



## **VALIDEZ DE LA MICROSCOPIA DE CONTRASTE DE FASES COMPARADA CON LA TIRA REACTIVA DE ORINA Y SEDIMENTO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN MUJERES**

**Aitor Carlos Alfaro Ormaolea**

**Dipòsit Legal: T. 1428-2013**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

# VALIDEZ DE LA MICROSCOPÍA DE CONTRASTE DE FASES COMPARADA CON LA TIRA REACTIVA DE ORINA Y SEDIMENTO EN EL DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO EN MUJERES

Tesis Doctoral

Aitor Carlos Alfaro Ormaolea



Departament de Medicina i Cirurgia. Facultat de Medicina i  
Ciències de la Salut. Universitat Rovira i Virgili



**Departament de Medicina i Cirurgia**  
**Facultat de Medicina i Ciències de la Salut**

Sant Llorenç, 21  
43201 Reus  
Tel. 977 759345

FEM CONSTAR que aquest treball, titulat "Validez de la microscopía de contraste de fases comparada con la tira reactiva de orina y sedimento en el diagnóstico de la infección del tracto urinario en mujeres", que presenta Aitor Carlos Alfaro Ormaolea per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la nostra direcció al Departament de Medicina i Cirurgia d'aquesta Universitat i que aconsegueix els requeriments per poder-se presentar davant el tribunal corresponent.

Tarragona, 12 d'abril de 2013

Els directors de la tesi doctoral

Dr. Carles Llor Vilà

Dra. Silvia Hernández Anadón

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis directores de Tesis, los Dres. Carles Llor y Silvia Hernández, por haberme dirigido y facilitado la realización de esta tesis, por haberme mostrado y transmitido su entusiasmo por la investigación y por su disponibilidad absoluta ante cualquier dificultad que haya podido surgir.

A mi mujer Nuria, y a mis hijos Irache y Javier, por haberme apoyado en todo momento, por su paciencia, cariño y comprensión y por haberme dado la fuerza y energía necesarias para la realización de este trabajo.

A mi madre Conchi y a mi hermano Óscar, por tenerlos y sentirlos tan cerca pese a la distancia, por su respeto y apoyo mostrados siempre tanto en mi vida personal como en mi vida profesional.

A todos mis compañeros del CAP Jaume I, en especial las Dras. Sierra y Moragas y las enfermeras Teresa Martínez y Sonia Cortiles, por su desinteresada ayuda en la inclusión de pacientes para el estudio, a los profesionales del laboratorio del Hospital Joan XXIII; también al ex-director, el Dr. Bladé, por haberme facilitado siempre la realización de esta tesis así como cualquier otra actividad relacionada con la misma.

A todo el resto de mi familia, sobre todo los que ya no están entre nosotros como mis abuelos Bernardo, Carmen, Aitxitxe y Edurtxu.

A todos mis amigos, de Sádaba, del Británico, de la Facultad, de la Residencia de Medicina de Familia y del CAP Jaume I.

Al IDIAP Jordi Gol y al ICS, por haberme otorgado una beca para la capacitación en Investigación y realización del Doctorado en el año 2010.

Dedicada a mi padre Carlos, por transmitirme e inculcarme su amor por la Medicina y sus valores vitales, destacando el esfuerzo, el trabajo y el respeto a los demás. Ha sido y es un ejemplo y referente para mi en todos los ámbitos de la vida, de tal forma que gran parte de lo que soy se lo debo a él.

## ÍNDICE

Resúmenes.....	i
Resumen.....	i
Resum .....	iii
Summary.....	v
Abreviaturas.....	vii
Introducción.....	1
Generalidades.....	2
Infección del tracto urinario no complicada en la mujer.....	7
Microscopía en el diagnóstico de las infecciones no complicadas en la mujer...13	
Análisis microscópico de la orina normal.....	14
Utilidad de la microscopía en el diagnóstico de las ITU.....	20
Objetivos.....	25
Material y métodos.....	28
Diseño.....	29
Ámbito del estudio.....	29
Criterios de inclusión.....	29
Criterios de exclusión.....	29
Intervenciones.....	30
Variables.....	31
Análisis estadístico.....	33
Resultados.....	35
Resultados descriptivos.....	36
Validez de los métodos diagnósticos en el total de las muestras.....	40
Validez de los métodos diagnósticos en las muestras válidas.....	55

Microbiología.....	75
Prescripción antibiótica.....	80
Discusión.....	81
Limitaciones y fortalezas.....	82
Comparación con otros estudios.....	85
Implicaciones para nuevas investigaciones.....	93
Conclusiones.....	95
Bibliografía.....	98
Anexos.....	109
Anexo 1. Hoja de recogida de datos de las pacientes incluidas.....	110
Anexo 2. Solicitud de urocultivo y sedimento.....	111
Anexo 3. Comunicaciones enviadas a congresos.....	112

## RESUMEN

*Fundamento.* El diagnóstico de la infección del tracto urinario (ITU) en la mujer se realiza a partir de los criterios clínicos presentes y se acompaña muchas veces de una determinación de tira reactiva de orina. Sin embargo, la validez de estos métodos diagnósticos es controvertida, siendo el motivo principal por el que existe una sobreprescripción antibiótica. En algunos países, principalmente en Escandinavia, se efectúa también la lectura microscópica con la ayuda de un microscopio de contraste fases a partir de una gota de orina sin centrifugar.

*Objetivos.* Evaluar la validez de la microscopía de contraste de fases para el diagnóstico de ITU en mujeres y compararlo con la tira reactiva de orina y sedimento.

*Diseño.* Estudio de validez de pruebas diagnósticas llevado a cabo desde enero de 2008 hasta septiembre de 2012.

*Emplazamiento.* Centro de Salud Jaume I de Tarragona.

*Sujetos.* Se incluyeron consecutivamente mujeres >14 años con síndrome miccional, definida como la presencia de al menos disuria, urgencia o polaquiuria, excluyéndose ITU complicadas y aquellas pacientes que declinaron participar. Se pidió el consentimiento oral de las pacientes para su inclusión.

*Medidas e intervenciones.* Para cada paciente se recogieron 3 tubos de orina del chorro medio, una para visualización microscópica, otra para determinación de tira reactiva en el momento de su recogida y otra se envió al laboratorio de microbiología del Hospital Joan XXIII para sedimento y urocultivo. La visualización microscópica la realizó siempre el mismo investigador, que fue ciego a todas las variables recogidas. Se recogieron las variables edad, determinación de proteínas, sangre, nitritos y leucocitos en la tira reactiva de orina, sedimento (positivo si >5 leucocitos/campo), observación microscópica (presencia o no de gérmenes, forma y movimiento), evidencia clara de infección por lectura microscópica, resultado del urocultivo, considerándose ITU el crecimiento de un uropatógeno a una concentración mayor de  $>10^3$  unidades formadoras de colonias (ufc)/ml, definiéndose ITU significativa con la presencia de  $>10^5$  ufc/ml e ITU de bajo recuento aquella entre  $10^3$  y  $10^5$  ufc/ml. Se realizó estadística descriptiva y se analizaron los parámetros de validez de los distintos métodos diagnósticos utilizados, evaluándose las razones de verosimilitudes positiva (RVP) y negativa (RVN).

*Resultados.* De las 541 muestras de orina elegibles reclutadas en este trabajo, en 18 no se procesó el urocultivo o se perdió y en otra no se realizó la observación microscópica, por lo que se analizaron un total de 522 muestras de orina. Un total de 139 muestras de orina presentaron contaminación bacteriana (26,6%). De las 383 muestras válidas, presentaron ITU un total de 234 (61,1%); de éstas, el 65% correspondieron a ITU significativas. La edad media fue de  $43,9 \pm 19,4$  años. El germen más frecuentemente aislado fue *Escherichia coli*, representando el 68,1% de las muestras positivas. Se prescribieron antibióticos en el 96,1% de las ITU, pero también en el 92,2% de las pacientes con muestras de orina contaminadas y en el 86,5% de las muestras sin ITU. De todos los métodos diagnósticos analizados, la que alcanzó la RVP más alta para el diagnóstico de ITU fue la observación clara de infección con el microscopio, siendo 4,28 veces más probable observar un resultado positivo en la microscopía cuando la muestra correspondía a una verdadera ITU (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2,8–6,5). La RVN más baja se observó con la observación microscópica (0,26; IC 95%: 0,2–0,36), siendo la probabilidad de un resultado negativo 3,8 veces mayor cuando no había ITU. Para el diagnóstico de ITU significativa estos valores fueron incluso algo mejores, de 4,56 (IC 95%: 3,2–6,4) y de 0,18 (IC 95%: 0,11–0,29), respectivamente. Considerando sólo las muestras de orina válidas la RVP más alta se observó también con la evidencia clara de infección por microscopía (3,96 veces más probable) y la RVN más baja con la observación microscópica (4 veces más probable un resultado negativo cuando no había ITU). Estos parámetros de validez fueron similares cuando se analizaron las muestras de orina procedentes de mujeres jóvenes, aquellas ITU causadas por *E. coli* y aquellas orinas en las que se hizo la lectura microscópica el mismo día de su obtención; sin embargo la sensibilidad de la lectura microscópica empeoró a partir del segundo día de la obtención de la muestra de orina. La lectura microscópica no ayudó a conocer el germen causante de la ITU.

*Conclusiones.* Ninguna prueba diagnóstica puede considerarse óptima para confirmar o descartar ITU, aunque de todas las analizadas en esta tesis la lectura microscópica con la utilización de un microscopio de contraste de fases en el momento de la obtención de la muestra de orina es la que alcanza una mayor validez aunque no sirve para identificar el germen causante de la infección.

*Palabras clave.* Validez. Microscopía. Infección del tracto urinario. Tira reactiva de orina. Atención primaria.

## RESUM

*Fonament.* El diagnòstic de la infecció del tracte urinari (ITU) a la dona es fa a partir dels criteris clínics presents i s'acompanya molt sovint d'una determinació de tira reactiva d'orina. Tanmateix, la validesa d'aquests mètodes diagnòstics és controvertida, essent la raó principal perquè es produeixi una sobreprescripció antibiòtica. En alguns països, principalment a Escandinàvia, es realitza també la lectura microscòpica mitjançant un microscopi de contrast de fases a partir d'una gota d'orina sense centrifugar.

*Objectius.* Avaluar la validesa de la microscopia de contrast de fases per al diagnòstic d'ITU en dones i comparar-ho amb la tira reactiva d'orina i sediment.

*Disseny.* Estudi de validesa de proves diagnòstiques dut a terme des de gener de 2008 fins a setembre de 2012.

*Emplaçament.* Centre de Salut Jaume I de Tarragona.

*Subjectes.* S'inclogueren consecutivament dones >14 anys amb síndrome miccional, definida com la presència d'almenys disúria, urgència o pol·laciúria, excloent-se les ITU complicades i aquelles pacients que declinaren participar. Es va demanar el consentiment oral de les pacientes per a la seva inclusió.

*Mesuraments i intervencions.* Per a cada pacient es van recollir 3 tubs d'orina del broll mig, una per a la visualització microscòpica, una altra per a determinació amb tira reactiva en el moment de la seva recollida i una altra s'envià al laboratori de microbiologia de l'Hospital Joan XXIII per a sediment i urocultiu. La visualització microscòpica la va fer sempre el mateix investigador, que va ser cec a totes les variables recollides. Es recolliren les variables edat, determinació de proteïnes, sang, nitrts i leucòcits en la tira reactiva d'orina, sediment (positiu si >5 leucòcits/camp), observació microscòpica (presència o no de gèrmens, forma i moviment), evidència clara d'infecció per lectura microscòpica, resultat de l'urocultiu, considerant-se ITU el creixement d'un uropatogen a una concentració major de  $>10^3$  unitats formadores de colònies (ufc)/ml, definint-se ITU significativa amb la presència de  $>10^5$  ufc/ml i ITU de baix comptatge aquella entre  $10^3$  i  $10^5$  ufc/ml. Es va fer estadística descriptiva i s'analitzaren els paràmetres de validesa dels diferents mètodes diagnòstics emprats, avaluant-se per a cadascun d'ells les raons de versemblances positiva (RVP) i negativa (RVN).

*Resultats.* De les 541 mostres d'orina elegibles reclutades en aquest treball, en 18 no es va processar l'urocultiu o es va perdre i en una altra no es va fer l'observació microscòpica, per la qual cosa es varen analitzar un total de 522 mostres d'orina. Un total de 139 mostres d'orina presentaren contaminació bacteriana (26,6%). De les 383 mostres vàlides, can presentar ITU un total de 234 (61,1%); d'aquestes, el 65% van correspondre a ITU significatives. L'edat mitjana va ser de  $43,9 \pm 19,4$  anys. El germen més freqüentment aïllat va ser *Escherichia coli*, representant el 68,1% de les mostres positives. Es van prescriure antibiòtics en el 96,1% de les ITU, però també en el 92,2% de les pacients amb mostres d'orina contaminades i en el 86,5% de les mostres sense ITU. De tots els mètodes diagnòstics analitzats, la que va assolir la RVP més alta per al diagnòstic d'ITU va ser l'observació clara d'infecció amb el microscopi, essent 4,28 vegades més probable observar un resultat positiu a la microscopia quan la mostra corresponia a una vertadera ITU (interval de confiança del 95% [IC 95%]: 2,8–6,5). La RVN més baixa es va observar amb l'observació microscòpica (0,26; IC 95%: 0,2–0,36) essent la probabilitat d'un resultat negatiu 3,8 vegades més gran quan no havia ITU. Per al diagnòstic d'ITU significativa aquests valors van ser fins i tot una mica millors, de 4,56 (IC 95%: 3,2–6,4) i de 0,18 (IC 95%: 0,11–0,29), respectivament. Considerant només les mostres d'orina vàlides la RVP més alta es va observar també amb l'evidència clara d'infecció per microscopia (3,96 vegades més probable) i la RVN més baixa amb l'observació microscòpica (4 vegades més probable un resultat negatiu quan no havia ITU). Aquests paràmetres de validesa foren similars quan s'analitzaren les mostres d'orina procedents de dones joves, aquelles ITU causades per *E. coli* i aquelles orines en què es va fer la lectura microscòpica el mateix dia de la seva obtenció; no obstant això, la sensibilitat de la lectura microscòpica empitjorà a partir del segon dia de l'obtenció de la mostra d'orina. La lectura microscòpica no va ajudar a conèixer el germen causant de la ITU.

*Conclusions.* Cap prova diagnòstica pot considerar-se òptima per confirmar o descartar ITU, encara que de totes les analitzades en aquesta tesi la lectura microscòpica amb la utilització d'un microscopi de contrast de fases en el moment de l'obtenció de la mostra d'orina és la que assoleix una major validesa encara que no serveix per identificar el germen causant de la infecció.

*Paraules clau.* Validesa. Microscopia. Infecció del tracte urinari. Tira reactiva d'orina. Atenció primària.

## SUMMARY

*Background.* The diagnosis of urinary tract infection (UTI) in women is based on clinical criteria present and is often accompanied with an assessment of urine dipstick. However, the validity of these diagnostic methods is controversial and it mainly explains why antibiotics are overprescribed. In some countries, mainly in Scandinavia, a microscopic lecture with the aid of a phase contrast microscope is carried out with the aid of an unspun urine drop.

*Aims.* To evaluate the validity of the phase contrast microscopic assessment in the diagnosis of UTI in women and compared it with the urine dipstick analysis and pyuria.

*Design.* Validity study of diagnostic tests carried out from January 2008 to September 2012.

*Study setting:* Primary healthcare centre Jaume I in Tarragona.

*Subjects.* Women aged 14 or older with a dysuric syndrome, defined as the presence of at least dysuria, urgency or frequency, were consecutively recruited. Complicated UTI and those patients who refused to participated were excluded. Verbal consent was requested to all the patients to be included.

*Measurements and interventions.* Three midstream urine samples were collected from each patient, one for microscopic analysis, a fresh sample for the dipstick analysis, and the other simple was sent to the microbiology department of Hospital Joan XXIII for pyuria and urine culture. The microscopic lecture was always carried out by the same researcher who was blind to all the variables collected. The variables taken into account were age, assessment of proteins, blood, nitrites and white cells in the dipstick analysis, pyuria (positive if  $>5$  white cells/field), microscopic analysis (presence or not of germs, shape and movement), clear-cut evidence of infection based on microscopic lecture, urine culture result, considering UTI the growth of a uropathogen in a concentration greater than  $10^3$  colonies-forming units (cfu)/ml, defining significant UTI as the presence of  $>10^5$  cfu/ml and low-count UTI as that between  $10^3$  and  $10^5$  cfu/ml. Descriptive statistics was performed and the validity parameters of the different diagnostic methods used were carried out, assessing the positive (PLR) and negative likelihood ratios (NLR).

*Results.* Out of the 541 eligible urine samples recruited in this study urine culture was not requested or was lost in 18 cases and in one more the microscopic lecture was not performed, analysing therefore 522 urine samples. A total of 139 urine specimens presented a bacterial contamination (26.6%). Out of the 383 valid samples, 234 presented UTI (61.1%), and 65% of these samples corresponding to significant UTI. Mean age was  $43.9 \pm 19.4$  years. The germ more commonly isolated was *Escherichia coli*, accounting for 68.1% of the positive samples. Antibiotics were prescribed to 96.1% of the UTI, but also to 92.2% of the patients providing contaminated samples and the 86.5% of the patients with samples without UTI. Out of the diagnostic methods analysed, the test that achieved the highest PLR for the diagnosis of UTI was the clear cut infection by microscopic observation, being a positive result 4.28-fold more likely to be seen with the microscope when the sample corresponded to true UTI (95% confidence interval [95% CI]: 2,8–6,5). The lowest NLR was observed with the microscopic observation (0.26; 95% CI: 0.2–0.36), with a negative result being 3.8-fold more likely to be observed when an actual UTI was ruled out. These figures were even better for predicting a significant UTI, of 4.56 (95% CI: 3.2–6.4) and 0.18 (95% CI: 0.11–0.29), respectively. When valid samples were only taken into account, the highest PLR was also observed with the clear cut infection through microscopic lecture (3.96-fold more likely) and the lowest NLR was achieved with the microscopic analysis (with a negative result being 4-fold more likely when UTI was not present). These validity parameters were similar when the urine samples were taken from young women, when only infections caused by *E. coli* were considered, and when considering only those urine samples with the microscopic analysis carried out the same day when those were collected; however, the sensitivity of the microscopic analysis decreased from the second day it was collected onwards. The microscopic lecture was not helpful for recognising the causing germ of the UTI.

*Conclusions.* All the diagnostic tests used in this thesis appeared to be suboptimal for ruling in and out UTI. However, the microscopic lecture of a fresh urine specimen with the aid of a phase contrast microscope achieved the greatest validity even though it was not helpful for the identification of the germ causing the infection.

*Key words.* Validity. Microscope. Urinary tract infection. Urine dipstick. Primary care.

## ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva
IC	Intervalo de confianza
DE	Desviación estándar
E	Especificidad
ITU	Infección del tracto urinario
LLR	Likelihood ratio
N	Tamaño muestral
OMM	Orina de la mitad de la micción
ROC	Receiver operating characteristic
RVN	Razón de verosimilitudes negativa
RVP	Razón de verosimilitudes positiva
S	Sensibilidad
ufc	Unidades formadoras de colonias
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

# INTRODUCCIÓN

## Generalidades

Las infecciones del tracto urinario (ITU) representan la segunda causa más prevalente de enfermedades infecciosas en atención primaria; especialmente en mujeres jóvenes sexualmente activas, en pacientes posmenopáusicas, en embarazadas y en pacientes con patología urológica subyacente (*Rabanaque G et al, 2010*). La ITU tiene una prevalencia del 2-5% de las visitas que se realizan en atención primaria (*Bjerrum L et al, 2001*). En los Estados Unidos, las ITU son responsables de más de 7 millones de visitas médicas al año, incluidas más de 2 millones de visitas por cistitis (*Foxman B, 2002*). No sólo suponen un malestar importante en los pacientes, sino que tienen una gran repercusión económica por los costes sanitarios que representan la asistencia sanitaria, las pruebas de diagnóstico y las prescripciones antibióticas. Alrededor del 15% de todos los antibióticos de prescripción comunitaria en los Estados Unidos se dispensan por ITU, con un coste anual calculado que supera los 1.000 millones de dólares (*Foxman B, 2002; Mazzulli T, 2002*). Así mismo, los costes directos e indirectos asociados a las ITU extrahospitalarias en los Estados Unidos superan los 1.600 millones de dólares (*Foxman B, 2002*). Además, las ITU se asocian con una significativa reducción de la calidad de vida de los pacientes que las sufren (*Ciani O et al, 2013*).

La presentación de las ITU aumenta con la edad, con el mayor número de infecciones urinarias previas y cuando transcurre menos tiempo entre una y otra ITU. Una mujer tiene al menos un 40% de riesgo de presentar una ITU durante su vida y un 20-30% de estas mujeres presentarán una recurrencia en el futuro (*Gupta K et al, 2011; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2012*). Las ITU explican al menos el 40% de todas las infecciones nosocomiales. Aparece bacteriuria nosocomial hasta en un 25% de los pacientes que precisan una sonda urinaria durante al menos 7 días, con un riesgo diario del 5% (*Maki DG et al, 2001*). Además, los patógenos se encuentran totalmente expuestos al ambiente nosocomial, lo que incluye una presión selectiva por sustancias antibióticas o antisépticas. Por consiguiente, las ITU nosocomiales constituyen el reservorio institucional más importante de patógenos nosocomiales resistentes a antibióticos (*Maki DG et al, 2001*).

Los microorganismos pueden llegar a las vías urinarias por diseminación hematógena o linfática, aunque hay abundantes datos clínicos y experimentales que demuestran que el ascenso de microorganismos desde la uretra es la vía más frecuente que produce ITU, especialmente por microorganismos de origen intestinal (es decir, *Escherichia coli* y

otras enterobacterias). Esto ofrece una explicación lógica de la mayor frecuencia de ITU en las mujeres que en los varones y del mayor riesgo de infección después de un sondaje o instrumentación vesical.

El germen más frecuente en las series de ITU es *E. coli*, presente en más del 70% de los casos (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2012*). En dos series españolas su incidencia osciló entre el 70,8% observado en un estudio multicéntrico realizado en 15 laboratorios de microbiología en 2006 a partir de muestras enviadas tanto por atención primaria como por especialistas hospitalarios y el 79,2% observado en otro estudio más reciente a partir de muestras de orina de mujeres con ITU no complicadas (*Andreu A et al, 2008; Palou J et al, 2011*). No obstante, hay diferencias entre sexos, observado en el estudio de Andreu et al, ya que *E. coli* es más prevalente en mujeres (73,5% vs. 60,3% en varones) (*Andreu A et al, 2008*).

El número de bacterias se considera importante para diagnosticar una ITU. En 1960, Kass propuso el concepto de bacteriuria significativa ( $\geq 10^5$  unidades formadoras de colonias [ufc]/ml) en el contexto de la pielonefritis durante el embarazo (*Kass EH, 1960*). Aunque este concepto introdujo la microbiología cuantitativa en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas y, por tanto, sigue teniendo importancia general, recientemente se ha comprobado que no hay un valor fijo de bacteriuria significativa que pueda aplicarse a todos los tipos de ITU y en todos los casos. Según se describe en la guía clínica sobre infecciones urológicas de la *European Association of Urology* (*Grabe M et al, 2011*) y que será tomada de referencia en lo sucesivo, los siguientes recuentos bacterianos tienen importancia clínica:

- $\geq 10^3$  ufc/ml de uropatógenos en una muestra de orina de la mitad de la micción (OMM) en la cistitis aguda no complicada en mujeres
- $\geq 10^4$  ufc/ml de uropatógenos en una muestra de OMM en la pielonefritis aguda no complicada en mujeres
- $\geq 10^5$  ufc/ml de uropatógenos en una muestra de OMM en mujeres ó  $\geq 10^4$  ufc/ml de uropatógenos en una muestra de OMM en varones ó en orina recogida directamente de una sonda en mujeres, en una ITU complicada
- Bacteriuria asintomática: cuando dos cultivos de la misma cepa bacteriana tomados con más de 24 horas de diferencia revelan una bacteriuria  $\geq 10^5$  ufc/ml de uropatógenos

Utilizando la misma guía de referencia, las diversas ITU se clasifican con arreglo a los síntomas clínicos predominantes:

- ITU inferior no complicada (cistitis)
- Pielonefritis no complicada
- ITU complicada con o sin pielonefritis
- Sepsis de origen urológico
- Uretritis
- Aparato genital masculino: prostatitis, epididimitis y orquitis

**Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de una ITU, modificados con arreglo a las recomendaciones de la *Infectious Diseases Society of America/Sociedad Europea de microbiología clínica y enfermedades infecciosas, 2011***

Descripción	Manifestaciones clínicas	Pruebas de laboratorio
<b>ITU aguda no complicada en mujeres; cistitis aguda no complicada en mujeres</b>	Disuria, tenesmo vesical, polaquiuria, dolor hipogastrio, ausencia síntomas urinarios en 4 semanas previas	$\geq 10$ leucocitos/mm <sup>3</sup> $\geq 10^3$ ufc/ml*
<b>Pielonefritis aguda no complicada</b>	Fiebre, escalofríos, dolor fosa renal; otros diagnósticos excluidos; ausencia de antecedentes o signos clínicos de anomalías urológicas (ecografía, radiología)	$\geq 10$ leucocitos/mm <sup>3</sup> $\geq 10^4$ ufc/ml*
<b>ITU complicada</b>	Cualquier combinación de los síntomas de las categorías anteriores; uno o más factores asociados a una ITU complicada (ver texto más abajo)	$\geq 10$ leucocitos/mm <sup>3</sup> $\geq 10^5$ ufc/ml* en mujeres. $\geq 10^4$ ufc/ml* en varones o en orina recogida en una sonda en mujeres

<b>Bacteriuria asintomática</b>	Ausencia de síntomas urinarios	$\geq 10$ leucocitos/mm <sup>3</sup> $\geq 10^5$ ufc/ml* en dos muestras de OMM consecutivas $\geq 24$ horas de diferencia
<b>ITU recurrentes (profilaxis antibiótica)</b>	Al menos 3 episodios de infección no complicada documentada mediante cultivo en el último año: sólo en mujeres; ausencia de anomalías estructurales y funcionales.	$< 10^3$ ufc/ml*

ITU=infección tracto urinario; OMM=orina de la mitad de la micción. Todos los recuentos de piuria se refieren a orina no centrifugada

\*Patógenos urinarios en cultivo de OMM

Las ITU no complicadas en adultos corresponden a episodios de cistitis aguda (tracto inferior) y pielonefritis aguda (tracto superior) en personas por lo demás sanas. Se observan principalmente en mujeres sin anomalías estructurales ni funcionales importantes en las vías urinarias, nefropatías ni comorbilidad que puedan ocasionar consecuencias más graves y, por consiguiente, requerir tratamiento adicional (*Hooton TM et al, 1997*). El espectro de microorganismos es similar en ambos tractos (superior e inferior), siendo *E. coli* el patógeno causal entre el 70% y el 95% de los casos (*Naber KG et al, 2008*).

El diagnóstico de cistitis aguda no complicada puede establecerse con una probabilidad elevada a partir de unos antecedentes de síntomas urinarios irritativos (disuria, polaquiuria y tenesmo vesical) y de la ausencia de secreción o irritación vaginal en mujeres que no presentan otros factores de riesgo de ITU complicadas (*Stamm WE et al, 1993*) (grado de recomendación: B). Como he señalado anteriormente, un recuento de colonias  $\geq 10^3$  ufc/ml de uropatógenos resulta diagnóstico desde el punto de vista microbiológico en mujeres con síntomas de cistitis aguda no complicada.

Una ITU complicada es una infección asociada a un trastorno, como anomalías estructurales o funcionales del aparato genitourinario, o a la presencia de una enfermedad subyacente que interfiere en los mecanismos de defensa del huésped (diabetes mellitus, inmunodepresión, rasgo drepanocítico), lo que aumenta el riesgo de contraer una infección o de que fracase el tratamiento. Una amplia variedad de bacterias puede causar una ITU complicada. El espectro es mucho mayor que en las ITU no complicadas y las bacterias tienen más probabilidades de ser resistentes a los antibióticos, especialmente en caso de una ITU complicada relacionada con el tratamiento; aún así, las enterobacterias siguen siendo los patógenos predominantes, con *E. coli* a la cabeza. Hay dos criterios obligatorios para definir una ITU complicada: un urocultivo positivo y uno o más de los factores enumerados en la tabla 2.

**Tabla 2. Factores indicativos de una posible ITU complicada**

Factores de ITU complicada
Presencia de una sonda permanente, endoprótesis ó férula (uretral, ureteral, renal) o uso de sondaje vesical permanente
Orina residual postmiccional >100 ml
Uropatía obstructiva de cualquier etiología, por ejemplo, obstrucción de la salida vesical (incluida la vejiga neurógena), cálculos y tumores
Reflujo vesicoureteral u otras anomalías funcionales
Modificaciones de las vías urinarias, como un asa o reservorio ileal
Lesiones químicas o por irradiación del uroepitelio
ITU peri y postoperatorias
Insuficiencia y trasplante renal, diabetes mellitus e inmunodeficiencia

La estrategia del tratamiento en las ITU complicadas depende de la gravedad de la enfermedad. El tratamiento abarca tres objetivos: tratamiento de la anomalía urológica, tratamiento antibiótico y medidas sintomáticas en caso que sean necesarias; a menudo

se precisa hospitalización y el tratamiento debe guiarse por urocultivo siempre que sea posible.

Así pues, se puede advertir que la diferencia entre las ITU no complicadas y las ITU complicadas radica en que el manejo diagnóstico-terapéutico es completamente diferente, pudiendo realizarse el manejo de las primeras en el ámbito de la atención primaria, mientras que el manejo de las segundas precisará de pruebas complementarias y procedimientos terapéuticos de ámbito hospitalario. Por tales motivos este estudio se basará en las ITU no complicadas, ya que el manejo se puede realizar íntegramente en nuestro medio. Y para unificar criterios clínicos y de laboratorio, esta tesis se centrará en la primera categoría de la tabla 1, tomando como referencia la guía clínica sobre las infecciones urológicas (*Grabe M et al, 2011*).

### **Infección del tracto urinario no complicada en la mujer**

El diagnóstico se basa en el cultivo de las muestras urinarias y tradicionalmente se ha considerado bacteriuria el crecimiento de más de  $10^5$  ufc/ml de orina (*Kass EH, 1960*). En la actualidad este punto de corte ha bajado, debido a que sólo la mitad de los pacientes con síntomas de infección urinaria presentan más de  $10^5$  ufc/ml (*Bent S et al, 2002a*); de tal forma que la *American Society of Microbiology* recomienda el umbral de 1.000 ufc/ml para llegar al diagnóstico de ITU (2009), mientras que las *European Urinalysis Guidelines* cifran el límite en 100 ufc/ml (2009). La guía clínica sobre las infecciones urológicas de la *European Association of Urology* cifra el límite en ITU del tracto inferior no complicadas también en 1.000 ufc/ml, tal como he señalado anteriormente (*Grabe M et al, 2011*). Aún con todo, las ITU significativas son aquellas que presentan un crecimiento mayor de  $10^5$  ufc/ml de orina, diagnóstico que también se tendrá en cuenta en este trabajo.

