

# MESA: Diagnóstico

**Moderadores:** **Montserrat Garrigó.** *Microbióloga. Servei de Microbiologia. Hospital de San Pau. Barcelona.*  
**Julià González.** *Microbióloga. Servei de Microbiologia-CDB. Hospital Clínic-ISGlobal. Barcelona.*

## Valor del ADA para el diagnóstico de la tuberculosis pleural en escenarios de baja prevalencia: aplicación del *machine learning*

**Alberto García-Zamalloa<sup>1</sup>, Rafael Arnay<sup>2</sup>, Iván Castilla-Rodríguez<sup>2</sup>, Urko Aguirre<sup>3</sup>, Jorge Taboada<sup>4</sup>, Arantazu Arrospide<sup>5</sup>, Nekane Mugika<sup>6</sup>, Iñaki Salegi<sup>6</sup>, Begoña Basauri<sup>7</sup>, Gustavo Cilla<sup>8</sup>, Diego Vicente<sup>8</sup>, Marta Alonso<sup>8</sup>, Borja Aguinagalde<sup>9</sup>, Emilio Perez-Trallero<sup>8</sup>**

<sup>1</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital de Mendaro, Gipuzkoa. <sup>2</sup>Departamento de Ingeniería Informática y de Sistemas, Universidad de La Laguna, Santa Cruz de Tenerife. <sup>3</sup>Unidad de Investigación Clínica, Hospital de Galdakao, Bizkaia. <sup>4</sup>Unidad de Investigación Clínica, Hospital de Mendaro, Gipuzkoa. <sup>5</sup>Unidad de Investigación Clínica integrada del Hospital Alto Deba, Arrasate, Gipuzkoa. <sup>6</sup>Servicio de Neumología, Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa. <sup>7</sup>Laboratorio de Bioquímica, Hospital de Mendaro, Gipuzkoa. <sup>8</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa. <sup>9</sup>Servicio de Cirugía Torácica, Hospital Universitario Donostia, Gipuzkoa.

### Correspondencia:

Alberto García-Zamalloa

E-mail: alberto.garciazamalloa@gmail.com

La tuberculosis pleural (TPE) es una manifestación paucibacilar de la enfermedad, como consecuencia el diagnóstico microbiológico es más difícil de obtener, la baciloscopia en líquido pleural ofrece un rendimiento del 1%, los cultivos específicos de micobacterias son positivos en un 35% y la PCR (Xpert MTB/RIF) no sobrepasa el 13-29% en sensibilidad. Ello ha obligado históricamente a la realización de métodos diagnósticos más agresivos, fundamentalmente la biopsia pleural<sup>1</sup>. Como alternativa, en las últimas décadas se ha buscado un biomarcador con suficiente valor diagnóstico. El valor de Adenosina Deaminasa (ADA) en líquido pleural ha resultado el más coste-efectivo. No obstante, y bajo una interpretación Bayesiana de su valor diagnóstico, en un escenario de baja prevalencia de la enfermedad (baja probabilidad pre-test) el ADA se consideraría útil únicamente para descartar el origen tuberculoso de un derrame pleural en caso de presentar un valor bajo, es decir, únicamente mantendría importancia su Valor Predictivo Negativo<sup>2</sup>. El *Machine Learning* es la ciencia que hace capaz a la computadora de aprender a partir de los datos a diferenciar los distintos elementos en estudio, la computadora es entrenada y no programada<sup>3,4</sup>, y su empleo en Medicina está encontrando cada vez una mayor aplicación<sup>5</sup>. Utilizando el *Machine Learning* analizamos el valor del ADA en líquido pleural asociado a la edad y a los parámetros habituales de la rutina en líquido pleural en la práctica clínica diaria para el

diagnóstico de predicción de tuberculosis pleural en un escenario de baja prevalencia de la misma, y paralelamente analizamos su capacidad para clasificar aquellos derrames pleurales más probablemente tumorales (MPE) entre los no tuberculosos.

### Material y método

Entre Marzo de 2013 y Junio de 2020 hemos incluido en el presente estudio de forma prospectiva 230 casos consecutivos de derrame pleural exudativo y linfocitario, todo ello se ha llevado a cabo en la provincia de Gipuzkoa y han participado un hospital terciario (Hospital Universitario Donostia), tres hospitales comarcales (Bidasoa, Urola y Bajo Deba) y dos hospitales privados (Policlínica Gipuzkoa-Quirón Salud y Clínica de la Asunción), con una capacidad total de 1.725 camas y abarcando una población de 720.000 habitantes. La incidencia media anual de tuberculosis en la provincia durante el periodo de estudio ha sido de 14 casos por cien mil habitantes y en todo momento se ha mantenido por debajo de 20 casos por cien mil habitantes. Se han diagnosticado en la provincia un total de 1.177 casos de derrame pleural, de los cuales 45 (uno de ellos exudado neutrofilico en su primera muestra de líquido pleural) han sido de origen tuberculoso, con la consiguiente prevalencia o probabilidad pre-test de 3,8%. Los criterios de inclusión en el estudio han sido: 1) edad superior a 16 años, 2) derrame pleural diagnosticado *de novo* y exudativo

(según los criterios de Light) y linfocitario, entendiendo por tal aquellos con >50% de linfocitos, 3) diagnóstico de certeza y 4) consentimiento informado firmado.

