

MESA II: NOVEDADES EN TUBERCULOSIS EN DIVERSOS CAMPOS

Moderadores: Adrián Sánchez-Montalvá. Servei de Malalties Infeccioses. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

Arantxa Romero. Departament de Salut. Subdirecció Regional de Barcelona. Unitat de Tuberculosis Experimental. Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra.

Brotos recientes de tuberculosis en el ganado y la fauna silvestre en Catalunya

Bernat Pérez de Val^{1,2}, Carles Riera³, Albert Sanz³, Alberto Allepuz⁴, Enric Vidal^{1,2}

¹Unitat mixta d'Investigació IRTA-UAB en Sanitat Animal. Centre de Recerca en Sanitat Animal (CReSA). Campus de la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). Bellaterra. Barcelona. ²IRTA. Programa de Sanitat Animal. CReSA. Campus de la UAB, Bellaterra. Barcelona. ³Departament d'Acció Climàtica, Alimentació i Agenda Rural (DACC) de la Generalitat de Catalunya. Barcelona. ⁴Departament de Sanitat i Anatomia Animals, Universitat Autònoma de Barcelona. Bellaterra. Barcelona.

Correspondencia:

Bernat Pérez de Val

E-mail: bernat.perez@irta.cat

La tuberculosis animal

La tuberculosis (TB) animal es una enfermedad infecciosa crónica causada por las bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis* (CMTB) en el ganado doméstico y la fauna silvestre. Además, la TB animal por CMTB supone en un riesgo para la salud pública debido a su naturaleza zoonótica (capacidad para infectar al ser humano) y también causan un elevado impacto económico en el sector ganadero.

Aunque las especies patógenas del CMTB pueden afectar a un amplio rango de hospedadores, la mayoría de programas de erradicación y control se centran específicamente en la especie bovina, así pues, en el estado español existe un programa de erradicación acelerada de la TB bovina desde 1986, que permitió inicialmente reducir la prevalencia a nivel de rebaño (rebaños positivos) del 11,1% en 1986 al 2,1% en el año 2000, aunque esta se ha mantenido relativamente estable entorno al 2% en las dos últimas décadas¹. Por el contrario, en Catalunya la prevalencia de rebaño se ha reducido del del 3,3% el año 2000 al 0,04% en 2020.

Una comisión mixta compuesta por veterinarios oficiales del DACC y por investigadores del IRTA-CReSA y la UAB, realiza el seguimiento epidemiológico periódico de las explotaciones ganaderas de Cataluña. Gracias a esta labor se investigan con más profundidad todos los brotes de TB animal en Catalunya y los diferentes factores que influyen en la incidencia de la TB. Re-

cientemente, a través de la secuenciación completa del genoma (SCG) de los aislados de CMTB, también se ha podido estudiar sus relaciones filogenéticas y su asociación con los datos de las investigaciones epidemiológicas de los distintos brotes de *M. bovis*² y *M. caprae*³ en Catalunya.

Los programas de control y erradicación

Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de los programas de erradicación se centran en la especie bovina. A diferencia del enfoque en la lucha frente TB en humanos, en el caso la TB bovina el rebaño es considerado como la unidad epidemiológica y las actuaciones son tomadas no individualmente sino a nivel del conjunto de toda la explotación ganadera. El programa de erradicación se aplica según la legislación comunitaria (Reglamento (UE) 2016/429) e incluye la gran mayoría de explotaciones ganaderas. Así, resumiendo, una explotación recibirá la calificación sanitaria T3 (libre de TB) cuando todos los animales de dicha explotación pasen favorablemente los controles diagnósticos mediante la prueba intradérmica de la tuberculina (PIT) de acuerdo con los reglamentos comunitarios, prescrita a su vez por la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE). En general, cuando un animal resulta positivo a la prueba, debe ser sacrificado y al confirmarse la infección el conjunto de la explotación pierde la calificación sanitaria T3. En estos casos,

se incrementan los controles y, se utiliza el ensayo de liberación de Interferón-gamma (IGRA) como prueba complementaria a la PIT con el fin de aumentar la sensibilidad diagnóstica.

