



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



## Estudios de coste-efectividad con MALDI-TOF e impacto clínico

Elia Gómez G. de la Pedrosa<sup>a,b</sup>, Concepción Gimeno<sup>c</sup>, Alex Soriano<sup>d</sup> y Rafael Cantón<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal e Instituto de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

<sup>b</sup>Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI), Madrid, España

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología, Hospital General de Valencia y Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Valencia, España

<sup>d</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital Clínic IDIBAPS, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

MALDI-TOF  
Espectrometría de masas  
Programas PROA  
Coste económico  
Coste-efectividad  
Impacto clínico

Las nuevas tecnologías suponen en general un incremento del coste económico en los laboratorios por la inversión inicial necesaria para su introducción. Sin embargo, como ha ocurrido con la técnica de espectrometría de masas MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight*), con posterioridad se compensa por el desplazamiento de otras técnicas y los beneficios en el paciente derivados de la información nueva generada. Con el uso de MALDI-TOF, de forma directa en el laboratorio de microbiología, se reducen los tiempos de identificación (al menos 24 h) y se mejora el flujo de trabajo, permitiendo una emisión más rápida de los resultados. Este efecto beneficioso ha sido sobre todo estudiado con los frascos de hemocultivos en pacientes con bacteriemia. En ellos, el impacto más analizado ha sido la reducción de la estancia hospitalaria (1,6-6,6 días, dependiendo del tipo de paciente y unidad) y la adecuación del tratamiento. En ambos casos redundan en un ahorro del coste total hospitalario por paciente que puede llegar hasta el 43%. También se ha analizado la reducción de la mortalidad por un mejor manejo precoz de la antibioterapia. En un futuro serán necesarios estudios multicéntricos en los que se incluyan también como factores de análisis aquellos que conllevan cambios en los procesos de información y de actuación clínica acordes con el esfuerzo realizado en el laboratorio de microbiología.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Studies of the cost effectiveness of MALDI-TOF and clinical impact

#### ABSTRACT

#### Keywords:

MALDI-TOF  
Mass spectrometry  
Stewardship program  
Economic cost  
Cost-effectiveness  
Clinical impact

In general, new technologies usually increase laboratory costs due to the need for an initial investment. However, as occurred with MALDI-TOF (*matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight*) mass spectrometry, this increase is subsequently offset by the discontinued use of traditional technologies and by the benefits to patients of the new information generated. In the clinical microbiology laboratory, the identification time is reduced with the use of MALDI-TOF (by at least 24 hours) and turnaround is improved, allowing faster production of the microbiological report. This beneficial effect has mainly been studied with blood cultures in patients with bacteraemia. In these patients, the length of hospital stay has been reduced by 1.6-6.6 days, depending on the type of patient and the appropriateness of treatment. This leads to better antimicrobial use and a reduction in total hospital cost of up to 43% per patient. Another factor that has been analysed is the decrease in mortality due to better management of antimicrobial therapy. Future multicentre studies should include other factors such as hospital organisation changes and clinical activity arising in response to the efforts of the clinical microbiology laboratory to rapidly obtain information of clinical value.

© 2016 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.canton@salud.madrid.org (R. Cantón).

## 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<sup>1,2</sup>. 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<sup>3-6</sup>.

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<sup>4,7,8</sup>. 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<sup>9-11</sup>. 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. En este artículo se revisa la experiencia publicada que recoge este análisis.

## Evaluación económica e innovación tecnológica en microbiología

La evaluación económica, centrada en estudios de coste-efectividad en los laboratorios de microbiología, se hace cada vez más ineludible ante la necesidad de racionalizar el gasto sanitario en un contexto de claro aumento de la demanda asistencial. La mayor parte de lo que se conoce como nuevas tecnologías sanitarias son, en general, impulsores del aumento en el gasto sanitario, tanto de forma directa como indirecta. Esta situación es una constante en países con distintos sistemas sanitarios y con diferentes modelos económicos. Se estima que el avance y la innovación en tecnología sanitaria suponen siempre un mayor gasto sanitario y que este puede llegar a representar el 30-50% del presupuesto total<sup>12</sup>.