Los criterios diagnósticos de TPE han sido: 1) Cultivo positivo en líquido pleural, esputo o biopsia pleural, 2) Xpert MTB/RIF positivo en líquido pleural, esputo o biopsia pleural, o 3) presencia de granulomas en biopsia pleural (cerrada o por toracoscopia). Los criterios diagnósticos de MPE han sido: 1) células malignas en líquido pleural o 2) células malignas en biopsia pleural.

En todas las muestras de líquido pleural se ha determinado el valor del ADA, así como la rutina habitual: pH, glucosa, proteínas, Lactato Deshidrogenasa, recuento de leucocitos y de hemáties, además de citología y cultivo habitual y micobacterias. A efectos del análisis estadístico del estudio se tomaron siempre los valores correspondientes a la primera muestra de líquido pleural, pero las sucesivas muestras se tuvieron en cuenta a efectos de obtener un diagnóstico (citología o cultivo positivos, por ejemplo).

Determinamos el tamaño muestral mediante el programa estadístico Epidat 3.1: para una sensibilidad de 95%, una especificidad del 90% y con una probabilidad pre-test de 10%, un nivel de significación del 5% y una precisión del 5% el tamaño mínimo muestral necesario era 200 pacientes. Estimando una pérdida de 25%, establecimos el tamaño muestral final en 250 pacientes.

Una vez incluidos todos los casos, hemos procedido a la utilización de seis clasificadores del *Machine Learning*: *Multi*

*Layer Perceptron*, *Logistic Regression*, *Support Vector Machine*, *Decision Tree*, *K-nearest Neighbors* y *Random Forest*. El proceso de clasificación lo llevamos a cabo en dos tiempos: 1) clasificación tuberculosis/no tuberculosis, y 2) dentro de los casos de no tuberculosis, clasificación de más probablemente tumorales y otros. Paralelamente hemos llevado un análisis Bayesiano calculando la sensibilidad, especificidad, Valor Predictivo Positivo (VPP) y Valor Predictivo Negativo (VPN) del ADA y de las demás variables ya enumeradas en función de la probabilidad pre-test.

## Resultados

De los 230 casos incluidos, 44 eran tuberculosos (19%), 124 eran tumorales (54%) y 62 eran de otras etiologías (27%). En relación a los tumorales, 77 casos eran de origen pulmonar, 15 eran mesoteliomas, 10 eran linfomas y 22 casos eran tumorales de otros orígenes. El ratio masculino/femenino fue 135/95 y la edad media fue 69 años. Doce de los 44 casos de TPE fueron diagnosticados en pacientes de origen no español (27%,  $p < 0.001$ ). Todos los parámetros en estudio salvo el pH y el número de leucocitos en cifras absolutas mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos de derrames (Tabla 1).

Siguiendo los porcentajes de los grupos diagnósticos incluidos en el estudio (19% tuberculosis, 54% tumorales, 27% otros) establecimos un conjunto de entrenamiento de 80% y

**Tabla 1. Características de los pacientes y de los parámetros de los líquidos pleurales según el diagnóstico.**

	Tuberculous		Malignant		Parapneumonic/ Other effusions		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Total	44	19.1	124	53.9	62	27	
Sex							0.21
Male	31	70.4	70	56.4	34	54.8	
Female	13	29.6	54	43.6	28	45.2	
Nationality							<0.001
Spanish	32	72.7	121	97.6	58	93.6	
Other	12	27.3	3	2.4	4	6.4	
	Median	P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	Median	P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	Median	P <sub>25</sub> - P <sub>75</sub>	
Age, years	54.8	22.2	68.1	12.7	68.8	18.5	0.001
ADA, U/l	72	57.3-81	22	18-27.5	23	19-38	<0.001
pH	7.4	7.4 - 7.5	7.4	7.4-7.5	7.5	7.4-7.5	0.08
Glucose	84.5	66-96	101	84-120.5	110.5	92-128	<0.001
Cell no.	2315	1338,5-4126	1760.5	1140-2905	1715.5	618-3056	0.06
MNC	93	80-97.8	91.5	79.3-96	75	59-86	<0.001
PMNC	7	2.2-20	8.5	4.05-20.75	25.5	14-41	<0.001
RBC	3650	1805-10000	8000	2840-29300	6950	2700-40000	0.04
LDH, U/l	444.5	266.5-651.5	403	212-623	212.5	165-372	<0.001
Proteins	5	4.6-5.3	4.4	3.8-4.8	4.3	3.5-4.9	<0.001
LDH/ADA	6.1	4.2-10.7	15.5	9-28.4	10.1	7.3-15.9	<0.001

**Tabla 2. Importancia relativa o “peso” de cada parámetro incluido en el proceso de clasificación calculado por Random Forest.**

Feature	Importance
ADA	0,55
Age	0,14
Glucose	0,07
Proteins	0,06
MNC	0,05
RBC	0,03
Cell no	0,02
LDH	0,02
pH	0,02

un conjunto de prueba de 20%. En la Tabla 2 se puede apreciar la importancia relativa adjudicada mediante el clasificador *Random Forest* de cada parámetro incluido en el proceso de clasificación; el ADA y la edad son los más determinantes, no obstante hemos decidido mantener todas las variables en el proceso de clasificación.

