

Original

María del Monte Jarabo¹
 María Ángeles Asencio¹
 Rafael Carranza¹
 Óscar Herráez¹
 María Huertas¹
 Ángel Arias-Arias¹
 Olga Redondo¹
 María Ángeles Galán²
 María Soledad Illescas³
 Pilar Zamarrón⁴
 Sonia Solís⁵
 Silvia Jiménez-Alvarez⁶

Proyecto URISCAM: Evaluación multicéntrica del citómetro UF-Series en el despistaje de infecciones urinarias

¹Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real.

²Hospital General Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.

³Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real.

⁴Hospital Virgen de la Salud, Toledo.

⁵Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara.

⁶Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real.

Article history

Received: 13 June 2017; Revision Requested: 5 July 2017; Revision Received: 12 September 2017; Accepted: 30 November 2017

RESUMEN

Introducción. El urocultivo, prueba de referencia para confirmar la existencia de Infección del tracto urinario (ITU), es la solicitud más demandada a Microbiología. Nuestro objetivo fue determinar la rentabilidad diagnóstica del citómetro UF-Series como método de cribado en la detección de ITU.

Material y métodos. Se analizaron las orinas remitidas a los seis laboratorios de Microbiología participantes en un periodo de 5 días laborables. Se recogieron variables demográficas y de origen de la muestra, tipo de muestra (orina de media micción, sondaje, nefrostomía), recogida con/sin ácido bórico, lectura del citómetro (leucocituria, bacteriuria, morfología bacteriana y células epiteliales) y resultado del urocultivo. Para determinar la capacidad predictiva del citómetro se representaron las curvas ROC.

Resultados. Se procesaron 2.468 muestras de pacientes con edad media de 53 años (ratio mujeres:hombres 2:1). El urocultivo detectó un 23% de orinas positivas. Las variables predictoras de ITU fueron: lectura morfológica de bacilos, bacteriuria ≥ 21 bacterias/ μ L, edad ≥ 65 años, procedencia de las muestras recogidas en urgencias y hospitalización, y presencia de conservante. Con el punto de corte de 21 bacterias, obtuvimos una sensibilidad del 93,3% y un VPN del 94,5%, lo que permitiría dejar de sembrar el 28,9% de las orinas recibidas con 1,6% de falsos negativos.

Conclusiones. Consideramos que el UF-Series es una herramienta válida y precisa para la detección de ITU, por lo que podría utilizarse como cribado previo al urocultivo en la práctica clínica, reduciendo el número de orinas a sembrar en aproximadamente un 30% con una tasa baja de falsos negativos.

PALABRAS CLAVE: infección del tracto urinario, urocultivo, cribado, Sysmex UF-Series

Correspondencia:
 María del Monte Jarabo Bueno
 Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General La Mancha Centro
 Avenida de la Constitución 3. 13600 Alcázar de San Juan, Ciudad Real
 Teléfono: 926 580966
 Fax: 926 546882
 E-mail: mdjarabo@sescam.jccm.es

URISCAM project: Multicenter evaluation of the UF-Series cytometer in the urinary tract infections screening

Introduction. Urine culture, the gold standard to confirm the presence of urinary tract infection (UTI), is the most requested assay in the microbiology department. Our objective was to determine the diagnostic yield of the UF-Series cytometer as a screening method for UTI.

Material and methods. All the urine samples sent to the six Microbiology Laboratories participating in a period of 5 working days were analyzed. We collected demographic variables, apart from those variables related to urine samples: source and sample type (midstream, catheterized or nephrostomy urines), collection with/without boric acid, cytometer parameters (leukocyturia, bacteriuria, bacteria morphology and epithelial cells) and urine culture results. ROC curves were plotted to determine predictive capacity of the cytometer.

Results. A sample of 2,468 patients with average age of 53 years were processed (ratio women:men 2:1). Urine culture detected 23% of positive urine samples. The predictor variables of UTI were: morphology of bacilli, bacteriuria ≥ 21 bacteria/ μ L, age ≥ 65 years, samples collected in the emergency service and hospitalization and preserving conditions. With 21 bacteria/ μ L as a cut-off point, we obtained a sensitivity of 93.3% and 94.5% negative predictive value, then reducing the samples to be cultured by 28.9% with 1.6% false negatives.