Mantener un equilibrio entre la innovación tecnológica y el aumento del gasto sanitario es relevante y crucial desde el punto de vista de la sostenibilidad. Este equilibrio debe mantenerse y realizarse tanto a corto como a largo plazo, asumiendo que la innovación supone un impacto económico presupuestario elevado que puede limitar el acceso puntual a otras prestaciones y disminuir la calidad de la atención al usuario. Asimismo, debe acometerse desde el punto de vista de la planificación, tanto en inversión tecnológica como en lo que se conoce como desinversión ya que, en numerosas ocasiones, la innovación en un área obliga a frenar o revertir inversiones en otras. En la toma de este tipo de decisiones debe implicarse a los agentes correspondientes al nivel de macro y mesogestión. No obstante, para garantizar la sostenibilidad de las prestaciones sanitarias

también es imprescindible implicar a los agentes a nivel de microgestión. Esto es, a los propios servicios clínicos y unidades (incluyendo a sus responsables-jefes de servicio y de unidades), así como también a sus integrantes con actividad asistencial directa (como facultativos y residentes) en la decisión sobre la incorporación de innovación tecnológica diagnóstica y, fundamentalmente, en la aplicación racional y seguimiento de las guías en las que se incluyan las nuevas tecnologías<sup>13</sup>. De hecho, a la hora de elegir las plazas de médicos internos residentes, las más cotizadas son aquellas especialidades que tienen un alto perfil tecnológico<sup>13,14</sup>, lo que hace imprescindible la formación con criterios eficientes en la toma de decisiones de utilización de las nuevas tecnologías.

Habitualmente se entiende por innovación tecnológica la que afecta a los nuevos medicamentos, equipos o aparatos, procesos quirúrgicos y de diagnóstico. Sin embargo, este término también se refiere a la innovación organizativa, ya que los cambios en los procesos son una condición necesaria para la aplicación eficiente de la innovación<sup>6</sup>. En este sentido, los laboratorios de microbiología clínica y los servicios o unidades de los que dependen, tienen mucho que aportar como motor de la eficiencia en la resolución de los procesos infecciosos en su conjunto. Es decir, no solo deben centrarse en analizar y justificar el elevado impacto presupuestario que puede suponer la introducción de una nueva técnica de diagnóstico microbiológico, sino también implicarse de manera directa en la demostración de su valor clínico. Debe aprovecharse el perfil y la formación clínica del especialista en microbiología y parasitología en la elaboración de guías de diagnóstico y terapéutica de los procesos infecciosos completos en la línea actual de la medicina personalizada<sup>15</sup>. De esta forma, la evaluación económica (mediante el análisis de coste-efectividad o de coste-beneficio) de una técnica microbiológica deberá considerar siempre los resultados en salud al final del proceso infeccioso en el que se aplique la técnica microbiológica en evaluación. Como ejemplo, deberá conocerse la repercusión en los parámetros de resultados en salud (como la disminución de la morbilidad y la reducción de los días de hospitalización o del tratamiento antimicrobiano).

Un ejemplo práctico de este tipo de análisis sería la aplicación de los nuevos sistemas de genotipado y cuantificación de la carga viral del virus de la hepatitis C. Suponen un claro aumento del gasto económico para el laboratorio de microbiología, pero son necesarios para la eficiencia y racionalización en la aplicación de las nuevas terapias antivirales frente a este virus<sup>16,17</sup>. Este hecho se recoge en los diferentes planes estratégicos para el tratamiento de la hepatitis C a nivel de comunidades autónomas en España<sup>18</sup>. Para las nuevas plataformas tecnológicas, los análisis de coste-efectividad en microbiología son por el momento escasos.

## Fundamentos de la evaluación económica y su posible aplicación en la espectrometría de masas MALDI-TOF

En un entorno de recursos limitados, los estudios de economía de la salud relacionan los beneficios obtenidos de las intervenciones sanitarias con el coste derivado de estas para cubrir todas las necesidades que se plantean. La herramienta para realizar estos estudios son los métodos de evaluación económica, que se caracterizan por: a) definir y priorizar las acciones que hay que implementar para conseguir el máximo beneficio con los recursos disponibles; b) necesidad de elegir entre, al menos, 2 opciones, y c) descripción del concepto de coste de oportunidad (valor de la mejor opción a la que se renuncia).