Mediante el clasificador *Support Vector Machine*, en el conjunto de entrenamiento hemos clasificado correctamente 32 de 35 casos de TPE y 89 de 98 casos de MPE (sensibilidad de 91,4% y 90,8% respectivamente); al mismo tiempo cabe resaltar que 3 de 149 derrames no tuberculosos han sido diagnosticados como tales y 29 de 86 derrames no tumorales han sido diagnosticados como si lo fueran (especificidad 98% para TPE y 66% para MPE, esto último a expensas de una tendencia calculada al sobrediagnóstico y la alta sensibilidad). Es importante además hacer notar que los 3 casos de TPE erróneamente clasificados lo fueron como malignos, lo cual llevaría a pruebas diagnósticas más invasivas que conducirían al diagnóstico correcto. Finalmente solo 6 de los 98 casos de MPE fueron diagnosticados como “Otros”, esto es, 92 de 98 casos de MPE fueron diagnosticados como MPE o TPE (93,9%).

En el conjunto de testeo clasificamos correctamente 8 de 9 casos de TPE y 24 de 26 casos de MPE (sensibilidad 88,8% para

TPE y 92,3% para MPE); 2 casos de derrame no tuberculoso fueron diagnosticados como tales de un total de 37 casos y 6 de 20 casos de derrame no tumoral fueron clasificados como malignos (especificidad 94,5% para TPE y 70% para MPE). Solamente 1 de 26 casos de MPE fue diagnosticado como “Otros”, es decir 25 de 26 casos de MPE fueron clasificados como MPE o TPE (96,1%).

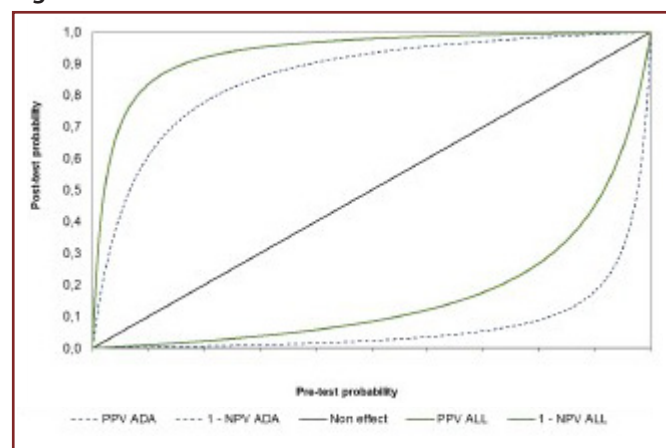
Los seis clasificadores del *Machine Learning* obtuvieron un área bajo la curva (AUC) de 96%-98% en la identificación de los casos incluidos en el estudio, tal y como se expresa en la Tabla 3.

En términos de análisis Bayesiano, procedimos a comparar la precisión diagnóstica de los seis clasificadores mediante *Machine Learning* con los resultados obtenidos combinando el ADA y el porcentaje de linfocitos en líquido pleural. El punto de corte óptimo calculado para el ADA resultó confirmarse en 40 U/L:

- La combinación de ADA + porcentaje de linfocitos presentó una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 97%, 93%, 35% y 100% respectivamente.
- La combinación de todas las variables incluidas en este estudio mostraron una sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 91%, 98%, 64% y 100%.

En la Figura 1 y Tabla 4 se expone la comparación de ambas opciones diagnósticas. Es destacable el aumento del Valor Predictivo Positivo del conjunto de variables en estudio, máxime en

**Figura 1.**



**Tabla 3. Umbral, área bajo la curva y precisión diagnóstica de los seis clasificadores con el conjunto de testeo.**

Method	T	AUC	Acc (95% CI)	SEN (95% CI)	SPF (95% CI)
Logit	0.28	0.98	0.96 (0.85, 0.99)	1.00 (0.66, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
SVC	0.35	0.96	0.93 (0.82, 0.99)	0.89 (0.52, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
DT	0.40	0.96	0.96 (0.85, 0.99)	1.00 (0.66, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
KNN	0.30	0.96	0.91 (0.79, 0.98)	0.78 (0.40, 0.97)	0.95 (0.82, 0.99)
RF	0.43	0.98	0.93 (0.82, 0.99)	0.89 (0.52, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)
MLP	0.17	0.98	0.93 (0.82, 0.99)	0.89 (0.52, 1.00)	0.95 (0.82, 0.99)