Conclusions. We consider that the UF-Series is a valid and accurate tool for the detection of UTI. Therefore, it could be used as screening method in the clinical practice prior to the urine culture, reducing culture requirement by approximately 30%, with a low false negative rate.

KEYWORDS: urinary tract infection, urine culture, screening, Sysmex UF-Series

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son las más frecuentes después de las respiratorias. El urocultivo es la prueba diagnóstica de referencia para confirmar la existencia de una ITU, pero conlleva una demora en la emisión de un resultado definitivo de entre 24-48 horas en el mejor de los casos. Además, el número de solicitudes de urocultivo excede con mucho las recomendaciones de las guías clínicas [1], lo que unido al bajo rendimiento de los cultivos, incluso en pacientes con los síntomas típicos de ITU [1], supone una sobrecarga de trabajo injustificada para la plantilla del laboratorio de Microbiología.

La utilización de un sistema de cribado de orinas para cultivo con un elevado valor predictivo negativo (VPN) y una alta sensibilidad, rápido y eficaz, podría ser de gran utilidad para ofrecer un resultado negativo al clínico en un breve periodo de tiempo. Con ello, disminuiría la prescripción de antibióticos innecesarios y el volumen de urocultivos a procesar, con la consiguiente optimización de los recursos del laboratorio [2,3]. El método de cribado de orinas más comúnmente utilizado en los últimos años ha sido la citometría de flujo [1-12], con distintas versiones que incluyen o no fluorescencia para detectar los elementos formes encontrados en orina. Sin embargo, los resultados obtenidos son muy variables [3,4,9,14-16] y no hay consenso en cuanto a los parámetros a evaluar [6-8], ni sobre el punto óptimo de corte de dichos parámetros, con variaciones en función del tipo de estudio y la población seleccionada [13-16]. Las últimas versiones del citómetro UF-Series de Sysmex (UF-1000i o UF-500i), incorporan la detección de la morfología bacteriana al conjunto de parámetros analizados del resto de elementos celulares.

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la validez y precisión del citómetro UF-Series en la detección de ITU y/o bacteriuria asintomática (BA) como método de cribado previo al urocultivo, en un grupo de pacientes representativos de las peticiones habituales que llegan al laboratorio de Microbiología de varios hospitales del Servicio de Salud de Castilla La Mancha (SESCAM).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio diagnóstico, observacional, prospectivo y multicéntrico, en un área sanitaria de Castilla La Mancha de 1.237.344 habitantes. Los centros participantes fueron 6 hospitales públicos del SESCAM: Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan, Ciudad Real; Hospital Santa Bárbara, Puertollano, Ciudad Real; Hospital Virgen de La Salud, Toledo; Hospital Universitario de Guadalajara, Guadalajara; Hospital General Universitario de Ciudad Real, Ciudad Real y Hospital Nuestra Señora del Prado, Talavera de la Reina, Toledo.

Se analizaron las orinas remitidas a los distintos servicios de Microbiología para descartar la presencia de ITU y/o BA, procedentes de las plantas de Hospitalización, Urgencias, Con-

sultas externas y los distintos Centros de Salud pertenecientes al área sanitaria de cada hospital de referencia. Se procesaron todas las muestras recibidas en un periodo de 5 días laborables, entre las 8:00 y las 14:00 h. El criterio de recogida fue uniforme, según el Procedimiento de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) [16], en botes estériles refrigerados de 100 mL o en viales con/sin ácido bórico de 10 mL, dependiendo de la infraestructura de cada hospital. Se pretendió así reproducir los resultados según la forma de trabajo habitual. Únicamente se excluyeron las muestras intencionalmente hemáticas y las muy viscosas o turbias debido a su alta concentración leucocitaria, siguiendo las especificaciones técnicas del citómetro evaluado (Sysmex, Kobe, Japan). La persona encargada de procesar las muestras en el UF-Series fue formada previamente por especialistas de producto de Sysmex. En función del tipo de hospital participante las determinaciones fueron realizadas en un UF-1000i o bien un UF-500i, cuya única diferencia operacional es la velocidad de procesado de las muestras: 100 muestras/hora para el primero y 60 muestras/hora para el segundo, sin que esto afecte a la interpretación de resultados.