Hay que tener en cuenta, no obstante, que los métodos y las definiciones microbiológicas aplicadas han de seguir las normas aceptadas en relación con el transporte de las muestras, la identificación de patógenos y los antibiogramas. Estos métodos y definiciones microbiológicas pueden variar de un país a otro y de un centro a otro. Por ejemplo, en relación con los valores de corte para clasificar un patógeno como sensible o resistente, es importante indicar no solo los resultados, sino también los métodos y valores de referencia aplicados, como los del *European Committee for*

*Antimicrobial Susceptibility Testing* o EUCAST (*European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2000*) o el *National Committee for Clinical Laboratory Standards* o NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2004*). En nuestro laboratorio de referencia se ha venido utilizando este último durante todo el tiempo de estudio de esta tesis.

El urocultivo se considera la prueba estándar para el diagnóstico de la ITU. La indicación de su realización depende de las características de la presentación de la ITU en cada paciente. La valoración del urocultivo se basa en el concepto de bacteriuria significativa o número de bacterias que deben encontrarse en orina para considerarla indicativa de ITU en función de la edad, el sexo, la situación clínica, la técnica de recogida utilizada y el germen causante. Debería valorarse en la primera orina de la mañana o en su defecto en una muestra de orina que haya permanecido en la vejiga durante 2-4 horas para permitir el crecimiento bacteriano.

Existe un sobretratamiento antibiótico ya que está descrito que hasta en un 40% de los casos que se tratan no son ITU y hay al mismo tiempo una inadecuación antibiótica en las ITU (*McIsaac WJ et al, 2007*). Los médicos más preocupados por las resistencias de los uropatógenos son aquellos que también hacen menos sobreprescripción (*Björkman I et al, 2013*). Ello es debido a que las escalas clínicas y diagnósticas que utilizamos habitualmente en las consultas de atención primaria no son perfectas. El diagnóstico de sospecha se establece con los síntomas. En mujeres con disuria y polaquiuria, en ausencia de vaginitis, el 80% de las veces corresponde a ITU (*Bent S et al, 2002b*). Sin embargo, el diagnóstico en base a los síntomas del paciente no es exacto; Ohli et al observaron que sólo la mitad de las mujeres con síntomas de infección de orina realmente la presentaban (*Ohli N et al, 2003*). En una comunicación enviada al congreso nacional de la semFYC del pasado año (Bilbao, 2011), el autor de la presente tesis observó junto al resto de investigadores que un tercio de las pacientes que presentan clínica de cistitis obtienen un urocultivo negativo (con una n de 471 pacientes). Otro problema es que los síntomas de cistitis pueden confundirse con una infección de transmisión sexual; así, Shapiro et al publicaron que un 17,5% de las mujeres con síntomas de cistitis presentaban en realidad una infección de transmisión sexual (*Shapiro T et al, 2005*).

En nuestro país es habitual la utilización de tiras reactivas de leucocitoesterasa-nitritos en la consulta para confirmar el diagnóstico ya que se trata de un método rápido para la detección de piuria, aunque la sensibilidad de la leucocituria en el diagnóstico de la infección urinaria oscila entre el 68% y el 98% y su especificidad es del 82 al 98% (*Rabanaque G et al, 2010*). Sin embargo, estos porcentajes han sido recientemente cuestionados ya que se tratan de estudios efectuados en servicios de urgencias o en el ámbito especializado, donde la incidencia de infección urinaria es más alta y se tratan de estudios con tamaños muestrales muy pequeños (*Little P et al, 2006*).

Sobre la base de un trabajo efectuado íntegramente en atención primaria en 2006 y publicado en agosto del mismo año, la sensibilidad real basada en la presencia de nitritos positivos o leucocitos más hematíes (ambos positivos) fue sólo del 77%, con una especificidad del 70% (*Little P et al, 2006*). El valor predictivo positivo (VPP) era del 81% y el valor predictivo negativo (VPN) del 65%; estos valores aumentaban si las 3 variables independientes predictores de ITU (nitritos, leucocitos y hematíes) eran positivas (VPP: 92%) o negativas (VPN: 73%). De todas formas, una leucocituria positiva puede ser debida a contaminación genital y no todos los uropatógenos dan lugar a una reacción positiva de nitritos (*Bent S et al, 2002b*). En el estudio de Little et al, el tamaño muestral era de 427 pacientes, mujeres entre 18 y 70 años con clínica de cistitis y se consideró ITU cuando el cultivo era positivo con más 1.000 ufc/ml. de orina. En este mismo estudio también se estudiaron el valor predictivo de cuatro variables clínicas independientes predictoras de ITU (orina turbia, orina maloliente, disuria y nicturia); el VPP fue del 84% cuando se encontraban presentes 3 o más variables y el VPN fue del 73% y del 71% cuando estaban ausentes 3 y las 4 variables respectivamente; si tuviésemos en cuenta sólo 2 variables positivas, el VPP bajaba al 77% y el VPN baja al 54%. Se puede concluir de este estudio que el uso de las variables predictoras de ITU podrían mejorar el manejo diagnóstico-terapéutico de las ITU, aunque hay que tener en cuenta el valor del VPN, más bajo de lo esperado.

El mismo autor publicó en el año 2009 un multiestudio más extenso con objetivos más ambiciosos, basados en seis subestudios (*Little P et al, 2009*). El primer estudio se basaba en la misma población que el trabajo publicado en 2006, con las mismas intervenciones, resultados y conclusiones. El segundo estudio trataba de validar las variables predictoras del primer estudio y los valores predictivos hallados mediante una regresión logística multivariante; los resultados encontrados con la tira reactiva fueron

mejores que los encontrados por los síntomas clínicos, incluso la orina con mal olor no fue encontrada como predictiva, pudiéndose concluir de este segundo subestudio, que aunque una regla basada en la tira reactiva mejoraba modestamente la precisión diagnóstica de una ITU, existía una importante limitación por el bajo VPN (76%), ya que cuando el resultado de la tira reactiva era negativo para las tres variables predictoras (nitritos, leucocitos y hematíes), una cuarta parte de las mujeres presentarían una ITU. Esto conllevaría que en la práctica los clínicos deberían considerar la utilización de estrategias tales como la prescripción diferida de antibióticos para estos pacientes, o alternativamente avisarles de una consulta de seguimiento si los síntomas no se resuelven. El tercer subestudio observaba la historia natural de una ITU y la actitud del médico prescriptor en función de la severidad de la sintomatología. El cuarto consistió en un ensayo controlado y aleatorio sobre los resultados desarrollados en el subestudio uno. El quinto era el análisis económico del subestudio cuatro, mientras que el sexto consistía en un estudio cualitativo de los pacientes del ensayo clínico aleatorio controlado. Ya en 2010, Little et al publicaron en el mes de julio los resultados obtenidos en el subestudio segundo del multiestudio publicado el año anterior, haciendo énfasis en que tanto los resultados obtenidos con la tira reactiva como los obtenidos con los predictores clínicos mejoraban modestamente la precisión diagnóstica que ofrece la clínica, y no deberían ser usados para descartar una ITU debido a su pobre VPN (*Little P et al, 2010*).

Siguiendo valorando diversos estudios sobre la precisión diagnóstica de la tira reactiva de orina, se puede observar la gran heterogeneidad existente entre los mismos; así por ejemplo, Devillé et al realizaron un metaanálisis donde incluyeron 70 publicaciones existentes en la literatura entre los años 1990 y 1999 en Medline y Embase, llegando a la conclusión que el test de la tira reactiva de orina sólo parece ser útil en todas las poblaciones para excluir la presencia de infección si los resultados de los predictores nitritos y leucocitos, son ambos negativos; en cambio test positivos de ambos deberían de ser confirmados (*Deville W et al, 2004*).

En cambio, Medina-Bombardó et al, tras realizar una búsqueda sistemática en Medline y EMBASE en más de 1.000 artículos, concluyeron que la tira reactiva era la herramienta más relevante para detectar una ITU en mujeres con síntomas urinarios, siendo la identificación de nitritos y leucocitos un buen predictor de la misma (*Medina-Bombardó D et al, 2011*). Siguiendo con los postulados de Little et al, también Nys et

al, con una muestra de casi 2.000 mujeres, concluyeron que en mujeres con síntomas de ITU no complicada, un test positivo de nitritos o un test de nitritos negativo con leucocitos positivos confirmarían el diagnóstico de ITU, mientras que un test con nitritos y leucocitos ambos negativos no descartarían una ITU (*Nys S et al, 2006*).

A su vez, St. John et al realizaron una revisión sistemática de la literatura donde valoraron 30 estudios encontrando una gran heterogeneidad entre ellos; en 14 estudios fueron utilizados el test de leucocitoesterasa y/o test de nitritos, mostrando una alta sensibilidad y una baja razón de verosimilitudes negativa (RVN); 7 de los 14 estudios demostraron disminuciones significativas de las probabilidades pretest a postest con una probabilidad postest del 5% para los resultados negativos (*St John A et al, 2006*). En un estudio reciente realizado con 1.223 pacientes, la tira reactiva de orina fue incapaz de detectar la piuria microscópica significativa (es decir, más de 10 leucocitos/ $\mu$ l) en un 60% de las muestras, pero tampoco el sedimento mostró una validez óptima puesto que el VPP de la piuria sólo fue del 40% para el diagnóstico de ITU, con un VPN del 0,75 (*Kupelian AS et al, 2013*).

Por otro lado, en el año 2005 se publicó un estudio interesante en el cual se observó que en mujeres con clínica sugestiva de ITU pero sin confirmación diagnóstica con la tira reactiva de orina, el tratamiento antibiótico resultaba ser más efectivo que el placebo para reducir la duración de la sintomatología, concretamente en 2 días. Los autores de este estudio aconsejaban administrar antibióticos a las mujeres con síntomas de infección de orina independientemente del resultado de la tira reactiva (*Richards D et al, 2005*). Es lo mismo que decir que no hace falta la determinación de la tira reactiva para iniciar un tratamiento antimicrobiano. En nuestro país, equivaldría a recomendar a la mujer que presenta síntomas de ITU que comprase y tomase el antibiótico. No hay duda alguna que esta política generaría yatrogenia, efectos secundarios y la generación de más resistencias. Siguiendo la misma línea, en la Guía clínica sobre las infecciones urológicas de 2010 se recomienda un tratamiento antibiótico en las cistitis agudas de las mujeres porque el éxito clínico es significativamente más probable entre las mujeres tratadas con antibióticos que con placebo (*Falagas ME et al, 2009*).

Un motivo de preocupación creciente es la dificultad en poder tratar las ITU no complicadas en las mujeres. Las resistencias de *E. coli* frente a los antibióticos más utilizados en las ITU en España está aumentando en los últimos años, principalmente en lo que hace referencia a amoxicilina y ácido clavulánico y quinolonas (*Llor C et al,*

2012). Las resistencias oscilan actualmente entre el 8,7% y el 29% frente a amoxicilina y ácido clavulánico y entre el 23,4% y el 42,9% frente a ciprofloxacino. Los porcentajes de resistencia incluso son superiores en otros estudios publicados más recientemente, con porcentajes que llegan al 34% a las quinolonas, principalmente en pacientes ancianos e institucionalizados (*Smithson A et al, 2012*). Otro motivo de preocupación en la actualidad es el aislamiento de las denominadas  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido. Se tratan de enzimas producidas por enterobacterias (principalmente *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* pero también *Klebsiella oxytoca*, *Proteus spp*, *Acinetobacter spp* y otros) que son responsables de la resistencia frente a los antibióticos  $\beta$ -lactámicos, incluyendo los que contienen el grupo oximino, como las cefalosporinas de tercera y cuarta generación y el aztreonam (*Briongos-Figuero LS et al, 2012*). De ser un hallazgo de laboratorio en 1983, la prevalencia de bacilos gramnegativos con  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido no ha cesado de aumentar, alcanzando cifras preocupantes durante esta última década (*Caro Narros MR et al, 2007*). Actualmente, el porcentaje de cepas de *E. coli* que producen  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido es de aproximadamente del 12% en España (*European Antimicrobial Resistance Surveillance System, 2011*). Son factores de riesgo para su adquisición la comorbilidad significativa como toma previa de antibióticos, ITU recurrentes, edad avanzada y sexo masculino (*García-Hernández AM et al, 2011*). Esto tiene una gran repercusión clínica porque estos pacientes presentan un mayor riesgo de recibir un tratamiento antibiótico inadecuado y de presentar mayor morbilidad y mortalidad (*García-Hernández AM et al, 2011; Schwaber MJ et al, 2007*). Las últimas publicaciones confirman que se produce bacteriemia en un 15-20% de los casos de ITU causadas por *E. coli* productoras de  $\beta$ -lactamasas de espectro extendido (*García-Hernández AM et al, 2011*).

Se ha visto que el aumento de resistencias de *E. coli* frente a las quinolonas y del incremento de bacteriemias por cepas resistentes de este uropatógeno ha coincidido con el aumento en la utilización comunitaria de fluoroquinolonas (principalmente moxifloxacino y levofloxacino) y de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, principalmente para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio (*Cuevas O et al, 2011*). Si bien es cierto que los resultados de la sensibilidad antimicrobiana no se relacionan de forma exacta con el resultado clínico ya que la resistencia bacteriana sobreestima el riesgo de fracaso terapéutico en las ITU (*Vallano A et al, 2006*), los médicos deberíamos ser más cautos a la hora de prescribir antibióticos de amplio

espectro en las ITU. De acuerdo con las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas, un antibiótico debería sustituirse con porcentajes de resistencia superiores al 20% (*Guay DR, 2008*).

Habría que tener una visión global, más allá del paciente y de la cistitis, diversificando los tratamientos para diluir la presión selectiva y prevenir la acumulación de resistencias. Los expertos en genética de poblaciones y en evolución preconizan la diversificación del uso de antibióticos para prevenir el surgimiento de la resistencia y su posterior extensión (*Alós JI, 2011*). La diversificación debe basarse en un análisis de los datos globales disponibles en cada momento sobre patología infecciosa, resistencia bacteriana y actividad de los antibióticos por parte de todos los especialistas interesados. Por último, habría que favorecer el uso de antibióticos que casi no se emplean para otras infecciones, como fosfomicina y nitrofurantoína, al menos en las infecciones no complicadas. Son prometedores los resultados de un estudio reciente que usa nitrofurantoína durante solo 5 días (*Gupta K et al, 2007*), aunque la forma macrocristalina que se dosifica 2 veces al día no está disponible en España. Por tanto, deberíamos recomendar el uso de antibióticos específicos para tratar las ITU no complicadas, que son las más frecuentes en nuestro medio y reservar el uso de antibióticos más potentes en casos de ITU complicadas.

### **Microscopía en el diagnóstico de las infecciones no complicadas en la mujer**

Por todo lo expuesto, y constatando la heterogeneidad y discrepancias existentes entre los diversos estudios sobre la fiabilidad de la tira reactiva de orina como método diagnóstico, se hace necesario buscar otros métodos diagnósticos alternativos más fiables y precisos para realizar el diagnóstico de ITU.

En nuestro medio, en atención primaria, el diagnóstico de ITU habría de basarse en un procedimiento que pudiese llevarse a término por parte del médico de familia y que pudiese ofrecer el resultado mientras el paciente está esperando en la misma consulta. En algunos países del norte de Europa, se efectúa de manera rutinaria la técnica microscópica para hacer el diagnóstico de ITU. No todos los microscopios son útiles para llevar a cabo esta técnica (en la tabla 3 se describen los distintos tipos de microscopios); en atención primaria interesa el microscopio de contraste de fases, ya que permite ver con claridad los límites celulares sin necesidad de centrifugar la orina y

sin necesidad de utilizar ningún reactivo o colorante. Los otros tipos de microscopios requieren de técnicas más complejas o la necesidad de tener un reactivo o un colorante para poder hacer su lectura. Debido a su complejidad, estos otros tipos de microscopios no se utilizan en atención primaria de salud. Otras veces requiere de la centrifugación de la orina. De igual forma, el hecho de tener que centrifugar resta tiempo para otras actividades en la consulta de forma que tampoco resulta rentable en atención primaria; además, necesita de un aparato centrifugador, que no se encuentra al alcance del médico de atención primaria. En la figura 1 se describen las partes del microscopio CX31 de Olympus, microscopio que se tuvo en cuenta en esa tesis.

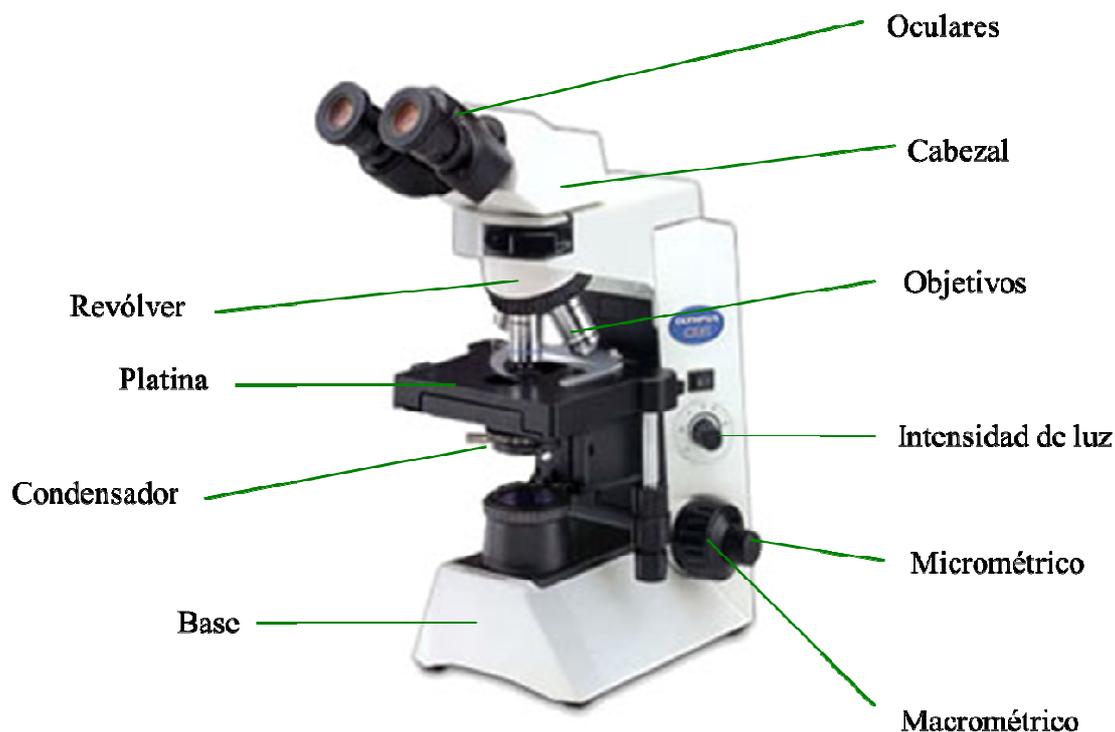
**Tabla 3. Tipos de microscopios**

Microscopio	Mecanismo	Comentarios
<b>Campo brillante</b>	Ilumina el campo de visión de forma uniforme	Tipo más frecuente de microscopio
<b>Contraste de fases</b>	Amplifica las diferencias para crear contraste	Se ven las células de forma más fácil
<b>Campo oscuro</b>	Luz que se dirige a la muestra	Los organismos se ven brillantes
<b>Fluorescencia</b>	Dos rayos de luz pasan a través de la muestra y se recombinan	Se ve la muestra como una imagen tridimensional
<b>Electrónico</b>	Usan rayos de electrones en lugar de rayos de luz	Amplifica hasta 100.000x

## ANÁLISIS MICROSCÓPICO DE LA ORINA NORMAL

En la orina la visualización de algunas partículas o elementos puede ser normal. Éstos pueden ser hematíes, células epiteliales del tracto urinario, secreciones mucosas de las glándulas, partículas mucoproteicas cilíndricas que se forman en la nefrona (cilindros), cristales que se forman en la orina y también células foráneas (por ejemplo, espermatozoides en una mujer), microorganismos y contaminantes (Lowe *S et al*, 1999).

**Figura 1. Partes del microscopio CX31 de Olympus**

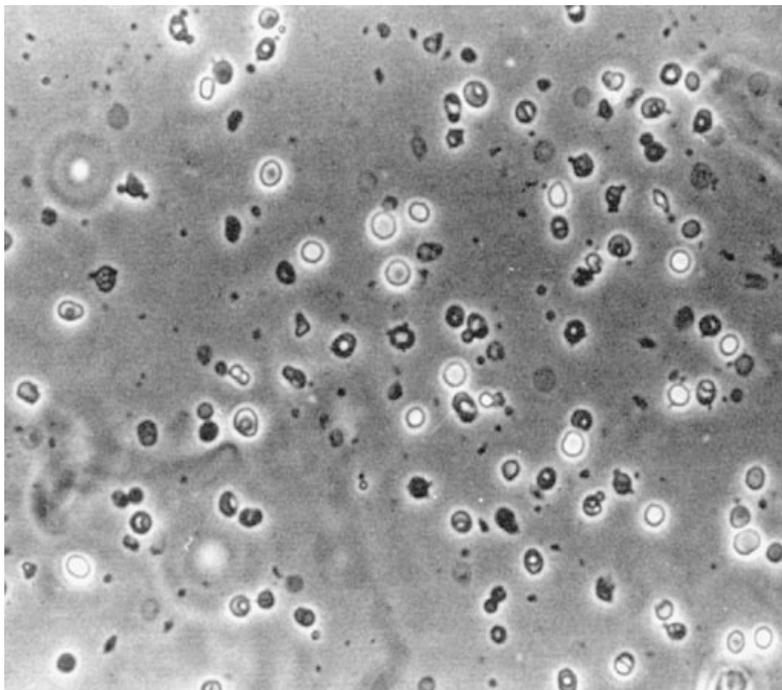


En la tabla 4 se describen los constituyentes normales de la orina que se pueden observar en una muestra microscópica.

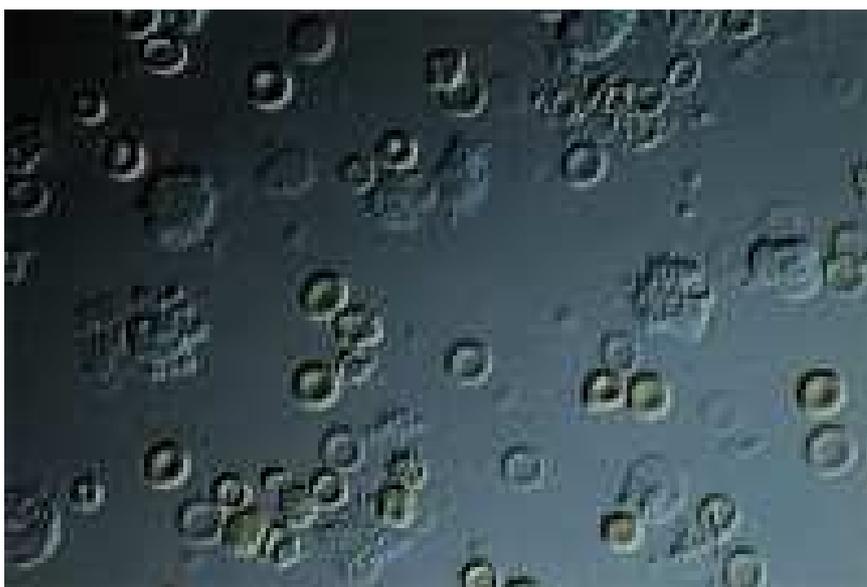
Pueden encontrarse unos pocos eritrocitos como leucocitos en el sedimento normal. Ambas células pueden pasar a través de los glomérulos y entrar en el flujo urinario. Microscópicamente, los hematíes son muy parecidos a los que se encuentran en sangre periférica, como discos bicóncavos que presentan un color naranja pálido con un halo muy característico (Figura 2). Los distintos tipos de leucocitos que se observan en la sangre periférica pueden hallarse también en la orina aunque los leucocitos más frecuentes que se halla en la orina son los polimorfonucleares (Figura 3).

La orina normal contiene tres variedades de células epiteliales: tubulares renales, transicionales o uroteliales y escamosas. Estas células conforman el recubrimiento del tracto urinario. Las primeras se observan a veces en el sedimento normal y cuando se ven acostumbran a estar aisladas o se hallan en pares. Cuando se presentan con un margen microvillosa, su origen acostumbra a estar en el túbulo proximal. Su forma es poliédrica pero a veces pueden ser planas indicando que se originan en el asa de Henle.

**Figura 2. Observación de hematíes de distinto tamaño con sus halos característicos en la orina mediante un microscopio de contraste de fases (400x')**



**Figura 3. Observación microscópica de una muestra de orina con hematíes y leucocitos**



Los hematíes se reconocen por la presencia de núcleos bicóncavos y los leucocitos polimorfonucleares presentan un núcleo multisegmentado y su citoplasma es granular.

**Tabla 4. Constituyentes normales del sedimento normal de orina**

Células	Cristales	Cilindros	Otros
Glóbulos	Orina ácida	Hialinos	Moco
Rojos	Amorfos	Granulares	Espermatozoides
Blancos	Ácido úrico		Microorganismos
Células epiteliales	Orina neutra		Bacterias
Escamosas	Oxalato cálcico		Hongos
Uroteliales	Ácido hipúrico		Contaminantes
Tubulares renales	Orina alcalina		Fibras
	Fosfato triple		Polen
	Biurato amónico		
	Carbonato cálcico		

Las células transicionales son más frecuentes en la orina ya que constituyen el epitelio de una porción importante del tracto urinario. Se presentan en distintas formas, siendo las más comunes las esféricas, poliédricas y aquellas en forma de renacuajo. Las células epiteliales escamosas son las más fáciles de reconocer en la orina porque acostumbran a ser grandes, planas y se encuentran casi siempre en el examen microscópico. Cuando la orina se recoge en condiciones de extrema higiene se ven muy pocas de estas células; en cambio, cuando se visualizan bastantes células escamosas en una muestra de orina de una mujer traduciría una contaminación vaginal.

Hallar formaciones cristalinas en la orina es frecuente en aquellas muestras que llevan un tiempo recogidas pero es más infrecuente cuando la muestra de orina es fresca. La formación de cristales se relaciona con la concentración de varias sales en la orina, que a su vez, se relaciona con el estado metabólico de los pacientes, dieta, toma de líquidos así como efectos de los cambios que ocurren en la orina después de orinar, como por ejemplo, con los cambios del pH y temperatura, que modifican la solubilidad de las sales en la orina y generan la formación de cristales. Debido al hecho de que los riñones juegan un rol importante en la excreción de los metabolitos, se encuentran

concentraciones altas de los productos finales del metabolismo en la orina, tendiéndose a precipitar y a formar cristales. El pH de la orina normal varía de ácida a alcalina y algunos cristales se asocian con un pH ácido, mientras que otros cristales sólo se observan con orinas alcalinas. En la práctica, hay pocos cristales que se asocian con un estado normal y es importante que la persona que examina microscópicamente conozca las características morfológicas de los distintos tipos de cristales. En general, la mayoría de estos cristales no tienen ninguna traducción patológica.

Los cilindros son estructuras microscópicas cilíndricas, tal como indica su palabra, que se forman en la nefrona distal y se hallan tanto en la orina normal como en pacientes con nefropatías. Estos cilindros están compuestos principalmente por una proteína específica del riñón que se produce sólo en el túbulo distal y representan un modelo exacto de la luz del túbulo renal de donde se han originado. Existen distintos tipos de cilindros y su clasificación es simple y se basa en su apariencia morfológica. En un paciente sano pueden aparecer dos tipos de cilindros en un sedimento normal, por un lado los cilindros hialinos y por otro, los granulares.

**Figura 4. Observación microscópica de una muestra de orina con un hilo mucoso (flecha)**

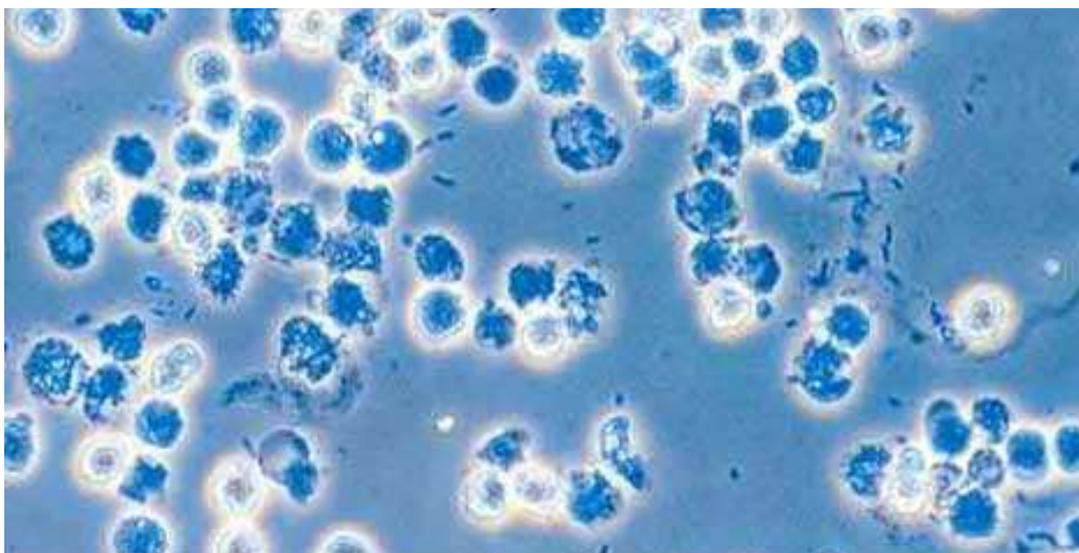


Se piensa que varias glándulas que se distribuyen en el tracto urinario tales como las que se hallan en la uretra prostática y en la vejiga urinaria, secretan mucopolisacáridos

en la orina. El moco es una sustancia de baja densidad que dificulta a menudo el examen microscópico cuando se presenta en grandes cantidades. Aparecen como bandas finitas, fibrilares, onduladas y en forma de fibra que a veces cruzan el campo sin una forma clara y definida (Figura 4). Algunas veces aparecen ciertas células o microorganismos adheridos a estos hilos mucosos.

