	Deserción ionización mediante láser asistida por matriz acoplada a un analizador TOF (MALDI-TOF)
Fecha	Octubre 2018
Tipo de documento	Respuesta rápida
Autoría	Elvira Muslera Canclini OETSPA
Revisión	Luis Otero Guerra Médico especialista en Microbiología y Parasitología. Jefe de Sección de Microbiología. Hospital Universitario de Cabueñes. Gijón.
Servicio/Organismo solicitante	Raimundo Álvarez Ordiales Director Hospital Álvarez Buylla (Área VII)

1. INTRODUCCIÓN

Resumen extraído de: Mingorance J, Regueiro B y Muñoz-Bellido JL. Perspectiva histórica de la espectrometría de masas en microbiología.

El proceso diagnóstico de los laboratorios de microbiología se considera tradicionalmente lento, sobre todo en las áreas de bacteriología y micología, en las que es inherente la necesidad de realizar cultivo, identificación y estudio de sensibilidad. Este hecho representa, en el mejor de los casos, un tiempo mínimo de 48 a 72 h desde que la muestra se recibe en el laboratorio hasta la emisión del resultado.

La introducción de sistemas de diagnóstico rápido —incluyendo los denominados point-of-care, realizados a la cabecera del paciente o en el mismo laboratorio de microbiología, y basados en técnicas de biología molecular e inmunocromatografía— ha simplificado los flujos de trabajo en el laboratorio y reducido drásticamente el tiempo de respuesta en muchas situaciones clínicas. Esta realidad impacta directamente en el manejo del paciente, en el resultado clínico (outcome) de las intervenciones ante el informe microbiológico y en el coste económico derivado de ellas.

Recientemente, la introducción de las técnicas de espectrometría de masas (EM) MALDI-TOF en los laboratorios de microbiología ha supuesto una auténtica revolución en los protocolos de trabajo.

El sistema TOF fue diseñado en 1946 por W.E. Stephens, entonces en la Universidad de Pensilvania. En este sistema, la separación de los iones se produce al acelerarlos en un campo eléctrico; todos los iones sometidos al campo adquieren la misma energía cinética, lo que implica que los de menor relación masa-carga alcanzan mayor velocidad. En el diseño más básico, los iones siguen una trayectoria rectilínea de longitud conocida entre el campo eléctrico y el detector, y lo que se mide es el tiempo que tardan en llegar de un punto a otro. Aunque inicialmente no podían competir en resolución con los equipos de deflexión, estos sistemas han resultado ser más rápidos y más baratos, y con el tiempo han incorporado mejoras que les han permitido ser muy competitivos en diversas áreas.

Finalmente, hay que recordar que, durante el último cuarto del siglo XX, el desarrollo de los componentes electrónicos y de la informática (*hardware* y *software*) ha dado un enorme impulso a todo este conjunto de tecnologías proporcionando detectores más rápidos y más sensibles, mayor potencia de computación y almacenamiento de datos, equipos más pequeños, más baratos y más robustos y, en definitiva, sacando la EM del laboratorio especializado y convirtiéndola en una herramienta accesible para muchos otros laboratorios.

En 2009 se publicó el que probablemente fue el artículo clave para dar a conocer de forma general a los especialistas implicados en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas las posibilidades de la EM MALDI-TOF. Apenas un año después, se publicó en España el primer artículo en el que se hacía una valoración global de la utilidad de la EM MALDI-TOF para la identificación de microorganismos de origen clínico.

Desde entonces, el número de publicaciones sobre aplicaciones clínicas de la EM MALDI-TOF se ha incrementado exponencialmente, sobre todo en lo que se refiere a la identificación de diferentes grupos de microorganismos a partir de cultivos. En conjunto, todos estos estudios demuestran una alta eficacia en la identificación de bacterias y levaduras. La eficacia alcanzada en el caso de bacterias gramnegativas y levaduras es, en la mayor parte de los casos, excelente, mientras que en bacterias grampositivas y bacterias anaerobias es algo inferior. No obstante, debe tenerse en cuenta que son varios los factores que pueden influir en estos resultados y en diferentes sentidos.

En los últimos años han surgido numerosos trabajos que plantean nuevas aplicaciones de la EM MALDI-TOF en el campo de la microbiología clínica. Con frecuencia se trata de pruebas de concepto que deberán ser validadas y adaptadas a la rutina clínica. Entre las aplicaciones más prometedoras se encuentra el uso de la EM MALDI-TOF para la identificación directa de microorganismos en muestras clínicas, por ejemplo orina y en hemocultivos.