El transporte de las muestras desde los centros de extracción periféricos se realizó en neveras homologadas para tal efecto. El procesamiento de las muestras se hizo entre 2-4 horas desde su recogida, analizándose lo más rápido posible una vez en el laboratorio. En primer lugar, la orina fue sembrada para recuento de colonias con un asa calibrada de 10 μ l en agar sangre y en un medio selectivo de bacilos gramnegativos tipo Mac Conkey, según la rutina de cada laboratorio, incubándose a 35°C durante 18-24 horas. Posteriormente, la muestra se analizó en el UF-Series, de manera que la persona encargada del análisis en el citómetro era distinta de la que, al día siguiente, valoraba el resultado del cultivo.

Se recogieron las siguientes variables derivadas de:

1. Lecturas del citómetro: recuento de bacterias/ μ L, leucocitos/ μ L, células epiteliales y morfología bacteriana (bacilos/coco-mixto).

2. Resultado del urocultivo, definido siguiendo los criterios de la SEIMC [16]: especie de microorganismo aislada y recuento de colonias. Se consideraron positivos los cultivos con recuentos $\geq 10^4$ unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) de uno o dos microorganismos; contaminados, cuando crecieron más de dos microorganismos, y negativos cuando no hubo crecimiento o el recuento fue menor de 10^4 UFC/mL. El resultado del cultivo fue dicotomizado en negativo vs positivo, que incluye los positivos y contaminados, pues se va a comparar con los resultados del citómetro, que no es capaz de diferenciar ambos conceptos.

3. Variables demográficas y de origen de la muestra: sexo, edad, procedencia de la muestra, tipo de muestra (orina de media micción, orina de sondaje, orina de nefrostomía y post-masaje prostático) y recogida con/sin conservante.

El análisis estadístico realizado incluye la descripción de las variables cuantitativas con medidas de tendencia central y de dispersión, y de las variables cualitativas con

frecuencias absolutas y relativas. Se realizó también un estudio de validez diagnóstica mediante sensibilidad, especificidad, valores predictivos, índice de Chamberlain y coeficientes de probabilidad (likelihood ratios), así como una concordancia diagnóstica según el índice Kappa. Para comprobar la capacidad predictiva global del citómetro se representaron las curvas ROC para cada uno de los parámetros estudiados. Posteriormente, se realizó un análisis bivariable mediante regresión logística simple con las variables estudiadas, estimando la significación estadística de la asociación con ITU/BA (pruebas de Ji cuadrado o test exacto de Fisher si el número de efectivos esperados es inferior a 5) y una medida de la magnitud de la asociación en forma de Odds Ratio (OR) y su correspondiente intervalo de confianza (IC95%). Aquellas variables con significación $p < 0,20$ formaron parte de un análisis multivariante o de regresión logística múltiple. Los cálculos se realizaron con el programa estadístico Stata 12 (StataCorp LP) 2009.

RESULTADOS

Se procesaron un total de 2,468 muestras de orina procedentes de pacientes con una edad media de $53,3 \pm 24,2$ años, siendo el ratio mujeres:hombres 2:1. El 51% de las muestras fueron recogidas con conservante, siendo el 89,7% orinas de media micción y el 60% procedentes de Atención Primaria. En la tabla 1 se detallan las características de las muestras analizadas.

Los resultados de las variables relevantes obtenidas por el UF-Series se muestran en la tabla 2. El porcentaje de orinas positivas detectadas por el citómetro, según punto de corte establecido para la detección de morfología bacteriana (> 30 bacterias/ μL y 1 leucocito/ μL) fue del 68,7% (1697/2468). Sin embargo, mediante urocultivo se detectó un 15,6% de orinas positivas, con un 7,3% de muestras contaminadas, lo que supone una incidencia de ITU/BA del 15,6%. La procedencia de las muestras positivas se muestra en la tabla 3, siendo la mayoría de residencias geriátricas.

El UF-Series proporciona información adicional sobre la morfología bacteriana cuando detecta más de 30 bacterias/ μL y 1 leucocito/ μL . Se obtuvo la morfología en todas las muestras que cumplían este criterio excepto en el 1,8% de las mismas. Según este punto de corte de detección morfológica, la sensibilidad y especificidad fueron del 91,9% y 38,2% respectivamente, con un VPP del 30,7% y un VPN del 94%.