Se encuentran en la orina normal también algunas bacterias y levaduras. En teoría, los microorganismos no deberían formar parte del sedimento normal. Sin embargo, éstos se encuentran muy a menudo porque la recogida de la orina no se realiza en las mejores condiciones higiénicas y una cierta contaminación puede estar presente a pesar de haber recomendado a las pacientes unas mínimas normas de asepsia. Otras veces, los sistemas de recogida y transporte no aseguran una asepsia total o bien los sistemas no son del todo estériles. La orina es un excelente medio de cultivo para que los microorganismos puedan crecer los con gran rapidez. Por consiguiente, cuando se observan en el sedimento microorganismos y no se acompañan de polimorfonucleares, lo más probable es que se trate de una contaminación. Esto es más probable en la mujer que en el varón. En la figura 5 se muestra una clara ITU, ya que se observan formas bacilares numerosas en la orina junto con polimorfonucleares y hematíes.

**Figura 5. Observación de hematíes, polimorfonucleares y formas bacilares en la orina de una paciente con ITU mediante un microscopio de contraste de fases (400x')**



También pueden verse espermatozoides en la orina normal, tanto en el varón como en la mujer. Como la orina es un espermicida natural, los espermatozoides acostumbran a ser observados sin ningún movimiento a excepción de los casos en que la orina se haya recogido justo después de una eyaculación. En los sedimentos normales pueden verse también contaminantes, especialmente fibras, pero también granos de polen, células vegetales, gránulos de almidón u otras sustancias.

## UTILIDAD DE LA MICROSCOPIA EN EL DIAGNÓSTICO DE LAS ITU

La microscopía se puede utilizar para el diagnóstico de las ITU en atención primaria. También se ha visto su utilidad en el diagnóstico de otras enfermedades infecciosas en nuestro ámbito, recogidas en la tabla 5.

**Tabla 5. Posibilidades diagnósticas de la microscopía en atención primaria**

<b>Infeción</b>	<b>Método diagnóstico</b>	<b>Observación</b>
<b>Infecciones del tracto urinario y uretritis</b>	Microscopía de contraste de fases de una muestra de orina	Detección de bacterias, hematíes y leucocitos
<b>Vaginitis y vaginosis</b>	Microscopía de contraste de fases de una muestra de flujo vaginal	Detección de levaduras (pseudomicelios), tricomonas y <i>clue cells</i>
<b>Hematología</b>	Muestra de sangre con microscopía en campo brillante y tinción Hemacolor	Detección de alteraciones del frotis de sangre, linfocitos reactivos. Visualización de <i>Plasmodium</i>
<b>Dermatofitosis</b>	Microscopía de contraste de fases de una muestra de piel o faneras tratadas con KOH	Detección de micelios en piel y faneras

En un estudio llevado a término en Dinamarca, donde existe en casi todos los centros de salud al menos un microscopio, se observó una alta correlación entre el diagnóstico de infección urinaria con microscopio y cultivo positivo (sensibilidad: 95%, especificidad: 83%) en un total de 233 muestras de orina y sólo en un 17% de los casos se observó ITU con la utilización del microscopio sin observarse bacteriuria significativa (falsos positivos) (*Bjerrum L et al, 2001*). Pero conviene matizar estos resultados ya que en la actualidad serían más pequeños debido a que la definición de bacteriuria contemplada en este trabajo era la antigua y ahora se acepta que una mujer presenta una ITU con más de 1.000 ufc/ml. de orina (*Grabe M et al, 2011*).

Diversos autores han observado que la técnica de microscopía de contraste de fases con una gota de orina sin centrifugar presenta una buena validez y así lo han demostrado los trabajos de Frimodt-Møller et al y de Jenkins et al, si bien estos últimos proponían la microscopía con aceite de inmersión de orina centrifugada, lo cual lo hace inviable en la consulta de atención primaria (*Frimodt-Møller N et al, 1989; Jenkins RD et al, 1986*). En otro trabajo Vickers et al evaluaron la validez de la microscopía de orina y del cultivo en 342 niños con ITU y llegaron a la conclusión que era más válida la prueba microscópica, aunque hay que aclarar que en este estudio, los médicos habían sido adiestrados para la lectura microscópica (*Vickers D et al, 1991*).

Vucina et al examinaron 214 muestras de orina por microscopía y cultivo en Chile, proponiendo de forma clara que la microscopía de contraste de fases debería de sustituir al cultivo como test inicial en los pacientes con infección de orina (*Vucina I et al, 1989*). Ditchburn et al demostraron además que la microscopía de una gota de orina es la técnica más útil para hacer el diagnóstico de infección de orina (*Ditchburn RK et al, 1990*). En cambio, en el año 2000, van Nostrand et al, tras un estudio con un tamaño muestral de 225 sujetos, basado en una regresión binaria logística, concluyeron que los resultados obtenidos indicaban una falta de sensibilidad para los parámetros de leucocitoesterasa, nitritos y para la presencia de bacterias en el examen microscópico como indicadores de ITU (*van Nostrand JD et al, 2000*).

Valorando ya estudios más recientes, Lunn et al realizaron un estudio en pacientes pediátricos con 280 muestras, comparando el rendimiento de la microscopía automática y la tira reactiva de orina con el cultivo (*gold standard*), siendo muy similar en ambos con un VPN muy elevado (*Lunn A et al, 2009*); de todas formas, este tipo de microscopía de citometría de flujo ha de llevarse a cabo en un laboratorio por personal

entrenado, por lo que se alejaría de la rapidez con la que se realiza la microscopía de contraste de fases. Taneja et al, en un estudio con un tamaño muestral de 450 casos con sospecha de ITU, concluyeron que tanto la técnica microscópica sin centrifugación como los test de la tira reactiva de orina (leucocitoesterasa-nitritos) deberían ser añadidos a las prácticas rutinarias de laboratorio como pruebas diagnósticas rápidas de ITU, con una sensibilidad y un VPN muy similares utilizando cualquiera de las técnicas (Taneja N et al, 2010). Ambas técnicas parecían ser un acceso racional y coste-efectivo para descartar una ITU, incluso en el caso de las ITU complicadas. Mishra et al observaron, en un estudio de mujeres mayores de 18 años con un tamaño muestral de 312 individuos, que los síntomas clínicos tenían una baja precisión diagnóstica comparado con el urocultivo (*gold standard*) de tal forma que el tratamiento empírico de las ITU basado en los síntomas podía exponer a un largo número de pacientes a antibióticos innecesarios (Mishra B et al, 2012). Por el contrario, la utilización del microscopio para detectar la presencia de piuria como una prueba de diagnóstico rápido antes de la prescripción del antibiótico parecía un abordaje racional para el manejo de las ITU en mujeres sintomáticas.

En cambio, la guía clínica sobre las infecciones urológicas postula que un análisis con tira reactiva de orina, en contraposición a la microscopia urinaria, es una alternativa razonable al análisis de orina para diagnosticar una cistitis aguda no complicada (Bradbury SM, 1988; Grabe M et al, 2011; Lifshitz E et al, 2000).

Además, como valor añadido, la microscopía nos permite conocer si existe infección y saber la morfología del germen que causa la infección; es decir, un coco, como *Enterococcus* spp. o *Streptococcus saprophyticus* o un bacilo, como *E. coli*.

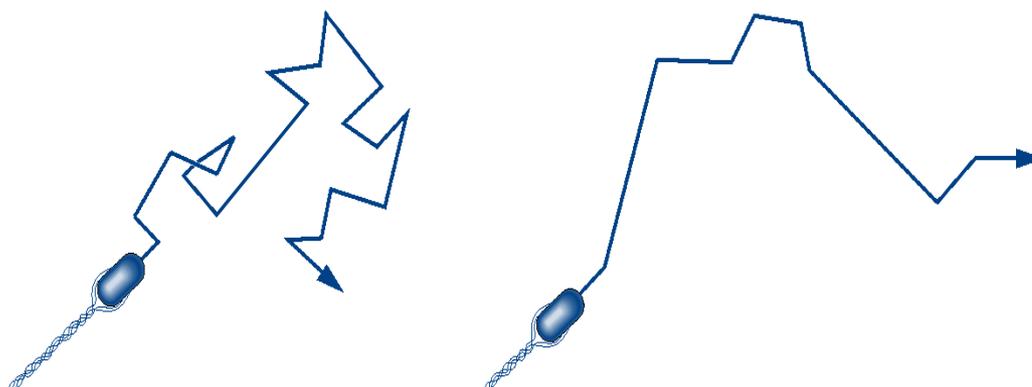
Una de las ventajas de la microscopía de contraste de fases en el diagnóstico de las infecciones urinarias no complicadas, principalmente en la mujer, es que permite conocer la movilidad de los gérmenes productores de la ITU. En este sentido se distinguen tres tipos de gérmenes dependiendo de su grado de movilidad en el campo microscópico:

- Microorganismos que no presentan ninguna movilidad. El ejemplo más característico es el género *Klebsiella*
- Microorganismos que presentan una movilidad no polar, como si fueran dando volteretas, también denominado en terminología anglosajona de “*random walk*”

pattern” (Figura 6a). El germen más característico es *E. coli*, aunque hay otros uropatógenos que pueden mostrarse de forma parecida como *Proteus*

- Microorganismos que presentan una movilidad polar, como un cohete o “*movement toward desired nutrient*” (Figura 6b), siendo el ejemplo más claro de este último grupo *Pseudomonas aeruginosa*

**Figura 6. Movimiento de las bacterias**



A Movimiento no polar

B Movimiento polar

La forma de agregarse también permite diferenciar a los uropatógenos, principalmente en el caso de los cocos. Así, aquellos cocos que se agregan en montones son muy característicos del género *Staphylococcus*, mientras que si los cocos se distribuyen en cadenas, debemos sospechar la etiología por *Enterococcus*. Este tipo de información es sumamente útil a la hora de plantear un tratamiento antibiótico ya que las tasas de resistencias frente a los distintos antimicrobianos dependen del germen (*Bjerrum L et al, 1999*). Además, si los médicos de familia que hacen la visualización microscópica reciben un adiestramiento consistente en procedimientos estandarizados llevado a cabo por instructores de laboratorio, la validez de los resultados obtenidos mediante la lectura microscópica mejora significativamente (*Bjerrum L et al, 2000*).

En definitiva, y tras revisar la evidencia disponible, se puede observar una gran heterogeneidad en la literatura revisada, no quedando demostrado que la clínica sea peor que el resultado de la tira reactiva de orina a la hora de efectuar un diagnóstico de infección (*Dobbs FF et al, 1987*). Tanto la microscopía de contraste de fases como el cultivo son métodos válidos para hacer el diagnóstico de ITU. El problema es que el

cultivo tarda unas horas/días y la técnica microscópica se hace en menos de un minuto porque no se ha de centrifugar ni realizarse ninguna tinción. En nuestro medio se utilizan de forma rutinaria las tiras reactivas de leucocituria y nitritos y así lo contemplan las revisiones y consensos publicados en el ámbito de la atención primaria. Así mismo, cada vez son más los trabajos que se publican cuestionando su utilidad. La microscopía tarda el mismo tiempo que la tira reactiva y ofrece muchísima más información. De aquí el interés en la realización de esta tesis.

## **OBJETIVOS**

## **Hipótesis**

- Entre las mujeres con clínica sugestiva de ITU la visualización microscópica mediante un microscopio de contraste de fases es más útil que la determinación del sedimento o que la determinación de la tira reactiva de orina para realizar el diagnóstico de infección urinaria

## **Objetivo principal**

- Evaluar la validez de la microscopía de contraste de fases para el diagnóstico de infección del tracto urinario en mujeres

## **Objetivos secundarios**

- Determinar el porcentaje de muestras con contaminación e ITU en la población de mujeres con clínica sugestiva de ITU
- Evaluar la validez de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina, sedimento y microscopía para el diagnóstico de ITU y de ITU significativa en la población de mujeres con síntomas de ITU, comparando los resultados obtenidos con el urocultivo (*gold standard*)
- Evaluar la validez de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina, sedimento y microscopía para el diagnóstico de ITU y de ITU significativa en la población de mujeres con síntomas de ITU con muestras de orina válidas
- Evaluar la predicción de los distintos parámetros de la tira reactiva y de combinaciones de estos parámetros en el diagnóstico de ITU en el total de muestras de orina y en el total de muestras válidas
- Evaluar la validez de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina, sedimento y microscopía para el diagnóstico de ITU y de ITU significativa en la población de mujeres jóvenes con síntomas de ITU con muestras de orina válidas
- Evaluar la validez de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina, sedimento y microscopía para el diagnóstico de ITU y de ITU significativa en la población de mujeres con síntomas de ITU con muestras de orina válidas recogidas el mismo día de la observación microscópica

- Evaluar la correlación del germen causante de la infección con el resultado del urocultivo
- Conocer la microbiología y los porcentajes de resistencias de los uropatógenos productores de ITU
- Evaluar la validez de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina, sedimento y microscopía para el diagnóstico de ITU y de ITU significativa en la población de mujeres con síntomas de ITU con muestras de orina válidas e infección causada por *E. coli*
- Conocer el porcentaje de prescripción antibiótica en las ITU de la población de este estudio y conocer su adecuación en base al resultado del urocultivo

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

## **Diseño**

Estudio de validez de pruebas diagnósticas, llevado a cabo desde enero 2008 a septiembre 2012.

## **Ámbito del estudio**

Centro de Atención Primaria Jaume I de Tarragona. Participaron en este estudio durante las épocas activas un total de cuatro consultas de medicina de familia y una consulta de cribado de enfermería con dos diplomadas de enfermería.

## **Criterios de inclusión**

La población de este estudio debía cumplir todos los criterios que se enumeran a continuación:

- Sexo femenino
- Pacientes mayores de 14 años
- Manifestaciones clínicas de síndrome miccional, definida como la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas:
  - Disuria
  - Urgencia miccional
  - Polaquiuria

## **Criterios de exclusión**

Cualquiera de los siguientes:

- Sexo masculino
- Edad pediátrica (0-14 años)
- Mujeres embarazadas
- ITU complicada
- Presencia de menstruación
- Incapacidad de dar el consentimiento informado
- Épocas inactivas del trabajo de campo: períodos vacacionales del investigador que hacía la lectura microscópica, el periodo de tiempo comprendido entre el viernes a

partir de las 15h hasta el lunes a las 8h y otros motivos personales de los investigadores

## Intervenciones

Las pacientes se seleccionaron de forma consecutiva en estas cinco consultas, bien en visita programada, bien en visita espontánea. A todas las mujeres incluidas para el estudio se les recogió una muestra de OMM distribuyéndola en tres recipientes diferentes. A continuación se realizaron las siguientes determinaciones:

- Determinación de la tira reactiva de orina a los 2 minutos
- Visualización en el microscopio de contraste de fases Olympus CX31 (Figura 7)
- Determinación de sedimento y urocultivo, transcurridas unas horas, en el laboratorio de microbiología del Hospital Joan XXIII de Tarragona, que cuenta con la certificación de calidad ISO 9001-2000.

**Figura 7. Microscopio de contraste de fases utilizado en esta tesis para realizar la lectura microscópica**



El circuito final quedó de la siguiente manera:

- Se reclutó una paciente que reunía los criterios de inclusión y no presentaba ninguno de exclusión. A todas las pacientes se les explicó que se estaba haciendo este estudio y se solicitó su consentimiento informado verbal
- Se recogió la muestra de OMM y se distribuyó en tres envases diferentes (tira reactiva de orina, lectura microscópica y sedimento + urocultivo)
- Se completó la hoja de recogida de datos (Anexo 1)
- La tira reactiva y la visualización microscópica se analizaron en el centro de salud; el recipiente para el análisis del sedimento y urocultivo se envió por circuito interno al Hospital Joan XXIII acompañado por la solicitud de dichas pruebas con carácter urgente (Anexo 2). Esta orina se guardó en una nevera del centro hasta que fue transportada al laboratorio hospitalario para su análisis. Igualmente, la orina utilizada para el examen microscópico se guardaba en nevera si se preveía que iban a pasar más de 20 minutos desde su recogida hasta su lectura.
- Se almacenó toda la información en la hoja de recogida de datos (tira reactiva de orina y lectura microscópica de forma casi instantánea, mientras que el resultado del sedimento y del urocultivo se visualizaron ambos a través del ordenador unos días más tarde)

Como recursos disponibles en nuestro centro de salud se ha dispuesto en todo momento de tiras reactivas de orina y del microscopio de contraste de fases Olympus CX31, que aportó uno de los investigadores. Se tuvo mucho cuidado por parte de los investigadores participantes en este estudio que se utilizaran las tiras reactivas de orina antes de su fecha de caducidad. Como recursos disponibles en el ámbito hospitalario disponíamos del laboratorio del Hospital Joan XXIII para la realización del cultivo (manual) y sedimento (éste a través del autoanalizador “sedimax”, del laboratorio Menarini)

## **Variables**

### *Parámetros clínicos*

Se recogieron edad y sintomatología clínica: disuria, polaquiuria, urgencia miccional. Se consideró mujer joven aquella con menos de 45 años de edad

### *Parámetros analíticos*

Se consideraron los parámetros de la tira reactiva de orina, sedimento, urocultivo y microscopía.

Tira reactiva de orina: se consideraron los resultados de cuatro parámetros:

- Proteínas
- Sangre
- Nitritos
- Leucocitos

Se consideraron las siguientes combinaciones de parámetros de la tira reactiva:

- Suma de proteínas, sangre, nitritos y leucocitos
- Suma de sangre, nitritos y leucocitos
- Suma de nitritos o presencia de sangre y leucocitos

Sedimento: se consideró positivo con la presencia de más de cinco leucocitos por campo.

Urocultivo: gérmenes causantes de las infecciones de orina y número de ufc. Se consideró ITU (*gold standard*) con la presencia de más de  $10^3$  ufc/ml e ITU significativa ante la presencia de más de  $10^5$  ufc/ml.

Microscopía: en la visualización de la orina con el microscopio de contraste de fases se recogieron las siguientes variables: presencia de gérmenes; movilidad de los gérmenes: polar, no polar, inmóvil; forma de los gérmenes: bacilos, formas cocobacilares; y presencia de elementos formes: leucocitos, eritrocitos y células epiteliales. En todos los casos se procedió a inocular una gota de 20  $\mu$ l de orina en un porta con la ayuda de una micropipeta, se cubría con un cubre y se comenzaba la observación microscópica con un aumento de 100x' para a continuación observar la muestra de orina con 400x'. A partir de los resultados de esta lectura microscópica se documentaron tres tipos de resultados:

- No infección de orina o caso dudoso. Todos estos casos se consideraron como no ITU
- Infección de orina, cuando había presencia de al menos un germen en el campo
- Infección de orina muy clara, cuando había presencia de bacterias moviéndose en el campo microscópico a 400x' junto con la presencia de numerosos leucocitos polimorfonucleares

Este estudio microscópico fue realizado siempre por el mismo investigador, que fue completamente ciego a los resultados de las otras pruebas. Este investigador fue entrenado en la lectura microscópica y realizó un curso teórico-práctico de 20 horas sobre Microscopía en Atención Primaria, impartido por la Universidad de Odense (Dinamarca), antes del inicio del estudio

### *Tiempo*

Se contabilizó el tiempo transcurrido entre la recogida de orina y la lectura microscópica. Se intentó que el investigador responsabilizado de su lectura lo hiciera en el mismo momento de su recogida y en todo caso antes de las 48 primeras horas desde la recogida de la orina. No obstante, si se preveía que esta lectura no se podía realizar inmediatamente se procedía en estos casos a guardar las muestras de orina en una nevera preparada para la conservación de las mismas.

### **Análisis estadístico**

Para el cálculo del tamaño muestral adecuado para el diseño de nuestro estudio, realizamos un estudio piloto con 70 infecciones del tracto urinario, observando una concordancia del estudio microscópico y del urocultivo del 79% (comunicado al congreso nacional de la semFYC de Madrid 2008). Considerando este valor (79%), una  $\alpha=0,05$  y una precisión del 4%, calculamos un tamaño muestral de 402 pacientes.

Evaluamos la validez de distintos métodos diagnósticos en el diagnóstico de ITU (sensibilidad, especificidad). A su vez, evaluamos la seguridad de las pruebas (valor predictivo positivo y negativo) y las razones de verosimilitudes o probabilidades, tanto positiva como negativa. A continuación describimos la definición de cada uno de estos parámetros con su fórmula:

$$S = \text{verdaderos positivos} / (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos})$$

$$E = \text{verdaderos negativos} / (\text{verdaderos negativos} + \text{falsos positivos})$$

$$VPP = \text{verdaderos positivos} / (\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos})$$

$$VPN = \text{verdaderos negativos} / (\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos})$$

$$RVP = \text{sensibilidad} / (1 - \text{especificidad})$$

$$RVN = (1 - \text{sensibilidad}) / \text{especificidad}$$

Calculamos el área bajo las curvas *receiver operating characteristics* (ROC) para la suma de componentes de la tira reactiva que están medidas en escales ordinales. Se utilizaron además, pruebas de chi cuadrado para comparar variables categóricas, t de Student-Fisher y análisis de la varianza para el cruce de una variable cualitativa con una cuantitativa y correlaciones para comparar dos variables cuantitativas.

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS v.15. Se tuvo en cuenta una significación estadística cuando  $p < 0,05$ .

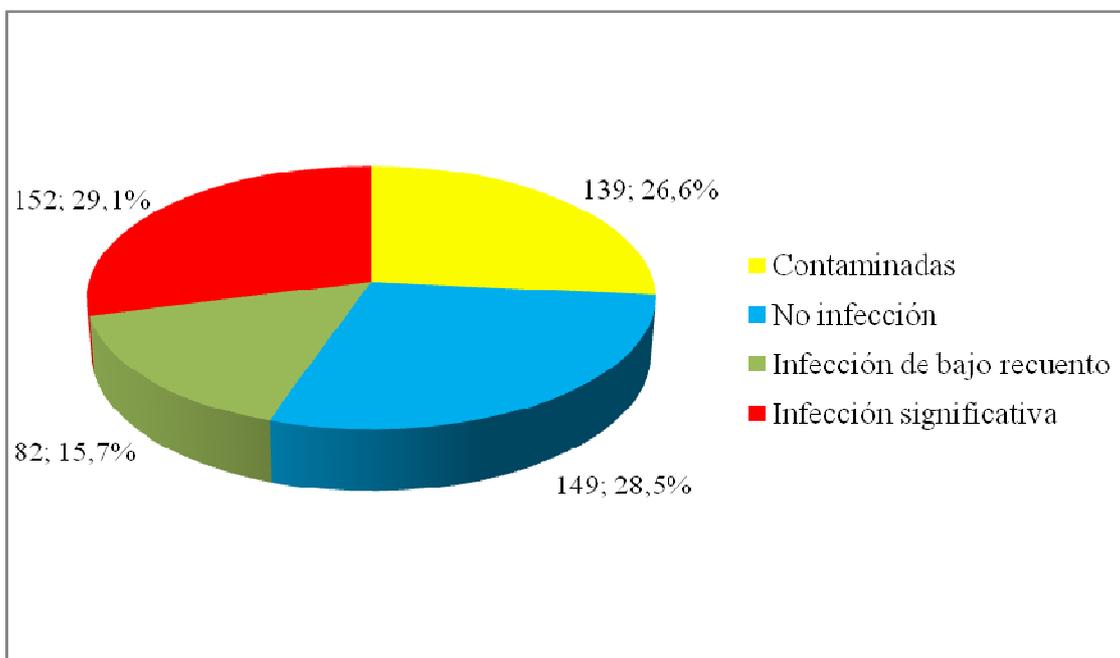
## **RESULTADOS**

## Resultados descriptivos

En el tiempo que duró este estudio se reclutaron un total de 541 muestras de orina que cumplían criterios de inclusión y no presentaban criterios de exclusión. De éstas, en 18 casos no se procesó el urocultivo o éste se perdió y, por tanto, no se pudieron contabilizar. En otro caso no se realizó la microscopía con contraste de fases. Por lo tanto, se analizaron un total de 522 muestras de orina pertenecientes a otras tantas pacientes.

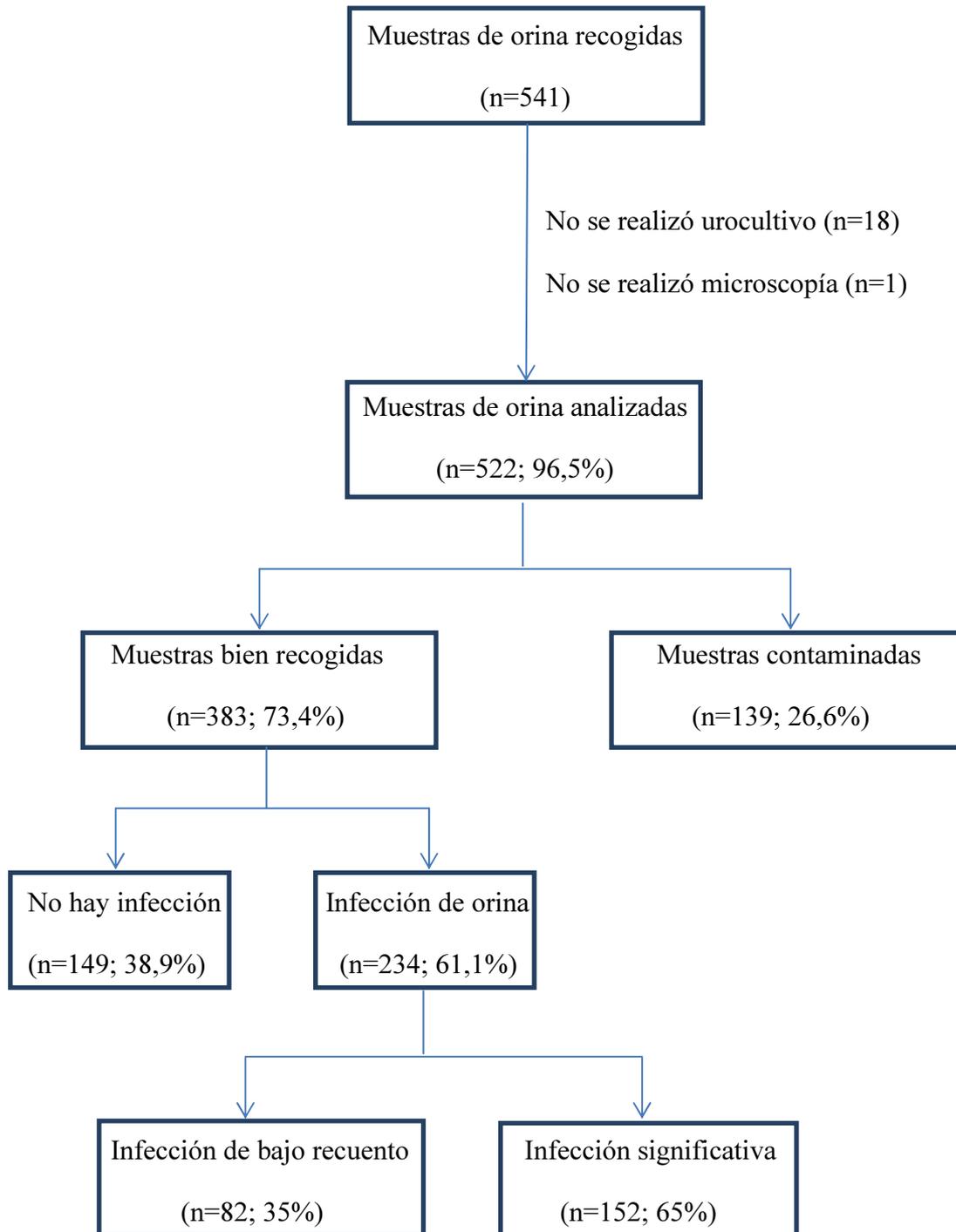
Tal como puede observarse en la figura 8, un total de 139 muestras de orina presentaron contaminación bacteriana (26,6%). Fueron por tanto válidas las 383 muestras de orina restantes. Del total de muestras válidas fueron infecciones urinarias un total de 234 infecciones (61,1%) y no fueron infecciones las restantes 149 (38,9%). En la misma figura se diferencian las ITU significativas de las de recuento bajo, que constituyeron el grupo menos numeroso.

**Figura 8. Número y porcentaje de muestras contaminadas e infecciones del tracto urinario de la muestra**



De las verdaderas ITU, 152 presentaron una infección significativa, es decir, una ITU con más de  $10^5$  ufc/ml, y 82 una infección de bajo recuento, aquella en que el urocultivo mostró un rango entre  $10^3$  y  $10^5$  ufc/ml. En la figura 9 se muestra en un diagrama el flujo de pacientes en esta tesis.

**Figura 9. Flujo de pacientes**



La edad media fue de 43,9 años (desviación estándar [DE]: 19,4 años), con un rango que osciló entre los 15 y los 95 años. La edad fue ligeramente menor entre las muestras contaminadas (41,8 años vs. 44,8 años observados en las muestras válidas) pero sin

hallar diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los distintos grupos de infección se observó que la edad fue menor entre las pacientes que presentaron una infección de bajo recuento (38,9 años de media) respecto a los otros tipos ( $p < 0,01$ ) (Tabla 6).

**Tabla 6. Edad media en cada uno de los grupos de infección**

	Edad media	DE
<b>Muestras contaminadas</b>	41,7 años	18,2 años
<b>No infección</b>	45,6 años	20,1 años
<b>Infección de bajo recuento</b>	38,9 años	17,1 años
<b>Infección significativa</b>	47,1 años	20,7 años

DE=desviación estándar

La tira reactiva de orina completa se evaluó en 529 casos. En la tabla 7 se muestran los resultados observados en la tira reactiva de orina en cuanto a proteínas y sangre.

**Tabla 7. Proteínas y sangre en la tira reactiva de orina**

Categoría en proteínas	n (%)	Categoría en sangre	n (%)
Negativo	317 (59,9%)	Negativo	204 (38,5%)
Trazas	138 (26,1%)	+ca 5-10	125 (23,6%)
30 mg/dl	48 (9,1%)	+ca 50	72 (13,6%)
100 mg/dl	24 (4,5%)	+ca 300	94 (17,7%)
500 mg/dl	2 (0,4%)	ca 5-10	11 (2,1%)
		ca 50	7 (1,3%)
		ca 300	17 (3,1%)
Total	529 (100%)	Total	530 (100%)

El resultado más repetido en ambos componentes fue el negativo, seguido de las trazas en ambos ítems. En cambio, la elevada positividad de ambos componentes fue poco frecuente. En la tabla 8 se presentan los resultados para nitritos y leucocitos. En este último, el resultado más frecuente fue la positividad ligera (ca 25 y ca 75).