Por su parte el ganado caprino puede ser investigado bajo el contexto del programa de erradicación de TB bovina cuando mantiene alguna relación epidemiológica con el ganado bovino. Fuera de esta circunstancia, en Catalunya solamente el caprino de leche está sujeto a un programa de calificación voluntario. Todas las especies de producción susceptibles están sujetas a la vigilancia pasiva en matadero y los hallazgos de lesiones compatibles con TB son remitidos al laboratorio para su análisis a través del servicio de apoyo a mataderos SESC (www.sesc.cat).

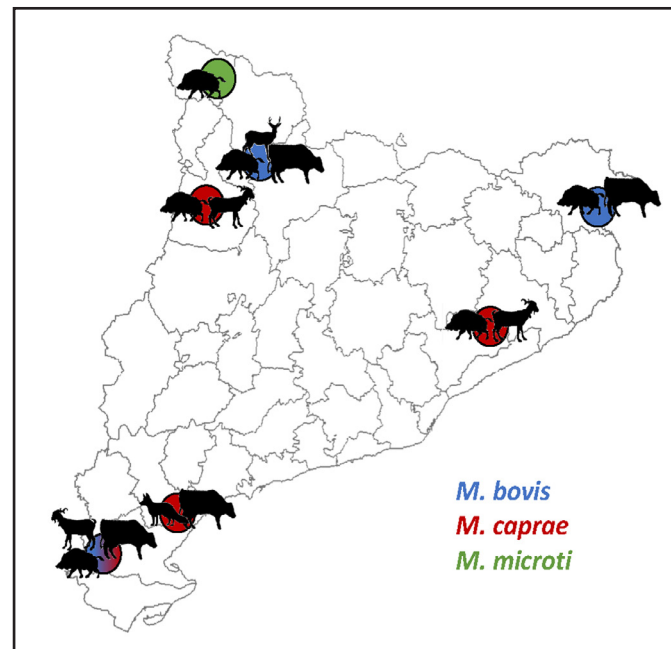
Finalmente, existe un plan de vigilancia sanitaria de la fauna silvestre que incluye el muestreo activo para análisis serológico y bacteriológico de diversas especies cinegéticas (jabalí, cérvidos y bóvidos) así como el tejón. Este plan ha permitido integrar a la fauna silvestre en la investigación de los brotes de TB en el ganado.

Focos de tuberculosis animal en Cataluña

Los principales focos recientes de TB animal en Catalunya (Figura 1) ponen de relieve el papel de factores de riesgo como los pastos comunales, la proximidad entre explotaciones o la interacción con fauna silvestre, sin menoscabar el factor de la infección residual (reemergencia de la infección en un rebaño considerado negativo):

- *Pastos comunales*: A partir de la coincidencia de algunas explotaciones bovinas en una zona de pastos localizada en Valls d'Aguilar (Pirineo de Lleida), se detectó un brote de TB por *M. bovis* (espoligotipo SB1337) que inicialmente afectó a 9 explotaciones entre 2017-18, pero que posteriormente fue detectado en la fauna silvestre del área de brote (jabalí y ciervo²) y se reintrodujo en 3 explotaciones de bovino en 2021.
- *Vecindad e infección residual*: En 2021 se detectó un brote de *M. bovis* (SB0120) afectando 4 explotaciones vecinas (0,4 Km²) del Alt Empordà (Girona). Los estudios de SCG permitieron identificar una cepa filogenéticamente relacionada con un brote de 2009 en uno de estos rebaños. La reemergencia de la infección en este rebaño es la causa más probable del brote.
- *Fauna silvestre*: Recientemente se han identificado tres áreas con focos de TB en jabalí: a) Parque Natural del Montseny (*M. caprae*), afectando también a una explotación caprina³, b) Parque Natural de Els Ports de Tortosa-Beseit (*M. caprae* y *M. bovis*), afectando varias explotaciones bovinas) y c) el área colindante entre la Val d'Aran y el Pallars Sobirà (Pirineo de Lleida) donde se detectaron varios casos de TB en jabalí por *M. microti* entre 2017 y 2019⁴. En 2021, un caso de TB generalizada en un zorro por *M. caprae*, se ha relacionado

Figura 1. Distribución de los principales focos de TB animal en Catalunya detectados entre 2019 y 2021.