También se han explorado diversas estrategias para identificar resistencias a antibióticos mediante EM MALDI-TOF. El problema que se plantea es que los mecanismos de resistencia a los antibióticos que presentan las bacterias son tan variados que es difícil una solución universal. Una aproximación es la detección de la actividad enzimática responsable de la resistencia. Añadiendo el antibiótico a un cultivo fresco durante el tiempo apropiado y adaptando la EM al rango de tamaños adecuado pueden detectarse tanto el antibiótico como los productos de su degradación si los hay. Este método se ha utilizado especialmente para la detección de actividad betalactamasa.

Por último, la tipificación de aislados clínicos por MALDI-TOF podría ser una herramienta de gran valor para la caracterización en tiempo real de brotes epidémicos. Esta aplicación se enfrenta al problema de discriminar espectros muy similares, lo que requiere el desarrollo de algoritmos de análisis específicos y el desarrollo de herramientas bioinformáticas que los hagan accesibles a la rutina de los laboratorios clínicos.

2. ¿ES UNA PRESTACIÓN DE LA CARTERA DE SERVICIOS DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD?

Es una prestación de la Cartera Común de Servicios del SNS.

3. ¿HAY INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS REALIZADO POR UNA AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TS O REVISIONES SISTEMÁTICAS DE LA LITERATURA?

Se realizaron tres búsquedas en la literatura científica siguiendo la metodología para búsquedas rápidas.

Fechas: artículos publicados entre 2010 y julio de 2018

Palabras clave: Maldi-TOF; Mass spectrometry; Cost-effectiveness.

1. [NHS Centre for Reviews and Dissemination \(CRD\)](#) que incluye
 - a. [-DARE \(Database of Abstracts of Reviews of Effects\)](#): contiene resúmenes de artículos que valoran y sintetizan RS de efectividad.
 - b. [-NHS EED](#): contiene resúmenes de artículos sobre evaluaciones económicas de intervenciones en atención sanitaria.
 - c. [-HTA \(Health Technology Assessment\)](#): contiene informes de evaluación de tecnologías sanitarias e información de proyectos en curso realizados por las mismas agencias.
 - d. [-INAHTA](#): informes de otras agencias o unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Incluye los informes de la Red Española de Agencias de EvTS.
 - e. [-EuroScan International Network](#): informes de tecnologías nuevas y emergentes.
2. [Biblioteca Cochrane Plus](#)
3. [PubMed](#)

4. RESULTADOS OBTENIDOS

Se encontraron 54 artículos, entre los que destacamos dos metaanálisis, dos estudios coste-efectividad y un informe de evaluación. A continuación se recogen las conclusiones más importantes de la literatura revisada, ordenados por año de publicación.

Informe de Evaluación de la Canadian Agency for Drugs and technologies in Health (CADTH) MALDI-TOF Mass Spectrometry for Bacterial Species Identification: A Review of Diagnostic Accuracy and Clinical and Cost-Effectiveness. 2011.

Key message:

Compared with conventional biochemical tests used in a clinical laboratory setting, MALDI-TOF MS may be performed more quickly and may be more accurate in correctly identifying a wide spectrum of bacteria. Data on the relative clinical impact of MALDI-TOF MS are limited. Some economic data suggest that it may be less costly to identify isolates using MALDI-TOF MS than with conventional biochemical tests.

Cost-effectiveness:

Cherkaoui et al. reported the average cost per isolate identified with MALDI-TOF MS and with conventional methods. The costs were described as being the actual costs to the laboratory, but details were not specified. Using conventional methods, the costs were USD\$0.20 per identification of *E.coli*, USD\$1.50 per identification of *S. aureus*, and an average of USD\$10.00 for identification of isolates of various other bacteria combined. High-confidence identifications with MALDI-TOF MS cost USD\$0.50 per isolate, while low-confidence identifications cost \$10.50 per isolate.

Seng et al. reported the cost per isolate identification. Costs included specific consumables, salaries, and depreciation costs for the apparatus assuming 20,000 isolates were analyzed per year. Cost estimates were given in 2008 euros. The cost of MALDI-TOF MS isolate identification was found to be lower than each of its comparators. The result of this analysis is given below

Tabla 1: Costs of Isolate Identification Methods in Seng et al.