**Tabla 8. Nitritos y leucocitos en la tira reactiva de orina**

Categoría en nitritos	n (%)	Categoría en leucocitos	n (%)
Negativo	409 (75,6%)	Negativo	88 (16,3%)
Positivo claro	58 (10,7%)	ca 25	186 (34,4%)
Positivo oscuro	64 (11,8%)	ca 75	141 (26,1%)
		ca 500	116 (21,4%)
Total	531 (98,1%)	Total	531 (98,2%)

**Tabla 9. Positividad de los distintos métodos diagnósticos realizados**

Parámetro	n (%)
Positividad en proteínas	212 (40,1%)
Positividad en sangre	326 (61,5%)
Positividad en nitritos	122 (23,0%)
Positividad en leucocitos	443 (83,4%)
Positividad en sangre, nitritos o leucocitos	484 (91,3%)
Positividad en proteínas, sangre, nitritos o leucocitos	490 (92,3%)
Positividad en nitritos o en sangre y leucocitos	485 (91,3%)
Positividad del sedimento	339 (67,0%)
Infección según microscopía	313 (58,0%)
Infección clara según microscopía	118 (21,8%)

En la tabla 9 se describen las positividades de cada uno de los métodos diagnósticos analizados en esta tesis en el total de muestras de orina analizadas, incluidas las muestras contaminadas. Se entendió como positividad en la tira reactiva cualquier resultado positivo en su lectura. El componente que resultó ser más positivo fue la leucocituria, observada en el 83,4% de las ocasiones y el menos frecuente fue la positividad de los nitritos, hallada tan sólo en el 23% de las ocasiones. Se analizaron también la presencia de un elemento positivo de un total de tres y de cuatro de estos componentes así como la positividad de los nitritos o de la sangre y leucocituria; en todos estos casos, su positividad superó el 90% de las determinaciones. Puede observarse que el sedimento fue positivo para piuria en el 67% de los casos. La microscopía de contraste de fases mostró ITU en el 58% de los casos mientras que la evidencia de infección clara según microscopía se observó en 118 casos (21,8%).

### **Validez de los métodos diagnósticos en el total de muestras**

En las siguientes tablas se describen los resultados observados en cada uno de los métodos diagnósticos analizados comparando muestras contaminadas con muestras válidas. Tal como puede verse en la tabla 10, los resultados encontrados en las proteínas fueron similares tanto en las muestras contaminadas como en las muestras de orina válidas, sin hallar diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 10. Proteínas en la tira reactiva de orina según contaminación o no**

Categoría	Muestra válida n (%)	Muestra contaminada n (%)	p
<b>Negativo</b>	218 (57,5%)	94 (67,6%)	NS
<b>Trazas</b>	102 (26,9%)	32 (23,0%)	
<b>30 mg/dl</b>	38 (10,0%)	9 (6,5%)	
<b>100 mg/dl</b>	19 (5,0%)	4 (2,9%)	
<b>500 mg/dl</b>	2 (0,5%)	0 (-)	
<b>Total</b>	379 (100%)	139 (100%)	

En la tabla 11 se muestran los resultados para la sangre, donde se observó una mayor positividad entre las muestras válidas y más resultados negativos en las muestras contaminadas ( $p < 0,05$ ). Se hallaron también más resultados positivos de los nitritos entre las muestras válidas que entre las muestras que estaban contaminadas ( $p < 0,01$ ) (Tabla 12).

**Tabla 11. Sangre en la tira reactiva de orina según contaminación o no**

Categoría	Muestra válida n (%)	Muestra contaminada n (%)	p
<b>Negativo</b>	140 (36,8%)	60 (43,2%)	<0,05
<b>+ca 5-10</b>	87 (22,9%)	35 (25,2%)	
<b>+ca 50</b>	48 (12,6%)	24 (17,3%)	
<b>+ca 300</b>	75 (19,7%)	18 (12,9%)	
<b>ca 5-10</b>	10 (2,6%)	0 (-)	
<b>ca 50</b>	7 (1,8%)	0 (-)	
<b>ca 300</b>	13 (3,4%)	2 (1,4%)	
<b>Total</b>	380 (100%)	139 (100%)	

**Tabla 12. Nitritos en la tira reactiva de orina según contaminación o no**

Categoría	Muestra válida n (%)	Muestra contaminada n (%)	p
<b>Negativo</b>	280 (73,5%)	122 (87,8%)	<0,01
<b>Positivo claro</b>	46 (12,1%)	10 (7,2%)	
<b>Positivo oscuro</b>	55 (14,4%)	7 (5,0%)	
<b>Total</b>	381 (100%)	139 (100%)	

En cuanto a la leucocituria, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en sus resultados entre ambos grupos de muestras de orina (Tabla 13).

**Tabla 13. Leucocitos en la tira reactiva de orina según contaminación o no**

Categoría	Muestra válida n (%)	Muestra contaminada n (%)	p
<b>Negativo</b>	65 (17,1%)	20 (14,4%)	NS
<b>ca 25</b>	126 (33,1%)	57 (41,0%)	
<b>ca 75</b>	101 (26,5%)	38 (27,3%)	
<b>ca 500</b>	89 (23,4%)	24 (17,3%)	
<b>Total</b>	381 (100%)	139 (100%)	

En la siguiente tabla se describen los resultados observados en los distintos métodos diagnósticos utilizados comparando muestras contaminadas con muestras válidas. De forma similar a lo observado en las tablas anteriores, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la positividad de los leucocitos entre ambos tipos de muestras; en cambio, la positividad de las proteínas, sangre y nitritos fue mayor entre las muestras válidas que entre las contaminadas, aunque no se halló significación estadística en la positividad de la sangre y fue mayor la diferencia en la positividad de los nitritos (26,5% entre las muestras válidas vs. 12,2% en las muestras contaminadas). La positividad de la presencia de alguno de los componentes de las tiras fue similar entre ambos grupos.

Tal como se observa en la tabla 14, la piuria fue significativamente mayor entre las muestras válidas (70% vs. 59,1% entre las muestras de orina contaminadas;  $p < 0,05$ ). Las máximas diferencias entre ambos grupos se observaron con los resultados microscópicos. En este sentido, se observó una diferencia cercana al 20% de observación de microorganismos entre las muestras válidas y las muestras contaminadas ( $p < 0,001$ ). Se evidenció una infección clara con el microscopio de contraste de fases en el 26,4% de las muestras válidas, porcentaje que descendió a casi el 8% entre las muestras que fueron consideradas como contaminadas ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 14. Positividad de los distintos métodos diagnósticos realizados según contaminación o no**

Parámetro	Muestra válida n (%)	Muestra contaminada n (%)	p
<b>Positividad en proteínas</b>	161 (42,5%)	45 (32,4%)	<0,05
<b>Positividad en sangre</b>	240 (63,2%)	79 (56,8%)	NS
<b>Positividad en nitritos</b>	101 (26,5%)	17 (12,2%)	<0,001
<b>Positividad en leucocitos</b>	316 (82,9%)	119 (85,6%)	NS
<b>Positividad en sangre, nitritos o leucocitos</b>	345 (90,8%)	130 (93,5%)	NS
<b>Positividad en proteínas, sangre, nitritos o leucocitos</b>	349 (91,6%)	131 (94,2%)	NS
<b>Positividad en nitritos o en sangre y leucocitos</b>	346 (90,8%)	130 (93,5%)	NS
<b>Positividad del sedimento</b>	259 (70,0%)	78 (59,1%)	<0,05
<b>Infección según microscopía</b>	243 (63,4%)	61 (43,9%)	<0,001
<b>Infección clara según microscopía</b>	101 (26,4%)	11 (7,9%)	<0,001

En las siguientes tablas se muestran los mismos datos pero comparando por un lado las ITU y por otro lado, cuando el urocultivo mostró la ausencia de infección o la contaminación de la muestra; es decir, comparando los casos en que es necesario el tratamiento antibiótico por un lado y por otro, cuando éste no era necesario. En total, de las 522 muestras con urocultivo, 234 presentaron ITU (44,8%) y las restantes 288 muestras presentaron contaminación o no hubo ITU (55,2%).

En la tabla 15 se observan los resultados de las proteínas en ambos grupos y aunque se hallaron más resultados negativos de proteínas entre las muestras sin ITU, conviene remarcar que en un 35% de los casos, las proteínas mostraron positividad en mayor o

menor grado entre las orinas sin ITU o con contaminación y en un poco más de la mitad de los casos con ITU, las proteínas fueron negativas.

**Tabla 15. Proteínas en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no, contando orinas contaminadas**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección o contaminada n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	126 (54,3%)	186 (65,0%)	<0,05
<b>Trazas</b>	64 (27,6%)	70 (24,5%)	
<b>30 mg/dl</b>	24 (10,3%)	23 (8,0%)	
<b>100 mg/dl</b>	17 (7,3%)	6 (2,1%)	
<b>500 mg/dl</b>	1 (0,4%)	1 (0,3%)	
<b>Total</b>	232 (100%)	286 (100%)	

En la tabla 16 se muestran los resultados en ambos grupos según los resultados en la sangre de la tira reactiva. Puede observarse en primer lugar que los resultados negativos de la sangre se observaron en casi el doble de los casos cuando no había ITU o había contaminación, con diferencias estadísticamente muy significativas. Sin embargo, aunque en menos del 30% de los casos de ITU los resultados de la sangre fueron negativos, en 155 casos en que no había ITU, la sangre mostró algún grado de positividad (54%). Este hecho contrasta con los resultados hallados con los nitritos. Tal como puede observarse en la tabla 17, sólo en 40 casos sin ITU los nitritos mostraron algún tipo de positividad, lo que supone sólo el 13,9% de las determinaciones. No obstante, de las 233 ITU, en 155 casos la determinación de nitritos en la tira reactiva mostró un resultado negativo (66,5% del total). Es curioso observar cómo se observaron más positivos oscuros que positivos débiles entre las ITU y más positivos claros que oscuros cuando no había ITU o había contaminación. De todas formas, al igual que sucedía antes con la determinación de la sangre de la tira, los resultados fueron también

muy significativos cuando se compararon los resultados de los nitritos entre los dos tipos de muestras de orina.

**Tabla 16. Sangre en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no, contando orinas contaminadas**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección o contaminada n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	68 (29,3%)	132 (46,0%)	<0,001
<b>+ca 5-10</b>	49 (21,1%)	73 (25,4%)	
<b>+ca 50</b>	35 (15,1%)	37 (12,9%)	
<b>+ca 300</b>	59 (25,4%)	34 (11,8%)	
<b>ca 5-10</b>	5 (2,2%)	5 (1,7%)	
<b>ca 50</b>	6 (2,6%)	1 (0,3%)	
<b>ca 300</b>	10 (4,3%)	5 (1,7%)	
<b>Total</b>	232 (100%)	287 (100%)	

**Tabla 17. Nitritos en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no, contando orinas contaminadas**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección o contaminada n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	155 (66,5%)	247 (86,1%)	<0,001
<b>Positivo claro</b>	34 (14,6%)	22 (7,7%)	
<b>Positivo oscuro</b>	44 (18,9%)	18 (6,3%)	
<b>Total</b>	233 (100%)	287 (100%)	

En la tabla 18 se muestran los resultados para la leucocituria. Aunque se observaron más resultados negativos cuando no había ITU o ésta estaba contaminada, en 233 casos (77,7%) se observó algún tipo de positividad. No obstante, sólo en un 9% de ITU, la determinación de leucocitos en la orina fue negativa, con diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 18. Leucocitos en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no, contando orinas contaminadas**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección o contaminada n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	21 (9,0%)	64 (22,3%)	<0,001
<b>ca 25</b>	65 (27,9%)	118 (41,1%)	
<b>ca 75</b>	71 (30,5%)	68 (23,7%)	
<b>ca 500</b>	76 (32,6%)	37 (12,98%)	
<b>Total</b>	233 (100%)	287 (100%)	

Los resultados de las cuatro tablas anteriores se muestran de forma más comprensible en la siguiente tabla (Tabla 19). Los primeros cuatro parámetros de la tira reactiva ya se han explicado anteriormente. Cuando se consideran combinaciones de parámetros de las tiras, las diferencias en la positividad no son tan importantes como cuando se consideran las determinaciones de la tira por separado, ya que la positividad de las combinaciones cuando no hay ITU rozan en todos los casos el 90%; de ahí, que la significación estadística no sea tan importante como las observadas con la sangre, los nitritos y los leucocitos. El sedimento fue claramente más positivo cuando había ITU, aunque en un 52,9% de los casos sin ITU, el sedimento fue positivo para piuria. Sin embargo, donde se observó la mayor diferencia en la positividad entre ambos tipos de muestras de orina fue en la observación microscópica, ya que en un 83,3% de los casos de ITU ésta fue positiva comparado con el 37,8% de los casos de positividad cuando no había ITU. Sólo en un 8,7% de los casos en que la observación fue claramente positiva

para infección no hubo realmente ITU; sin embargo, sólo en un 37,2% de los casos de ITU la observación mediante el microscopio de fases mostró una ITU evidente.

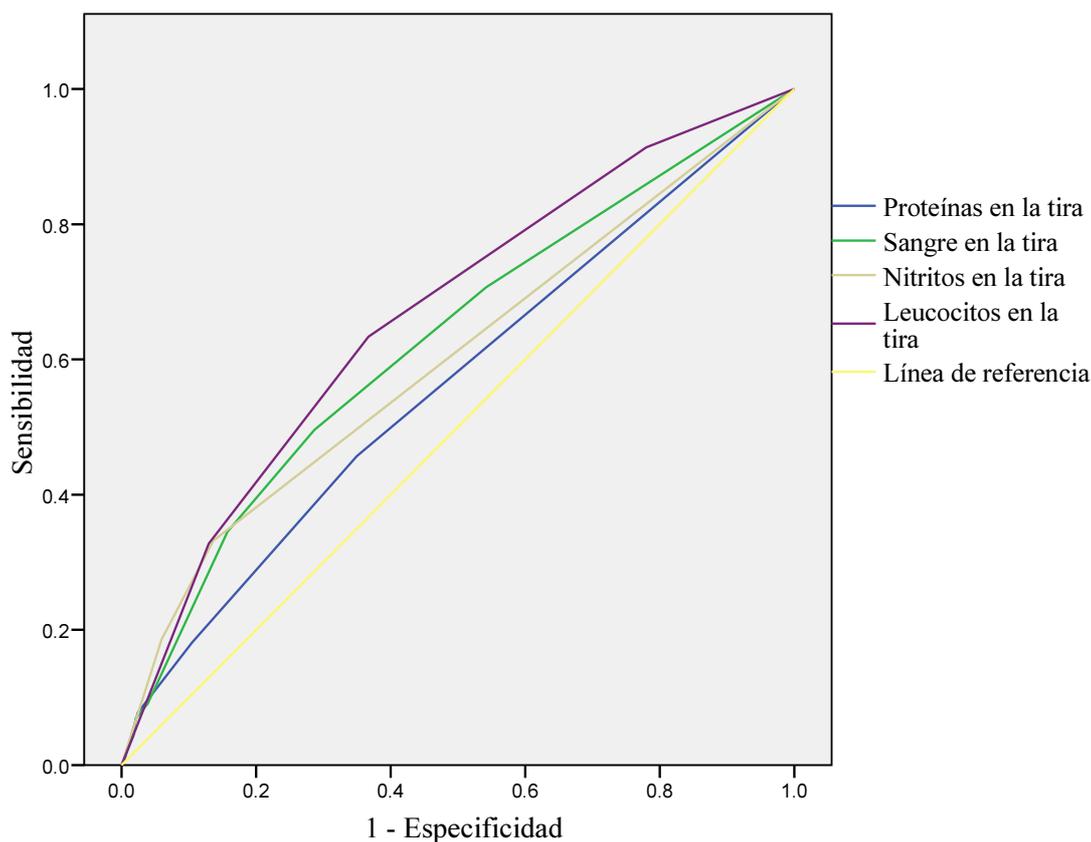
**Tabla 19. Positividad de los distintos métodos diagnósticos realizados según presencia de infección de orina o no, contando orinas contaminadas**

<b>Parámetro</b>	<b>Infección de orina, n (%)</b>	<b>No infección o contaminada n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Positividad en proteínas</b>	106 (45,7%)	100 (35,0%)	<0,01
<b>Positividad en sangre</b>	164 (70,7%)	155 (54,0%)	<0,001
<b>Positividad en nitritos</b>	78 (33,5%)	40 (13,9%)	<0,001
<b>Positividad en leucocitos</b>	212 (91,0%)	223 (77,7%)	<0,001
<b>Positividad en sangre, nitritos o leucocitos</b>	221 (95,3%)	254 (88,5%)	<0,005
<b>Positividad en proteínas, sangre, nitritos o leucocitos</b>	223 (95,7%)	257 (89,5%)	<0,01
<b>Positividad en nitritos o en sangre y leucocitos</b>	222 (95,3%)	254 (88,5%)	<0,005
<b>Positividad del sedimento</b>	191 (84,5%)	146 (52,9%)	<0,001
<b>Infección según microscopía</b>	195 (83,3%)	109 (37,8%)	<0,001
<b>Infección clara según microscopía</b>	87 (37,2%)	25 (8,7%)	<0,001

En esta tesis he tenido en cuenta también el cómputo observado en cada uno de los componentes de la tira y el cómputo total de los valores de los distintos componentes de la tira, tanto considerando sangre, leucocitos y nitritos como considerando los mismos ítems más proteínas. Al tratarse de una escala ordinal se contabilizaba un punto para cada una de las categorías de las tiras; así, para las proteínas este cómputo oscilaba entre 0 y 4; para la sangre, de 0 a 6; para los nitritos, de 0 a 2 y para los leucocitos, de 0 a 3. Para la suma de categorías de los tres componentes de la tira reactiva, los valores

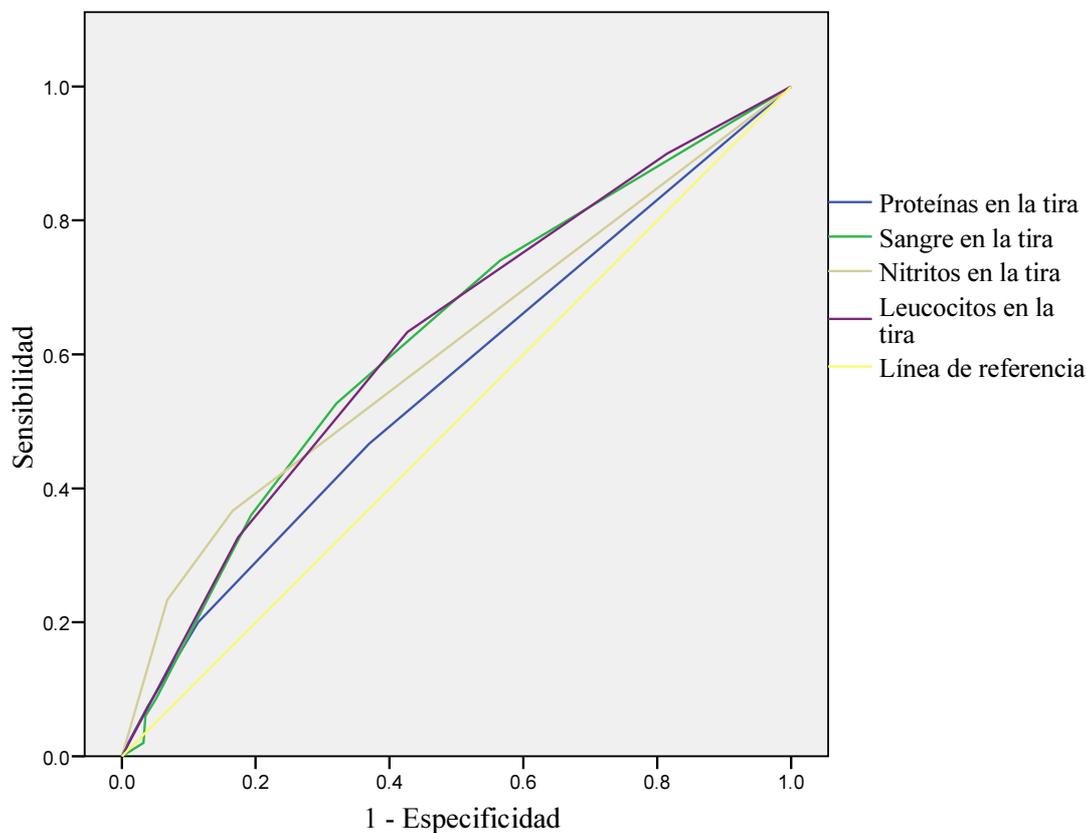
oscilaron entre 0 y 11. Para el cómputo de los cuatro elementos de la tira, el rango osciló entre un mínimo de 0 y un máximo de 15. Uno de los objetivos secundarios de esta tesis era comprobar la validez de cada uno de los componentes de la tira y la del cómputo global de estos tres o cuatro elementos de la tira en el diagnóstico de ITU en las muestras válidas con la construcción de curvas ROC y conocer sus áreas bajo la curva tanto para el diagnóstico actual de la ITU ( $>1.000$  ufc/ml) como para el diagnóstico de la ITU significativa ( $>10^5$  ufc/ml).

**Figura 10. Área bajo la curva ROC de las distintas determinaciones de las tiras reactivas de orina en el diagnóstico de infección del tracto urinario ( $> 1.000$  ufc/ml) en todas las muestras**



Tal como muestra la figura 10, la mayor área bajo la curva para el diagnóstico de ITU se observó con la leucocituria seguido de sangre, nitritos y proteínas. Resultados similares se observaron con en el diagnóstico de ITU significativa; es decir, con aquellas infecciones con  $>10^5$  ufc/ml (Figura 11).

**Figura 11. Área bajo la curva ROC de las distintas determinaciones de las tiras reactivas de orina en el diagnóstico de infección del tracto urinario significativa (> 10<sup>5</sup> ufc/ml) en todas las muestras**



**Tabla 20. Áreas bajo la curva de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina en el diagnóstico de ITU (> 1.000 ufc/ml) e ITU significativa (> 10<sup>5</sup> ufc/ml)**

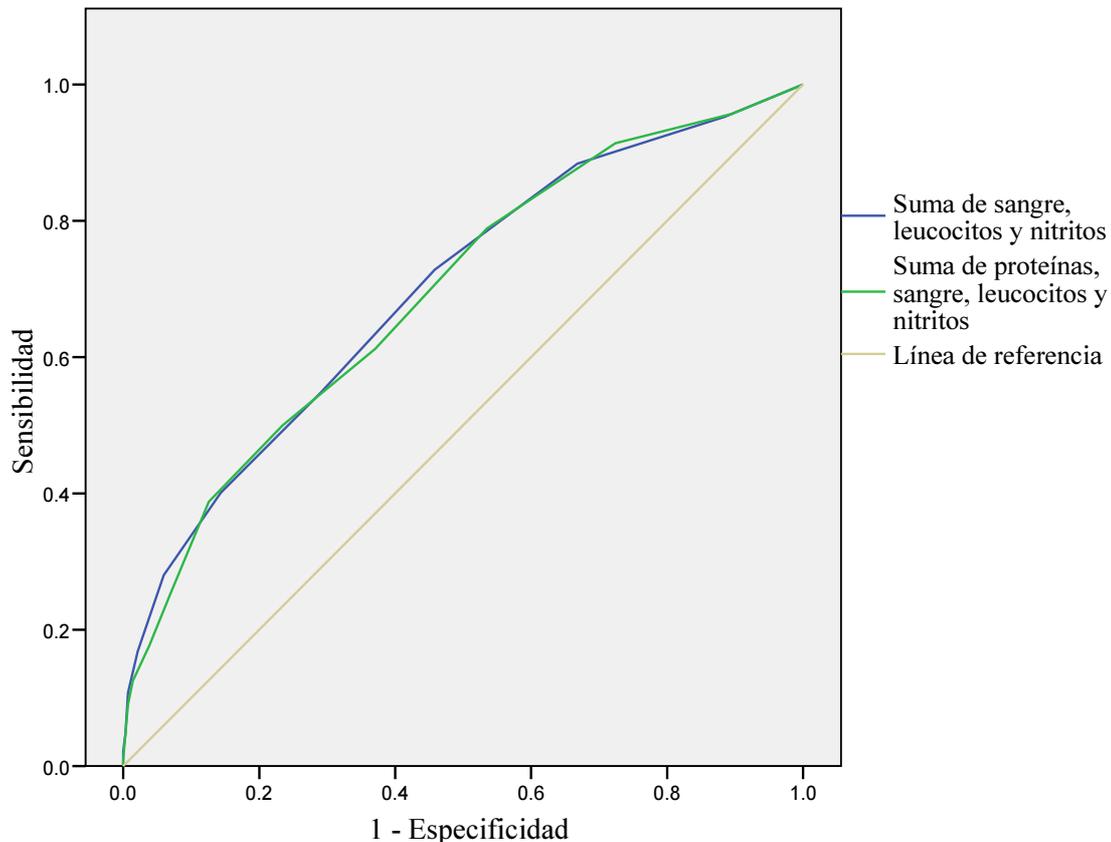
Parámetro	ITU		ITU significativa	
	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
<b>Proteínas</b>	0,563	0,513 – 0,613	0,559	0,504 – 0,615
<b>Sangre</b>	0,627	0,578 – 0,675	0,623	0,570 – 0,676
<b>Nitritos</b>	0,601	0,551 – 0,650	0,607	0,551 – 0,664
<b>Leucocitos</b>	0,665	0,619 – 0,712	0,623	0,570 – 0,676

AUC=área bajo la curva; IC 95%=intervalo de confianza del 95%

En la tabla 20 se describen las áreas bajo las curvas en el diagnóstico de ITU (tanto ITU clásica como ITU significativa). Puede observarse que la leucocituria es la que mejor predijo la presencia de ITU, con un AUC de 0,665 (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,62–0,71) para el diagnóstico de ITU y de 0,623 (IC 95%: 0,57–0,68) para el diagnóstico de ITU significativa, seguido de la sangre.

En la figura 12 se muestran las áreas bajo la curva de las dos sumas de los valores de la tira reactiva considerados en esta tesis, tanto con tres parámetros como con los cuatro parámetros de infección. Ambos cálculos se mostraron muy similares para predecir la probabilidad de presentar una ITU, con áreas bajo la curva cercanos a 0,7 tal como se observa en la tabla 21; curiosamente fue más predictora de ITU la suma de los tres parámetros (AUC: 0,697; IC 95%: 0,65–0,74).

**Figura 12. Área bajo la curva ROC de las distintas determinaciones de las tiras reactivas de orina en el diagnóstico de infección del tracto urinario (>1.000 ufc/ml) en todas las muestras**

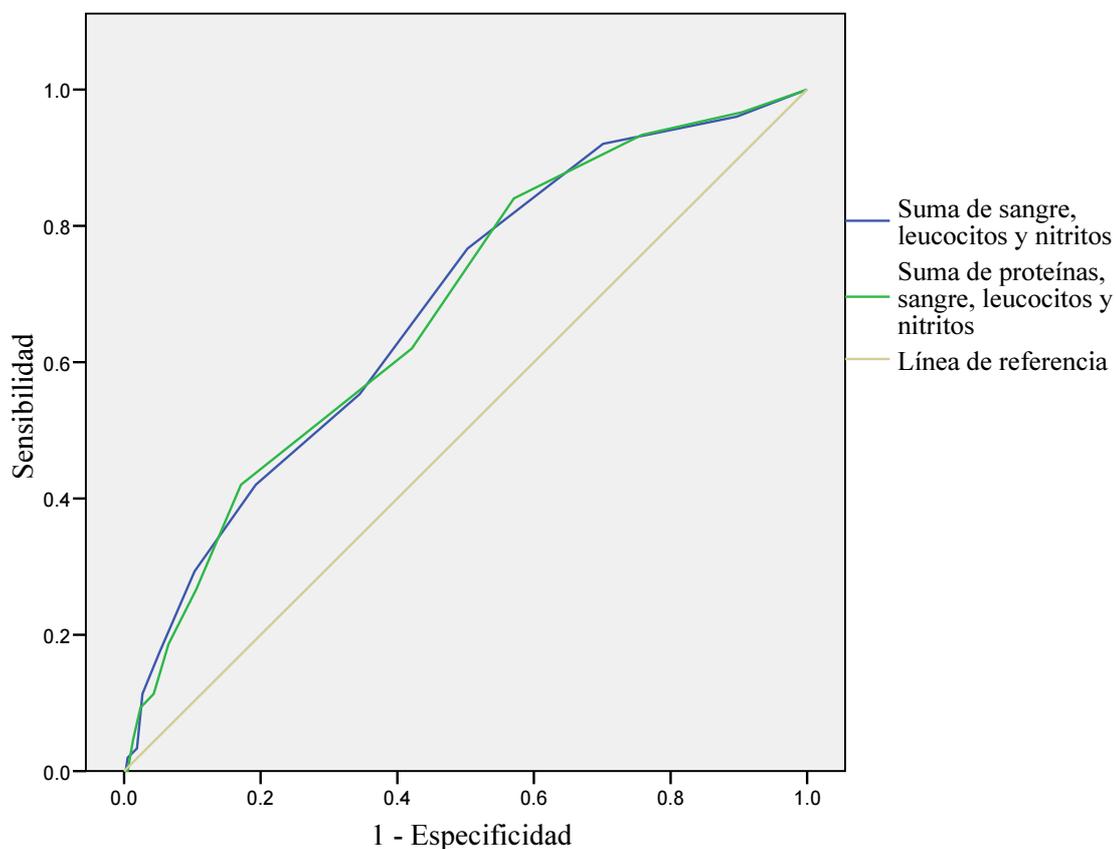


**Tabla 21. Áreas bajo la curva de las sumas de distintos parámetros de la tira reactiva de orina en el diagnóstico de ITU (>1.000 ufc/ml) e ITU significativa (>10<sup>5</sup> ufc/ml)**

Parámetro	ITU		ITU significativa	
	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
<b>Suma de sangre, nitritos y leucocitos</b>	0,697	0,652 – 0,742	0,679	0,629 – 0,729
<b>Suma de proteínas, sangre, nitritos y leucocitos</b>	0,692	0,647 – 0,738	0,676	0,626 – 0,726

AUC=área bajo la curva; IC 95%=intervalo de confianza del 95%

**Figura 13. Área bajo la curva de la suma de las categorías obtenidas en las tiras reactivas de orina para el diagnóstico de infección del tracto urinario significativa (>10<sup>5</sup> ufc/ml) en todas las muestras**



Tal como se observa en la figura 13, ambos cálculos de combinaciones de los parámetros de la tira reactiva se comportaron de forma similar para predecir la presencia de ITU significativa, aunque puede apreciarse en la tabla 21 que los valores de AUC fueron ligeramente inferiores que para predecir la presencia de ITU. Igualmente, se comportó mejor en esta predicción la suma de los tres componentes de la tira (sangre, nitritos y leucocitos) que cuando se tuvo en cuenta también la determinación de proteínas.