Se indica la localización aproximada de cada foco (más de una explotación y/o más de 4 animales silvestres confirmados y/o implicación de ganado y animales silvestres). Especies afectadas: bovinos, caprinos, jabalíes, ciervos o zorros. Especies patógenas: *M. bovis* (azul), *M. caprae* (rojo) o *M. microti* (verde).

filogenéticamente relacionado con dos brotes en caprino y uno en bovino en los años anteriores.

- *Casos zoonóticos*: A pesar de que los casos zoonóticos de TB raramente se investigan recientemente se ha publicado un caso de transmisión de una cepa de *M. bovis* poliresistente entre un ganado ovino y el ganadero⁵.

Bibliografía

1. MAPA. Programa Nacional de Erradicación de Tuberculosis Bovina 2022 (Infección por el complejo *Mycobacterium tuberculosis*). *Minist Agric Pesca y Aliment*. 2021;1–31.
2. Perea C, Ciaravino G, Stuber T, Thacker TC, Robbe-Austerman S, Allepuz A, et al. Whole-Genome SNP Analysis Identifies Putative *Mycobacterium bovis* Transmission Clusters in Livestock and Wildlife in Catalonia, Spain. *Microorg*. 2021;9(8):1629.
3. Ciaravino G, Vidal E, Cortey M, Martín M, Sanz A, Mercader I, et al. Phylogenetic relationships investigation of *Mycobacterium caprae* strains from sympatric wild boar and goats based on whole genome sequencing. *Transbound Emerg Dis*. 2021;68(3):1476–86.
4. Pérez de Val B, Sanz A, Soler M, Allepuz A, Michelet L, Boschirolu ML, et al. *Mycobacterium microti* Infection in Free-Ranging Wild Boar, Spain, 2017–2019. *Emerg Infect Dis*. 2019;25(11):2152–4.
5. Pérez de Val B, Romero B, Tórtola MT, León LH, Pozo P, Mercader I, et al. Polyresistant *Mycobacterium bovis* Infection in Human and Sympatric Sheep, Spain, 2017–2018. *Emerg Infect Dis*. 2021;27(4):1241–2.

La Fisioterapia para pacientes con tuberculosis como parte fundamental del tratamiento: la experiencia desde *Serveis Clínic*s

Pedro García¹, Xavier Casas¹, Milagros Moreno¹, Hernán Vargas¹, Eva López², Joan Pau Millet^{1,2,3}

¹Serveis Clínic, Barcelona. ²Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona. ³CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

Correspondencia:

Pedro García

E-mail: peregaran@gmail.com

Una estrategia clave de la OMS para hacer frente a la emergencia mundial para la Salud Pública que supone la tuberculosis (TB) es la atención centrada en las necesidades del paciente. El diagnóstico y tratamiento precoz de los casos y el estudio y tratamiento de los contactos es fundamental para evitar la transmisión de la enfermedad en la comunidad. En este sentido, el sistema sanitario y cada uno de nosotros, tiene una responsabilidad ineludible. Que por parte del sistema sanitario es posible priorizar las medidas de prevención y control de una enfermedad infecciosa con tanto impacto para la población se ha visto claro con la pandemia de la COVID19 que nos lleva afectando desde hace más de dos años. Pero para hacer frente a una enfermedad como la TB, que está castigando tan fuertemente a los países y las personas más desfavorecidas desde el punto de vista económico y social, debemos focalizar nuestros esfuerzos en las necesidades de todos y cada uno de nuestros pacientes. Aplicar en el día a día los valores de nuestro trabajo como el rigor, la eficiencia, la tenacidad o la disponibilidad es esencial siempre y cuando se combinen con la escucha activa, el diálogo, el compromiso o la confianza con la humildad y la generosidad. Para todo ello es indispensable contar no solo con los profesionales adecuados sino también generar los espacios y momentos en los que compartir y madurar esos valores con los pacientes.

La estancia en el centro especializado en casos complejos de tuberculosis como es Serveis Clínic, plantea retos y soluciones en este sentido. Muchas de las personas que ingresan para tratarse de su TB y otras comorbilidades asociadas, encuentra esa atención centrada en el paciente, donde aplicar entre otros, los valores descritos, que son junto al tratamiento farmacológico, la clave del éxito de su curación. Para ello se necesitan crear momentos de intimidad y en espacios adecuados de relación entre los sanitarios y los pacientes, donde sembrar y regar poco a poco todas estas semillas de valores que nos deben acompañar en la relación sanitario-paciente como mínimo hasta el momento del

alta del centro. Solo así podremos recoger los frutos en forma de recuperación completa de la persona. Esos espacios de relación pueden ser la misma habitación del paciente, a la cabecera de su cama durante la visita médica, las reuniones con las trabajadoras sociales, el momento de la toma de constantes con el personal auxiliar o el equipo de enfermería, las sesiones multidisciplinarias (PIAI), los espacios de terapia ocupacional, o durante los momentos en que realizan rehabilitación o fisioterapia.