Las evaluaciones económicas ayudan habitualmente a priorizar entre posibles intervenciones sanitarias. En el caso de la microbiología clínica pueden ayudar a priorizar la inversión entre al menos 2 técnicas diagnósticas, realizando un análisis comparativo en términos de costes y posibles beneficios. El resultado de este análisis permite aplicar el criterio de eficiencia, que cada vez se emplea más en

**Tabla 1**

Características de una evaluación económica

				Se estudian costes y resultados	
		No		Sí	
Comparación de 2 o más alternativas	No	—			Descripción de costes y resultados
	Sí		Evaluación de efectividad o eficacia		Evaluación económica

la toma de decisiones en gestión sanitaria<sup>19</sup>. No todos los estudios económicos que se realizan de tecnologías sanitarias son evaluaciones económicas. En estos siempre se comparan los costes y los resultados de, al menos, 2 alternativas diferentes (tabla 1).

Existen 4 tipos de evaluaciones económicas, diferentes en función de la medida de resultados que se emplee, cuando se comparan al menos 2 alternativas: minimización de costes, coste-efectividad, coste-utilidad y coste-beneficio<sup>20</sup>. En la tabla 2 se definen sus características y su posible aplicación a la EM MALDI-TOF. Esta técnica es un buen ejemplo de innovación tecnológica en microbiología y de la repercusión que puede generar su introducción, ya que tiene un impacto claro en los flujos de trabajo en el propio laboratorio y un beneficio clínico inherente a la información que se genera y a la reducción del tiempo de emisión de los resultados. Para el laboratorio tiene un elevado impacto presupuestario inicial, pero los resultados en salud, considerando todo el proceso infeccioso, son beneficiosos. No cabe duda de que la introducción de MALDI-TOF ha supuesto una revolución en los laboratorios de diagnóstico microbiológico, ya que la reducción en tiempo y en uso de técnicas de identificación (p. ej., secuenciación de ARNr 16S) es evidente<sup>4,7,8</sup>. Su impacto clínico (medido en cómo afecta la adecuada identificación) y la adecuación del tratamiento antimicrobiano en programas de optimización de uso de antimicrobianos (PROA) o *stewardship* se han publicado en diferentes estudios<sup>21-23</sup>, así como su impacto en la adecuación a guías clínicas de tratamiento antimicrobiano<sup>24</sup>. También se ha analizado su impacto en la reducción de la estancia hospitalaria y en el resultado clínico<sup>25-27</sup>.

En el futuro, el análisis de la eficiencia de MALDI-TOF mediante estudios de coste-efectividad en las aplicaciones diferentes a las de la identificación, o en su repercusión en cambios organizativos en los flujos o procesos de trabajo dentro de los laboratorios y en la optimización de los recursos humanos, avalará más aún, si cabe, la implantación de esta innovación tecnológica en microbiología.

## 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<sup>27,28</sup>. 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 fotocopadoras: 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<sup>28,29</sup>. Sheng et al<sup>7</sup>, 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, cifra significativamente inferior a la que tendría una identificación convencional: 4,6 euros con una galería API (*analytical profile index*, BioMerieux, Francia) y entre 5,90 y 8,23 euros para una identificación con un sistema automático. Estas diferencias hacen que el ahorro en costes derivados de la introducción del sistema MALDI-TOF en la identificación de bacterias y dependiendo del sistema de adquisición del equipo sea entre el 60 y el 80% cuando se compara con el sistema tradicional de identificación. Para las levaduras, este ahorro sería del 80% y podría llegar al 90% para los dermatofitos<sup>7,29,30</sup>, aunque se sabe que el nivel de acierto

**Tabla 2**

Tipos de evaluaciones económicas y su posible aplicación a la identificación por la técnica de MALDI-TOF