En la tabla 22 se describen los parámetros de validez de todos estos métodos diagnósticos en el diagnóstico de ITU. La mayor sensibilidad se observó con la positividad de sangre, proteínas, leucocitos o nitritos (95,7%) aunque las otras combinaciones de los elementos de las tiras presentaron sensibilidades muy altas, todas ellas superiores al 95%. La mayor especificidad se observó con la evidencia clara en el microscopio de contraste de fases, con un valor del 91,3%, seguido de la positividad de los nitritos, con un 86,1%. El valor predictivo positivo fue mayor con la observación microscópica clara, de forma que cuando ésta era positiva para infección se confirmó en un 77,7% de los casos en que esta ITU estaba presente. La presencia de nitritos y la observación microscópica presentaron valores predictivos positivos superiores al 60%. Por el contrario, el valor predictivo negativo mayor se observó con la observación microscópica general, de forma que cuando ésta era negativa, se descartaba la ITU en un 82,1% de los casos. De todos los componentes de la tira reactiva el que mostró una RVP más alta fue la positividad de los nitritos (RVP: 2,40; IC 95%: 1,7–2,37). Sin embargo, en un 25% de los casos con negatividad de sangre, nitritos y leucocitos hubo ITU. El sedimento mostró un VPP del 56,7% y un VPN del 78,8%, con una RVP de 1,6 (IC 95%: 1,4–1,8) y una RVN de 0,33 (IC 95%: 0,24–0,46). En cambio, los valores predictivos más bajos se observaron con la determinación de la tira reactiva. Traducido a las razones de verosimilitudes, podemos afirmar que la RVP más alta se observó con la microscopía clara, de 4,28 (IC 95%: 2,8–6,5); es decir, fue 4,28 veces más probable observar un resultado positivo en la microscopía cuando la muestra correspondía a una verdadera ITU. En cambio, la razón de verosimilitudes negativa fue menor con la microscopía normal, de forma que la probabilidad de un resultado negativo fue 0,26 veces mayor (IC 95%: 0,2–0,36) cuando había ITU; es decir, la probabilidad de un resultado negativo fue 3,8 veces mayor cuando no había ITU. A continuación se situó el

sedimento; en cambio, la evidencia clara de infección por microscopía presentó una razón de verosimilitudes negativa de 0,68.

**Tabla 22. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina (>1.000 ufc/ml) en la totalidad de mujeres del estudio**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	106/232 (45,7)	186/286 (65,0)	106/206 (51,5)	186/312 (59,6)	1,30	0,83
<b>Sangre positivo</b>	164/232 (70,7)	132/287 (46,0)	164/319 (51,4)	132/200 (66,0)	1,30	0,63
<b>Nitritos positivo</b>	78/233 (33,5)	247/287 (86,1)	78/118 (66,1)	247/402 (61,4)	2,40	0,77
<b>Leucocitos positivo</b>	212/233 (91,0)	64/287 (22,3)	212/435 (48,7)	64/85 (75,3)	1,17	0,40
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	221/232 (95,3)	33/287 (11,5)	221/475 (46,5)	33/44 (75,0)	1,07	0,40
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	223/233 (95,7)	30/287 (10,5)	223/480 (46,5)	30/40 (75,0)	1,06	0,40
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	222/233 (95,3)	33/287 (11,5)	222/476 (46,6)	33/44 (75,0)	1,07	0,40
<b>Sedimento positivo</b>	191/226 (84,5)	130/276 (47,1)	191/337 (56,7)	130/165 (78,8)	1,60	0,32
<b>Infección por microscopía</b>	195/234 (83,3)	179/288 (62,2)	195/304 (64,1)	179/218 (82,1)	2,20	0,27
<b>Infección clara por microscopía</b>	87/234 (37,2)	263/288 (91,3)	87/112 (77,7)	263/410 (64,1)	4,28	0,68

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

**Tabla 23. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina significativa (>100.000 ufc/ml) en la totalidad de mujeres del estudio**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	70/150 (46,7)	232/368 (63,0)	70/206 (34,0)	232/312 (74,4)	1,26	0,84
<b>Sangre positivo</b>	111/150 (74,0)	161/369 (43,6)	111/319 (34,8)	161/200 (80,5)	1,31	0,59
<b>Nitritos positivo</b>	56/151 (37,1)	307/369 (83,2)	56/118 (47,5)	307/402 (76,4)	2,2	0,76
<b>Leucocitos positivo</b>	135/151 (89,4)	69/329 (18,7)	135/435 (30,03)	69/85 (81,2)	1,09	0,57
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	145/150 (96,0)	38/369 (10,3)	144/475 (30,3)	38/44 (86,4)	1,07	0,39
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	146/151 (96,7)	35/369 (9,5)	146/480 (30,4)	35/40 (87,5)	1,06	0,34
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	145/151 (96,0)	38/389 (10,3)	145/476 (30,5)	38/44 (86,5)	1,07	0,32
<b>Sedimento positivo</b>	128/147 (87,1)	146/355 (41,1)	128/337 (38,0)	146/165 (88,5)	1,64	0,31
<b>Infección por microscopía</b>	137/152 (90,1)	203/370 (54,9)	137/304 (45,1)	203/218 (93,1)	1,99	0,18
<b>Infección clara por microscopía</b>	73/152 (48,0)	331/370 (89,5)	73/112 (65,2)	331/410 (80,7)	4,56	0,58

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

En la tabla 23 se presentan los parámetros de validez de estos métodos considerando en este caso la presencia de una ITU significativa, aquella con más de  $10^5$  ufc/ml. De forma parecida a los resultados de la tabla 22, las mayores sensibilidades se hallaron con las combinaciones de elementos de la tira pero también con el examen microscópico, la mayor especificidad con la infección clara por microscopía, el mayor valor predictivo positivo también con éste último, aunque con un valor inferior que en el diagnóstico de infección según las recomendaciones actuales. La RVP más alta se observó con la evidencia clara mediante microscopía, con 4,56 (IC 95%: 3,2–6,4); es decir, fue 4,56 veces más probable la positividad de infección cuando había ITU. En cambio, la RPN fue de 0,58, un poco más baja que cuando consideramos la infección con la presencia de más 1.000 ufc/ml. Cabe destacar en este punto que la menor RVN se observó, al igual que en la ITU clásica, con la observación microscópica, concretamente de 0,18 (IC 95%: 0,11–0,29), significando que la probabilidad de un resultado negativo fue 0,18 veces mayor cuando había ITU; es decir, la probabilidad de un resultado negativo fue 5,6 veces mayor cuando no había ITU.

### **Validez de los métodos diagnósticos en las muestras válidas**

Las siguientes tablas describen los resultados observados con los distintos métodos diagnósticos sólo en las muestras de orina válidas, descartando por tanto las muestras de orina que resultaron ser contaminadas, comparando las verdaderas ITU ( $>1.000$  ufc/ml) con aquellas muestras en las que no se observó ITU.

En la tabla 24 se observan los resultados de las proteínas en ambos grupos y aunque se hallaron más resultados negativos de proteínas entre las muestras sin ITU, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En el 37,4% de los casos sin ITU, la determinación de proteínas resultó ser positiva en mayor o menor grado y, en cambio, un poco más de la mitad de los casos con ITU, la determinación fue negativa. En la tabla 25 se observan los datos para la sangre. En este caso, los resultados negativos de sangre prácticamente duplicaron entre las muestras sin ITU a los observados entre las verdaderas ITU. No obstante, en el 51,4% de los casos sin ITU la determinación de sangre en la tira reactiva de orina mostró algún tipo de positividad y a su vez, en casi el 30% de los casos de ITU, su determinación fue negativa.

**Tabla 24. Proteínas en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	126 (54,3%)	92 (62,6%)	NS
<b>Trazas</b>	64 (27,6%)	38 (25,9%)	
<b>30 mg/dl</b>	24 (10,3%)	14 (9,5%)	
<b>100 mg/dl</b>	17 (7,3%)	2 (1,4%)	
<b>500 mg/dl</b>	1 (0,4%)	1 (0,7%)	
<b>Total</b>	232 (100%)	147 (100%)	

**Tabla 25. Sangre en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	68 (29,3%)	72 (48,6%)	<0,001
<b>+ca 5-10</b>	49 (21,1%)	38 (25,7%)	
<b>+ca 50</b>	35 (15,1%)	13 (8,8%)	
<b>+ca 300</b>	59 (25,4%)	16 (10,8%)	
<b>ca 5-10</b>	5 (2,2%)	5 (3,4%)	
<b>ca 50</b>	6 (2,6%)	1 (0,7%)	
<b>ca 300</b>	10 (4,3%)	3 (2,0%)	
<b>Total</b>	232 (100%)	148 (100%)	

Los resultados también fueron muy diferentes en los componentes de nitritos y de leucocituria (Tablas 26 y 27). Aunque la significación en ambos casos fue de  $p < 0,001$ ,

la diferencia de resultados negativos fue mucho mayor para los leucocitos en orina (Tabla 27).

**Tabla 26. Nitritos en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	155 (66,5%)	125 (84,5%)	<0,001
<b>Positivo claro</b>	34 (14,6%)	12 (8,1%)	
<b>Positivo oscuro</b>	44 (18,9%)	11 (7,4%)	
<b>Total</b>	233 (100%)	148 (100%)	

**Tabla 27. Leucocitos en la tira reactiva de orina según presencia de infección de orina o no**

<b>Categoría</b>	<b>Infección de orina n (%)</b>	<b>No infección n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Negativo</b>	21 (9,0%)	44 (29,7%)	<0,001
<b>ca 25</b>	65 (27,9%)	61 (41,2%)	
<b>ca 75</b>	71 (30,5%)	30 (20,3%)	
<b>ca 500</b>	76 (32,6%)	13 (8,8%)	
<b>Total</b>	233 (100%)	148 (100%)	

Los resultados observados en las tres tablas anteriores se ven también al considerar positividad de cada uno de los componentes de la tira reactiva de orina. Puede observarse en la tabla 28 como sólo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la positividad de las proteínas entre las ITU y las orinas normales. La mayor diferencia se halló igualmente en la leucocituria, con una diferencia mayor del

20% entre ambos grupos. El sedimento fue positivo en el 84,5% de las ITU, pero también en casi la mitad de las orinas que no mostraron ITU, concretamente en un 47,2%. Aunque se observó una diferencia muy importante en la piuria entre ambos grupos no fue despreciable el número de falsos positivos con los resultados del sedimento. En cuanto a la microscopía, las diferencias fueron si cabe más importantes, aunque se observaron microorganismos y, por tanto, se etiquetaron de ITU un 32,2% de las muestras de orina que al final no presentaban infección alguna. En cambio, la positividad en caso de ITU fue muy parecida a la observada con el sedimento, mayor del 80%. En cuanto a la evidencia clara de ITU con la observación microscópica, ésta fue mayor en las ITU (37,2% vs. 9,4% observado cuando no hubo ITU).

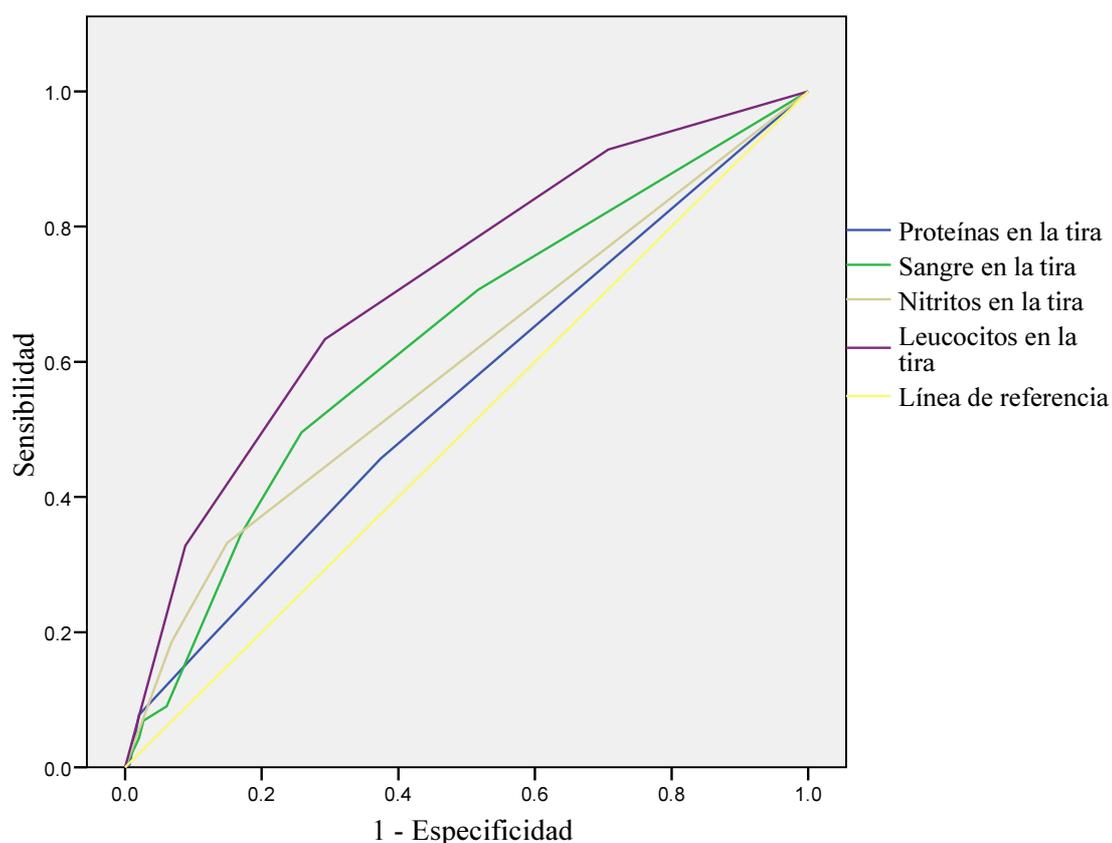
**Tabla 28. Positividad de los distintos métodos diagnósticos realizados según presencia de infección de orina o no**

Parámetro	Infección de orina, n (%)	No infección n (%)	p
Positividad en proteínas	106 (45,7%)	55 (37,4%)	NS
Positividad en sangre	164 (70,7%)	76 (51,4%)	<0,001
Positividad en nitritos	78 (33,5%)	23 (15,5%)	<0,001
Positividad en leucocitos	212 (91,0%)	104 (70,3%)	<0,001
Positividad en sangre, nitritos o leucocitos	221 (95,3%)	124 (83,8%)	<0,001
Positividad en proteínas, sangre, nitritos o leucocitos	223 (95,7%)	126 (85,1%)	<0,001
Positividad en nitritos o en sangre y leucocitos	222 (95,3%)	124 (83,8%)	<0,001
Positividad del sedimento	191 (84,5%)	68 (47,2%)	<0,001
Infección según microscopía	195 (83,3%)	48 (32,2%)	<0,001
Infección clara según microscopía	87 (37,2%)	14 (9,4%)	<0,001

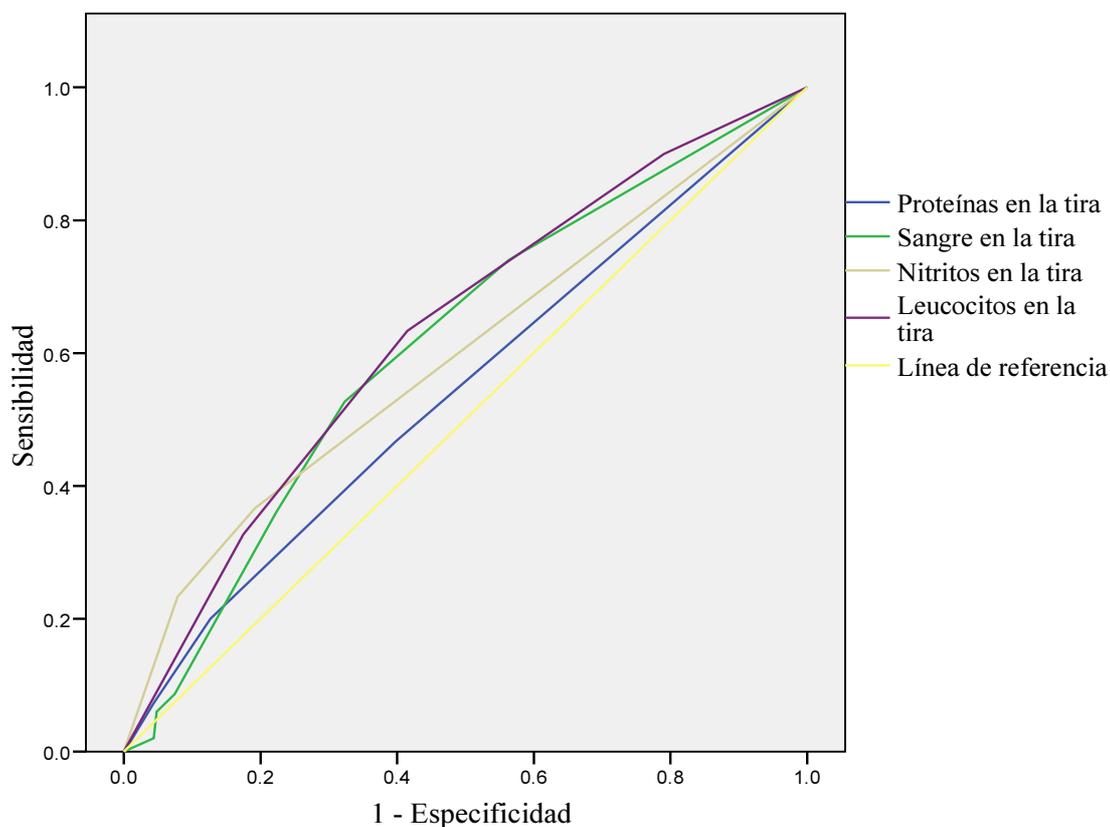
En cuanto a la positividad de alguno de los componentes de la tira reactiva, puede observarse en la tabla anterior que aunque ésta fue estadísticamente superior cuando existía una ITU verdadera, la positividad de alguno de los componentes de la tira fue superior al 80% cuando no había ITU, tanto con la positividad de sangre, leucocitos o nitritos, como con la positividad de proteínas, sangre, leucocitos o nitritos, como con la presencia de nitritos o de sangre y leucocituria.

En cuanto a la predicción de la determinación de los distintos componentes de la tira reactiva en el diagnóstico de ITU entre las muestras válidas (Figura 14), la mayor área bajo la curva se observó, al igual que pasaba cuando se consideraban también las muestras contaminadas, con la leucocituria, seguido de sangre y de nitritos, siendo la que menos predijo ITU la determinación de proteínas.

**Figura 14. Área bajo la curva ROC de las distintas determinaciones de las tiras reactivas de orina en el diagnóstico de infección del tracto urinario (>1.000 ufc/ml) en las muestras válidas**



**Figura 15. Área bajo la curva ROC de las distintas determinaciones de las tiras reactivas de orina en el diagnóstico de infección del tracto urinario significativa (> 10<sup>5</sup> ufc/ml) en las muestras válidas**



**Tabla 29. Áreas bajo la curva de los distintos parámetros de la tira reactiva de orina en el diagnóstico de ITU (>1.000 ufc/ml) e ITU significativa (>10<sup>5</sup> ufc/ml) en las muestras válidas**

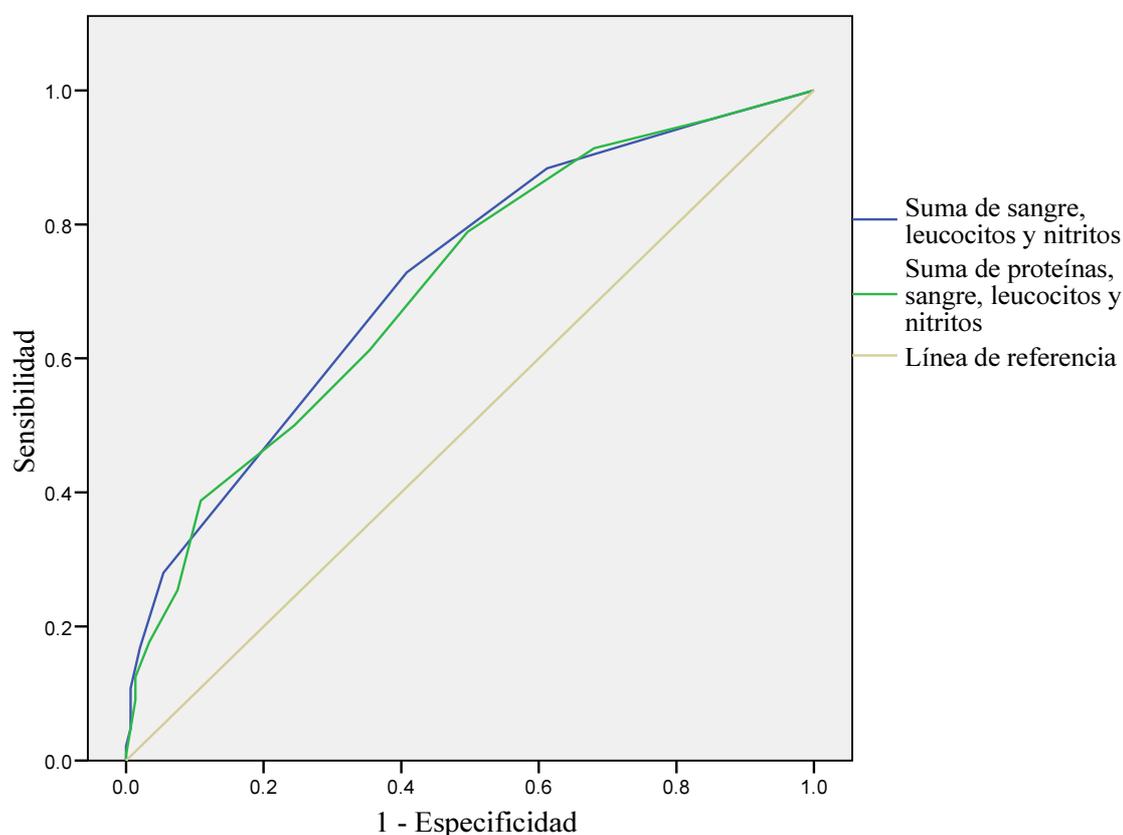
Parámetro	ITU		ITU significativa	
	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
<b>Proteínas</b>	0,551	0,493 – 0,610	0,545	0,485 – 0,605
<b>Sangre</b>	0,632	0,575 – 0,689	0,612	0,555 – 0,670
<b>Nitritos</b>	0,594	0,537 – 0,651	0,595	0,536 – 0,655
<b>Leucocitos</b>	0,714	0,661 – 0,766	0,631	0,574 – 0,688

AUC=área bajo la curva; IC 95%=intervalo de confianza del 95%

Resultados similares se observaron con en el diagnóstico de ITU significativa, aunque las áreas halladas fueron ligeramente inferiores que en el caso de las ITU clásicas (Figura 15). En la tabla 29 se describen las áreas bajo las curva en el diagnóstico de ITU (tanto ITU clásica como ITU significativa). Puede observarse que la leucocituria fue la que mejor predijo la presencia de ITU, con un AUC de 0,714 (IC 95%: 0,66–0,77) para el diagnóstico de ITU y de 0,631 (IC 95%: 0,57–0,69) para el diagnóstico de ITU significativa, seguido de la sangre y de los nitritos en ambos casos.

En la figura 16 se muestran las áreas bajo la curva de las dos sumas de los valores de la tira reactiva considerados en esta tesis, tanto con tres parámetros como con los cuatro parámetros de infección. Como puede observarse gráficamente en esta figura, ambas curvas (sangre + leucocitos + nitritos y suma de los cuatro componentes) fueron absolutamente superponibles, indicando que no hay una curva mejor que otra.

**Figura 16. Área bajo la curva ROC de las distintas determinaciones de las tiras reactivas de orina en el diagnóstico de infección del tracto urinario (>1.000 ufc/ml) en las muestras válidas**



Tal como muestra la tabla 30, el área bajo la curva para el diagnóstico de infección del tracto urinario en las muestras no contaminadas analizadas en este estudio en el caso del total de la puntuación de sangre, leucocitos y nitritos fue de 0,718 (IC 95%: 0,67–0,77), mientras que el área bajo la curva de los cuatro ítems (sumando proteínas) fue ligeramente inferior, concretamente de 0,706 (IC 95%: 0,65–0,76).

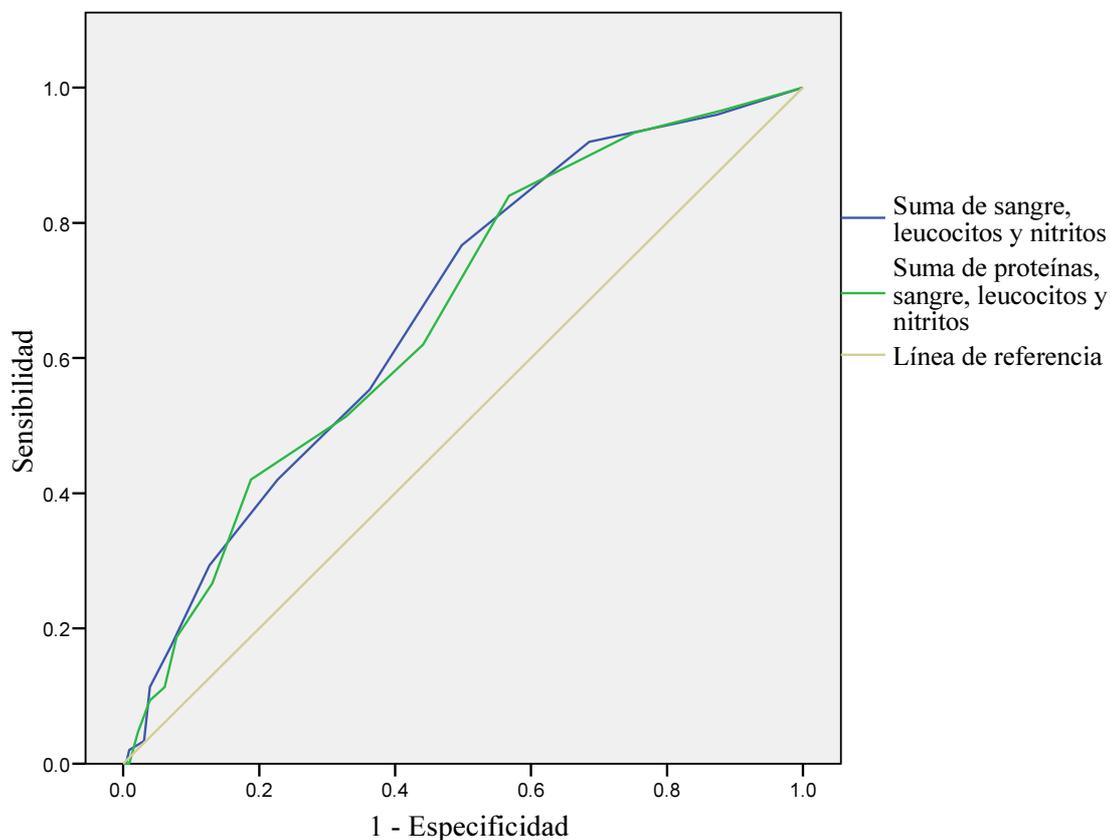
**Tabla 30. Áreas bajo la curva de las sumas de distintos parámetros de la tira reactiva de orina en el diagnóstico de ITU (>1.000 ufc/ml) e ITU significativa (>10<sup>5</sup> ufc/ml) en las muestras válidas**

Parámetro	ITU		ITU significativa	
	AUC	IC 95%	AUC	IC 95%
<b>Suma de sangre, nitritos y leucocitos</b>	0,718	0,666 – 0,770	0,669	0,614 – 0,723
<b>Suma de proteínas, sangre, nitritos y leucocitos</b>	0,706	0,654 – 0,759	0,663	0,608 – 0,718

AUC=área bajo la curva; IC 95%=intervalo de confianza del 95%

Los resultados fueron parecidos para ambas determinaciones en el caso del diagnóstico de una ITU significativa aunque las áreas bajo las curvas fueron, al igual a lo que se observaba considerando todas las muestras de orina (incluyendo las muestras contaminadas), ligeramente inferiores en comparación con el diagnóstico de la ITU. Así, cuando sólo se tuvieron en cuenta los tres ítems de la tira reactiva el área fue de 0,669 (IC 95%: 0,61–0,72) mientras que la consideración de la suma de proteínas, sangre, leucocitos y nitritos para el diagnóstico de infección significativa fue incluso más baja que en el caso anterior, concretamente de 0,663 (IC 95%: 0,61–0,72). Al igual que en el caso anterior no es necesario tener en cuenta los cuatro componentes de la tira ya que sólo con tres (es decir, excluyendo las proteínas), es suficiente. En la figura 17 se describe gráficamente el área bajo la curva de las distintas combinaciones de sumas de ítems de la tira contemplados en esta tesis, observándose este perfil similar en la predicción de los dos tipos de ITU.

**Figura 17. Área bajo la curva de la suma de las categorías obtenidas en las tiras reactivas de orina para el diagnóstico de infección del tracto urinario significativa ( $>10^5$  ufc/ml) en las muestras válidas**



A continuación se exponen los parámetros de validez de los tests en el diagnóstico de ITU entre las muestras válidas. Al igual que sucedía con todas las muestras de orina, los mayores porcentajes de sensibilidad se observaron con las combinaciones de los elementos de la tira reactiva, seguido de la positividad de los nitritos, con niveles superiores al 90%. La evidencia microscópica clara fue de nuevo la prueba más específica y con mayor valor predictivo positivo de todas las que se utilizaron en esta tesis. La observación microscópica también volvió a ser la prueba con un mayor valor predictivo negativo. En cuanto a las razones de verosimilitudes, las que alcanzaron valores más altos correspondió a la evidencia microscópica clara, con valores de 3,96 (IC 95%: 2,4–6,7) para la RVP (Tabla 31). De forma similar, la RVN más baja se observó con la observación microscópica (RVN: 0,25; IC 95%: 0,18–0,33); es decir 4 veces más probable no observar nada cuando no había ITU.