Desde hace casi 30 años, Serveis Clínic cuenta con un especialista en fisioterapia entre su personal sanitario con el que los pacientes, pueden realizar tratamientos dirigidos a la problemática muscular, osteoarticular o neurológica asociada a su TB o al propio tratamiento. El objetivo de este servicio es ofrecer un espacio de recuperación tanto desde el punto de vista funcional como psicológica y emocional a partir de la aplicación de diferentes ejercicios y técnicas de fisioterapia adaptadas a las necesidades de cada paciente en cada momento. Técnicas como la electroterapia, la terapia manual, la mecanoterapia o la termoterapia entre otras, son necesarias para hacer frente al dolor o a las diferentes patologías asociadas que presentan los pacientes con TB durante su ingreso en la clínica.

Aunque escasas, existen evidencias del empleo de la rehabilitación como parte fundamental para la recuperación de las secuelas que deja la tuberculosis sobre todo pulmonar, pero apenas existe evidencias del impacto positivo que supone su uso durante el tratamiento. En los últimos 25 años (1996-2021) han ingresado en Serveis Clínic unas 2108 personas con TB entre los cuales se ha indicado la fisioterapia a 379 (18%) pacientes, lo que supone casi uno de cada cinco personas. El 80% fueron varones, entre 35 y 44 años (22,4%) o mayores de 65 (19%). El 53% eran personas nacidas en España y el 30% de los casos tenían una TB extrapulmonar. Entre los inmigrantes que requirieron de fisioterapia, la mayoría provenían de África (47%) y de Asia (16%). Entre los pacientes que iniciaron el programa

de fisioterapia 68 (18%) lo hizo por neuropatía, 58 (15,3%) por afectación del Sistema Nervioso Central, 71 (19%) por impotencia funcional de algún miembro, 148 (39%) por dolor, 103 (27%) por problemas musculoligamentosos y 19 (5%) por miopatía localizada. Un total de 38 (10%) eran personas dependientes para las actividades de la vida diaria en el momento del inicio de la fisioterapia, 116 (30,6%) tenían dificultad a la marcha y 19 (5%) tenían dificultades de transferencia de la cama a la silla o de la silla a la bipedestación. Respecto a las técnicas de fisioterapia aplicadas, la más común fue la mecanoterapia (93,4%), a 145 (38,2%) se le aplicó la terapia manual y a 83 (21,9%) electroterapia. Un total de 98 personas (25,7%) requirieron de reeducación de la marcha. El 67,4% de los casos siguió tratamiento con fisioterapia durante más de 6 meses. En más de los dos tercios de los casos tratados se consiguió que los pacientes tuvieran una recuperación completa de la alteración que le llevó a realizar fisioterapia.

Más allá de realizar un buen diagnóstico, indicación de tratamiento y seguimiento de las personas con TB, el abordaje multidisciplinar de la patología y las alteraciones que produce en la persona, debería integrar la fisioterapia de la cual se podrían

beneficiar muchos pacientes como mínimo durante el tiempo del tratamiento. Nuestra experiencia ha demostrado que tratar este ámbito facilita no solo una mejor recuperación, sino que además puede favorecer una mayor adherencia al tratamiento. Más aún, el espacio de fisioterapia, es un espacio de relación basado en un trato diario personalizado y humano que ha ayudado a los pacientes a mejorar, además, su esfera de relación con otros pacientes de otros países y condiciones, ayudando así a que exista una mejor convivencia en la clínica.