**Tabla 4. Comparación en términos de análisis Bayesiano de la precisión diagnóstica utilizando 1) ADA + porcentaje de linfocitos y 2) todas las variables incluidas en este estudio.**

	ADA + LYM		All	
	PPV	NPV	PPV	NPV
Sensitivity	98%		91%	
Specificity	93%		98%	
Pre-test probability	PPV	NPV	PPV	NPV
5%	42.4%	99.8%	70.5%	99.5%
10%	60.8%	99.7%	83.5%	99.0%
15%	71.2%	99.6%	88.9%	98.4%
20%	77.8%	99.4%	91.8%	97.8%
30%	85.7%	99.0%	95.1%	96.2%
40%	90.3%	98.4%	96.8%	94.2%
50%	93.3%	97.6%	97.8%	91.6%

escenarios de baja probabilidad pre-test como el nuestro; tal es así que para una probabilidad pre-test del 10% de TPE (considerado como límite bajo de prevalencia), el VPP del conjunto de variables utilizadas en el estudio asciende a 83,5%.

## Discusión

En nuestro estudio hemos demostrado que el ADA, asociado a parámetros sencillos de obtener en la práctica clínica diaria como la edad y la rutina realizada en las muestras de líquido pleural, tienen un alto poder diagnóstico predictivo mediante el *Machine Learning*, todo ello en un contexto de baja prevalencia o probabilidad pre-test como el nuestro, con una incidencia anual media 14 casos /100.000 habitantes y una prevalencia de TPE de 3,8%. Al mismo tiempo hemos demostrado la utilidad de esta herramienta para clasificar aquellos derrames pleurales más probablemente malignos entre los no tuberculosos.

El ADA se ha mostrado históricamente como el biomarcador más coste-efectivo para el diagnóstico de TPE. Desde su descubrimiento en 1978<sup>6</sup> se han llevado a cabo cinco grandes meta-análisis<sup>7-11</sup>, que demuestran una sensibilidad de 92% y una especificidad de 90%, para un punto de corte de 40 U/L. No obstante y siguiendo el análisis Bayesiano el ADA ha mantenido únicamente su VPN en escenarios de baja prevalencia. Uno de las principales dificultades de la utilización del ADA es la presencia de un nivel elevado de la misma en algunas otras enfermedades, y sobre todo en un pequeño porcentaje de derrames tumorales, lo cual constituye un problema en dichos escenarios<sup>12,13</sup>.

En 2012 publicamos un estudio retrospectivo desarrollado en un escenario de incidencia tuberculosa descendente entre los años 1998-2008, en el que demostrábamos que la asociación

de un porcentaje linfocitario >50% al ADA aumentaba considerablemente el Valor Predictivo Positivo de éste último, máxime en contexto de baja probabilidad pre-test<sup>14</sup>. Nuestro estudio era retrospectivo y el ADA elevado más la respuesta al tratamiento específico era el criterio diagnóstico en 2 de cada 3 pacientes diagnosticados de TPE, por lo que el sesgo era evidente. No obstante otros autores en Europa Occidental publicaron en años subsiguientes sus experiencias en este sentido con resultados prometedores<sup>15,16</sup>.

En el estudio actual nos propusimos incluir todos los pacientes de forma prospectiva y con diagnóstico de certeza; y añadimos más parámetros de fácil disposición en la práctica clínica habitual. Todos los parámetros anteriormente expuestos los hemos utilizado para enseñar a clasificar un 80% de los derrames a las herramientas clasificadoras del *Machine Learning*, y con el 20% restante hemos comprobado los resultados de ese entrenamiento. Como se ha podido demostrar hemos sido capaces de clasificar en el conjunto de entrenamiento los casos de TPE con una sensibilidad y una especificidad del 91,4% y 98% respectivamente, y en relación a los casos de MPE hemos obtenido una sensibilidad y especificidad de 90,8% y 66,2% respectivamente (por priorización del sobrediagnóstico y el aumento de la sensibilidad sobre la especificidad). En cuanto al conjunto de testeo los resultados se han confirmado como similares: sensibilidad y especificidad de 88,8% y 94,5% para TPE y 92,3% y 70% para MPE respectivamente.

## Conclusión

El ADA, combinado con la edad y los parámetros rutinarios del líquido pleural, es útil para el diagnóstico de presunción de tuberculosis pleural mediante el empleo del *Machine Learning* en escenarios de baja prevalencia; secundariamente se puede obtener como valor añadido una diferenciación de aquellos más probablemente tumorales entre aquellos clasificados como “no tuberculosos”.