Tipo de estudio económico	Medida de costes	Medida de resultados	Ejemplo de aplicación a MALDI-TOF	Expresión de los resultados
Minimización de costes	Unidades monetarias	Igual en ambas intervenciones	Relacionar los costes de realización de la técnica de MALDI-TOF y de la técnica de comparación con relación al tiempo necesario para la identificación por cada técnica	Euros/tiempo de identificación (euros/días)
Coste-efectividad	Unidades monetarias	Unidad habitual en la clínica	Relacionar los costes de realización de la técnica de MALDI-TOF y de la técnica de comparación con relación al tiempo necesario para la disminución de los niveles de marcadores de inflamación (p. ej., procalcitonina)	Euros/tiempo para la disminución de los niveles de procalcitonina
Coste-utilidad	Unidades monetarias	AVAC	Relacionar los costes de realización de la técnica de MALDI-TOF y de la técnica de comparación medido en AVAC	AVAC
Coste-beneficio	Unidades monetarias	Unidades monetarias	Relacionar los costes de realización de la técnica de MALDI-TOF y de la técnica de comparación con los costes asociados al tratamiento antimicrobiano	Euros/euros

AVAC: año de vida ajustado por calidad; MALDI-TOF: *matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight*.

**Tabla 3**  
Costes estimados en cada identificación empleando diferentes técnicas

Método	Coste por aislado (euros)
Sistema API	4,6-6,0
VITEK (identificación)	5,90-8,23
VITEK (identificación + sensibilidad)	10,38-12,71
Phoenix (identificación + sensibilidad)	12,65
MALDI-TOF	1,43

API: analytical profile index; MALDI-TOF: matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight. Datos tomados de las referencias 7 y 31.

de MALDI en estos casos no llega al 90%. En la tabla 3 se incluye una comparación económica recogida por la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health<sup>31</sup> en un informe sobre el impacto económico de MALDI-TOF. No obstante, el análisis de costes debe también incluir la eliminación de placas para subcultivos (como en el caso de los enteropatógenos en coprocultivos<sup>32</sup>) y la utilización de amplificación de secuencias de ARNr 16S y secuenciación en bacterias de difícil identificación (como las encontradas en las muestras de pacientes con fibrosis quística<sup>33</sup>). Todos estos aspectos inciden positivamente en la mejora de las cargas y flujos de trabajo, muchas veces difíciles de evaluar desde un punto de vista económico.

Un aspecto destacado por Galliot et al<sup>34</sup> fue no solo la reducción de los costes del 89,3% en identificaciones realizadas en el laboratorio durante el primer año de la introducción de MALDI-TOF, sino también una importante reducción en desechos del laboratorio (unas 32 veces menos cantidad de residuos). Asimismo, también hubo una menor utilización de identificación mediante amplificación y secuenciación de ARNr 16S.

Una de las limitaciones de MALDI-TOF es la necesidad de trabajar sobre colonia aislada o sobre muestra directa exclusivamente con aquellas con un posible crecimiento de un solo microorganismo que tengan un recuento > 10<sup>5</sup> unidades formadoras de colonias/ml. Por ello, se han desarrollado protocolos de trabajo sobre orina directa o frascos con caldo de enriquecimiento crecidos de muestras estériles, habitualmente hemocultivos, siendo esta última práctica la más extendida por el momento en los laboratorios de microbiología<sup>11,27,35-37</sup>. Todavía no se han publicado análisis de costes directos en ambas situaciones, aunque en el caso de los hemocultivos se han publicado diversos análisis de ahorro de costes hospitalarios en el manejo de los pacientes (ver más adelante). Tampoco existen por el momento evaluaciones económicas de la aplicación de MALDI-TOF como técnica de tipificación y su repercusión clínica.

### 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<sup>7</sup>. 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<sup>38</sup>. 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<sup>7</sup>. 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<sup>11</sup>.