Bibliografía recomendada

- Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization. Geneva, 2021. Disponible en: [Global tuberculosis report 2021 \(who.int\)](#)
- Culturally adapted pulmonary rehabilitation for adults living with post-tuberculosis lung disease in Kyrgyzstan; protocol for a randomised controlled trial with blinded outcome measures. *BMJ Open* 2022 Feb 21;12(2):e048664. doi: 10.1136/bmjopen-2021-048664.
- Migliri GB, Caminero J, *et al.* History of prevention, diagnosis, treatment and rehabilitation of pulmonary sequelae of tuberculosis. *Presse Med* 2022 Feb 3;104112. doi: 10.1016/j.lpm.2022.104112.

Utilidad de las pruebas radiológicas y microbiológicas torácicas en el diagnóstico de la tuberculosis extratorácica

Jone Arriola

Servei de Medicina Interna. Hospital Arnau de Vilanova. Lleida.

Correspondencia:

Jone Arriola

E-mail: jonearriola@gmail.com

Introducción: patogénesis de la tuberculosis extrapulmonar

Introducimos esta charla explicando la patogénesis de la tuberculosis desde la entrada de los bacilos al alvéolo pulmonar, pasando por la diseminación local y respuesta inflamatoria que da lugar a la encapsulación de las lesiones, la creación de nuevas lesiones y el drenaje hacia el ganglio linfático regional.

Normalmente el periploma del bacilo finaliza en el ganglio, pero no necesariamente. Al generarse una linfadenitis, esta puede

progresar y liberar bacilos hacia los capilares eferentes, que recorrerán la circulación sistémica hasta llegar de nuevo al pulmón. De esta manera se pueden generar nuevos focos infecciosos, y pueden recolonizar también las lesiones generadas previamente que, al estar en un proceso de inflamación, tienen una mayor vascularización y permeabilidad.

Finalmente, estos bacilos pueden circular por el torrente sanguíneo y colonizar cualquier órgano. Es un tema ligado a las características de la vascularización y la permeabilidad endotelial;

de aquí que exista una afectación más frecuente del tejido óseo o el renal, que no por ejemplo, de las meninges. Es mucho menos habitual y requiere de una entrada masiva de bacilos en el torrente circulatorio, hecho que se asocia a las TBA diseminadas o miliares, manifestándose en las primeras semanas posteriores a la infección.

Distribución de casos de tuberculosis según localización anatómica

Comentamos el número de casos de tuberculosis en Catalunya según el informe de la Generalitat de Catalunya del 2017, para mostrar cuáles son los datos de referencia en la actualidad en cuanto a la prevalencia de afectación a diferentes niveles en la enfermedad tuberculosa (pulmonar 54,5%, extrapulmonar exclusiva 30% y ambas 15%).

Dificultades diagnósticas que plantea la tuberculosis extrapulmonar

Describimos las limitaciones de las técnicas histológicas y microbiológicas para lograr una confirmación diagnóstica. Para ello, comenzamos citando un artículo sobre la meningitis tuberculosa² para ilustrar la limitación del diagnóstico microbiológico basado en el análisis del líquido cefalorraquídeo. Posteriormente, comentamos el rendimiento diagnóstico a nivel microbiológico del esputo inducido en la TBC pleural con respecto al líquido pleural³, que es superior, lo cual denota que existiría afectación bronquial en estos pacientes, además de la exclusivamente pleural, apoyando nuestra sospecha de la presencia de afectación pulmonar en pacientes etiquetados únicamente de tuberculosis extra-pulmonar. Nombramos también el valor del ADA en este escenario⁴.

Nuestro estudio

Describimos el estudio que hemos llevado a cabo en nuestro centro, presentando los objetivos del mismo, el material y los métodos utilizados, la descripción de nuestra base de datos, y los resultados obtenidos. Especificamos en cada una de las localizaciones anatómicas extratorácicas (ganglionar, neurológica, abdominal, osteoarticular, genitourinaria y otros como la cutánea u ocular) cuáles fueron los hallazgos a nivel radiológico (comparando la utilidad de la Rx de tórax y la TC torácica), histológico y microbiológico (tanto en muestra de la localización afectada como respiratoria).

Concluimos que en un porcentaje elevado de estos pacientes con tuberculosis extra-torácica, existe afectación pulmonar tanto a nivel radiológico (principalmente en la TC de tórax), como microbiológico, con microbiología positiva en esputo.

Comparamos nuestros resultados con los datos disponibles en la literatura^{5,6}, observando que nuestros hallazgos son similares a lo ya descrito.