En la figura 1 se muestra la curva ROC para bacterias detectadas por el UF-Series. El área bajo la curva fue de 0,819, identificando un punto de corte óptimo ≥ 21 bacterias/ μL . En la figura 2 se muestra la curva ROC para los leucocitos medidos por el analizador. El área bajo la curva fue de 0,52, por lo que no permitió identificar un punto de corte óptimo para leucocituria, aunque para análisis posteriores se utilizó un punto de corte de 2 leucocitos/ μL , que era el que ofrecía mejor rendimiento. De esta forma, si en lugar de los puntos de corte establecidos automáticamente por el analizador para

Características	% (N)	
Media de edad (Desviación estándar; rango)	53,3 (24,0; 0-101)	
Conservante	SI	51,4 (1.269)
	NO	48,5 (1.199)
Sexo	Hombres	32,5 (804)
	Mujeres	67,4 (1.664)
Hospitales	Toledo (primer nivel)	29 (718)
	Mancha Centro (segundo nivel)	22,4 (555)
	Guadalajara (primer nivel)	20,2 (499)
	Ciudad Real (primer nivel)	11,1 (276)
	Talavera (segundo nivel)	11,1 (274)
Puertollano (tercer nivel)		5,9 (146)
Procedencia	Atención Primaria	60 (1.483)
	Consultas externas	22 (544)
	Hospitalización	8,1 (200)
	Urgencias	2,8 (71)
	Residencia de mayores	0,8 (20)
	Hospital de día	0,4 (11)
	Desconocido	5,6 (139)
Tipo de muestra	Orinas de media micción	89,7 (2.215)
	Orinas de sondaje	9,6 (238)
	Otras: nefrostomía, post-masaje prostático	0,6 (15)

Variables	Valores	
Bacterias (Media [Desviación estándar; Rango])	1.580,3 (5.398,1; 0-87.816)	
Leucocitos (Media [Desviación estándar; Rango])	84,6 (273,3; 0-4.166)	
Células Epiteliales (Media [Desviación estándar; Rango])	13,0 (21,4; 0-398)	
Morfología (%)	Cocos/Mixto	1.282 (58,1)
	Bacilos	423 (19,2)
	Negativa	503 (22,8)

la detección de morfología bacteriana utilizamos el punto de corte obtenido a través de las curvas ROC de 21 bacterias/ μL , se obtiene una sensibilidad del 93,3% y un VPN del 94,5% (tabla 4). Por tanto, habríamos dejado de sembrar el 28,9% de las orinas recibidas, con una tasa de falsos negativos (FN) del 1,6%.

La concordancia entre la morfología leída por el UF-Series y la identificación del cultivo fue de 0,14, con un índice kappa

Procedencia muestras orina	Positivas % (N)	Contaminadas % (N)	Positivas más contaminadas
Geriátricos	35% (7)	25% (5)	60% (12/20)
Hospitalización	28% (56)	7,5% (15)	35,5% (71/200)
Urgencias	25,4% (18)	8,5% (6)	33,8% (24/71)
Hospital de día	27,3 (3)	0 (0)	27,3% (3/11)
Atención Primaria	13,1% (195)	7,9% (117)	21,0% (312/1.483)
Consultas externas	13,1% (71)	5,5% (30)	18,6% (101/544)
Sin identificar	25,9% (36)	5,8% (8)	31,6% (44/139)
Total	386	181	567

análisis bivalente, incluyendo además leucocituria, por su relevancia clínica, aunque tampoco resultó significativa ($p=0,170$). El modelo final muestra como variables predictoras de ITU/BA de mayor a menor relevancia: la lectura de morfología de bacilos, la bacteriuria ≥ 21 bacterias/ μL , la edad ≥ 65 años, la procedencia de muestras recogidas en hospitalización, la presencia de conservante y la procedencia de muestras de urgencias (tabla 6).

Debido al escaso número de orinas de sondaje (6.6%), no se pudo realizar un estudio del rendimiento del analizador en los posibles subgrupos de difícil diagnóstico.

DISCUSIÓN

Hasta hace relativamente poco tiempo la automatización en el laboratorio de microbiología era puntual, excepto en el área de serología, pero poco a poco comienzan a incorporarse analizadores y técnicas que permiten optimizar y agilizar el trabajo rutinario. Dado que el número de urocultivos a procesar es muy importante, la racionalización de los recursos dedicados a ellos debe ser imperativa. Es por ello que la utilización de un método automatizado fiable de cribado para descartar las muestras negativas supondría una forma eficaz de agilizar los resultados y reducir costes.