Method	Cost/isolate, €
API system identification	4.6-6.0
Phoenix system identification and susceptibility test	12.65
Vitek system identification	5.9-8.23
Vitek system identification and susceptibility test	10.38-12.71
MALDI-TOF	1.43

Seng et al. also mentioned that each of the biochemical identification methods would require a medium level of training of personnel, while that of MALDI-TOF MS would require a low-to-medium level of training, suggesting lower resource use. However, the authors did not provide details on how they evaluated training requirements.

Neither of the economic studies related their costs to relevant outcomes, (example: cost per correct identification) or considered downstream costs of correct/incorrect identification.

Conclusions and implications for decision or policy making:

Two studies identified in this review indicate that MALDI-TOF MS has shorter turn-around times than conventional biochemical tests. Studies using a wide range of species of bacteria in their evaluations suggest better diagnostic accuracy with MALDI-TOF MS compared with conventional biochemical tests, however these studies have stated limitations. Further improvements can be made to MALDI-TOF MS identification rates with updates to system databases to include more bacteria and increase their applicability. Data from two economic evaluations that estimated the average costs of processing isolates suggest that MALDI-TOF is less costly than standard methods, however further economic analyses, particularly as they relate to outcomes, are needed.

Huazhi Ling, Zhijie Yuan, Jilu Shen, Zhongxin Wang, Yuanhong Xu Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Clinical Pathogenic Fungi: a Meta-Analysis Journal of Clinical Microbiology 2014; 52 (7):2573–2582

Fungal infections in the clinic have become increasingly serious. In many cases, the identification of clinically relevant fungi remains time-consuming and may also be unreliable. Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectroscopy (MALDI-TOF MS) is a newly developed diagnostic tool that is increasingly being employed to rapidly and accurately identify clinical pathogenic microorganisms. The present meta-analysis aimed to systematically evaluate the accuracy of MALDI-TOF MS for the identification of clinical pathogenic fungi. After a rigorous selection process, 33 articles, involving 38 trials and a total of 9,977 fungal isolates, were included in the meta-analysis. The random-effects pooled identification accuracy of MALDI-TOF MS increased from 0.955 (95% confidence interval [CI], 0.939 to 0.969) at the species level to 0.977 (95% CI, 0.955 to 0.993) at the genus level ($P < 0.001$; $I^2 = 15.452$). Subgroup analyses were performed at the species level for several categories, including strain, source of strain, system, system database, and modified outcomes, to calculate the accuracy and to investigate

heterogeneity. These analyses revealed significant differences between the overall meta-analysis and some of the subanalyses. In parallel, significant differences in heterogeneity among different systems and among different methods for calculating the identification ratios were found by multivariate metaregression, but none of the factors, except for the moderator of outcome, was significantly associated with heterogeneity by univariate metaregression. In summary, the MALDI-TOF MS method is highly accurate for the identification of clinically pathogenic fungi; future studies should analyze the comprehensive capability of this technology for clinical diagnostic microbiology.

Anthony Tran, Kevin Alby, Alan Kerr, Melissa Jones, Peter H. Gilligan. Cost Savings Realized by Implementation of Routine Microbiological Identification by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. Journal of Clinical Microbiology 2015; 53 (8): 2473-2479.

Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight (MALDI-TOF) mass spectrometry (MS) is an emerging technology for rapid identification of bacterial and fungal isolates. In comparison to conventional methods, this technology is much less labor intensive and can provide accurate and reliable results in minutes from a single isolated colony. We compared the cost of performing the bioMérieux Vitek MALDI-TOFM Swith conventional microbiological methods to determine the amount saved by the laboratory by converting to the new technology. Identification costs for 21,930 isolates collected between April 1, 2013, and March 31, 2014, were directly compared for MALDI-TOFM Sand conventional methodologies. These isolates were composed of commonly isolated organisms, including commonly encountered aerobic and facultative bacteria and yeast but excluding anaerobes and filamentous fungi. Mycobacterium tuberculosis complex and rapidly growing mycobacteria were also evaluated for a 5-month period during the study. Reagent costs and a total cost analysis that included technologist time in addition to reagent expenses and maintenance service agreement costs were analyzed as part of this study. The use of MALDI-TOF MS equated to a net savings of \$69,108.61, or 87.8%, in reagent costs annually compared to traditional methods. When total costs are calculated to include technologist time and maintenance costs, traditional identification would have cost \$142,532.69, versus \$68,886.51 with the MALDI-TOF MS method, resulting in a laboratory savings of \$73,646.18, or 51.7%, annually by adopting the new technology. The initial cost of the instrument at our usage level would be offset in about 3 years. MALDI-TOF MS not only represents an innovative technology for the rapid and accurate identification of bacterial and fungal isolates, it also provides a significant cost savings for the laboratory.