## Bibliografía

1. Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Annals of translational medicine*. 2016;4(15):282-288. doi:10.21037/atm.2016.07.23.
2. Skouras VS, Kalomenidis I. Pleural fluid tests to diagnose tuberculous pleuritis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2016;22(4):367-377. doi:10.1097/MCP.0000000000000277.
3. Chollet F. *Deep Learning with Python*. Manning Publications Co.; 2017.
4. Bishop CM. *Pattern recognition and machine learning*. Springer; 2006.
5. Leha A, Hellenkamp K, Unsold B, Mushemi-Blake S, Shah AM, Hasenfu G, et al. A machine learning approach for the prediction of pulmonary hypertension. *PLoS one*. 2019;14(10):e0224453. doi:10.1371/journal.pone.0224453.

6. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine Deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *British Medical Journal* 1978 Dec 23; 2 (6154): 1751-1752. doi: 10.1136/bmj.2.6154.1751-a.
7. Greco S, Girardi E, Masciangelo R, Capocchetta G, Saltini C. Adenosine deaminase and interferon gamma measurements for the diagnosis of tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2003;7(8):777{786.
8. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respiratory medicine*. 2008;102(5):744{754.
9. Morisson P, Neves DD. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2008;34(4):217{224.
10. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213728. doi:10.1371/journal.pone.02113728.
11. Palma RM, Bielsa S, Esquerda A, Martínez-Alonso M, Porcel JM. Diagnostic accuracy of pleural fluid adenosine deaminase for diagnosing tuberculosis. Meta-analysis of Spanish studies. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2019;55(1):23{30. doi:10.1016/j.arbres.2018.05.007.
12. Antonangelo L, Faria CS, Sales RK. Tuberculous pleural effusion: diagnosis & management. *Expert review of respiratory medicine*. 2019;13(8):747{759. doi:10.1080/17476348.2019.1637737.
13. Shaw JA, Ahmed L, Koegelenberg CF. Effusions related to TB. Maskell NA, Laursen CB, Lee YCG, et al. *Pleural Disease* (ERS Monograph) Sheffield, European Respiratory Society. 2020; p. 172{192. doi:10.1183/2312508X.10023819.
14. Garcia-Zamalloa A, Taboada-Gomez J. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase and lymphocyte proportion in pleural fluid for tuberculous pleurisy in different prevalence scenarios. *PLoS one*. 2012;7(6):e38729. doi:10.1371/journal.pone.0038729.
15. Michot JM, Madec Y, Bulifon S, Thorette-Tcherniak C, Fortineau N, Noel N, et al. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2016;84(3):215{220.
16. Arnold DT, Bhatnagar R, Fairbanks LD, Zahan-Evans N, Clive AO, Morley AJ, et al. Pleural fluid adenosine deaminase (pfADA) in the diagnosis of tuberculous effusions in a low incidence population. *PLoS one*. 2015;10(2):e0113047. doi:10.1371/journal.pone.0113047.

## Evaluación del Xpert MTB/XDR para la detección de resistencias a isoniácida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea en un área de baja incidencia

**M. Teresa Tórtola**

Microbióloga. Unidad de Salud Internacional-TB Drassanes. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:

M. Teresa Tórtola

E-mail: ttortola@vhebron.net

La tuberculosis drogoresistente (TB-DR) es una amenaza para la salud pública y amenaza los avances recientes en el control mundial de la tuberculosis. En el último informe de la OMS, durante el año 2019 cerca de medio millón de personas desarrollaron resistencia a la rifampicina (TB-RR), el 78% de los cuales tuvieron una TB multiresistente (TB-MDR). Los tres países con el mayor porcentaje de resistencias fueron India (27%), China (14%) y la Federación de Rusia (8%)<sup>1</sup>.

Según el último informe de la OMS, nuestro país tiene una baja incidencia de tuberculosis (<10 casos por 100 000 habitantes). El porcentaje de TB-RR/MDR en los nuevos casos diagnosticados de TB estaría entre 3-5,9%, y del 16-29% en los casos de tuberculosis tratados previamente<sup>1</sup>.

Para un buen control de la tuberculosis se necesita una diagnóstico rápido de la misma pero actualmente se hace necesario

la detección rápida de resistencias. Las técnicas moleculares han sido las técnicas que permiten detectar a *Mycobacterium tuberculosis complex* (MTBC) y también las resistencias a los fármacos utilizados para el tratamiento de la tuberculosis. Además de la rapidez, estas técnicas deben ser sensibles, específicas y fáciles de realizar.

En el tratamiento de la tuberculosis, la isoniácida y la rifampicina son los medicamentos bactericidas más potentes. La resistencia a la rifampicina se considera como un marcador de multiresistencia ya que la resistencia a este fármaco raramente se presenta sola y frecuentemente viene asociada a resistencia a la isoniácida.