La reducción en el tiempo necesario para la emisión del resultado cuando se utiliza este sistema ha sido analizada por diversos autores, sobre todo cuando la identificación se realiza a partir de frascos de hemocultivos<sup>27</sup>. Para la identificación a partir de colonias, inicialmente se estimó una reducción de al menos 8 h en el tiempo de emisión del resultado<sup>39</sup> que posteriormente llegó a 1,45 días<sup>29</sup>. Es interesante destacar que, cuando se utiliza MALDI-TOF, aproximadamente en un 85% de las muestras se obtiene una identificación en las primeras 24 h y que este porcentaje es menor del 10% con los métodos convencionales<sup>29</sup>.

Con los hemocultivos, la reducción media en horas en la emisión de los resultados desde la toma de la muestra es de 23 a 37 h según diferentes estudios<sup>25,40-42</sup>. La mayor dificultad en la interpretación de los resultados de evaluación de los tiempos se encuentra en la falta de homogeneidad en el diseño de los estudios y en la forma de trabajar de cada laboratorio. En algunas publicaciones, los frascos con crecimiento se trabajan tan pronto estos son positivos mientras que en otros se producen en tiempos fijos durante la jornada laboral. Con independencia de estas variaciones, en todos los casos se concluye que hay un resultado favorable al uso de MALDI-TOF, situación que impacta directamente en una mejor estancia hospitalaria, una aplicación más correcta de la antibioterapia y un mejor resultado clínico.

### 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<sup>3</sup>. Con MALDI-TOF, la mayor experiencia acumulada se ha realizado con la identificación a partir de los frascos crecidos de los hemocultivos<sup>27</sup>. 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<sup>23</sup> 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). Con posterioridad, Clerck et al<sup>43</sup> realizaron un estudio prospectivo observacional del impacto clínico del uso de MALDI-TOF en la identificación a partir de frascos de hemocultivos crecidos en pacientes con bacteriemia por bacilos gramnegativos en comparación con la información que se genera con la tinción de Gram. Se analizaron 202 episodios. En el 20,8% (42 episodios) la información de la tinción de Gram tuvo un impacto en la elección adecuada de la antibioterapia empírica frente al 35,1% (71 episodios) cuando la identificación se realizó con MALDI-TOF, llegando al 59,3% (16 de 27 episodios) en el grupo de pacientes con bacteriemia monomicrobiana con enterobacterias productoras de AmpC. En ambos estudios no se evaluó el impacto en la duración de la estancia hospitalaria, la mortalidad o el resultado clínico de la intervención. No obstante, Perez et al<sup>44</sup>

—con un diseño similar al estudio de Velk et al<sup>23</sup>, 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 3 artículos que han presentado un análisis de evaluación clínica más completa en el uso de MALDI-TOF<sup>25,26,44</sup>. Asimismo, una revisión sistemática de la bibliografía relacionada con su uso en el diagnóstico de la bacteriemia refrenda los resultados de estos 3 trabajos<sup>27</sup>. En el primer estudio —realizado por Huang et al<sup>25</sup> en 245 pacientes con bacteriemia o candidemia— se analizaron los aspectos de los que puede beneficiarse el paciente cuando se informa de forma más precoz del resultado del laboratorio al utilizar MALDI-TOF. La comparación se realizó con un control histórico ( $n = 256$ ) ajustado a la época estacional del período de intervención. Es importante destacar que, aunque en ambos períodos se comunicó de forma inmediata el resultado de la tinción de Gram o de MALDI-TOF, en la cohorte histórica se informaba al clínico responsable del paciente (cirujano, cardiólogo, etc.), mientras que durante la intervención se incorporó la participación de un grupo de 2 infectólogos y 3 farmacéuticos especializados en la toma de decisiones terapéuticas. En el estudio 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 la unidad de cuidados intensivos (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<sup>26</sup> 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. El diseño era muy similar a un estudio previo del mismo grupo<sup>41</sup>, pero con una población con infecciones por microorganismos más complejos (microorganismos gramnegativos multirresistentes, incluyendo los productores de betalactamasas de espectro extendido [BLEE]). 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<sup>44</sup> —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  $32 \pm 16$  hasta  $6,5 \pm 5,4$  h); los de emisión de los resultados de sensibilidad (desde  $48 \pm 22$  hasta  $23 \pm 14$  h), y los del ajuste del tratamiento antimicrobiano (desde  $75 \pm 59$  hasta  $30 \pm 30$  h). En el análisis económico, la reducción del coste por paciente fue de 3.411 dólares.