Elia Gómez G. de la Pedrosa, Concepción Gimeno, Alex Soriano y Rafael Cantón Estudios de coste-efectividad con MALDI-TOF e impacto clínico Enferm Infecc Microbiol Clin. 2016;34(Supl 2):47-52

Introducción:

El proceso diagnóstico de los laboratorios de microbiología se considera tradicionalmente lento, sobre todo en las áreas de bacteriología y micología, en las que es inherente la necesidad de realizar cultivo, identificación y estudio de sensibilidad. Este hecho representa, en el mejor de los casos, un tiempo mínimo de 48 a 72 h desde que la muestra se recibe en el laboratorio hasta la emisión del resultado. La introducción de sistemas de diagnóstico rápido —incluyendo los denominados point-of-care, realizados a la cabecera del paciente o en el mismo laboratorio de

microbiología, y basados en técnicas de biología molecular e inmunocromatografía— ha simplificado los flujos de trabajo en el laboratorio y reducido drásticamente el tiempo de respuesta en muchas situaciones clínicas. Esta realidad impacta directamente en el manejo del paciente, en el resultado clínico (outcome) de las intervenciones ante el informe microbiológico y en el coste económico derivado de ellas. Por ello, la mayoría de los estudios en microbiología se han centrado en el análisis de la repercusión económica directa del cambio de la metodología y en las ventajas que tiene la aplicación de las nuevas tecnologías cuando se acorta el período en el que se genera la información, aunque también se ha analizado el impacto sobre la atención al paciente y el resultado clínico. Como ejemplo, estarían los estudios que analizan la detección de bacterias multirresistentes y de patógenos en infecciones respiratorias, gastrointestinales o asociadas a dispositivos biomédicos (catéteres, prótesis, mallas, válvulas, etc.) con técnicas independientes del cultivo, que reconocen el valor de las nuevas tecnologías y su aplicación en los laboratorios de microbiología.

Recientemente, la introducción de las técnicas de espectrometría de masas (EM) MALDI-TOF en los laboratorios de microbiología ha supuesto una auténtica revolución en los protocolos de trabajo. Son cada vez más numerosos los procesos en los que se utilizan y que van más allá de la identificación a partir de colonias crecidas en las placas de cultivo. A pesar de un uso cada vez más extendido, los estudios publicados que analizan el impacto económico —así como sobre el resultado clínico— son por el momento menos numerosos cuando se comparan con los que analizan su eficiencia técnica.

Análisis de costes: comparación de costes directos e indirectos:

La introducción del sistema MALDI-TOF en los laboratorios de microbiología, al igual que la de otras plataformas de diagnóstico, está limitada por la necesidad de la inversión inicial derivada del coste económico del aparato, que en este caso se estima en unos 150.000-200.000 euros. En numerosas ocasiones, este coste inicial se minimiza por un acuerdo con el fabricante o distribuidor de utilización por arrendamiento (o alquiler de uso). En otros casos, el desembolso inicial no se produce y el uso del equipo se realiza mediante compensación directa en la compra de los reactivos y de los consumibles utilizados. Dado que MALDI-TOF no tiene apenas reactivos y consumibles (solo emplea una matriz como reactivo), también existen fórmulas en las que se contempla un pago por determinación (en este caso muestra analizada) muy similar a la clásica gestión de las fotocopiadoras: estas se financian por un pago por fotocopia realizada. Esta situación hace que los costes por determinación varíen enormemente de un centro a otro y el análisis económico deba individualizarse en cada centro atendiendo a sus circunstancias en la incorporación de MALDI-TOF.

En el cálculo de los costes también es necesario repercutir el mantenimiento del aparato (aproximadamente un 7-10% anual del coste total del equipo) y las posibles actualizaciones del paquete informático si no van incluidas en el contrato de mantenimiento del sistema. Como costes directos también sería necesario incluir el tiempo invertido por el técnico y la depreciación del aparato y como costes indirectos —ausentes en la mayoría de las estimaciones económicas— los gastos generales del laboratorio (luz, limpieza, etc.).