**Tabla 31. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina (>1.000 ufc/ml) en la totalidad de muestras válidas (no contaminadas)**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	106/232 (45,7)	92/147 (62,6)	106/161 (65,8)	92/18 (42,2)	1,22	0,87
<b>Sangre positivo</b>	164/232 (68,3)	73/143 (48,6)	164/232 (70,5)	73/142 (48,7)	1,32	0,65
<b>Nitritos positivo</b>	78/233 (33,5)	125/148 (84,5)	78/101 (77,2)	125/280 (44,6)	2,16	0,78
<b>Leucocitos positivo</b>	212/233 (91,0)	44/148 (29,7)	212/316 (67,1)	44/65 (66,7)	1,29	0,30
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	221/232 (95,3)	24/148 (16,2)	221/345 (64,1)	24/35 (68,6)	1,13	0,29
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	223/233 (95,7)	22/148 (14,9)	223/349 (63,9)	22/32 (68,8)	1,13	0,29
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	222/233 (95,3)	24/48 (16,2)	222/346 (64,2)	24/35 (68,6)	1,13	0,29
<b>Sedimento positivo</b>	191/227 (84,5)	76/144 (52,8)	191/259 (73,7)	76/111 (68,5)	1,79	0,29
<b>Infección por microscopía</b>	195/234 (83,3)	101/149 (67,8)	195/243 (80,2)	101/140 (72,1)	2,58	0,25
<b>Infección clara por microscopía</b>	87/234 (37,2)	135/149 (90,6)	87/101 (86,1)	135/182 (47,9)	3,96	0,69

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

**Tabla 32. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina significativa (>100.000 ufc/ml) en la totalidad de muestras válidas (no contaminadas)**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	70/150 (46,7)	138/229 (60,3)	70/161 (43,5)	138/218 (63,3)	1,17	0,89
<b>Sangre positivo</b>	111/150 (74,0)	101/230 (43,9)	111/240 (46,3)	101/140 (72,1)	1,31	0,59
<b>Nitritos positivo</b>	56/151 (37,1)	185/230 (80,4)	56/101 (55,4)	185/280 (66,1)	1,89	0,78
<b>Leucocitos positivo</b>	135/151 (89,4)	49/230 (21,3)	135/316 (42,7)	49/65 (75,4)	4,56	0,50
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	144/150 (96,0)	29/23 (12,6)	144/345 (41,7)	29/35 (82,9)	1,09	0,32
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	146/151 (96,7)	27/230 (11,7)	146/349 (41,8)	27/32 (84,4)	1,09	0,28
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	145/151 (96,0)	29/230 (12,6)	145/346 (41,9)	29/35 (82,9)	1,09	0,32
<b>Sedimento positivo</b>	128/147 (87,1)	95/223 (41,3)	128/259 (49,4)	92/111 (82,9)	1,47	0,31
<b>Infección por microscopía</b>	137/152 (90,1)	125/232 (54,1)	137/243 (56,4)	125/140 (89,3)	1,96	0,18
<b>Infección clara por microscopía</b>	73/152 (48,0)	203/231 (87,9)	73/101 (72,3)	203/282 (72,0)	3,96	0,59

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

La tabla 32 expone los resultados de validez para el diagnóstico de la ITU significativa, con resultados similares observados en la tabla 31. La sensibilidad de la microscopía volvió a ser más alta al considerar ITU significativa comparado con la ITU clásica (90,1% vs. 83,3%).

En las siguientes tablas se describen los resultados observados en los distintos métodos diferenciando la ITU significativa de la ITU de bajo recuento o *low-count urinary tract infection*. En la tabla 33 describen los resultados de las proteínas en orina mediante determinación de tira reactiva en los tres grupos de muestras de orina (ITU significativa, ITU de bajo recuento y orina sin infección). Puede observarse como la negatividad de la tira fue mayor en las muestras sin ITU seguido de la ITU de bajo recuento mientras que se observaron menos resultados negativos con las ITU significativas; sin embargo, las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 33. Proteínas en la tira reactiva de orina según presencia o no de infección y tipo de infección de orina**

Categoría	Infección significativa n (%)	Infección de bajo recuento n (%)	No infección n (%)	p
<b>Negativo</b>	80 (53,3%)	46 (56,1%)	92 (62,6%)	NS
<b>Trazas</b>	40 (26,7%)	24 (29,3%)	38 (25,9%)	
<b>30 mg/dl</b>	19 (12,7%)	5 (6,1%)	14 (9,5%)	
<b>100 mg/dl</b>	10 (6,7%)	7 (8,5%)	2 (1,4%)	
<b>500 mg/dl</b>	1 (0,7%)	0 (-)	1 (0,7%)	
<b>Total</b>	150 (100%)	82 (100%)	147 (100%)	

En la tabla 34 se pueden ver los resultados para la sangre. De forma similar, se observaron más resultados negativos cuando no hubo infección seguido también de las muestras que presentaron ITU de bajo recuento. En cambio, se observaron muchos más resultados positivos en los casos de ITU significativas, siendo estadísticamente significativo ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 34. Sangre en la tira reactiva de orina según presencia o no de infección y tipo de infección de orina**

Categoría	Infección significativa n (%)	Infección de bajo recuento n (%)	No infección n (%)	p
<b>Negativo</b>	39 (26,0%)	29 (35,4%)	72 (48,6%)	<0,001
<b>+ca 5-10</b>	32 (21,3%)	17 (20,7%)	38 (25,7%)	
<b>+ca 50</b>	25 (16,7%)	10 (12,2%)	13 (8,8%)	
<b>+ca 300</b>	41 (27,3%)	18 (22,0%)	16 (10,8%)	
<b>ca 5-10</b>	4 (2,7%)	1 (1,2%)	5 (3,4%)	
<b>ca 50</b>	6 (4,0%)	0 (-)	1 (0,7%)	
<b>ca 300</b>	3 (2,0%)	7 (8,5%)	3 (2,0%)	
<b>Total</b>	150 (100%)	82 (100%)	148 (100%)	

**Tabla 35. Nitritos en la tira reactiva de orina según presencia de o no de infección y tipo de infección de orina**

Categoría	Infección significativa n (%)	Infección de bajo recuento n (%)	No infección n (%)	p
<b>Negativo</b>	95 (62,9%)	60 (73,2%)	125 (84,5%)	<0,001
<b>Positivo claro</b>	20 (13,2%)	14 (17,1%)	12 (8,1%)	
<b>Positivo oscuro</b>	36 (23,8%)	8 (9,8%)	11 (7,4%)	
<b>Total</b>	151 (100)	82 (100%)	148 (100%)	

La misma tendencia se observó con la presencia de nitritos mediante la determinación de la tira reactiva, con más resultados negativos en las muestras normales, seguido de

las ITU de bajo recuento y menor número de resultados negativos en las ITU significativas (Tabla 35). En cambio, en la tabla 36, donde se describen los resultados observados sobre la leucocituria, el menor número de resultados negativos se observó entre las muestras de orina que presentaron ITU de bajo recuento.

**Tabla 36. Leucocitos en la tira reactiva de orina según presencia o no de infección y tipo de infección de orina**

Categoría	Infección significativa n (%)	Infección de bajo recuento n (%)	No infección n (%)	p
<b>Negativo</b>	16 (10,6%)	5 (6,1%)	44 (29,7%)	<0,001
<b>ca 25</b>	40 (26,5%)	25 (30,5%)	61 (41,2%)	
<b>ca 75</b>	46 (30,5%)	25 (30,5%)	30 (20,3%)	
<b>ca 500</b>	49 (32,5%)	27 (32,9%)	13 (8,8%)	
<b>Total</b>	151 (100%)	82 (100%)	148 (100%)	

Tal como se observa en la tabla 37, la positividad de algún componente de la tira reactiva fue también mayor en las ITU significativas que en las ITU de bajo recuento y en éstas más que en las muestras normales. Los resultados aislados para cada uno de los componentes de la tira reactiva fueron similares a las tablas anteriores.

En cuanto a la piuria es interesante señalar cómo su positividad fue mayor en las ITU significativas comparada con las ITU de bajo recuento y éstas, mucho mayor que en las muestras normales. Sin embargo, la diferencia entre ambos tipos de ITU se observó en la observación microscópica, que fue positiva en el 90,1% en las ITU significativas, bajando a un 70,7% en las ITU de bajo recuento. Mayor diferencia se registró en la evidencia microscópica clara de ITU, ya que ésta fue positiva en el 48% de los casos de ITU significativa y sólo en el 17,1% de las ITU de bajo recuento. Hay que señalar, sin embargo, que en un poco más de la mitad de los casos de ITU significativa, concretamente en el 52% de los casos, la observación microscópica no evidenció una infección clara.

**Tabla 37. Positividad de los distintos métodos diagnósticos realizados según presencia o no de infección y tipo de infección de orina**

Parámetro	Infección significativa n (%)	Infección de bajo recuento n (%)	No infección n (%)	p
<b>Positividad en proteínas</b>	70 (46,7%)	36 (43,9%)	55 (37,4%)	NS
<b>Positividad en sangre</b>	111 (74,0%)	53 (64,6%)	76 (51,4%)	<0,001
<b>Positividad en nitritos</b>	56 (37,1%)	22 (26,8%)	23 (15,5%)	<0,001
<b>Positividad en leucocitos</b>	135 (89,4%)	77 (93,9%)	104 (70,3%)	<0,001
<b>Positividad en sangre, nitritos o leucocitos</b>	144 (96,0%)	77 (93,9%)	124 (83,8%)	<0,005
<b>Positividad en proteínas, sangre, nitritos o leucocitos</b>	146 (96,7%)	77 (93,9%)	126 (85,1%)	<0,001
<b>Positividad en nitritos o en sangre y leucocitos</b>	145 (96,0%)	77 (93,9%)	124 (83,8%)	<0,005
<b>Positividad del sedimento</b>	128 (87,1%)	63 (79,7%)	68 (47,2%)	<0,001
<b>Infección según microscopía</b>	137 (90,1%)	58 (70,7%)	48 (32,2%)	<0,001
<b>Infección clara según microscopía</b>	73 (48,0%)	14 (17,1%)	14 (9,4%)	<0,001

En el análisis de la validez de las pruebas utilizadas en este trabajo se realizó un análisis por subgrupos para conocer si estos resultados cambian. En la tabla 38 se exponen estos resultados para las mujeres jóvenes, aquellas entre los 15 y los 45 años, utilizando como *gold standard* la ITU clásica (>1.000 ufc/ml). Tal como puede observarse en esta tabla los resultados son muy similares a los de la tabla 31, donde consideramos a todas las mujeres. Sólo cambió ligeramente en la observación microbiológica, donde se observaron porcentajes ligeramente inferiores en la sensibilidad, especificidad y razón de verosimilitudes positiva.

**Tabla 38. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina (>1.000 ufc/ml) en mujeres jóvenes sobre muestras válidas**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	65/139 (44,8)	47/79 (59,5)	65/97 (67,0)	47/121 (38,8)	1,15	0,89
<b>Sangre positivo</b>	101/139 (72,7)	34/79 (43,0)	101/146 (69,2)	34/72 (47,2)	1,27	0,63
<b>Nitritos positivo</b>	41/140 (29,3)	67/79 (84,8)	41/53 (77,4)	67/166 (40,4)	1,92	0,83
<b>Leucocitos positivo</b>	130/140 (92,9)	21/79 (26,6)	130/188 (69,1)	21/31 (67,7)	1,26	0,26
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	134/139 (96,4)	10/79 (12,7)	134/203 (66,0)	10/15 (66,7)	1,10	0,28
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	135/140 (96,4)	9/79 (11,4)	135/205 (66,9)	9/14 (64,3)	1,08	0,31
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	135/140 (96,4)	10/79 (12,7)	135/204 (66,2)	10/15 (66,79)	1,10	0,28
<b>Sedimento positivo</b>	111/137 (81,0)	38/76 (50,0)	11/149 (74,5)	38/64 (59,4)	1,62	0,38
<b>Infección por microscopía</b>	108/140 (77,9)	46/80 (57,5)	109/143 (76,2)	46/77 (59,7)	1,83	0,38
<b>Infección clara por microscopía</b>	45/140 (32,1)	70/80 (87,5)	45/55 (81,8)	70/165 (42,4)	2,56	0,77

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

**Tabla 39. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina significativa (>100.000 ufc/ml) en mujeres jóvenes sobre muestras válidas**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	35/86 (40,7)	76/138 (62,8)	38/97 (39,2)	76/121 (62,8)	1,23	0,86
<b>Sangre positivo</b>	63/83 (75,9)	52/135 (38,5)	63/146 (75,9)	52/72 (72,2)	1,23	0,62
<b>Nitritos positivo</b>	29/84 (34,5)	14/135 (82,2)	29/52 (54,7)	111/166 (66,9)	1,93	0,79
<b>Leucocitos positivo</b>	77/84 (91,7)	24/135 (17,8)	77/188 (41,0)	24/31 (77,4)	1,11	0,46
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	81/83 (97,6)	13/135 (9,6)	81/203 (89,9)	13/15 (86,7)	1,07	0,25
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	85/84 (97,6)	12/135 (8,9)	82/205 (97,6)	12/14 (85,7)	1,07	0,26
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	82/84 (97,6)	13/135 (9,6)	82/204 (40,2)	13/15 (86,7)	1,07	0,2
<b>Sedimento positivo</b>	69/83 83,1	50/130 (38,5)	69/149 (46,3)	50/64 (78,1)	1,35	0,43
<b>Infección por microscopía</b>	71/84 (84,5)	64/136 (47,1)	71/143 (49,7)	64/77 (83,1)	1,59	0,32
<b>Infección clara por microscopía</b>	35/84 (41,7)	116/136 (85,3)	35/55 (41,7)	116/165 (70,3)	3,24	0,68

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

En la tabla 39 se describe la validez de las pruebas utilizadas en las mujeres jóvenes con síntomas de ITU para el diagnóstico de la ITU significativa. Tal como puede observarse en esta tabla, los resultados son también muy parecidos a los observados con todas las mujeres (Tabla 32).

En esta tesis, a efectos de conocer la influencia que tiene el momento en el cuál se examina la muestra de orina en el microscopio de contraste de fases se registró, aunque no en todos los casos, si este examen se realizaba el mismo día o se demoraba para otro día. Por motivos logísticos, al tratarse de sólo un examinador, dificultaba la lectura microscópica en el mismo momento de la recogida de la orina. Se recogió esta variable en 434 casos, de los cuales, se efectuó la observación microscópica en el mismo día en 189 casos (43,5%), al día siguiente en 173 (39,8%) y a los dos días en 40 muestras (9,2%); en otros 32 casos la lectura se efectuó entre los días 3 a 6 (7,3%). En la tabla 40 se exponen la sensibilidad y la especificidad de la microscopía en el diagnóstico de la ITU tanto clásica como significativa. En esta tabla se constata de nuevo el hecho de que la lectura microscópica es más sensible para el diagnóstico de la ITU significativa pero también que esta sensibilidad bajaba a partir del segundo día, aunque estas muestras de orina se guardaban en un frigorífico acondicionado a tal efecto.

**Tabla 40. Sensibilidad y especificidad de la lectura microscópica para el diagnóstico de infección del tracto urinario dependiendo del día que se examinó la muestra de orina**

Lectura microscópica	ITU clásica		ITU significativa	
	Sensibilidad	Especificidad	Sensibilidad	Especificidad
<b>En el mismo día</b>	82,7	57,1	91,0	51,9
<b>Al día siguiente</b>	86,0	61,2	92,8	51,5
<b>En dos o más días</b>	75,9	57,5	75,0	49,1

En las siguientes dos tablas (Tablas 41 y 42) se exponen los parámetros de validez de los métodos diagnósticos sólo para aquellos casos en que se hizo la lectura microscópica de la orina el mismo día de su recogida.

**Tabla 41. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina (>1.000 ufc/ml) sobre muestras válidas observadas microscópicamente en el momento de su obtención**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	70/157 (46,6)	1/3 (33,3)	70/72 (97,2)	1/88 (1,1)	0,69	1,60
<b>Sangre positivo</b>	113/157 (72,0)	3/4 (75,0)	113/114 (99,1)	3/47 (6,4)	2,88	0,37
<b>Nitritos positivo</b>	61/158 (38,6)	2/4 (50,0)	61/63 (96,8)	2/99 (2,0)	0,77	1,22
<b>Leucocitos positivo</b>	145/156 (31,8)	1/4 (25,0)	145/158 (98,0)	1/14 (7,1)	1,22	0,32
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	151/157 (96,2)	0/4 (-)	151/155 (97,4)	0/6 (-)	0,96	-
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	152/158 (96,2)	0/4 (-)	152/156 (97,4)	0/6 (-)	0,96	-
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	152/158 (96,2)	0/4 (-)	152/156 (97,4)	0/6 (-)	0,96	-
<b>Sedimento positivo</b>	129/152 (84,9)	1/3 (33,39)	129/131 (98,5)	1/24 (4,2)	1,27	0,45
<b>Infección por microscopía</b>	131/158 (37,3)	0/4 (-)	131/135 (97,0)	0/127 (-)	0,82	-
<b>Infección clara por microscopía</b>	59/159 (37,3)	2/4 (50,0)	59/61 (96,7)	2/101 (2,0)	0,74	1,25

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

**Tabla 42. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina significativa (>100.000 ufc/ml) sobre muestras válidas observadas microscópicamente en el momento de su obtención**

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	23/60 (38,3)	34/58 (58,69)	23/47 (48,9)	34/71 (47,9)	0,92	0,65
<b>Sangre positivo</b>	48/89 (80,0)	25/58 (43,19)	48/81 (59,3)	25/37 (67,6)	1,40	0,75
<b>Nitritos positivo</b>	23/61 (37,7)	47/58 (81,0)	23/34 (67,6)	47/85 (55,3)	1,98	0,76
<b>Leucocitos positivo</b>	55/61 (98,3)	1/58 (1,7)	59/116 (50,9)	1/2 (50,0)	1,00	0,02
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	59/60 (98,3)	1/58 (1,7)	59/116 (50,9)	1/2 (50,0)	1,00	0,02
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	60/61 (98,4)	1/58 (1,7)	60/117 (51,3)	1/2 (50,0)	1,00	0,02
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	60/61 (98,4)	1/58 (1,7)	60/117 (51,3)	1/2 (50,0)	1,00	0,02
<b>Sedimento positivo</b>	53/58 (91,4)	17/53 (32,1)	53/89 (59,6)	17/22 (77,3)	1,34	0,26
<b>Infección por microscopía</b>	56/61 (91,8)	30/58 (51,7)	56/84 (66,7)	30/35 (85,7)	1,90	0,15
<b>Infección clara por microscopía</b>	30/61 (49,2)	52/58 (89,7)	30/36 (83,3)	52,83 (62,7)	4,77	0,56

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

## Microbiología

El germen más frecuentemente aislado fue *E. coli*, con 162 casos representando el 42,3% del total de muestras válidas y un 68,1% de las muestras positivas, seguido de *Proteus mirabilis* y *S. saprophyticus*, con 20 casos cada uno de ellos (5,2% del total de muestras válidas) y de *K. pneumoniae*, con 15 aislados (3,9% del total) (Tabla 43).

**Tabla 43. Microorganismos aislados en las muestras de orina**

Germen	n (%)
<i>Escherichia coli</i>	162 (42,3%)
<i>Proteus mirabilis</i>	20 (5,2%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	20 (5,2%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15 (3,9%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	4 (1,0%)
<i>Citrobacter koseri</i>	4 (1,0%)
<i>Streptococcus agalactiae</i>	3 (0,8%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (0,5%)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2 (0,5%)
<i>Morganella morganii</i>	1 (0,3%)
<i>Serratia marcescens</i>	1 (0,3%)
<i>Micrococcus spp.</i>	1 (0,3%)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (0,3%)
<i>Staphylococcus cohnii</i> spp. <i>cohnii</i>	1 (0,3%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1 (0,3%)
No germen	145 (37,9%)
<b>Total</b>	<b>383 (100%)</b>

En cuanto a las resistencias en particular, conviene remarcar que el 100% de las cepas de *P. mirabilis* fueron resistentes frente a nitrofurantoína y el 100% de las aisladas de *Enterococcus faecalis* fueron resistentes a cotrimoxazol. Un 86,7% de las cepas de *S. saprophyticus* fueron resistentes a fosfomicina y un 18.8% a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. Un 21,4% de las cepas de *K. pneumoniae* fueron resistentes a fosfomicina y el 100% de cepas de *Streptococcus agalactiae* fueron resistentes a gentamicina. La única cepa aislada de *Morganella morganii* presentó resistencia frente a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, cefuroxima acetilo, nitrofurantoína y fosfomicina mientras que la única cepa de *Serratia marcescens* fue resistente a cefuroxima y nitrofurantoína (Tabla 44).

**Tabla 44. Porcentajes de resistencia de los diferentes microorganismos a los antibióticos testados en el laboratorio de microbiología del hospital**

	<i>E. coli</i>	Otros gérmenes	Total
<b>Amoxicilina y ácido clavulánico</b>	17 (12,5%)	5 (7,4%)	22 (10,8%)
<b>Gentamicina</b>	4 (2,9%)	9 (12,9%)	13 (6,3%)
<b>Ciprofloxacino</b>	21 (15,4%)	1 (1,4%)	22 (10,6%)
<b>Cefuroxima</b>	5 (3,6%)	3 (6,8%)	8 (4,5%)
<b>Nitrofurantoína</b>	2 (1,4%)	26 (38,8%)	28 (13,9%)
<b>Cotrimoxazol</b>	27 (19,9%)	11 (15,5%)	38 (18,4%)
<b>Ceftazidima</b>	4 (3,0%)	1 (2,3%)	5 (2,8%)
<b>Ácido nalidíxico</b>	24 (32,4%)	2 (6,6%)	26 (25,0%)
<b>Fosfomicina</b>	1 (0,7%)	21 (30,4%)	22 (10,7%)

Otro de los objetivos de esta tesis era además de conocer el rendimiento de la lectura microscópica en atención primaria de las muestras de orina en el diagnóstico de la ITU, averiguar si es posible reconocer la etiología de la infección con tan sólo conocer la forma y el movimiento de los gérmenes presentes en el porta. Se documentó la

microscopía en 540 casos. De éstos, en 225 casos se comentó que no había infección (41,6%), en 293 muestras se encontró una infección por bacilos y en 22 casos, infección por cocos o cocobacilos.

**Tabla 45. Correlación entre la forma de los gérmenes observados en el microscopio de contraste de fases y el resultado del urocultivo**

Observación por microscopía	Infección por urocultivo ( <i>gold standard</i> )			
	No germen o contaminación	Bacilos	Cocos	Total
No infección	175 (81,0)	31 (14,4)	10 (4,6)	216 (100)
Infección por bacilos	94 (33,0)	171 (60,0)	20 (7,0)	285 (100)
Infección por cocos o cocobacilos	12 (57,1)	4 (19,1)	5 (23,8)	21 (100)
<b>Total</b>	<b>281</b>	<b>206</b>	<b>35</b>	<b>522</b>

Tal como puede observarse en la tabla 45, la correlación entre la lectura microscópica y el resultado final mediante el informe de microbiología a partir del urocultivo fue muy pobre. Cuando el examen microscópico reveló que no había infección, tan sólo en 175 casos de un total de 216 no fue ITU (81%). Cuando se comentó que se trataba de una infección por bacilos, tan sólo en 171 casos lo fue, lo que representó el 60% del total. La peor correlación se observó cuando el examen microscópico revelaba una infección por cocos o cocobacilos, ya que en estos casos sólo en un 23,8% de los casos se trataba de una verdadera infección cocobacilar.

Como que la infección por *E. coli* representó la causa más frecuente de ITU, con un poco más del 68% de las muestras positivas, consideramos el análisis por separado de los parámetros de validez de los tests utilizados en el diagnóstico de ITU clásica y significativa causadas por este germen (Tablas 46 y 47). Sin embargo, al igual que sucedía con el caso de las muestras leídas en el mismo día, al tratarse de un tamaño muestral más reducido, algunos parámetros presentan resultados difíciles de ser interpretados.

**Tabla 46. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina (>1.000 ufc/ml) por *Escherichia coli***

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	35/86 (40,7)	20/32 (62,5)	35/47 (74,5)	20/71 (28,2)	1,08	0,94
<b>Sangre positivo</b>	65/86 (75,6)	16/32 (50,0)	65/81 (80,2)	16/37 (43,2)	1,51	0,48
<b>Nitritos positivo</b>	27/87 (31,0)	25/32 (78,1)	27/34 (29,4)	25/85 (29,4)	1,41	0,88
<b>Leucocitos positivo</b>	81/87 (93,1)	3/32 (9,4)	81/110 (73,6)	3/9 (33,3)	1,02	0,07
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	85/116 (98,8)	1/32 (3,1)	85/116 (73,3)	1/2 (50,0)	1,02	0,38
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	86/87 (98,9)	1/32 (3,1)	86/117 (73,5)	1/2 (50,0)	1,02	0,35
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	86/87 (98,9)	1/32 (3,1)	86/117 (73,5)	1 / 2 (50,0)	1,02	0,35
<b>Sedimento positivo</b>	75/82 (91,5)	15/29 (51,7)	75/89 (84,3)	15/22 (68,2)	1,89	0,16
<b>Infección por microscopía</b>	71/87 (81,6)	19/82 (59,4)	71/84 (84,5)	19/35 (54,3)	2,00	0,31
<b>Infección clara por microscopía</b>	33/87 (37,9)	29/32 (90,6)	33/36 (91,7)	29/83 (34,9)	4,03	0,68

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

**Tabla 47. Validez de los métodos diagnósticos utilizados en el diagnóstico de infección de orina significativa (>100.000 ufc/ml) por *Escherichia coli***

	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>RVP</b>	<b>RVN</b>
<b>Proteínas positivo</b>	41/93 (44,1)	36/67 (53,7)	41/72 (56,9)	36/88 (40,9)	0,95	1,05
<b>Sangre positivo</b>	69/93 (74,2)	23/68 (33,8)	69/114 (60,5)	23/47 (48,9)	1,12	0,76
<b>Nitritos positivo</b>	41/94 (43,6)	46/68 (67,6)	41/63 (65,1)	46/99 (46,5)	1,34	0,83
<b>Leucocitos positivo</b>	84/94 (89,4)	4/68 (5,9)	84/148 (56,8)	4/14 (28,6)	0,95	1,79
<b>Sangre, nitritos o leucocitos</b>	90/93 (96,8)	3/68 (4,4)	91/156 (58,1)	3/6 (50,0)	1,01	0,72
<b>Sangre, nitritos, leucos o proteínas</b>	91/94 (96,8)	3/68 (4,4)	91/158 (58,3)	3/6 (50,0)	1,01	0,72
<b>Nitritos o sangre y leucocitos</b>	91/94 (96,8)	3/68 (4,4)	91/158 (58,3)	3 / 6 (50,0)	1,01	0,72
<b>Sedimento positivo</b>	79/90 (87,8)	13/65 (20,0)	79/131 (60,3)	13/24 (54,2)	1,09	0,61
<b>Infección por microscopía</b>	86/94 (91,5)	16/68 (27,9)	86/135 (63,7)	19/27 (70,4)	1,26	0,30
<b>Infección clara por microscopía</b>	48/94 (51,19)	55/68 (80,9)	48/61 (78,7)	55/101 (54,4)	2,67	0,60

S=sensibilidad; E=especificidad; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; RVP=razón de verosimilitudes positiva; RVN=razón de verosimilitudes negativa

## Prescripción antibiótica

De todos los casos en que se revisó retrospectivamente si el médico había prescrito antibiótico o no, variable recogida satisfactoriamente en 458 casos (84,7%), se observó que éstos se prescribieron en 423 casos (92,5%) y no en los restantes 35 casos.

En los casos en que se prescribió antibioterapia, presentaban ITU, definida como el crecimiento de un germen con una concentración mayor de 1.000 ufc/ml, un total de 195 mujeres (46,1%) mientras que 228 no tenían infección microbiológica (53,9%). En el total de 35 mujeres no tratadas con antibióticos, 8 presentaban infección (22,9%). De los casos tratados con antibióticos 130 mujeres presentaron una infección significativa ( $>10^5$  ufc/ml) (30,7%). Del total de mujeres no tratadas, 6 presentaban infección significativa (17,1%). En la tabla 48 se presentan estos resultados desde otro punto de vista, donde puede observarse la sobreprescripción antibiótica realizada por los médicos participantes en este estudio.

**Tabla 48. Tratamiento prescrito por el médico dependiendo de presencia o no de contaminación e infección o no**

Tipo de infección	Tratados con antibióticos n (%)	No tratados con antibióticos n (%)
<b>Orinas contaminadas</b>	119 (92,2)	10 (7,8)
<b>No infección</b>	109 (86,5)	17 (13,5)
<b>Infección de orina de bajo recuento</b>	65 (97,0)	2 (3,0)
<b>Infección de orina significativa</b>	130 (95,6)	6 (4,4)
<b>Total</b>	<b>423 (92,5)</b>	<b>35 (7,5)</b>

## **DISCUSIÓN**

Esta tesis demuestra que de todos los métodos diagnósticos analizados para llevar a cabo el diagnóstico de ITU el que muestra una razón de verosimilitudes positiva más elevada es la confirmación clara de infección con la microscopía, concretamente de 4,28; es decir, es 4,28 veces más probable observar un resultado positivo en la microscopía cuando la muestra corresponde a una verdadera ITU, (con un IC 95% que oscila entre 2,8 y 6,5). En cambio, la razón de verosimilitudes negativa más baja se observa con la observación microscópica (0,26; IC 95%: 0,2–0,36), siendo la probabilidad de un resultado negativo 3,8 veces mayor cuando no hay ITU. Para el diagnóstico de ITU significativa estos valores son incluso algo mejores, de 4,56 (IC 95%: 3,2–6,4) y de 0,18 (IC 95%: 0,11–0,29), respectivamente. Antes de discutir estos resultados es fundamental comentar las limitaciones y las fortalezas de este estudio.

### **Limitaciones y fortalezas**

Al tratarse de un estudio de validez de pruebas diagnósticas es importante en primer lugar comentar los posibles sesgos incluidos en esta tesis (Tabla 49).

Es difícil en primer lugar que existiese en ésta un posible sesgo de selección ya que se pretendió utilizar las condiciones normales de la consulta donde realizamos la presunción diagnóstica de ITU con la presencia de alguno de los síntomas de síndrome miccional; por lo que no hay que pensar que se incurriera en este sesgo, aunque sólo se incluyesen pacientes con un espectro más leve de la enfermedad ya que no se tuvieron en cuenta infecciones complicadas ni tampoco se incluyeron embarazadas. Por tanto, los resultados de este estudio presentan una buena validez externa de forma que sólo hay que extrapolar los resultados para las ITU no complicadas en las mujeres y no se puede, en ningún caso, extraer conclusiones en los espectros más graves de la enfermedad. Este punto es importante recalcarlo ya que la extrapolación de los resultados a todo el abanico de ITU puede ser equívoca y en todo caso debería plantearse un nuevo estudio en caso de querer extrapolar los resultados a otras poblaciones.

No se puede rechazar que exista en esta enfermedad infecciosa un sesgo de la prueba de referencia imperfecta, ya que no se dispone de una buena prueba de referencia y se utiliza la disponible en estos momentos ( $>1.000$  ufc/ml de al menos un uropatógeno), umbral que ha cambiado en los últimos años. No se sabe a ciencia cierta si las ITU no

complicadas de bajo recuento en la mujer son verdaderas infecciones urinarias ya que hay autores que no las consideran. No obstante, el *gold standard*, aunque imperfecto ya que no se sabe si clasifica bien y discrimina correctamente las mujeres sanas de las enfermas, es el que se utiliza en la actualidad por la mayoría de autores y es el que utilizaba el laboratorio de microbiología del hospital de referencia.