En un futuro serán necesarios estudios multicéntricos de coste-efectividad en pacientes complejos (p. ej., ingresados en UCI, oncohematológicos o con inmunosupresión), en los que los beneficios sobre el paciente son esperados. También han de ajustarse a cambios en la organización del proceso de transmisión de la información generada por el laboratorio que haga que el esfuerzo realizado en la disminución del tiempo de respuesta se transfiera al paciente.

## Combinación de MALDI-TOF con técnicas de microbiología molecular

La actual organización del laboratorio está muy centrada en reducir el tiempo de emisión de resultados. Con este objetivo, los esfuerzos no se centran en una sola técnica, sino que con frecuencia se combinan varias de ellas. Este es el caso de la EM, que se ha acoplado a una amplificación previa del material genético llevando al espectrómetro de masas el producto de PCR (*polymerase chain reaction*) combinada con EM de ionización por electroespray (ESI, *electrospray ionization*)<sup>45</sup>. Esta técnica de EM es una variante, denominada ESI, en la que el material que se analiza es el ADN amplificado que pasa a través de un capilar de ionización y se elimina en forma de spray e impacta sobre un detector. Los picos que se generan en el detector están en relación con la composición de las bases (A, G, C y T) y son característicos de cada bacteria, dado que se amplifican diferentes regiones del ARNr 16S. Para los hongos se utilizan secuencias del 25 ADNr. Asimismo, se eligen también secuencias de genes conservados y de genes de resistencia, como betalactamasas, *mecA* o *vanA* para identificar mecanismos específicos. Esta técnica tiene como inconveniente el mayor coste y un tiempo de desarrollo que puede llegar a las 7 h, pero supone un avance en su aplicación sobre muestras directas sin necesidad de esperar al cultivo.

Otros autores han acoplado en su protocolo de trabajo el uso de técnicas de microbiología molecular para conocer el genotipo de resistencia una vez identificado el microorganismo mediante MALDI-TOF. Un ejemplo reciente es su aplicación en la bacteriemia por *Staphylococcus aureus*. Una vez que los frascos de hemocultivos son positivos y se identifica *S. aureus* por MALDI-TOF, se aplica una técnica de PCR en tiempo real (GeneXpert MRSA) que permite discriminar la resistencia a la meticilina<sup>22</sup>. Clerk et al<sup>22</sup> incluyeron 197 episodios de bacteriemia por *S. aureus* de los que 106 fueron del grupo de pacientes en los que se realizó la intervención. En este grupo, y gracias a la utilización de la técnica de PCR en tiempo real, hubo una disminución en la necesidad de cubrir de forma empírica los aislados de *S. aureus* resistente a meticilina (el 17,1 frente al 29,2%;  $p = 0,09$ ). Este mismo esquema de trabajo podría emplearse con la detección de las carbapenemasas o BLEE en los bacilos gramnegativos o de la resistencia a vancomicina en enterococos con la posibilidad de un mejor ajuste de la antibioterapia.