A pesar de las limitaciones, los análisis económicos realizados al inicio de su comercialización estimaron un coste directo por determinación de unos 0,25-0,40 euros que se eleva al doble cuando es necesaria una extracción previa de proteínas, como es el caso de las levaduras, hongos filamentosos o micobacterias. Sheng et al, incluyendo los costes indirectos, estimaron —con datos económicos del año 2008 y para un laboratorio con unas 20.000 identificaciones al año— un coste de 1,43 euros por aislado, (Ver tabla 1 informe de CADTH)

Impacto en el flujo de trabajo, tiempo de identificación y emisión de los resultados:

La reducción en el tiempo necesario para la identificación de los microorganismos, al ser un parámetro fácil de medir y analizar, es uno de los aspectos que más se ha evaluado en la introducción de MALDI-TOF en los laboratorios de microbiología. También se ha analizado cómo impacta en los flujos de trabajo internos del laboratorio. El tiempo necesario para la obtención de una identificación con la técnica MALDI-TOF, incluyendo la preparación de la muestra y el análisis del resultado, se ha estimado en unos 6,0-8,5 min por aislado, frente al menos 24 h con los sistemas bioquímicos convencionales. No obstante, estos tiempos pueden variar dependiendo de la plataforma MALDI-TOF empleada ya que el sistema de Bruker puede llegar a analizar 96 aislados en 45 min frente a 16 aislados en 15 min con el sistema VITEK MS. En general, con el sistema de Bruker y con aislados poco frecuentes y difíciles de identificar, el tiempo empleado en la identificación se reduce 55 veces si se compara con una identificación fenotípica y 169 veces si la identificación es mediante amplificación de ARNr 16S y secuenciación. En el caso de las levaduras, la reducción (dependiendo de la especie) oscila entre 1 y 5 días y es de al menos 1,5 días para los hongos dermatofitos.

Impacto de la utilización de MALDI-TOF en el manejo del paciente y en el resultado clínico:

Uno de los aspectos que mayor debate ha generado en los últimos años es la evaluación clínica de las nuevas tecnologías y cómo debe realizarse la medición de su impacto económico global en el manejo del paciente y en el resultado clínico. Con MALDI-TOF, la mayor experiencia acumulada se ha realizado con la identificación a partir de los frascos crecidos de los hemocultivos. Se ha evaluado cómo influye una información más rápida de los resultados en la duración del ingreso y en el coste asociado a este. También se han evaluado los impactos en la antibioterapia, entre ellos el menor tiempo en el que se instaura el tratamiento y su adecuación, estos últimos alineados con actuaciones de los PROA o stewardship. En algunos casos, se ha estudiado específicamente el impacto económico de la decisión clínica en la utilización de los antimicrobianos y, por último, en la evolución del paciente.

Una de las primeras evaluaciones del impacto de la información generada por MALDI-TOF en el uso de los antimicrobianos fue publicada por Velk et al en 2012. En este estudio se analizaron 253 episodios de bacteriemia, 89 durante el período de intervención y 164 durante un período de control anterior a la instauración de la identificación mediante MALDI-TOF. Los autores observaron una reducción media de 28,8 h en el tiempo necesario para la identificación del microorganismo y también un incremento del 11,3% ($p < 0,01$) de pacientes con tratamiento adecuado dentro de las primeras 24 h (75,3% en el período de intervención y 64,0% en el período previo de control).

Perez et al —con un diseño similar al estudio de Velk et al, pero en el que combinaban la identificación de MALDI-TOF con una intervención mediante PROA en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos—observaron una reducción de la mortalidad (el 10,7 frente al 5,6%, diferencia no significativa) y de la estancia hospitalaria (11,9 frente a 9,3 días; $p = 0,01$). La reducción estimada de los costes asociados fue de cerca de 20.000 dólares por paciente ($p = 0,009$), lo que representa casi un 43% de reducción.

Recientemente se han publicado tres artículos que han presentado un análisis de evaluación clínica más completa en el uso de MALDI-TOF. Asimismo, una revisión sistemática de la bibliografía relacionada con su uso en el diagnóstico de la bacteriemia refrenda los resultados de estos tres trabajos.

En uno de los estudios se observó una reducción significativa de la estancia (14,2 frente a 11,4 días) y del tiempo transcurrido hasta el inicio de un antibiótico activo (30,1 frente a 20,4 h) y su optimización (90,3 frente a 47,3 h; $p < 0,001$). Como consecuencia, la mortalidad disminuyó casi un 6%; la estancia media en UCI en 6,6 días, y también se redujo el porcentaje de bacteriemias recurrentes (el 5,9 frente al 2,0%) con una tendencia a una menor mortalidad.