En las últimas décadas se han desarrollado diferentes técnicas para la detección de MTBC pero de todas ellas destaca el Xpert MTB/RIF (Cepheid, Sunnyvale, EE. UU.), que fue respaldado por la

OMS en 2010, ya que significó una mejora del diagnóstico de la TB y la detección de la resistencia a la rifampicina (TB-RR) a nivel mundial. En 2017, la OMS evaluó y recomendó el Xpert MTB/RIF Ultra (Xpert Ultra) ya que supone una mejora de la sensibilidad y especificidad del Xpert MTB/RIF<sup>2</sup>.

Recientemente se ha comercializado el Xpert MTB/XDR que detecta resistencia a isoniazida, etionamida, fluoroquinolonas e inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina). La duración del test es de 90 minutos.

En nuestro laboratorio de han realizado 8 determinaciones con el el Xpert MTB/XDR que correspondía a 8 pacientes, 2 autóctonos y 6 no autóctonos. Se trabajaron 6 muestras (5 muestras respiratorias, 1 punción ganglionar) y 2 cepas. Los resultados fueron: se detectaron 8 M.tuberculosis complex, 4 multirresistentes, 1 pre-XDR y 3 sensibles. El aislado de MTBC pre-XDR presentó resistencia a rifampicina, isoniazida y fluoroquinolonas. Todos los pacientes en los que se aislaron TB-MDR y TB-preXDR fueron no autóctonos.

El Xpert Ultra tiene muchas ventajas y en su presentación anterior Xpert MTB/RIF ha presentado una revolución en el diagnóstico rápido de la tuberculosis y en la detección de resis-

tencias a rifampicina a nivel mundial. El Xpert MTB/XDR viene a completar la detección de resistencias ya que además de poder detectar las TB-MDR y TB-preXDR también permite detectar la monoresistencia a isoniazida. En un entorno como el nuestro con una baja incidencia de TB-MDR pero con un porcentaje elevado de resistencia a isoniazida se necesita una técnica de detección rápida de isoniazida como lo realiza el Xpert MTB/XDR. Pero el dilema está en cómo realizar el algoritmo diagnóstico. En el caso de TB-MDR sería el siguiente: a todo Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra que detecte resistencia a rifampicina se emplearía el cartucho de Xpert MTB/XDR para poder detectar otras resistencias asociadas. Pero ante un resultado de Xpert MTB/RIF o Xpert Ultra de MTBC sensible a rifampicina surge el dilema de si está justificado económicamente añadir el Xpert MTB/XDR, porque uno de los inconvenientes del Xpert es su coste.

## Bibliografía

1. World Health Organization. (2020). Global tuberculosis report 2020.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection. Geneva: World Health Organization; 2020.

---

## ¿Tuberculosis diseminada en aumento? el caso del servicio de enfermedades infecciosas del HUGTIP

Sílvia Roure<sup>1</sup>, Cristina Vilaplana<sup>2</sup>

<sup>1</sup>PROSICS Metropolitana Nord, Servei de Malalties Infeccioses, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. <sup>2</sup>Unitat de Tuberculosi Experimental, Fundació Institut Germans Trias i Pujol. UAB, CIBERES.

Correspondencia:

Sílvia Roure, Cristina Vilaplana

E-mail: sroure.mn.ics@gencat.cat, cvilaplana@igtp.cat

La tuberculosis (TB) es todavía un problema de salud pública global que afecta a millones de personas en el mundo y es la segunda causa de muerte por enfermedad infecciosa tras la Covid<sup>1</sup>. Aunque los países con más alta incidencia de TB se concentran en Asia y el África Subsahariana, la TB continúa siendo un problema para los sistemas nacionales de salud (SNS) de los países desarrollados. En Europa la TB alcanza alta endemividad especialmente

en ciudades grandes y afecta a poblaciones vulnerables (niños, gente mayor, pacientes con alta morbilidad, hacinamiento o desnutrición en un contexto de precariedad social). Otro aspecto de interés es la posibilidad de que la inmigración desde países con altas tasas de resistencia a los fármacos antituberculosos pueda complicar el problema de la multirresistencia en los países industrializados. En Europa un tercio de los casos nuevos

de TB en 2016 ocurrieron en personas nacidas fuera del país, refugiados o con nacionalidad distinta a la del país donde fueron diagnosticados, y estos tenían un pronóstico peor, por lo que se considera que un diagnóstico y tratamiento de TB a tiempo a las personas migrantes es crucial<sup>2</sup>. En nuestro entorno, la TB también afecta desproporcionadamente a personas nacidas en países con alta incidencia de TB y grupos desatendidos socialmente, evidenciando graves desigualdades entre los distintos distritos y territorios. Según el último informe elaborado por la Agencia de Salud Pública de Cataluña la incidencia de TB en Cataluña en 2018 mostraba una frenada en el declive observado en los últimos años y la mitad de los casos de TB (52,4%) habían sido diagnosticados en personas inmigrantes. En el año 2018 la tasa de incidencia de la TB en personas autóctonas fue de 7,6 casos por 100.000 habitantes, y la de personas inmigrantes de 37,6 casos por 100.000 habitantes, una tasa casi 5 veces superior a la del grupo de autóctonos<sup>3</sup>.