## 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<sup>11</sup>.

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.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Fournier PE, Drancourt M, Colson P, Rolain JM, La Scola B, Raoult D. Modern clinical microbiology: new challenges and solutions. *Nat Rev Microbiol.* 2013;11:574-85.
- Frickmann H, Masanta WO, Zautner AE. Emerging rapid resistance testing methods for clinical microbiology laboratories and their potential impact on patient management. *Biomed Res Int.* 2014;375681.
- Caliendo AM, Gilbert DN, Ginocchio CC, Hanson KE, May L, Quinn TC, et al; Infectious Diseases Society of America (IDSA). Better tests, better care: improved diagnostics for infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Suppl 3:S139-70.
- Buchan BW, Ledebner NA. Emerging technologies for the clinical microbiology laboratory. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:783-822.
- Zumla A, Al-Tawfiq JA, Enne VI, Kidd M, Drosten C, Breuer J, et al. Rapid point of care diagnostic tests for viral and bacterial respiratory tract infections—needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis.* 2014;14:1123-35.
- Cantón R, Loza E, Romero J. Aplicabilidad de las nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico; innovación tecnológica. *Rev Esp Quimioter.* 2015;28 (Supl 1):5-7.
- Seng P, Rolain JM, Fournier PE, La Scola B, Drancourt M, Raoult D. MALDI-TOF-mass spectrometry applications in clinical microbiology. *Future Microbiol.* 2010;5:1733-54.
- Clark AE, Kaleta EJ, Arora A, Wolk DM. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26:547-603.
- Van Belkum A, Welker M, Erhard M, Chatellier S. Biomedical mass spectrometry in today's and tomorrow's clinical microbiology laboratories. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1513-7.
- DeMarco ML, Ford BA. Beyond identification: emerging and future uses for MALDI-TOF mass spectrometry in the clinical microbiology laboratory. *Clin Lab Med.* 2013;33:611-28.
- Patel R. MALDI-TOF MS for the diagnosis of infectious diseases. *Clin Chem.* 2015;61:100-11.
- Mohr PE, Mueller C, Neumann P, Franco S, Milet M, Silver L, et al. The impact of medical technology on future health care cost. Bethesda: Project HOPE Center for Health Affairs; 2001.
- González López-Valcárcel B. La incorporación de nuevas tecnologías en el Sistema Nacional de Salud. Coste-efectividad y presiones sobre el gasto sanitario. 2007. Presupuesto y Gasto Público. 2007;49:87-105.
- González López-Valcárcel B, Barber Pérez P. Oferta y necesidad de especialistas en España 2007-2030. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2007.
- Jameson JL, Longo DL. Precision medicine—personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015;372:2229-34.
- Eckman MH, Talal AH, Gordon SC, Schiff E, Sherman KE. Cost-effectiveness of screening for chronic hepatitis C infection in the United States. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1382-93.
- Chapko MK, Dufour DR, Hatia RI, Drobeniuc J, Ward JW, Teo CG. Cost-effectiveness of strategies for testing current hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2015;62:1396-404.
- Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2015. Disponible en: [http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan\\_estrategico\\_hepatitis\\_C.pdf](http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_estrategico_hepatitis_C.pdf)
- Sacristán JA, Ortún V, Rovira J, Prieto L, García-Alonso F; Grupo ECOMED. Evaluación económica en medicina. *Med Clin (Barc).* 2004;122:379-82.
- Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2005.
- Seifert H. The clinical importance of microbiological findings in the diagnosis and management of bloodstream infections. *Clin Infect Dis.* 2009;48 Suppl 4:S238-45.
- Clerc O, Prod'hom G, Senn L, Jaton K, Zanetti G, Calandra T, Greub G. Matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry and PCR-based rapid diagnosis of *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20:355-60.
- Vlek AL, Bonten MJ, Boel CH. Direct matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry improves appropriateness of antibiotic treatment of bacteremia. *PLoS One.* 2012;7:e32589.
- Gómez G. de la Pedrosa. Estudio de coste-efectividad de la espectrometría de masas (MALDI-TOF) para la identificación de *Candida* spp. al nivel de especie y la adecuación del tratamiento en pacientes con candidemia. *Gest y Eval Cost Sanit.* 2014;15:457-76.
- Huang AM, Newton D, Kunapuli A, Gandhi TN, Washer LL, Isip J, et al. Impact of rapid organism identification via matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight combined with antimicrobial stewardship team intervention in adult patients with bacteremia and candidemia. *Clin Infect Dis.* 2013;57:1237-45.
- Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Peterson LE, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship improves outcomes in patients with antibiotic-resistant Gram-negative bacteremia. *J Infect.* 2014;69:216-25.