El papel del PET-TC

Presentamos dos revisiones^{7,8} en las que se ha estudiado a través de PET-TC corporal a una serie de pacientes con meningitis tuberculosa. En ellas, se observa actividad metabólica a nivel de más de un órgano en un porcentaje elevado de casos y también pulmonar. Lo cual apoya también la teoría de que la tuberculosis extrapulmonar es una enfermedad diseminada.

Estudio de contactos

Por último, presentamos un trabajo realizado en la Región Sanitaria de Lleida⁹ que lleva a cabo un estudio de contactos de pacientes con enfermedad tuberculosa. En este, se observa que existe infección en un porcentaje elevado de contactos de enfermos afectados de TBC pulmonar con baciloscopias y cultivos de esputo negativos, así como aquellos etiquetados de TBC pulmonar.

Conclusiones

Por tanto, con toda la información a nuestra disposición, podemos concluir que la tuberculosis es habitualmente una enfermedad politópica. El estudio de muestras respiratorias (aun sin datos sugestivos de afectación pulmonar) puede facilitar el diagnóstico clínico y permite obtener un diagnóstico microbiológico seguro y más precoz.

Todo ello nos hace plantear la siguiente pregunta: ¿se deben modificar las normas de aislamiento y el estudio de contactos de pacientes con TBC extrapulmonar?

Bibliografía

- Cardona PJ. Pathogenesis of tuberculosis and other mycobacteriosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2018 Jan;36(1):38-46.
- Bhigjee AI, Padayachee R, Paruk H, Hallwirth-Pillay KD, Marais S, Conolly C. Diagnosis of tuberculous meningitis: clinical and laboratory parameters. *Int J Infect Dis*. 2007 Jul;11(4):348-54.
- Conde MB, Loivos AC, Rezende VM, Soares SL, Mello FC, Reingold AL, et al. Yield of sputum induction in the diagnosis of pleural tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Mar 1;167(5):723-5.
- García-Zamalloa A, Vicente D, Arnay R, Arrospeide A, Taboada J, Castilla-Rodríguez I, et al; with the Gipuzkoa Pleura Group Consortium. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase for pleural tuberculosis in a low prevalence setting: A machine learning approach within a 7-year prospective multi-center study. *PLoS One*. 2021 Nov 4;16(11):e0259203.

5. Uniyal R, Garg RK, Malhotra HS, Kumar N, Jain A, Kohli N, *et al.* Computed tomography thorax abnormalities in immunocompetent patients with tuberculous meningitis: An observational study. *J Neurol Sci.* 2019 Feb 15;397:11-5.
6. Sahoo H, Garg RK, Rizvi I, Malhotra HS, Kumar N, Jain A, *et al.* Extra-central nervous system tuberculosis in HIV-uninfected patients of tuberculous meningitis: A prospective evaluation. *J Infect Public Health.* 2020 Aug;13(8):1101-6.
7. Nigam H, Gambhir S, Pandey S, Garg RK, Verma R, Paliwal VK, *et al.* 18FDG-Positron Emission Tomography in patients with Tuberculous Meningitis: A Prospective Evaluation. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Jul 19;105(4):1038-41.
8. Bomanji J, Sharma R, Mittal BR, Gambhir S, Qureshy A, Begum SMF, *et al.*; International Atomic Energy Agency Extra-pulmonary TB Consortium. PET/CT features of extrapulmonary tuberculosis at first clinical presentation: a cross-sectional observational 18F-FDG imaging study across six countries. *Eur Respir J.* 2020 Feb 27;55(2):1901959.
9. Alsedà M, Godoy P. Estudio de contactos de enfermos tuberculosos en un área semiurbana. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003 Jun; 21(6):281-6.

Nuevas estrategias para mejorar el diagnóstico microbiológico de las micobacterias: combinación del MALDI-TOF con técnicas de *Machine Learning*

David Rodríguez-Temporal

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Correspondencia:

David Rodríguez-Temporal

E-mail: davrotem@hotmail.com

Actualmente, el uso de la espectrometría de masas por MALDI-TOF para la identificación de micobacterias no tuberculosas se encuentra implementado en los laboratorios de microbiología clínica, demostrando ser una técnica rápida, robusta y reproducible¹. Ello ha sido posible gracias a las mejoras introducidas en las bases de datos comerciales y a la optimización de los procedimientos de extracción proteica². No obstante, la diferenciación de algunas especies pertenecientes a complejos micobacterianos y la identificación de subespecies mediante esta metodología todavía supone un reto diagnóstico.