Con la aparición de la pandemia por SARS-CoV2 y ante la disrupción evidente tanto por la situación epidémica per se como por las distintas medidas gubernamentales dictadas con el fin de contenerla, el impacto sobre las otras enfermedades ha sido importante aunque todavía no medido propiamente. Y sin embargo en el caso de la TB datos preliminares ya apuntaban a que el impacto podía ser enorme, lo que ha sido ya confirmado por el informe más reciente de la OMS, que ha reportado un descenso dramático de nuevos diagnósticos y tratamientos y el aumento de mortalidad por TB reportados en su informe más reciente<sup>1</sup>. En nuestro ámbito, si bien se ha evidenciado una menor incidencia pero no asociada una mayor proporción de enfermos con formas avanzadas de la enfermedad<sup>4</sup> es probable que esta situación se limite a las formas pulmonares. Al transmitirse ambas infecciones por aerosol, muchas de las medidas de contención aplicadas a nivel epidemiológico (mascarilla y cuarentenas) podrían favorecer una menor transmisión, aunque no podemos descartar una declaración menor o un mayor retraso diagnóstico. De hecho, y contrariamente a las formas pulmonares, la experiencia en nuestro centro es que sí existe un mayor número de casos con formas de TB avanzadas y complejas, especialmente de TB diseminada con afectación de dos órganos o más.

Aunque los pulmones son los órganos principalmente afectados en la tuberculosis, en el 25% de los casos la afectación es extrapulmonar, predominantemente sin afectación pulmonar (19%)<sup>5</sup>. Últimamente se ha evidenciado un aumento significativo de las formas extrapulmonares en Europa, siendo del 16.4% en 2002 y del 22.4% en 2011. Las localizaciones típicas de la enfermedad extrapulmonar incluyen los ganglios linfáticos, la pleura, el tracto genitourinario, huesos y articulaciones y el tracto

gastrointestinal<sup>5</sup>. La tuberculosis diseminada (TBd) es resultado de la propagación hematogena de *Mycobacterium tuberculosis* y se observa más frecuentemente en huéspedes inmunocomprometidos especialmente en los países en desarrollo, donde la TBd es una de las principales causa de morbilidad y mortalidad. Como factores que se han asociado a un aumento en su incidencia es el uso concomitante de tratamiento farmacológico inmunosupresor, la infección por el VIH, la presencia de insuficiencia renal o cirrosis, y la duración de síntomas superior a 3 meses.

La TBd es una enfermedad potencialmente mortal, sobre todo si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan<sup>6</sup>. El diagnóstico es difícil debido a su cuadro clínico inespecífico y a la escasez de herramientas disponibles para confirmar el diagnóstico de laboratorio, como la baja sensibilidad de la tinción de bacilos ácido-resistentes y los cultivos que requieren mucho tiempo. La duración de los síntomas antes del diagnóstico es variable. Los pacientes pueden experimentar síntomas y signos progresivos a lo largo de días o semanas u ocasionalmente durante varios meses. La presentación clínica de la TBd es muy variable y suele incluir síntomas constitucionales subagudos o crónicos (como fiebre, pérdida de peso y sudores nocturnos) con síntomas que varían según los órganos afectados. La incidencia global exacta de la tuberculosis diseminada aún no está clara; sin embargo, entre los adultos inmunocompetentes, se estima que representa menos del 2% de todos los casos de tuberculosis y hasta un 20% de todos los casos de tuberculosis extrapulmonar. Más del 50% de los pacientes suelen retrasar la búsqueda de ayuda médica durante más de un mes<sup>6</sup>. La tuberculosis diseminada es un importante problema sanitario en todo el mundo, asociado a una importante carga de morbilidad y mortalidad. Un mayor conocimiento de esta entidad podría mejorar el índice de sospecha del clínico y conducir a un mejor enfoque diagnóstico que permita un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Con el fin de estudiar los casos de TB diseminada en nuestro ámbito de referencia asistencial y su probable casuística, hemos realizado un análisis de las características socio-demográficas y clínicas de los casos diagnosticados de tuberculosis diseminada en HUGTIP del 2019 a septiembre del 2021. Con tal fin se recolectaron de forma prospectiva todos los casos incidentes de TBd diagnosticados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Germans Trias y Pujol, hospital de tercer nivel que cubre una área de influencia de 1.300.000 habitantes y con una elevada tasa de población inmigrante (entre el 15 y el 20%) entre enero del 2019 a septiembre del 2021. Los resultados preliminares evidencian una alta complejidad, alta presencia de casos en población inmigrante (siendo la mitad en inmigrantes nacidos en subcontinente Indio (Punjab)) y un

retraso diagnóstico de 23 meses de media a pesar de múltiples consultas al SNS.

El contexto de pandemia caracterizado por un mayor hacinamiento y una crisis económica asociada podría haber influido en un aumento de las TBd aunque falta ver la evolución en el tiempo para confirmar dicha hipótesis.