Es importante destacar que no hubo sesgo de revisión o valoración ciega; es decir, la interpretación de las pruebas diagnósticas y la prueba de referencia no se llevaron a cabo conociendo el otro resultado. Este aspecto, fundamental en un estudio de pruebas diagnósticas, permite fiarse del resultado de esta prueba diagnóstica. No ocurrió con la tira reactiva de orina ya que el clínico no sabía si realmente había infección o no debido a que el resultado del urocultivo tardaba días mientras la lectura de la determinación de la tira se realizó a los dos minutos de la recogida de la muestra de orina. Tampoco el investigador que realizó la observación microscópica conocía el resultado del urocultivo, pero al mismo tiempo también fue ciego al resultado de la determinación de la tira reactiva de orina, por lo que la lectura microscópica fue absolutamente limpia sin que se produjera por tanto este sesgo de revisión. Ligado a la inexistencia de este sesgo tampoco se produjo el sesgo de secuencia o de verificación diagnóstica, de forma que el resultado de la prueba diagnóstica no condicionó la realización de una prueba de referencia. En todos los casos se procedió de la misma forma y siguiendo la misma secuencia, y como el investigador fue ciego a los resultados de las otras pruebas diagnósticas, no hubo en ningún caso este sesgo de verificación diagnóstica. Tampoco hubo sesgo de incorporación, de forma que ningún elemento de la prueba diagnóstica formó parte de la prueba de referencia. La muestra utilizada para llevar a cabo el urocultivo se envió separada de las otras determinaciones, y el resultado no se obtuvo hasta unos días después de realizar las pruebas diagnósticas realizadas en esta tesis.

De forma inherente a cualquier estudio realizado con métodos diagnósticos no se puede rechazar un sesgo por resultados no interpretables. Este sesgo es una eventualidad que se produce en cualquier prueba diagnóstica. El resultado de la tira reactiva es muy claro aunque los cambios colorimétricos pueden a veces interpretarse de forma distinta dependiendo de ciertas características como por ejemplo la luz presente en la consulta. Donde era más probable que se pudiera producir este sesgo fue en la observación microscópica; por este motivo, se pensó desde un principio que los resultados dudosos se consideraran como negativos, para intentar soslayar este sesgo.

**Tabla 49. Sesgos potenciales de los estudios de pruebas diagnósticas y probabilidad de su existencia en esta tesis**

Sesgo	Consecuencias	Probabilidad en este estudio
<b>Sesgo de selección</b>	Infraestima la sensibilidad y la especificidad	Sólo se incluyeron casos leves de ITU por los criterios de inclusión y exclusión considerados
<b>Sesgo de la prueba de referencia imperfecta</b>	Generalmente sobreestima la sensibilidad y la especificidad, aunque en algunos casos los infraestima	Probable. El diagnóstico es por consenso de expertos. Sólo se puede controlar siguiendo a las pacientes para conocer si están enfermas o no
<b>Sesgo de incorporación</b>	Sobreestima la sensibilidad y la especificidad	No existió
<b>Sesgo de revisión o valoración ciega</b>	Sobreestima la sensibilidad y la especificidad	No existió
<b>Sesgo de secuencia o verificación diagnóstica</b>	Sobreestima la sensibilidad e infraestima la especificidad	Improbable puesto que se tuvo en cuenta la realización estándar en todas las pacientes
<b>Sesgo por resultados no interpretables</b>	Sobreestima la sensibilidad y la especificidad	Improbable
<b>Sesgo por variabilidad en la interpretación de resultados</b>	Generalmente infraestima la sensibilidad y la especificidad	Probable para la lectura de la tira reactiva de orina. Lectura de la tira reactiva de orina por parte de 6 investigadores

No se puede rechazar tampoco que se produjera en este estudio un sesgo por variabilidad en la interpretación de los resultados ya que participaron un total de seis investigadores (cuatro médicos de familia y dos diplomadas de enfermería). Aunque no hubo un entrenamiento previo en la realización de la tira reactiva de orina, todos los investigadores involucrados en esta tesis llevamos muchos años de ejercicio profesional y, por tanto, es improbable que la interpretación fuera distinta entre observadores. Sí se dejó claro que la lectura se debía realizar a los dos minutos de haber introducido la tira en la orina. En el caso de la observación mediante el microscopio de contraste de fases este sesgo no existió en ningún caso ya que únicamente fue el mismo investigador quien la realizó y estaba entrenado para su lectura antes de iniciar el estudio. No obstante, el hecho de que participaran seis investigadores puede haber introducido un sesgo en forma de cómo las pacientes recogieron la muestra de orina. Aunque es costumbre que tanto los médicos como las diplomadas de enfermería adviertan a los pacientes de hacer una recogida de la OMM en las condiciones más asépticas posibles, es posible que esta advertencia no se hiciera de forma uniforme en todos los casos. Este aspecto es incluso más importante con los resultados obtenidos en este trabajo, puesto que el 26,6% de las muestras mostraron contaminación.

Otra limitación del estudio es que no se tuvieron en cuenta variables de tipo clínico en nuestro análisis estadístico. El objetivo de esta tesis era comprobar la utilidad de distintas pruebas diagnósticas para confirmar o descartar la infección urinaria y por tanto se tomó la decisión de no tener en cuenta los aspectos clínicos en las variables del estudio; sólo se tuvieron en cuenta a la hora de incluir a las pacientes en el estudio de forma que tenían que presentar al menos uno de los síntomas de síndrome miccional. Tampoco tuvimos en cuenta la evolución de las pacientes ya que el objetivo, al igual que en el caso anterior, no implicaba conocer si la paciente se curaba o no con el tratamiento administrado.

### **Comparación con otros estudios**

En primer lugar hay que remarcar en este estudio ciertos aspectos estadísticos. En este estudio evaluamos los valores de validez (la sensibilidad definida como la capacidad del test para detectar la enfermedad y la especificidad, como la capacidad de detectar a los

sanos). Sin embargo, en esta tesis no me he limitado a describir tan sólo estos parámetros ya que estos conceptos carecen de utilidad en la práctica clínica (*Altman DG et al, 1994a*). Cuando a un paciente se le realiza alguna prueba, el médico carece de información a priori acerca de su verdadero diagnóstico y más bien, la pregunta que se plantea el clínico es ante un resultado positivo de la prueba, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente tenga realmente una ITU? Y al revés, ante un resultado negativo, ¿cuál es la probabilidad de que el paciente no tenga realmente ITU?, conceptos que miden tanto los valores predictivos positivo y negativo, respectivamente (*Altman DG et al, 1994b*). El inconveniente de estos conceptos es que ambos dependen en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto de estudio, ya que cuando la prevalencia de la enfermedad es baja un resultado negativo permite descartar la enfermedad con mayor seguridad resultando en un elevado VPN, pero un resultado positivo no permite confirmar el diagnóstico resultando en un bajo VPP. Sin embargo, éste no es el caso de la ITU en la mujer, ya que la prevalencia de ITU en la mujer en esta tesis fue del 61% en el total de muestras correctamente recogidas.

Tampoco se recomienda utilizar los valores predictivos como índices a la hora de comparar varios métodos diagnósticos diferentes ni tampoco a la hora de extrapolar los resultados de otros estudios a datos propios. De ahí que se ha utilizado en esta tesis parámetros que son clínicamente útiles y que no dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población a estudiar. La RVP mide cuánto más probable es un resultado positivo en la prueba cuando hay ITU y la RVN, cuánto más probable es un resultado negativo cuando la mujer no presenta ITU. La razón de probabilidades ofrece la ventaja de que relaciona la sensibilidad y la especificidad de una prueba en un solo índice y no varía con la prevalencia. Esto permite utilizarlo como índice de comparación entre distintas pruebas para un mismo diagnóstico. Razones de probabilidades cercanas a la unidad tienen poco efecto en la toma de decisiones. A pesar de la utilidad de las razones de probabilidades, los médicos no acostumbramos a utilizar estos parámetros. En una encuesta pasada a 300 médicos de distintas especialidades, sólo dos los utilizaban (*Reid MC et al, 1998*). Ésto es debido al hecho de que el clínico piensa más en probabilidades, no en *odds ratios*; por ejemplo, una probabilidad del 75% (75% sí/25% no) es lo mismo que una *odds ratio* de 3/1, pero el médico entiende mejor la primera cifra (*Grimes DA et al, 2005*). Las pruebas no son simples y en las ITU el hecho de estar enfermo o sano depende del umbral de ufc/ml que se escoja y este

umbral ha ido cambiando con los años, por lo que no todo es blanco y negro sino que hay muchas zonas grises (*Naylor CD, 1995*). La ventaja en el uso de las razones de verosimilitudes es que ayudan a los clínicos a navegar en estos grandes agujeros existentes de incertidumbre clínica.

Para probabilidades pretest que oscilan entre el 10% y el 90% (situación clínica habitual) McGee utilizó una regla nemotécnica útil de forma que una razón de probabilidades positiva de 2 aumenta la probabilidad posttest un 15% respecto a la probabilidad pretest (la existente antes de utilizar la prueba), una razón de probabilidades de 5 la aumenta aproximadamente un 30% y una razón de probabilidades de 10 la aumenta un 45% (*McGee S, 2002*). Las razones de verosimilitudes presentan también limitaciones, principalmente en escalas ordinales cuando sus valores son extremos ya que en estos casos suelen proporcionar razones de verosimilitudes más imprecisas (*Dujardin B et al, 1994*).

Las razones de probabilidades presentan ventaja sobre la sensibilidad y la especificidad cuando las variables presentan una escala ordinal, como en los resultados de las tiras reactivas de orina. Se sabe que la confianza en la sensibilidad y la especificidad de las pruebas se asocian frecuentemente con una exageración de los beneficios de estos tests (*Khan KS et al, 1999*). En una comparación de dos tests obstétricos (la medida de la fibronectina fetal para predecir prematuridad y el análisis de las ondas de doppler de la arteria uterina para predecir preeclampsia) se observó que en dos terceras partes de las publicaciones se sobreestimó la bondad de estas pruebas mientras que si se hubieran utilizado las razones de verosimilitudes no se hubiese cometido esta falsa interpretación. Por todo ello, he considerado en esta tesis la utilización de estos parámetros de validez, más utilizados en la literatura anglosajona pero creo que son más útiles para los clínicos.

En esta tesis las razones de verosimilitudes positivas no han sobrepasado el 4,56, lo que significa que los cambios que se producen entre la probabilidad preprueba y la posprueba son pequeños. Según Jaeschke sólo las razones de verosimilitudes superiores a 5 pueden producir cambios moderados y sólo los superiores a 10, los cambios son grandes y concluyentes (*Jaeschke R et al, 1994*). De la misma manera, sólo razones de verosimilitudes negativas por debajo de 0,2 ocasionan cambios moderados. Sólo la observación microscópica negativa en el total de muestras predijo la exclusión de la ITU de forma clara ya que la RVN alcanzada fue de 0,18, pero su intervalo de confianza oscilaba entre 0,11 y 0,29. Por todo ello, se puede concluir a partir de los resultados

obtenidos de esta tesis, que ningún método ni prueba diagnóstica analizada en este trabajo ha sido lo suficientemente buena como para cambiar nuestra práctica clínica. Además, hay que sumarle el tema del coste del microscopio. A pesar de haber sido la prueba diagnóstica mejor tanto para diagnosticar como para descartar una ITU, el elevado coste, de alrededor de 3.400 € para el caso de este microscopio en particular, hace bastante difícil la implementación y generalización de esta prueba diagnóstica en las consultas de atención primaria. Si bien es cierto que en los países escandinavos su uso es bastante generalizado en atención primaria, principalmente en Dinamarca y Noruega, también es cierto que su uso no se ha extendido a otros países europeos, como en el Reino Unido. En un interesante artículo de controversias en una sección que existía anteriormente en la revista *British Medical Journal*, Paul Little esgrimía las razones por las que no consideraba necesario dotar a los centros de atención primaria de microscopios en contraposición con el microbiólogo danés que sí preconizaba su generalización (Kolmos HG et al, 1999). Como he comentado en la Introducción, el uso de la microscopía es preconizada en los países escandinavos principalmente para el diagnóstico de las infecciones urinarias aunque también puede utilizarse en vaginitis, en la mononucleosis y en las dermatofitosis (Tabla 5). En base a los resultados de esta tesis, las razones de verosimilitudes obtenidas apoyarían la tesis de Little en contra del uso de la microscopía de contraste de fases.

Pero si descartamos el uso de la microscopía, con más razón deberíamos dejar de utilizar las tiras reactivas de orina. Su bajo coste no debe ser razón para su utilización. Como comenta Bjerrum recientemente, el hecho de que un test sea barato, fácil de utilizar y rápido no significa que sea bueno (Bjerrum L, 2012). Antes que utilizar técnicas diagnósticas baratas, debemos seleccionar las pruebas que son beneficiosas. Ya se ha comentado ampliamente en la parte introductoria de esta tesis las controversias existentes en la literatura médica sobre su validez para principalmente descartar las ITU (Kupelian AS et al, BJU Int 2013; Little P et al, 2006; Little P et al, 2009; Little P et al, 2010; Lunn A et al, 2009; St John A et al, 2006). Hurlbut et al ya lo dejaron muy claro hace más de veinte años que un resultado negativo no excluye su diagnóstico (Hurlbut TA et al, 1991). En base a estas evidencias, unido con los resultados obtenidos en esta tesis, no habría que utilizar estas técnicas en la consulta. Hasta en un 25% de los casos con negatividad completa de la tira reactiva existe ITU y no todos los casos con positividad de alguno de los componentes de la tira se acompañan de una verdadera

ITU, limitando por tanto el beneficio. Que su uso se acompaña de una sobreprescripción antibiótica es algo que está fuera de ninguna duda; se calculó el área bajo las curvas ROC para la suma de componentes de la tira reactiva que están medidas en escalas ordinales. Esta área se define como la probabilidad de clasificar correctamente un par de muestras (con ITU y sin ITU), seleccionado al azar de toda la población, mediante los resultados obtenidos al aplicarles la prueba diagnóstica (*Burgueño MJ et al, 1995*). Por convenio, el área bajo la curva ROC toma valores comprendidos entre 0,5 si no existen diferencias en la distribución de resultados de la prueba entre los subgrupos enfermo y sano y 1, cuando existe separación perfecta entre las dos distribuciones. Swets interpretó el área bajo la curva de la siguiente manera: valores entre 0,5 y 0,7 indican baja exactitud, entre 0,7 y 0,9 pueden ser útiles para algunos propósitos y un valor de 0,9 indica exactitud alta (*Swets JA, 1988*). Estas curvas sólo se llevaron a cabo con los parámetros de las tiras reactivas de orina ya que se tratan de variables ordinales. Sin embargo, los resultados obtenidos tampoco fueron buenos con el uso de estas curvas. De forma similar, los resultados de la literatura limitan el beneficio de estas tiras reactivas. En base a un trabajo efectuado en atención primaria Little et al observaron que la sensibilidad real de la presencia de nitritos positivos y leucocituria o sangre era del 77%, con una especificidad del 70% (*Little P et al, 2006*); en dicho trabajo el VPN cuando nitritos, leucocitos y sangre eran negativos era tan sólo del 65%. La negatividad de los cuatro componentes se asoció a una verdadera infección en el 27% de los casos (*Little P et al, 2006*); en esta tesis, este porcentaje es del 25%, al igual que sucedía con la negatividad de los tres componentes, excluyendo la proteinuria. Una leucocituria positiva puede ser debida a contaminación genital y no todos los uropatógenos dan lugar a una reacción positiva de nitritos (*Little P et al, 2006*). Recientemente se ha validado en mujeres de la población general una regla basada en la presencia de tres indicadores: disuria, leucocituria y nitritos en orina. Su aplicación producía un 23% de descenso de las prescripciones de antibióticos y un 40% de las prescripciones inadecuadas (*McIsaac WJ et al, 2007*). En otro estudio realizado también en atención primaria los resultados de validez fueron incluso peores a los del estudio de Little, incluso considerando ITU con la presencia de más de  $10^5$  ufc/ml (*Khasriya R et al, 2010*). Pero aún así, los resultados de validez con la tira reactiva de orina son muy pobres.

Tampoco tiene utilidad el resultado del sedimento. Muchos médicos de atención primaria piensan que un sedimento positivo va a favor de ITU y un resultado negativo

va en contra. En esta tesis, el VPP fue inferior al 56,7%, de forma que menos del 60% de los casos positivos obedecen a una ITU y algo más del 20% de resultados negativos se acompañan de una verdadera ITU, por lo que también limita su uso por parte del profesional sanitario. En el trabajo reciente de Kupelian et al, estos resultados fueron incluso peores, del 40% y 25%, respectivamente (*Kupelian AS et al, 2013*). Esto, unido a la tardanza en tener este resultado, hace del sedimento que no sea útil en atención primaria.

En este trabajo un poco más de una cuarta parte de las muestras de orina estaban contaminadas. Sabemos que las muestras deben recogerse libres de microorganismos perineales, fecales o vaginales y de células inflamatorias (*Franz M et al, 1999*). La mejor forma para recoger un frotis de orina desde el punto de vista microbiológico es mediante la punción subrapúbica; sin embargo, este método no es viable en atención primaria. La recogida de la OMM es la forma más práctica pero lleva de forma implícita un alto porcentaje de contaminación, definido como cultivos de crecimiento mixto y crecimiento de comensales no patogénicos (*Lifshitz E, et al, 2000*). Esta contaminación limita la interpretación del urocultivo y puede enmascarar la existencia de una bacteriuria subyacente. La importancia de reducir el porcentaje de contaminación no sólo se limita a los posibles ahorros económicos, sino que tiene implicaciones en el uso apropiado y razonado de antibióticos en las infecciones urinarias. El umbral a partir del cual debe tratarse la bacteriuria es más bajo en algunas situaciones clínicas, como en el embarazo, diálisis y pacientes inmunodeprimidas ya que en estas situaciones la bacteriuria puede dar lugar a complicaciones como por ejemplo partos prematuros (*Kunin CM et al, 1993*). Se han documentado distintas razones de estos elevados porcentajes de contaminación en las mujeres. En primer lugar, hay razones anatómicas como la proximidad del meato uretral a la vulva y su cubrimiento por los labios (*Baerheim A et al, 1990*). Otra razón es el cumplimiento de las recomendaciones ofrecidas por los profesionales sanitarios de cómo recoger el frotis. La mayoría de las muestras de orina en atención primaria se recogen sin ninguna supervisión y a pesar de que es beneficiosa esta supervisión de las instrucciones dadas por el profesional sanitario en muy pocas ocasiones se verifica que estas instrucciones se cumplan (*Lipsky BA et al, 1983*). Además, otras situaciones pueden agravar que se realice una buena técnica, como pueden ser las limitaciones de tipo fisiológico como edad avanzada y la

presencia de patología urinaria como la incontinencia por estrés (*Jackson SR et al, 2005*).

Se han descrito porcentajes de contaminación de hasta un 30% en atención primaria (*Lifshitz E, et al, 2000*). Jackson et al observaron porcentajes de contaminación del 16% en el grupo control en un ensayo clínico que comparó la práctica habitual con un dispositivo especial para recoger la parte media del chorro urinario. Valenstein et al observaron un 18% de contaminación (*Valenstein P et al, 1998*). La recogida de una muestra de OMM requiere de la comprensión y de la implementación por parte de la paciente, ya que la intervención del profesional sanitario es nula durante la recogida. Se han publicado diversos estudios analizando si mejorando la limpieza del periné ayuda a disminuir el porcentaje de contaminaciones, con resultados discordantes. En población infantil, la limpieza previa antes de la micción ayuda a reducir estos porcentajes de contaminación; así, en un estudio pediátrico en niños entrenados para orinar por su cuenta, los niños que se lavaban el periné antes de la micción con agua y jabón disminuían los porcentajes de contaminación del 23,9% observado en los controles a un 7,8% (*Vaillancourt S et al, 2007*). Sin embargo, en mujeres, que es lo que nos ocupa en esta tesis, cualquier estudio que haya extremado las condiciones de asepsia durante la micción no se ha asociado a una disminución en los niveles de contaminación, sin alterar significativamente los resultados del cultivo (*Holliday G et al, 1991; Lifshitz E, et al, 2000, Prandoni D et al, 1996*). Ésto se produce por la nula o poca implicación del profesional sanitario en la recogida de la orina.

Según las recomendaciones internacionales, la primera parte del chorro de la orina debe descartarse y sin interrumpir el chorro debe recogerse aproximadamente 10 ml de la siguiente parte del chorro de la orina en un contenedor estéril (*Gupta K et al, 2011; Rabanaque G et al, 2010; Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2012*). Es evidente que los métodos de recogida y cultivo de orina, así como la calidad de las investigaciones de laboratorio, pueden variar. No todos los médicos de atención primaria advertimos a los pacientes de recoger una muestra de orina OMM tal como se ha indicado en las limitaciones del estudio. Probablemente, se debería haber entregado una hoja de información a las pacientes de cómo realizar la técnica de forma adecuada con el mayor grado de asepsia.

En esta tesis se observa una sobreprescripción de antibióticos muy importante ya que sólo un 46,1% de los antibióticos prescritos se hicieron en ITU. Este resultado es muy

parecido al observado por Mishra et al, donde sólo el 46% de las mujeres con clínica sugestiva de ITU realmente la presentan y además en este estudio se consideró ITU con más de 100 ufc/ml (*Mishra B et al, 2012*). Incluso Giesen et al observaron un porcentaje de ITU que fue inferior, entre el 27,8% a un 79,3% en mujeres sintomáticas (*Giesen LG et al, 2010*). Fahey et al observaron que los médicos de atención primaria son más proclives a tratar empíricamente a las pacientes que presentan síntomas de disuria y polaquiruia, con una *odds ratio* de 6,5 que cuando la mujer presenta sólo uno de estos síntomas (*Fahey T et al, 2003*). Los porcentajes de sobreprescripción en mujeres con clínica de ITU se ha observado en otros estudios (*Denes E et al, 2012*). Conviene remarcar que los médicos participantes en esta tesis fueron libres de prescribir o no antibióticos en base a la información recogida de la historia clínica y del resultado de la tira reactiva de orina, ya que la prescripción tuvo lugar siempre después de realizar la lectura de la tira. Giesen et al observaron, en un metaanálisis de 16 estudios llevados a cabo con 3.711 mujeres con ITU no complicadas, que los criterios clínicos aislados predicen ITU sólo en el 65% de los casos considerando ITU con más de 100 ufc/ml y que este porcentaje va disminuyendo a medida que el umbral de la definición de ITU va aumentando y que este porcentaje mejora cuando los nitritos son positivos (*Giesen LG et al, 2010*). En esta tesis, la positividad de los nitritos se asoció con la mayor RVP alcanzando un VPP del 66%, pero a costa de una elevada RVN, del 0,77. Tal como se ha señalado anteriormente no se contempló el uso de variables clínicas en este estudio y por tanto no permite hacer una comparación con otros estudios que combinan clínica con tira reactiva de orina.

No se evaluó en esta tesis si el antibiótico prescrito era adecuado o no en base a las resistencias de los uropatógenos sino sólo si se había prescrito antibiótico cuando éste era necesario. Además, los porcentajes de resistencia observados en este estudio han sido muy bajos, comparado con lo observado en otros estudios durante este tiempo; y también fueron muy bajos comparados con los porcentajes de resistencia reportados por el propio laboratorio de microbiología del hospital Joan XXIII de Tarragona (*Àrea de Microbiologia del Laboratori Clínic ICS del Camp de Tarragona, 2011*).

Probablemente este hecho se deba a que las mujeres con infecciones urinarias no complicadas presentan infecciones causadas por gérmenes que presentan menos porcentajes de resistencia comparado con aquellos pacientes con infecciones más graves. Este hecho se ha visto por ejemplo con pacientes institucionalizadas en

residencias, que acostumbran a presentar ITU complicadas y en estos casos las tasas de resistencia son más elevadas (*Marwick C et al, 2013*).

### **Implicaciones para nuevas investigaciones**

En base a los resultados obtenidos en esta tesis no hay duda que se deben investigar nuevas pruebas diagnósticas que hagan más probable el diagnóstico de ITU, entre ellas pruebas de diagnóstico rápido. La microscopía ha sido la mejor prueba diagnóstica en esta tesis pero no ha sido lo suficientemente buena como para recomendarla. Además, aunque en este estudio la correlación ha sido muy pobre, permite también conocer la morfología del germen que causa la infección, pero no permite saber si el germen causante de la infección es sensible o resistente al antibiótico que queremos utilizar (*Bjerrum L et al, 2001; Ditchburn RK et al, 1990*). Bjerrum et al observaron, sin embargo, una concordancia del 80% en la morfología del germen y un 60% en el movimiento del mismo (*Bjerrum L et al, 2001*). Estos resultados sorprenden con los obtenidos en esta tesis, puesto que la observación de cocos y formas cocobacilares fue muy pobre. Este aspecto es muy importante atendiendo a los porcentajes elevados de resistencia frente a antibióticos que estamos utilizando en la actualidad, como quinolonas y asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. Ya en 2002 Bjerrum et al publicaron en una revista danesa la importancia de poder averiguar en el mismo test las resistencias del germen que causa la ITU (*Bjerrum L et al, 2002*).

En estos momentos se está estudiando la utilidad de un método de diagnóstico rápido, denominado Flexicult, en distintos países de Europa, entre ellos España, gracias a una beca concedida por la Comisión Europea, que permite conocer el patógeno y sus resistencias frente a cinco antibióticos al día siguiente de recoger la orina. Los resultados de este estudio permitirán conocer sin duda alguna si realmente este nuevo método diagnóstico será capaz de reemplazar los métodos existentes en la actualidad para diagnosticar y tratar las futuras ITU.

En la figura 18 se explica cómo funciona este método.



## **CONCLUSIONES**

1. A pesar de que las muestras de orina se obtuvieron siguiendo las recomendaciones de buena recogida, el porcentaje de muestras contaminadas en este trabajo fue del 26,6%.
2. Del total de muestras válidas, no presentaron verdadera ITU un 38,9%, presentaron una ITU significativa un 39,7% y presentaron una ITU de bajo recuento (entre  $10^3$  y  $10^5$  ufc/ml) un 21,4% de los casos.
3. El germen más frecuente fue *Escherichia coli*, aislado en el 68,1% de las muestras de orina positivas, seguido de *Proteus mirabilis* y *Staphylococcus saprophyticus*, con el 5,2% cada uno de ellos.
4. Existe una sobreprescripción antibiótica muy importante en las mujeres con clínica de ITU.
5. En cuanto a la tira reactiva de orina, el área bajo la curva más alto para predecir el diagnóstico de ITU en el total de muestras se observó con la suma de sangre, nitritos y leucocitos (AUC: 0,697; IC 95% 0,65–0,74) y el más bajo con el resultado de las proteínas.
6. De los componentes de la tira reactiva de orina, la que mostró una mayor RVP fue la presencia de nitritos positivos, con una RVP de 2,40 (1,7–3,7). En un 25% de los casos con negatividad de sangre, nitritos y leucocitos hubo verdadera ITU.
7. El sedimento positivo mostró una RVP de 1,60 (IC 95%: 1,4–1,8) y una RVN del 0,33 (0,24–0,46). Sólo en el 56,7% de los sedimentos positivos hubo ITU mientras que un 21,2% de los casos de sedimento negativo también había ITU.
8. De todos los métodos diagnósticos analizados en esta tesis, la que alcanzó la RVP más alta para el diagnóstico de ITU en el total de las muestras fue la observación clara de infección con el microscopio (RVP: 4,28; IC 95%: 2,8–6,5) y la RVN más baja con la observación microscópica (RVN: 0,26; IC 95%: 0,2–0,36).
9. De todos los métodos diagnósticos analizados en esta tesis, la que alcanzó la RVP más alta para el diagnóstico de ITU significativa en el total de las muestras fue la

observación clara de infección con el microscopio (RVP: 4,56; IC 95%: 3,2–6,4) y la RVN más baja con la observación microscópica (RVN: 0,18; IC 95%: 0,11–0,29).

10. En cuanto a la tira reactiva de orina, las áreas bajo la curva más altas para predecir el diagnóstico de ITU entre las muestras válidas se observó con la suma de sangre, nitritos y leucocitos (AUC: 0,718; IC 95%: 0,67–0,77) y con el resultado de los leucocitos (AUC: 0,714; IC 95%: 0,66–0,77).
11. De todos los métodos diagnósticos analizados en esta tesis, la que alcanzó la RVP más alta para el diagnóstico de ITU entre las muestras válidas fue la observación clara de infección con el microscopio (RVP: 3,96; IC 95%: 2,4–6,7) y la RVN más baja con la observación microscópica (RVN: 0,25; IC 95%: 0,18–0,33).
12. La sensibilidad de la lectura microscópica fue mejor cuando ésta se realizó en los primeros dos días desde la obtención de la muestra de orina, empeorando ésta a partir del segundo día.
13. Los mayores porcentajes de resistencia de *E. coli* se observaron frente a ácido nalidíxico (32,4%), cotrimoxazol (19,9%), ciprofloxacino (15,4%) y la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico (12,5%).
14. La correlación de la forma del uropatógeno en la lectura microscópica con el germen fue muy pobre puesto que sólo el 60% de los casos en que se observó infección bacilar lo eran realmente y sólo en el 23,8% de los casos en que se observó infección por cocos realmente lo eran.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Alós JJ. Cistitis no complicadas: tratando con lo que nos queda. *Med Clin (Barc)* 2011;136:16–7.

Altman DG, Bland JM. Statistics notes: diagnostic tests 1: sensitivity and specificity. *BMJ* 1994;308:1552.

Altman DG, Bland JM. Statistics notes: diagnostic tests 2: predictive values. *BMJ* 1994;309:102.

Andreu A, Planells I; Grupo Cooperativo Español para el Estudio de la Sensibilidad Antimicrobiana de los Patógenos Urinarios. Etiología de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad y resistencia de *Escherichia coli* a los antimicrobianos de primera línea. Estudio nacional multicéntrico. *Med Clin (Barc)* 2008;130:481–6.

Àrea de Microbiologia del Laboratori Clínic ICS del Camp de Tarragona. Informe de sensibilitat microbiològica. Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII, 2011.

Baerheim A, Laerum E. Home-voided urine specimens in women. Diagnostic agreement with clean-catch midstream specimens. *Scand J Prim Health Care* 1990;8:207–11.

Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL, Fihn SD, Staint S. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002;287:2701–10.

Bent S, Saint S. The optimal use of diagnostic testing in women with uncomplicated cystitis. *Am J Med* 2002;113:20S–8.

Bjerrum L, Grinsted P, Hyltoft Petersen P, Søgaaard P. Validity of susceptibility testing of uropathogenic bacteria in general practice. *Br J Gen Pract* 1999;49:821–2.

Bjerrum L, Grinsted P, Petersen PH, Søgaaard P. Standardised procedures can improve the validity of susceptibility testing of uropathogenic bacteria in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2000;18:242–6.