Recientemente, se han comenzado a utilizar técnicas de *Machine Learning* sobre los espectros proteicos obtenidos por el MALDI-TOF para tratar de mejorar el diagnóstico bacteriano. De esta forma, se están evaluando las posibilidades de diferenciación de especies cercanas filogenéticamente, el tipado bacteriano para la distinción de clones o la detección de mecanismos de resistencia antimicrobiana³. Aunque esta metodología se está valorando ampliamente sobre las bacterias convencionales, todavía no existen estudios de ello en el grupo de las micobacterias. Por este motivo, desde nuestro grupo de investigación estamos

llevando a cabo la evaluación de las técnicas de *Machine Learning* combinadas con el MALDI-TOF para abordar distintos retos diagnósticos en aislamientos clínicos de micobacterias.

Diferenciación de *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium bovis*: se estudiaron un total de 104 aislamientos clínicos (93 *M. tuberculosis* y 11 *M. bovis*/*M. bovis*-BCG). Se utilizaron 16 aislamientos como grupo de entrenamiento para desarrollar los modelos predictivos de *Machine Learning* y 88 para la validación ciega externa de estos modelos. Se utilizaron 4 algoritmos de *Machine Learning*: *Partial Least Squares* (PLS), *Support Vector Machine* (SVM), *Random Forest* (RF) y *k-Nearest Neighbors* (KNN). La validación interna de todos ellos obtuvo un 100% de clasificación correcta en el grupo de entrenamiento. Respecto a la validación externa, se obtuvieron los siguientes resultados de clasificación correcta: 97,7% (PLS), 94,3% (RF), 94,3% (KNN) y 89,8% (SVM).

Identificación de linajes de *M. tuberculosis* mediante MALDI-TOF: se realizó un estudio piloto para evaluar la posibilidad de diferenciar cepas de *M. tuberculosis* pertenecientes a distintos linajes (L1-L6). En un primer análisis, algunos de los linajes formaron

clústers independientes del resto (L1, L2, L4 y L5), mientras que otros no agruparon correctamente (L3 y L6).

Diferenciación de las subespecies del complejo *Mycobacterium abscessus*: se analizaron 120 aislamientos clínicos del complejo *M. abscessus*. De estos, 24 se utilizaron como grupo de entrenamiento (15 *M. abscessus*, 7 *M. mageritense* y 2 *M. bolletii*), obteniendo un 100% de clasificación correcta en la validación interna en los tres algoritmos utilizados (PLS, SVM y RF). Los otros 96 aislamientos se utilizaron para la validación externa (43 *M. abscessus*, 43 *M. mageritense* y 10 *M. bolletii*) y obtuvieron una clasificación correcta del 62,5% con PLS, 70,8% con SVM y 97,9% con RF.

Estos estudios sugieren que la aplicación de técnicas de *Machine Learning* puede ser una estrategia prometedora para mejorar la precisión diagnóstica mediante el MALDI-TOF, utilizando una metodología rápida, sencilla y económica.

Bibliografía

1. Rodríguez-Temporal D, Alcaide F, Mareković I, O'Connor JA, Gorton R, van Ingen J, Van den Bossche A, *et al*. Multicentre study on the reproducibility of MALDI-TOF MS for nontuberculous mycobacteria identification. *Sci Rep*. 2022 Jan; 12:1237. doi: 10.1038/s41598-022-05315-7.
2. Alcaide F, Amlerová J, Bou G, Ceysens PJ, Coll P, Corcoran D, *et al*; European Study Group on Genomics and Molecular Diagnosis (ESGMD). How to: identify non-tuberculous Mycobacterium species using MALDI-TOF mass spectrometry. *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun; 24:599-603. doi: 10.1016/j.cmi.2017.11.012.
3. Weis C, Cuénod A, Rieck B, Dubuis O, Graf S, Lang C, *et al*. Direct antimicrobial resistance prediction from clinical MALDI-TOF mass spectra using machine learning. *Nat Med*. 2022 Jan; 28:164-174. doi: 10.1038/s41591-021-01619-9.