En nuestro estudio evaluamos el rendimiento del citómetro UF-Series para detectar y tipificar ITUs/BAs, de forma que pueda ser utilizado como método de cribado, descartando a priori, las muestras con resultado negativo del cultivo. De esta forma podría incorporarse a la rutina del laboratorio sin cambios significativos en la forma de trabajo de los mismos. Para tal

propósito ha sido necesario demostrar una sensibilidad y VPN que se ajustaran a los requisitos establecidos para las técnicas de cribado.

Este trabajo se llevó a cabo incluyendo todas las muestras recibidas con solicitud de urocultivo en los distintos laboratorios de microbiología participantes. Esto supuso una mayoría de orinas de media micción, con predominio claro de pacientes de sexo femenino y con procedencia principalmente de atención primaria. Estas características son similares a muchos estudios en la literatura [2,3,5-7,17,18], aunque existen ligeras diferencias con otros debido a la selección de las muestras y/o el tipo de población [1,8,9,11-13,19-22], que también condicionan la menor incidencia de ITU/BA hallada en nuestro trabajo (15,6%).

Aunque en un principio la utilización del punto de corte establecido por el fabricante podría ser utilizado para

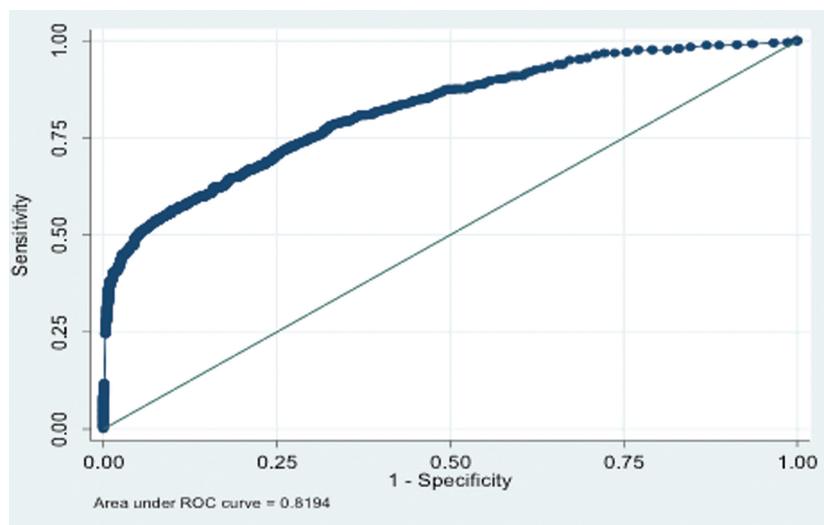


Figura 1 Capacidad predictiva de ITU de la bacteriuria leída por el UF-Series

de 0,177 (0,013-13,540 IC95%), lo que supone un acuerdo pobre. El grado de acuerdo positivo del diagnóstico microbiológico de ITU/BA a través del cultivo (bacilos o cocos) cuando el analizador identifica bacilos fue del 66% y del 17,8% cuando identifica cocos/mixto.

Se hizo un análisis bivalente con los resultados del cultivo y los parámetros bacteriuria, leucocituria, células epiteliales y morfología medidos por el autoanalizador, así como con las variables socio-demográficas (edad, sexo), procedencia de la muestra y con la presencia de conservante. Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la bacteriuria y la morfología con el resultado del cultivo. La asociación entre variables socio-demográficas y cultivo fue positiva para la edad, sexo y procedencia de la muestra. Los datos se muestran en la tabla 5. Para el análisis multivariante se estudiaron todas las variables independientes que alcanzaron una $p < 0,20$ en el