Bjerrum L, Grinsted P, Søgaaard P. Detection of bacteriuria by microscopy and dipslide culture in general practice. *Eur J Gen Pract* 2001;7:55–8.

Bjerrum L, Grinsted P, Hyltoft Petersen P, Søgaard P. Resistensbestemmelse i almen praksis. Validiteten kan forbedres ved standardiserede procedure. *Ugeskr Læger* 2002;164:1352–6.

Bjerrum L, Grinsted P, Højbjerg T. Diagnostik af urinvejsinfektion i almen praksis. *Månedsskrift for almen praksis*. Februar 2012; pp. I34–I45.

Björkman I, Berg J, Viberg N, Stålsby Lundborg C. Awareness of antibiotic resistance and antibiotic prescribing in UTI treatment: a qualitative study among primary care physicians in Sweden. *Scand J Prim Health Care* 2013;31:50–5.

Bradbury SM. Collection of urine specimens in general practice: to clean or not to clean? *J R Coll Gen Pract* 1988;38:363–5.

Briongos-Figuero LS, Gómez-Traveso T, Bachiller-Luque P, Domínguez-Gil González M, Gómez-Nieto A, Palacios-Martín T, et al. Epidemiology, risk factors and comorbidity for urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria. *Int J Clin Pract* 2012;66:891–6.

Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin (Barc)* 1995;104:661–70.

Caro Narros MR, Hernando Real S, Carrero González P, García Carbajosa S. Estudio de multiresistencia antibiótica de *Escherichia coli* en urocultivos. *Med Clin (Barc)* 2007;129:409–11.

Ciani O, Grassi D, Tarricone R. An economic perspective on urinary tract infection: the "costs of resignation". *Clin Drug Investig* 2013;33:255–61.

Cuevas O, Oteo J, Lázaro E, Aracil B, de Abajo F, García-Cobos S, et al; Spanish EARS-Net Study Group. Significant ecological impact on the progression of fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* with increased community use of moxifloxacin, levofloxacin and amoxicillin/clavulanic acid. *J Antimicrob Chemother* 2011;66:664–9.

Denes E, Prouzergue J, Ducroix-Roubertou S, Aupetit C, Weinbreck P. Antibiotic prescription by general practitioners for urinary tract infections in outpatients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:3079–83.

Devillé W, Yzermans JC, van Duijn NP, Bezemer PD, van der Windt D, Bouter LM. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urology* 2004;4:4.

Ditchburn RK, Ditchburn JS. A study of microscopical and chemical tests for the rapid diagnosis of urinary tract infections in general practice. *Br J Gen Pract* 1990;40:406–8.

Dobbs FF, Fleming DM. A simple scoring system for evaluating symptoms, history and urine dipstick testing in the diagnosis of urinary tract infection. *J R Coll Gen Pract* 1987;37:100–4.

Dujardin V, van der Ende J, van Gompel A, Unger JP, van der Stuyft P. Likelihood ratios: a real improvement for clinical decision making? *Eur J Epidemiol* 1994;10:29–36.

European Antimicrobial Resistance Surveillance System data. Vigilancia de la resistencia a los antimicrobianos en Europa, 2011. Resumen. Accesible en: <http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/Pages/index.aspx>

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID). EUCAST Definitive Document E.DEF 2.1, August 2000: Determination of antimicrobial susceptibility test breakpoints. *Clin Microbiol Infect* 2000;6:570–2.

Fahey T, Webb E, Montgomery AA, Heyderman RS. Clinical management of urinary tract infection in women: a prospective cohort study. *Fam Pract* 2003;20:1–6.

Falagas ME, Kotsantis IK, Vouloumanou EK, Rafailidis PI. Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009;58:91–102.

Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002;113(Suppl 1A):5S–13S.

Franz M, Hörl WH. Common errors in diagnosis and management of urinary tract infection. I: pathophysiology and diagnostic techniques. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2746–53.

Frimodt-Møller N, Larsen IB, Vejlsgaard R. Screening for bacteriuria in the laboratory: autotrak, test strips and microscopic examination compared with culture. *Ugeskr Læger* 1989;151:3062-4.

García-Hernández AM, García-Vázquez E, Hernández-Torres A, Ruiz J, Yagüe G, Herrero JA, et al. Bacteriemias por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE): significación clínica y perspectivas actuales. *Rev Esp Quimioter* 2011;24:57-66.

Giesen LG, Cousins G, Dimitrov BD, van de Laar FA, Fahey T. Predicting acute uncomplicated urinary tract infection in women: a systematic review of the diagnostic accuracy of symptoms and signs. *BMC Fam Pract* 2010 Oct 24;11:78.

Grabe M, Bjerklund-Johansen TE, Botto H, Wullt B, Çek M, Naber KG, et al. Guidelines on urological infections. Arnhem (The Netherlands): European Association of Urology, 2011; pp. 15-27.

Grimes DA, Schulz KF. Epidemiology 3. Refining clinical diagnosis with likelihood ratios. *Lancet* 2005;365:1500-5.

Guay DR. Contemporary management of uncomplicated urinary tract infections. *Drugs* 2008;68:1169-205.

Gupta K, Hooton TM, Roberts PC, Stamm WE. Short-course nitrofurantoin for the treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Arch Intern Med* 2007;167:2207-12.

Gupta K, Hooton TM, Naber KG, Wullt B, Colgan R, Miller LG, et al; Infectious Diseases Society of America; European Society for Microbiology and Infectious Diseases. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: A 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* 2011;52:e103-20.

Holliday G, Strike PW, Masterton RG. Perineal cleansing and midstream urine specimens in ambulatory women. *J Hosp Infect* 1991;18:71-5.

- Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:551–81.
- Hurlbut TA, III, Littenberg B. The diagnostic accuracy of rapid dipstick tests to predict urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 1991;96:582–8.
- Jackson SR, Dryden M, Gillett P, Kearney P, Weatherall R. A novel midstream urine-collection device reduces contamination rates in urine cultures amongst women. *BJU Int* 2005;96:360–4.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994;271:703–7.
- Jenkins RD, Fenn JP, Matsen JM. Review of urine microscopy for bacteriuria. *JAMA* 1986;255:3397–403.
- Kass E. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 1956;69:56-63.
- Kass EH. Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. *Arch Intern Med* 1960;105:194–8.
- Khan KS, Khan SF, Nwosu CR, Arnott N, Chen PF. Misleading authors' inferences in obstetric diagnostic test literature. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:112–5.
- Khasriya R, Khan S, Lunawat R, Bishara S, Bignall J, Malone-Lee M, et al. The inadequacy of urinary dipstick and microscopy as surrogate markers of urinary tract infection in urological outpatients with lower urinary tract symptoms without acute frequency and dysuria. *J Urol* 2010;183:1843–7.
- Kolmos HJ, Little P. Controversies in management: should general practitioners perform diagnostic tests on patients before prescribing antibiotics? *BMJ* 1999;318:799–802.
- Kunin CM, White LV, Hua TH. A reassessment of the importance of "low-count" bacteriuria in young women with acute urinary symptoms. *Ann Intern Med* 1993;119:454–60.

Kupelian AS, Horsley H, Khasriya R, Amussah RT, Badiani R, Courtney AM, et al. Discrediting microscopic pyuria and leucocyte esterase as diagnostic surrogates for infection in patients with lower urinary tract symptoms: results from a clinical and laboratory evaluation. *BJU Int* 2013 Jan 10.

Lifshitz E, Kramer L. Outpatient urine culture: does collection technique matter? *Arch Intern Med* 2000;160:2537–40.

Lipsky BA, Inui TS. "The best laid plans": an evaluation of a patient education program. *Med Care* 1983;21:655–60.

Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, et al. Developing clinical rules to predict urinary tract infection in primary care settings: sensitivity and specificity of near patient tests (dipsticks) and clinical scores. *Br J Gen Pract* 2006;56:606–12.

Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes JA, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation, randomised trial, economic analysis, observational cohort and qualitative study. *Health Technol Assess* 2009;13:1–73.

Little P, Turner S, Rumsby K, Jones R, Warner G, Moore M, et al. Validating the prediction of lower urinary tract infection in primary care: sensitivity and specificity of urinary dipsticks and clinical scores in women. *Br J Gen Pract* 2010;60:495–500.

Lunn A, Holden S, Boswell T, Watson A. Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2009;95:193-97.

Llor C, Aspiroz C, Cano A, Barranco M. The use of amoxicillin and clavulanic acid and quinolones as first choice antibiotics in uncomplicated urinary tract infections in Spain should be reviewed. *Aten Primaria* 2012;44:443–4.

Lowe S, Saxe JA. Urinalysis. En: *Microscopic procedures for primary care providers*. Philadelphia: Lippincott, 1999; pp. 37–93.

Lunn A, Holden S, Boswell T, Watson AR. Automated microscopy, dipsticks and the diagnosis of urinary tract infection. *Arch Dis Child* 2009;95:193–7.

- Maki DG, Tambyah PA. Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001;7:342–7.
- Marwick C, Santiago VH, McCowan C, Broomhall J, Davey P. Community acquired infections in older patients admitted to hospital from care homes versus the community: cohort study of microbiology and outcomes. *BMC Geriatr* 2013 Feb 6;13:12.
- Mazzulli T. Resistance trends in urinary tract pathogens and impact on management. *J Urol* 2002 Oct;168(4 Pt2):1720-2.
- McGee S. Simplifying likelihood ratios. *J Gen Intern Med* 2002;17:646–9.
- McIsaac WJ, Moineddin R, Ross S. Validation of a decision aid to assist physicians in reducing unnecessary antibiotic drug use for acute cystitis. *Arch Intern Med* 2007;167:2201–6.
- Medina-Bombardó D, Jover-Palmer A. Does clinical examination aid in the diagnosis of urinary tract infections in women? A systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 2011;12:111.
- Mishra B, Srivastava S, Singh K, Pandey A, Agarwal J. Symptom-based diagnosis of urinary tract infection in women: are we over-prescribing antibiotics? *Int J Clin Pract* 2012;66:493–8.
- Naber KG, Schito G, Botto H, Palou J, Mazzei T. Surveillance study in Europe and Brazil on clinical aspects and Antimicrobial Resistance Epidemiology in Females with Cystitis (ARESC): implications for empiric therapy. *Eur Urol* 2008;54:1164–75.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Approved Standard 4th Edition M7-A5 (2002) and M100-S12, 2004. Wayne, PA.
- Naylor CD: Grey zones of clinical practice: some limits to evidence-based medicine. *Lancet* 1995;345:840–2.
- Nys S, van Merode T, Bartelds AIM, Stobberingh EE. Urinary tract infections in general practice patients: diagnostic tests versus bacteriological culture. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:955–8.

Ohly N, Teece S. Accuracy of negative dipstick urine analysis in ruling out urinary tract infection in adults. *Emerg Med J* 2003;20:362–63.

Palou J, Pigrau C, Molina I, Ledesma JM, Angulo J; Grupo Colaborador Español del Estudio ARES. Etiología y sensibilidad de los uropatógenos identificados en infecciones urinarias bajas no complicadas de la mujer (estudio ARES): implicaciones en la terapia empírica. *Med Clin (Barc)* 2011;136:1–7.

Prandoni D, Boone MH, Larson E, Blane CG, Fitzpatrick H. Assessment of urine collection technique for microbial culture. *Am J Infect Control* 1996;24:219–21.

Rabanaque G, Cano Á, García C, Lama C, López A, Redondo J. Infecciones del tracto urinario. En: *Manual de Enfermedades Infecciosas en Atención Primaria*. 3ª. Ed. Barcelona, España: semFYC ediciones, 2010; pp. 153–81.

Reid MC, Lane DA, Feinstein AR. Academic calculations versus clinical judgments: prescribing physicians' use of quantitative measures of test accuracy. *Am J Med* 1998;104:174–80.

Richards D, Toop L, Chmabers S, Fletcher L. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005;331:143.

Schwaber MJ, Carmeli Y. Mortality and delay in effective therapy associated with extended-spectrum beta-lactamase production in Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2007;60:913–20.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. Edinburgh: SIGN, 2012 (SIGN publication no. 88) [July 2012]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk>

Shapiro T, Dalton M, Hammock J, Lavery R, Matjucha J, Salo DF. The prevalence of urinary tract infections and sexually transmitted disease in women with symptoms of a simple urinary tract infection stratified by low colony count criteria. *Acad Emergency Med* 2005;12:38–44.

Smithson A, Chico C, Ramos J, Netto C, Sanchez M, Ruiz J, Porrón R, Bastida MT. Prevalence and risk factors for quinolone resistance among Escherichia coli strains

isolated from males with community febrile urinary tract infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012;31:423–30.

St John A, Boyd JC, Lowes AJ, Price CP. The use of urinary dipstick tests to exclude urinary tract infection. A systematic review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2006;126:428–36.

Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infections in adults. *N Engl J Med* 1993;329:1328–34.

Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science* 1988;240:1285–93.

Taneja N, Chatterjee SS, Singh M, Sivapriya S, Sharma M, Sharma SK. Validity of quantitative unspun urine microscopy, dipstick test leucocyte esterase and nitrite tests in rapidly diagnosing urinary tract infections. *J Assoc Physicians India* 2010;58:485–7.

Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, Kramer MS. To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007;119:e1288–93.

Valenstein P, Meier F. Urine culture contamination: a College of American Pathologists Q-Probes study of contaminated urine cultures in 906 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:123–9.

Vallano A, Rodríguez D, Barceló E, López A, Cano Á, Viñado B, et al; Grupo de Estudio de las Infecciones del Tracto Urinario en Atención Primaria. Sensibilidad antimicrobiana de los uropatógenos y resultados del tratamiento antibiótico de las infecciones urinarias en atención primaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006;24:418–25.

van Nostrand JD, Junkins AD, Bartholdi RK. Poor predictive ability of urinalysis and microscopic examination to detect urinary tract infection. *Am J Clin Pathol* 2000;113:709–13.

Vickers D, Ahmad T, Coulthard MG. Diagnosis of urinary tract infection in children: fresh urine microscopy or culture? *Lancet* 1991;338:767–70.

Vouloumanou EK, Karageorgopoulos DE, Kazantzi MS, Kapaskelis AM, Falagas ME.  
Antibiotics versus placebo in the treatment of women with uncomplicated cystitis: a  
meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect* 2009 Jul;64(1):16-24.

Vucina I, Cisterna C, Moya R, Mejías E, Rojas C. Microscopía de contraste de fases en  
la detección de bacteriuria. *Rev Med Chil* 1989;117:163–6.

## **ANEXOS**

## Anexo 1. Hoja de recogida de datos de las pacientes incluidas

### Estudi de validació de la microscòpia en el diagnòstic de la infecció d'orina en dones premenopàusiques amb clínica de cistitis

Inclusió: Dones premenopàusiques amb clínica d'infecció d'orina

NÚMERO D'HISTÒRIA .....

→ Demaneu a la pacient que orini i ompliu 3 tubs (li heu d'entregar dos pots d'orina)

#### TIRA REACTIVA COMBI - SCREEN

(fer la lectura a partir dels 60 segons de ancar la tira)

Proteïnes						
<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Trace	<input type="checkbox"/> 30 mg/dl	<input type="checkbox"/> 100 mg/dl	<input type="checkbox"/> 500 mg/dl		
Sang						
<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> ca 5-10	<input type="checkbox"/> ca 30	<input type="checkbox"/> ca 50	<input type="checkbox"/> ca 10	<input type="checkbox"/> ca 50	<input type="checkbox"/> ca 500
Nitrits						
<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> Pos (clac)	<input type="checkbox"/> Pos (ros)				
Leucocits						
<input type="checkbox"/> Neg.	<input type="checkbox"/> ca 25	<input type="checkbox"/> ca 75	<input type="checkbox"/> ca 500			

→ Curar un urinocultiu urgent amb la mateixa orina (2 tubs). Dieu-li a la pacient que vagi directament a la 5a planta del Tarragonés amb els 2 tubs i el full d'anàlisi (no oblideu d'apuntar urgent).

→ Lliurar un tub d'orina a la consulta 5 (un tub)

## Anexo 2. Solicitud de urocultivo y sedimento enviada al Laboratorio del Hospital Joan XXIII



**Institut Català de la Salut**  
**Laboratori Clínic Tàrraco**

C/ del Dr. Mallofà Guasch, 4  
 43007 Tarragona  
 Tel.: 977 29 58 75 / 22  
 Fax: 977 22 17 58

**IMPRES SOL·LICITUD ANALÍTICA**  
 ATENCIÓ PRIMÀRIA

**1r. Cognom**

**2n. Cognom**

**Nom**

**C.I.P.**

**Data naixement**

**Telèfon**

**Formalització:**

Bè  Malenç

Data sol·licitud

**Etiqueta**  
**NÚM.**  
**LAB.**

**CAP JAUME I**  
**MED. FAM. I COM.**  
**AITOR ALFARO ORMAOLEA**



**ORIENTACIÓ DIAGNÒSTICA**

<input type="checkbox"/> Adenopaties	<input type="checkbox"/> Colèctals	<input type="checkbox"/> Gaf	<input type="checkbox"/> Menopausa	<input type="checkbox"/> Prostatisme
<input type="checkbox"/> Alterac. microcirculació	<input type="checkbox"/> Diàbetes	<input type="checkbox"/> Grup de sang	<input type="checkbox"/> MPOC	<input type="checkbox"/> Síndrome febril
<input type="checkbox"/> Anèmia	<input type="checkbox"/> Dismet	<input type="checkbox"/> Hepatopaties	<input type="checkbox"/> Nefropatia	<input type="checkbox"/> Síndrome tòxica
<input type="checkbox"/> Anèmia / secreció	<input type="checkbox"/> Dislipèmia	<input type="checkbox"/> Hipertrofia	<input type="checkbox"/> Neoplàsia	<input type="checkbox"/> Tract. autoimmunitari
<input type="checkbox"/> Altera. hemodinàmic	<input type="checkbox"/> Dolor abdominal	<input type="checkbox"/> Hipertrofia	<input type="checkbox"/> PAPIPS	<input type="checkbox"/> Trombopàties
<input type="checkbox"/> AVC	<input type="checkbox"/> Embaràs	<input type="checkbox"/> Hipertensió arterial	<input type="checkbox"/> Presbícia	<input type="checkbox"/> Úlcera / Gastria
<input type="checkbox"/> Deteriorat	<input type="checkbox"/> Estenosi	<input type="checkbox"/> Hemoràgia	<input type="checkbox"/> Pèrdida de pes	<input type="checkbox"/> Altesa
<input type="checkbox"/> Còica renal	<input type="checkbox"/> Ginecologia	<input type="checkbox"/> Infestació helmíntica	<input type="checkbox"/> Presbipèria	

**PERFILS**

<input type="checkbox"/> Bè	<input type="checkbox"/> Nefròtic	<input type="checkbox"/> Tiroïdal	<input type="checkbox"/> Control. metabòlic VHB	<input type="checkbox"/> Control. anem. (hematòcrit)	<input type="checkbox"/> Ectàsia 1r. trimestre
<input type="checkbox"/> Bè de postpart	<input type="checkbox"/> Úlcera	<input type="checkbox"/> Hepatopaties víriques cròniques	<input type="checkbox"/> Control. metabòlic autoimmunitari	<input type="checkbox"/> Control. anem. (hematòcrit)	<input type="checkbox"/> Ectàsia 2n. trimestre
<input type="checkbox"/> Diàbetes	<input type="checkbox"/> Renal	<input type="checkbox"/> Presbipèria VHB	<input type="checkbox"/> Control. anem. (hematòcrit)		<input type="checkbox"/> Ectàsia 3r. trimestre

**PROVES SIMPLS**

BIOQUÍMICA SÈRUM	HEMATOLOGIA	SEROLOGIA	HORMONES	MARC TUMORALS
<input type="checkbox"/> Glucosa <input type="checkbox"/> Urea <input type="checkbox"/> Creatinina <input type="checkbox"/> Uric <input type="checkbox"/> Creatinina total <input type="checkbox"/> HDL-colesterol <input type="checkbox"/> HDL-colesterol <input type="checkbox"/> Proteïnes totals <input type="checkbox"/> Albúmina <input type="checkbox"/> Proteïnoqrama <input type="checkbox"/> GOT (AST) <input type="checkbox"/> GPT (ALT) <input type="checkbox"/> Gama GT <input type="checkbox"/> Fosfatasa Alkalina	<input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> VSG <input type="checkbox"/> Grup RH <input type="checkbox"/> Coombs directa <input type="checkbox"/> Coombs indirecta  <b>HEMOSTÀSIA</b> <input type="checkbox"/> Temps protombínic <input type="checkbox"/> TTP <input type="checkbox"/> Fibrinogèn <input type="checkbox"/> Antitrombina II <input type="checkbox"/> Control. autoaglutinació	<input type="checkbox"/> Serologia Febril <input type="checkbox"/> VHB <input type="checkbox"/> PTA <input type="checkbox"/> Microscòpia <input type="checkbox"/> Ac. toxoplàsmic IgG <input type="checkbox"/> Ac. toxoplàsmic IgM <input type="checkbox"/> Ac. CMV IgG <input type="checkbox"/> Ac. CMV IgM <input type="checkbox"/> Ac. VHA IgM <input type="checkbox"/> Ac. toxoplàsmic VHB <input type="checkbox"/> Ac. core-MHB IgG <input type="checkbox"/> Ac. VHC <input type="checkbox"/> J. Ac. VHC	<input type="checkbox"/> TSH <input type="checkbox"/> F3 <input type="checkbox"/> T4 <input type="checkbox"/> T4 lliure <input type="checkbox"/> FSH <input type="checkbox"/> LH <input type="checkbox"/> Progèsteron <input type="checkbox"/> Testosterona <input type="checkbox"/> Progèsteron <input type="checkbox"/> Estradiol  <b>FÀRMACS</b> <input type="checkbox"/> UR <input type="checkbox"/> Digoxina <input type="checkbox"/> Carbamazepil <input type="checkbox"/> Fenitoina <input type="checkbox"/> Fluoxetina <input type="checkbox"/> Valproat	<input type="checkbox"/> GSA <input type="checkbox"/> PSA <input type="checkbox"/> AFP <input type="checkbox"/> MHC  <b>ALTRES</b> <input type="checkbox"/> HSAc <input type="checkbox"/> IgE <input type="checkbox"/> Vitamina B12 / Ac. fòlic <input type="checkbox"/> Ac. antinuclear (ANA) <input type="checkbox"/> Ac. antinuclear (ATG-IG) <input type="checkbox"/> Seronegativitat <input type="checkbox"/> Seronegativitat posttransfusió <input type="checkbox"/> Càlcul <input type="checkbox"/> Sang en lletja

ORINA RECENT	ORINA 24 H	PROVES URGENTS
<input type="checkbox"/> Bè <input type="checkbox"/> Sediment <input type="checkbox"/> Proteïnúria <input type="checkbox"/> Microhemàtia <input type="checkbox"/> Creatinina	<input type="checkbox"/> Proteïnes <input type="checkbox"/> Microhemàtia <input type="checkbox"/> Creatinina <input type="checkbox"/> Urea <input type="checkbox"/> Na/K <input type="checkbox"/> Catió	<input type="checkbox"/> Hemograma <input type="checkbox"/> Glucosa <input type="checkbox"/> Urea <input type="checkbox"/> Bilirubina <input type="checkbox"/> Anèmia <input type="checkbox"/> Prova antibiòtica  <b>PROVES FUNCIONALS</b> <input type="checkbox"/> TCOG (75 g, B, 130) <input type="checkbox"/> TCOG (75 g, B, 30', 60', 120) <input type="checkbox"/> TCOG postural (100 g, 30', 120', 180') <input type="checkbox"/> Test d'Sullivan (90 g, 60')

Altres proves no incloses a l'impressió (specifiqueu explícitament altres proves, etc.)

Urocultivo urgente

11593





II CONGRESO DE  
LAS SOCIEDADES  
VALENCIANA,  
BALEAR  
Y CATALANA  
DE MEDICINA  
FAMILIAR Y  
COMUNITARIA

II CONGRÉS DE  
LES SOCIETATS  
VALENCIANA,  
BALEAR  
I CATALANA  
DE MEDICINA  
FAMILIAR I  
COMUNITÀRIA

La Dra. Eugenia Carandell Jäger, Presidenta del Comitè Científic del II  
Congrés de les Societats Valenciana, Balear i Catalana de Medicina  
Familiar i Comunitària

### **CERTIFICA:**

que els Drs. AITOR ALFARO ORMAOLEA, NURIA SIERRA  
MONTALBÁN, SILVIA HERNÁNDEZ ANADÓN, CARLES LLOR  
VILÁ, PATRICIA LARA LÓPEZ-DORIGA i GURUTZE ACUIRRE  
ALAVA han presentat, la Comunicació-Poster següent:

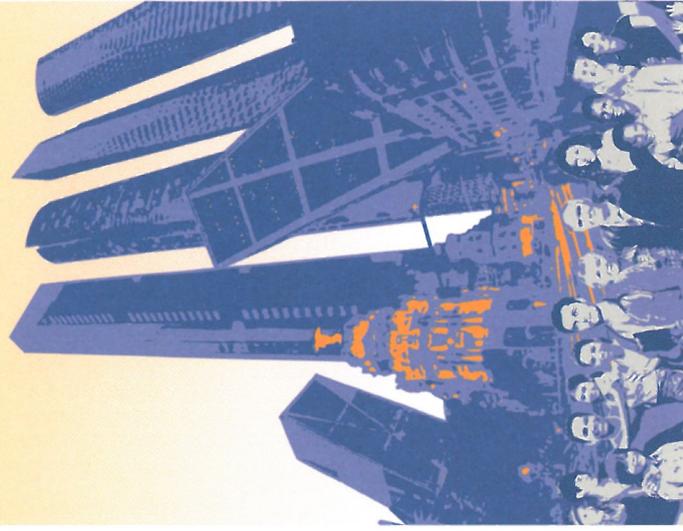
### **NI SEDIMENT NI TIRA REACTIVA POSITIUS INDIQUEN UROCULTIU POSITIU**

I, perquè així consti, signo aquest certificat a la ciutat de Castelló, a 23  
de maig de 2008

Dra. Eugenia Carandell Jäger  
Presidenta del Comitè  
Científic

**Madrid'08**  
Del 19 al 22 de noviembre de 2008  
*Siempre con las personas*

**Certificado  
de Comunicación**



# XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

El Comité Científico y el Comité Organizador del XXVIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria certifican que la comunicación titulada:

**Utilidad de la tira reactiva de orina, sedimento y microscopía de contraste de fases en el diagnóstico de infección de orina**

*Llor C, Alfaro A, Sierra N, Hernández S, Bascuas L, Antón R*

ha sido presentada en este Congreso.

Madrid, 22 de noviembre de 2008

Araceli Garrido  
*Presidenta del Comité Científico*

Carmen Moliner  
*Presidenta del Comité Organizador*

## XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria

El Comité científico y el Comité organizador del XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria certifican que la comunicación titulada:

### VALIDEZ DE LA MICROSCOPIA DE CONTRASTE DE FASE COMPARADO CON TIRA REACTIVA DE ORINA Y SEDIMENTO EN EL DIAGNOSTICO DE LA INFECCION DEL TRACTO URINARIO EN LA MUJER

**Alfaro Ormaolea AC, Moragas Moreno A, Antón Valentí R, Sierra Montalbán N, Hernández Anadón S, Llor Vilà C**

ha sido presentada en este congreso.

Barcelona, 27 de noviembre de 2009



Rosa Morral  
Presidenta del Comité científico

Yolanda Ortega  
Presidenta del Comité organizador

# BARCELONA

médicos  
de familia,  
ante todo

**XXIX**  
Congreso de la Sociedad  
Española de Medicina  
de Familia y Comunitaria

**Barcelona**  
25, 26 y 27 de noviembre  
de 2009

Palacio de Congresos  
de Barcelona (Montjuic)  
[www.semfycc.es/barcelona2009](http://www.semfycc.es/barcelona2009)

**semFYC**  
Sociedad Española de Medicina  
de Familia y Comunitaria

**Certificado de  
comunicación**



**El Comité Científico y el Comité Organizador del  
XXXII Congreso de la Sociedad Española  
de Medicina de Familia y Comunitaria certifican  
que la comunicación titulada:**

**Resistencias de los uropatógenos a los antibióticos en las  
cistitis no complicadas de la mujer (Comunicación oral)**

**Alfaro Ormaolea A, Sierra Montalbán N, Hernández Anadón S, Llor Vilà  
C, Moragas Moreno A, Martínez Blesa T**

**ha sido presentada en este congreso.**

**Bilbao, 15 de junio de 2012**

**Susana Martín Benavides**  
Presidenta del Comité Organizador

**Rafael Rotaache del Campo**  
Presidente del Comité Científico

El Comité Científico y el Comité Organizador del  
XXXIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina  
de Familia y Comunitaria certifican que la comunicación  
titulada:

**Evaluación de la validez de la microscopía de contraste de  
fase comparada con tira reactiva de orina y sedimento en el  
diagnóstico de la infección del tracto urinario inferior en la mujer**  
(Comunicación Oral)

**ALFARO ORMAOLEA A, SIERRA MONTALBAN N,  
HERNANDEZ ANADON S, LLOR VILA C, MORAGAS MORENO A,  
CORTILES BOSCH S**  
ha sido presentada en este congreso.

Granada, 8 de junio de 2013

Ana María de los Ríos Álvarez  
Presidenta del Comité Científico

Francisco Javier Gallo Vallejo  
Presidente del Comité Organizador

**XXXIII  
CONGRESO  
semFYC**

Granada, 6, 7 y 8  
de junio de 2013

Palacio de Exposiciones  
y Congresos de Granada

**IV Congreso Subregional  
de Península Ibérica  
de la Región WONCA  
Iberoamericana - CIMF**



[www.semfy.com/granada2013](http://www.semfy.com/granada2013)

**CERTIFICADO DE  
COMUNICACIÓN**

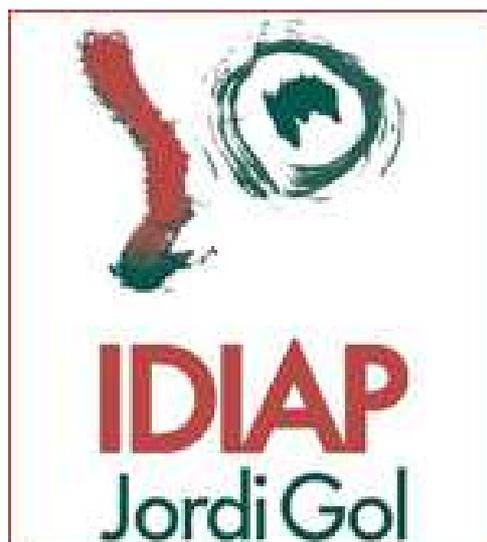
Sociedades Organizadoras:



GRANADA 2013



## Organismos financiadores



Institut Català  
de la Salut