En el segundo estudio, Perez et al combinaron también el uso de MALDI-TOF en el diagnóstico de la bacteriemia por microorganismos gramnegativos con actividades de intervención mediante PROA en un grupo de 112 pacientes y se compararon los resultados con 153 pacientes en el período preintervención. Al igual que en su anterior trabajo, en los pacientes en los que se realizó la intervención, el tratamiento antimicrobiano adecuado fue instaurado de forma más precoz y tuvieron una estancia menor que fue extensiva al subgrupo de pacientes ingresados en la UCI. En este caso, la reducción de la mortalidad fue significativa (el 21,0 frente al 8,9%; $p = 0,01$). Asimismo, se redujeron los costes en algo más de 26.000 dólares por paciente.

En el tercer estudio, Lockwood et al —pertenecientes al mismo grupo de autores que los firmantes del trabajo anterior— analizaron el impacto clínico del uso de MALDI-TOF en 242 pacientes adultos ingresados en 2 hospitales con bacteriemia en comparación con 151 pacientes de las mismas características ingresados en un período preintervención. El uso de MALDI-TOF redujo significativamente ($p < 0,001$) los tiempos de identificación después de la positividad del cultivo (desde 32 ± 16 hasta $6,5 \pm 5,4$ h); los de emisión de los resultados de sensibilidad (desde 48 ± 22 hasta 23 ± 14 h), y los del ajuste del tratamiento antimicrobiano (desde 75 ± 59 hasta 30 ± 30 h). En el análisis económico, la reducción del coste por paciente fue de 3.411 dólares.

Conclusiones y perspectivas de futuro:

La utilización de MALDI-TOF ha supuesto un gran avance en los laboratorios de microbiología, reduciendo el tiempo de identificación, mejorando los flujos de trabajo y generando un claro beneficio en la reducción de costes y en el manejo del paciente. Sin embargo —y a nivel general— para que este hecho se produzca no solo es importante la celeridad con la que se realizan las técnicas en el laboratorio y el impacto que tiene en los tiempos de respuesta, sino también el proceso por el cual la información se transmite al clínico responsable del paciente. La ausencia de actuación en este punto puede hacer que las ventajas aportadas desde el laboratorio no tengan transcendencia en la clínica, fracasando los esfuerzos e inversiones realizadas. Es en

esta tarea de mejora de transmisión de la información donde reside parte de la implicación del microbiólogo clínico en la toma de decisiones para la correcta gestión del proceso infeccioso. Además, debe liderar la formación de aquellos que reciben esta información con el objetivo de establecer una opinión clínica formada sobre el significado del resultado.

Por otra parte, el uso rutinario de MALDI-TOF en los laboratorios de microbiología no debe quedar relegado a la identificación de bacterias y hongos, sino que debe expandirse a la detección de mecanismos de resistencia y a la tipificación de los microorganismos, en los que también serán necesarios estudios de coste-efectividad. Tanto en estas últimas aplicaciones como en la identificación —ya sea a través de colonia como de muestras directas (p. ej., muestras de orina) o cultivos (p. ej., hemocultivos)— será necesaria una automatización para su mejor integración. Por último, la futura introducción de plataformas de secuenciación masiva en el análisis de genomas completos o del microbioma en los laboratorios de rutina de microbiología generará una redefinición del uso de la EM. Mientras tanto, MALDI-TOF ha de ocupar un lugar preeminente en el laboratorio de microbiología, acoplado a los sistemas automáticos de siembra y de lectura digitalizada de las placas de cultivo.

Yan Cao, Lei Wang, Ping Ma, Wenting Fan, Bing Gu & Shaoqing Ju Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Mycobacteria: a systematic review and metaanalysis. Scientific RePorTS 2018; 8:4131 www.nature.com/scientificreports

Mycobacterium species are a significant cause of morbidity and mortality worldwide. The present study was carried out to systematically evaluate the accuracy of Matrix-assisted laser desorption ionization–time of flight mass spectroscopy (MALDI-TOF MS) for the identification of clinical pathogenic mycobacteria. After a rigid selection process, 19 articles involving 2,593 mycobacteria isolates were included. The pooled result agreed with the reference method identification for 85% of the isolates to genus level, with 71% (95% CI of 69% to 72%) correct to the species level. The MALDI-TOF MS correctly identified 92% of the M.tuberculosis isolates (95% CI of 0.87 to 0.96), and 68% of M. bovis isolates (95% CI of 27% to 100%) to the species level. Mycobacterium tuberculosis complex in solid media with reference strains using augmented database showing more accurate identification. The identifying accuracy rate of bioMérieux Vitek MS was slight higher than Bruker MALDI Biotyper (75% vs 72%). However, opposite results were obtained in identifications of M. fortuitum, M. kansasii, M. marinum, and M. terrae with these two systems. In summary, our results demonstrate that application of MALDI-TOF MS in clinical pathogenic mycobacteria identification is less satisfactory to date. Increasing need for improvement is important especially at species level.