Los programas de lucha contra la tuberculosis tienen que englobar aspectos culturales, económicos y médicos de la enfermedad, así como incidir especialmente en los grupos de riesgo, entre los que destaca la población inmigrante. Actualmente estamos trabajando en un plan de abordaje de la TB a implementar que integre Hospital y Atención Primaria de la zona, y que incluya una intervención específica para las poblaciones más afectadas. Los resultados obtenidos en este trabajo, el mapeado de los casos y la evidencia de su concentración en determinados distritos, nos facilitarán que las acciones comunitarias en nuestro ámbito territorial se concentren en estas zonas y sean dirigidas.

## Bibliografía

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2021 [Internet]. Geneva; 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021>
2. Proença R, Mattos Souza F, Lisboa Bastos M, Caetano R, Braga JU, Faerstein E, *et al.* Active and latent tuberculosis in refugees and asylum seekers: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1–17.
3. Jané Checa M, Prats Viedma B, Valdivia Guijarro M, Fernández Gutiérrez C, García Lebrón M, López Espinilla, M. La tuberculosis a Catalunya l'any 2018. 2019.
4. Vázquez-Temprano N, Ursúa-Díaz M, Salgado-Barreira Á, Vázquez-Gallardo R, Túniz Bastida V, Anibarro L, *et al.* Descenso en la incidencia de tuberculosis y pandemia COVID-19, ¿ficción o realidad? *Arch Bronconeumol*. 2021;
5. Natali D, Cloatre G, Brosset C, Verdalle P, Fauvy A, Massart JP, *et al.* What pulmonologists need to know about extrapulmonary tuberculosis. *Breathe*. 2020;16(4):1–18.
6. Khan FY. Review of literature on disseminated tuberculosis with emphasis on the focused diagnostic workup. *J Family Community Med* [Internet]. 2019;26(2):83–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31143078> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6515764>

## TB screening in prisons with an electronic nose device

### Cecile Magis-Escurra

*Pulmonary physician. Radboud University Medical Centre, Department of Pulmonary Diseases, and University Centre for Chronic Diseases Dekkerswald, Nijmegen, The Netherlands.*

#### Correspondence:

Cecile Magis-Escurra

E-mail: [Cecile.Magis-Escurra@radboudumc.nl](mailto:Cecile.Magis-Escurra@radboudumc.nl)

The PriNose study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04407325) has recently started inclusion within the EUSAT-RCS TB research consortium (<https://www.eusattb.net/>). This study will be executed in three penal institutions in Paraguay. The aim of the study is to assess an electronic nose device (AeoNose™) for TB diagnosis in a vulnerable group. The comparison will be made to conventional TB screening methods such as questionnaires, physical exam, digital chest Xray (+CAD4TB software) and sputum sampling from those with signs or symptoms compatible with active disease. In case an individual is not capable to expectorate spontaneously nebulization with hypertonic saline is provided.

Until now, the AeoNose™, a hand held 'point of care' electronic nose device has been used in previous studies and showed pro-

misg results in different settings. It seems that the device may serve well as a TB triage test, as it meets the FIND/WHO minimum Target Product Profile, in highly endemic settings of vulnerable groups to select healthy subjects and people with active disease.

The electronic nose device we use in the PriNose study collects volatile organic compounds on three metal sensors and converts these signals from human breath into numeric vectors. These vectors are subsequently send to a central computer to be analyzed in a so-called neural network. The neural network is a machine learning process to recognize a TB patient and differentiate it from a healthy person. With machine learning techniques the sensitivity and specificity of a screening device will be optimized when entering more and more data over time.



The use of an electronic nose device to rule out TB might result in more easy and cost efficient TB screening programs for settings with high numbers of people, but with low resources in low and middle income countries. Studies in the past have only assessed the AeoNose™ for TB in small study cohorts. The PriNose study aims to sample, and also perform an intensive follow up of TB suspects in the first screening rounds, of a large group of inmates and also prison guards (>5000 people). First results of the study are expected in 2023.

## References

1. Coronel Teixeira, *et al.* The electronic nose as a rule out test for tuberculosis in an indigenous population. *J Intern Med* 2021. doi: 10.1111/joim.13281.
  2. Coronel Teixeira, *et al.* The potential of a portable, point of care electronic nose to diagnose tuberculosis. *J Infect* 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2017.08.003.
  3. Mohamed, *et al.* Qualitative analysis of biological tuberculosis samples by an electronic nose based artificial neural network. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017. doi: 10.5588/ijtld.16.0677.
  4. Saktiawati, *et al.* Diagnosis of tuberculosis through breath test: a systematic review. *EbioMedicine*. 2019. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.056
  5. Zetola, *et al.* Diagnosis of pulmonary tuberculosis and assessment of treatment response through analyses of volatile organic compound patterns in exhaled breath samples. *J infect* 2017. doi: 10.1016/j.jinf.2016.12.006
-