- Dixon P, Davies P, Hollingworth W, Stoddart M, MacGowan A. A systematic review of matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry compared to routine microbiological methods for the time taken to identify microbial organisms from positive blood cultures. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34:863-76.
- Dhiman N, Hall L, Wohlfiel SL, Buckwalter SP, Wengenack NL. Performance and cost analysis of matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine identification of yeast. *J Clin Microbiol.* 2011;49:1614-6.
- Tan KE, Ellis BC, Lee R, Stamper PD, Zhang SX, Carroll KC. Prospective evaluation of a matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry system in a hospital clinical microbiology laboratory for identification of bacteria and yeasts: a bench-by-bench study for assessing the impact on time to identification and cost-effectiveness. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3301-8.
- El-Bouri K, Johnston S, Rees E, Thomas I, Bome-Mannathoko N, Jones C, et al. Comparison of bacterial identification by MALDI-TOF mass spectrometry and conventional diagnostic microbiology methods: agreement, speed and cost implications. *Br J Biomed Sci.* 2012;69:47-55.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. MALDI-TOF mass spectrometry for bacterial species identification: a review of diagnostic accuracy and clinical and cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32011000948>
- Sparbier K, Weller U, Boogen C, Kostrzewa M. Rapid detection of *Salmonella* sp. by means of a combination of selective enrichment broth and MALDI-TOF MS. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2012;31:767-73.
- Fernández-Olmos A, García-Castillo M, Morosini MI, Lamas A, Máz L, Cantón R. MALDI-TOF MS improves routine identification of non-fermenting Gram negative isolates from cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2012;11:59-62.
- Gaillot O, Blondiaux N, Loiez C, Wallet F, Lemaître N, Herwegh S, et al. Cost-effectiveness of switch to matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry for routine bacterial identification. *J Clin Microbiol.* 2011;49:4412.
- Ferreira L, Sánchez-Juanes F, González-Ávila M, Cembrero-Fuciños D, Herrero-Hernández A, González-Buitrago JM, et al. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2010;48:2110-5.
- Muñoz Bellido JL, González Buitrago JM. Espectrometría de masas MALDI-TOF en microbiología clínica. Situación actual y perspectivas futuras. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:369-71.
- Kim Y, Park KG, Lee K, Park YJ. Direct identification of urinary tract pathogens from urine samples using the Vitek MS system based on matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *Ann Lab Med.* 2015;35:416-22.
- Martiny D, Busson L, Wybo I, El Haj RA, Dediste A, Vandenberg O. Comparison of the Microflex LT and Vitek MS systems for routine identification of bacteria by matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1313-25.
- Cherkaoui A, Hibbs J, Emonet S, Tangomo M, Girard M, Francois P, et al. Comparison of two matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry methods with conventional phenotypic identification for routine identification of bacteria to the species level. *J Clin Microbiol.* 2010;48:1169-75.
- Machen A, Drake T, Wang YF. Same day identification and full panel antimicrobial susceptibility testing of bacteria from positive blood culture bottles made possible by a combined lysis-filtration method with MALDI-TOF VITEK mass spectrometry and the VITEK2 system. *PLoS One.* 2014;9:e87870.
- Perez KK, Olsen RJ, Musick WL, Cernoch PL, Davis JR, Land GA, et al. Integrating rapid pathogen identification and antimicrobial stewardship significantly decreases hospital costs. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:1247-54.
- Martiny D, Debaugny F, Gateff D, Gérard M, Aoun M, Martin C, et al. Impact of rapid microbial identification directly from positive blood cultures using matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry on patient management. *Clin Microbiol Infect.* 2013;19:E568-81.
- Clerc O, Prod'hom G, Vogne C, Bizzini A, Calandra T, Greub G. Impact of matrix-assisted laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry on the clinical management of patients with Gram-negative bacteremia: a prospective observational study. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1101-7.
- Lockwood AM, Perez KK, Musick WL, Ikwaugwo JU, Attia E, Fasaranti OO, et al. Integrating rapid diagnostics and antimicrobial stewardship in two community hospitals improved process measures and antibiotic adjustment time. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;7:1-8.
- Farrell JJ, Hujer AM, Sampath R, Bonomo RA. Salvage microbiology: opportunities and challenges in the detection of bacterial pathogens following initiation of antimicrobial treatment. *Expert Rev Mol Diagn.* 2015;15:349-60.