Natalia Maldonado, Carlos Robledo, Jaime Robledo. La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. Infectio 2018; 22(1): 35-45

Conclusión:

La espectrometría de masas MALDI-TOF ha demostrado ser una tecnología precisa y rápida para la identificación de microorganismos. La capacidad de MALDI-TOF MS para identificar con precisión diversos tipos de microorganismos como bacterias, levaduras, mohos y virus, la hacen superior a los métodos convencionales de identificación; lo que a su vez representa un reto para

los laboratorios de microbiología, pues abre un espectro de “nuevos” géneros y especies no identificadas de manera rutinaria, cuyo hallazgo podría tener implicaciones clínicas y epidemiológicas. Es por esta razón que es recomendable que los resultados de microorganismos inusuales obtenidos por espectrometría de masas, se acompañen de una revisión de la bibliografía existente con el fin de que el laboratorio esté en la capacidad de orientar al médico en el significado de este tipo de aislamientos dentro del contexto de cada paciente, información útil para la toma de decisiones terapéuticas y de manejo, así como para el servicio de control de infecciones institucional e incluso para los sistemas de vigilancia en microbiología, locales y nacionales.

La posibilidad de identificación de microorganismos directamente de muestras biológicas por espectrometría de masas MALDI-TOF ofrece una ventaja sobre los procedimientos de microbiología tradicionales basados en el cultivo, pero es recomendable que su implementación esté integrada a algoritmos diagnósticos que integren los resultados de estas nuevas tecnologías, con los de técnicas convencionales de laboratorio como las coloraciones o el análisis citoquímico de las muestras, que permitan incrementar su desempeño y proporcionarle al médico un resultado que además de ser rápido, sea preciso.

Finalmente, la implementación de protocolos para la detección de mecanismos de resistencia a antimicrobianos, representa una revolución en los procedimientos de microbiología tradicionales; no obstante, a la fecha, MALDI TOF MS no reemplaza el resultado del antibiograma tradicional que permite la determinación de la sensibilidad in vitro a un panel completo de antimicrobianos. La incorporación de la espectrometría de masas al flujo de trabajo del laboratorio de microbiología permite obtener un resultado de identificación definitivo en un tiempo no imaginable con los métodos convencionales de identificación.

Con el objetivo de lograr que la reducción en el tiempo del resultado redunde en una instauración temprana de la terapia antimicrobiana adecuada, así como en la disminución de los costos de atención y de la duración de la estancia hospitalaria, se precisan canales directos e inmediatos de comunicación entre el laboratorio y el médico. Por esto, la implementación de tecnologías de diagnóstico rápido de enfermedades infecciosas debe estar integrada a un programa institucional de gerenciamiento de antimicrobianos (antimicrobial stewardship, en inglés), permitiendo la optimización de la toma de decisiones en beneficio del paciente.

La espectrometría de masas MALDI-TOF va a ser una tecnología de uso común en los laboratorios de microbiología. Sus evidentes ventajas, a pesar del costo significativo de la adquisición o arrendamiento del instrumento; además de los bajos costos de operación comparados con los de otros métodos convencionales, hacen de esta una tecnología que puede reemplazar en el futuro, muchos de los procedimientos utilizados hasta ahora en el laboratorio de microbiología.

5. CONSIDERACIONES PARA NUESTRA COMUNIDAD

Como queda recogido en la bibliografía presentada, la utilización de Maldi Tof es efectiva y eficiente.

Por tanto, la introducción de esta tecnología tiene que valorarse, desde el punto de vista organizativo, es decir cómo afectaría al hospital su implantación. Al tratarse de un servicio transversal (básico) la reducción en tiempos de espera y la adecuada comunicación a los servicios demandantes se torna crucial. Para que puedan producirse los ahorros en estancias hospitalarias, en los tiempos de ajunte a los tratamientos antimicrobianos o que se reduzca la morbi-mortalidad es imprescindible trabajar e implantar el proceso en su conjunto, desde la petición de las pruebas a la prescripción de los medicamentos adecuados.

La introducción de Maldi Tof permite aportar información clínica relevante con mucha mayor rapidez. En general se acorta la emisión de la información en 24 horas, que en casos graves de sepsis, permitiría adecuar o confirmar el tratamiento 24 horas antes. El retraso en la instauración del tratamiento antimicrobiano adecuado en casos de sepsis, incrementa la mortalidad.

También es necesario valorar las adecuaciones y modificaciones en procesos y rutinas del propio laboratorio. El Maldi Tof es un sistema que modifica las rutinas de trabajo al suprimir técnicas muy laboriosas que aportan resultados en 24 horas, como las galerías y paneles de identificación. En el caso de las bacterias anaerobias y levaduras, la reducción del tiempo es superior a las 48 horas.

Permite igualmente identificar en minutos hongos filamentosos que habitualmente se tarda más de una semana en identificar.

Respecto a las micobacterias, precisa protocolos especiales que hacen que su uso no sea generalizado.

Simplifica al máximo el proceso de identificación de microorganismos de crecimiento lento, que debido a sus características, su identificación es laboriosa y muy lenta.

Permite la identificación de microorganismos patógenos no identificables mediante la tecnología tradicional disponible, de forma que la introducción del Maldi Tof supone que el laboratorio identifica e informa microorganismos que hasta ese momento nunca lo habían sido.

Reduce la necesidad de realización de tinciones y de aislamientos de las colonias cultivadas.

La mayoría de las áreas de trabajo del laboratorio de microbiología se benefician del Maldi Tof, pero en especial las áreas de hemocultivos, líquidos estériles, exudados y coprocultivos.

Como bien señala E. Gómez 2016, el hospital debería realizar el estudio de costes contemplando el coste fijo anual de la cesión del Maldi Tof, sus costes de mantenimiento, de materiales fungibles (los que haya), actualizaciones del software informático, los ahorros en tiempo de personal (que podrían ser aplicados a otra actividad), en relación con los costes actuales. No pueden extrapolarse los valores considerados en la literatura presentada, ya que los análisis están hechos para 20.000 identificaciones/año y para diferentes costes de adquisición del equipo.

Dado que la solicitud de incorporación proviene del Hospital Álvarez Buylla, el análisis económico debe realizarse desde el punto de vista de este hospital.

6. BIBLIOGRAFÍA

Mingorance J, Regueiro B y Muñoz-Bellido JL. Perspectiva histórica de la espectrometría de masas en microbiología. *J Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016; 34(Supl 2):3-7

Canadian Agency for Drugs and technologies in Health (CADTH) MALDI-TOF Mass Spectrometry for Bacterial Species Identification: A Review of Diagnostic Accuracy and Clinical and Cost-Effectiveness. 2011.

Huazhi Ling, Zhijie Yuan, Jilu Shen, Zhongxin Wang, Yuanhong Xu Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Clinical Pathogenic Fungi: a Meta-Analysis *Journal of Clinical Microbiology* 2014; 52 (7):2573–2582

Anthony Tran, Kevin Alby, Alan Kerr, Melissa Jones, Peter H. Gilligan. Cost Savings Realized by Implementation of Routine Microbiological Identification by Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry. *Journal of Clinical Microbiology* 2015; 53 (8): 2473-2479.

Elia Gómez G. de la Pedrosa, Concepción Gimeno, Alex Soriano y Rafael Cantón Estudios de coste-efectividad con MALDI-TOF e impacto clínico *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2016;34(Supl 2):47-52

Yan Cao, Lei Wang, Ping Ma, Wenting Fan, Bing Gu & Shaoqing Ju Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of Mycobacteria: a systematic review and metaanalysis. *Scientific RePorTS* 2018; 8:4131 www.nature.com/scientificreports.

Wimmer JL, Long SW, Cernoch P, Land GA, Davis JR, Musser JM, Olsen RJ. Strategy for rapid identification and antibiotic susceptibility testing of gram-negative bacteria directly recovered from positive blood cultures using the Bruker MALDI Biotyper and the BD Phoenix system. *J Clin Microbiol* 2012 Jul;50(7):2452-4.

Natalia Maldonado, Carlos Robledo, Jaime Robledo La espectrometría de masas MALDI-TOF en el laboratorio de microbiología clínica. *Infectio* 2018; 22(1): 35-45