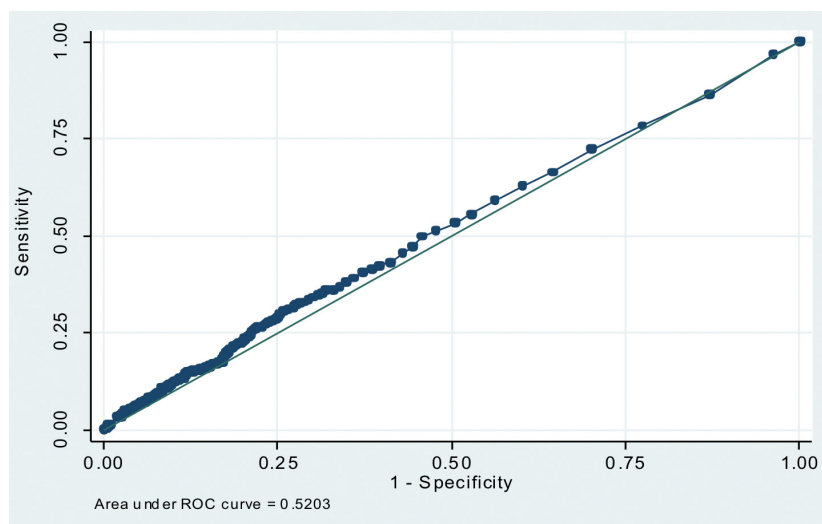


Figura 2 Capacidad predictiva ITU/BA de la leucocituria detectada por el UF-Series.

el cribado de las muestras de orina, pues cumple con el criterio de sensibilidad establecido por la Oficina Europea de Directrices, que exige una sensibilidad del 90-95% [23], el limitado VPN nos impulsó a buscar otro punto de corte más adecuado a nuestro objetivo. De esta manera, el análisis de las curvas ROC permitió identificar el recuento de las bacterias leídas por el UF-Series como un buen método diagnóstico de ITU/BA, obteniendo un punto de corte óptimo para la mejora del VPN, con valores similares a los encontrados en la literatura revisada [2,10,11,13,14,24]. Por otra parte, diferimos con otros estudios publicados [1,4,9,16,18,25] que fueron realizados con distintos analizadores y un número sensiblemente inferior de muestras (VPN: 93,2-100%). Nuestro punto de corte óptimo para bacterias fue inferior al de la mayoría de los estudios realizados [1,2,4,9-11,14,16,22,24,25], probablemente debido a la utilización de distintas definiciones de cultivo positivo, que en algunas publicaciones varían en función del tipo de población [3-8,13,14], ya que o bien se disminuye el punto de corte para mantener la potencia de los estadísticos operacionales o bien se mantiene el punto de corte perdiendo potencia en los mismos.

Tabla 4 Validez de los puntos de corte elegidos para los principales parámetros medidos por el citómetro UF-Series

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Índice de Chamberlain ^a
Bacterias (≥ 21)	93,3%	35,7%	30,2%	94,5%	48,9%
Leucocitos (≥ 2)	88,4%	15,8%	25,2%	63,0%	32,50%

^aPorcentaje de concordancia positiva con el cultivo. VPP = valor predictivo positivo; VPN = valor predictivo negativo.

Tabla 5 Análisis bivariante entre variables del UF-Series y resultados del cultivo

	OR	p
Bacteriuria	7,74; IC95% 5,49-10,89	<0,0001
Leucocituria	0,94; IC95% 0,71-1,23	0,644
Células Epiteliales	1; IC 95% 0,994-1,007	0,916
Morfología bacilar	24,85; IC95% 16,70-36,97	<0,0001
Morfología coco-mixta	3,20; IC95% 2,20-4,64	<0,0001
Edad ≥ 65 años	2,80; IC95% 2,31-3,40	<0,0001
Sexo masculino	0,77; IC95% 0,62-0,94	0,012
Conservante	1,14; IC95% 0,95-1,38	0,166
Procedencia		
Consultas Externas	OR 0,8; IC95% 0,6-1,01;	0,060
Hospital de día	OR 1,4; IC95% 0,4-5,2	0,648
Hospitalización	OR 1,9; IC95% 1,3-2,3	<0,001
Geriátricos	OR 4,7; IC95% 1,7-12,7	0,002
Urgencias	OR 1,9; IC95% 1,1-3,1	0,017

OR= Odds ratio; IC= intervalo de confianza.

En nuestro trabajo, sin embargo, el recuento de leucocitos no resultó un buen método diagnóstico de ITU/BA, estando en concordancia con otras publicaciones en las que no se tienen en cuenta los leucocitos para establecer un criterio para el cribado previo a la siembra de muestras [1,11,13,14,24,25]. No obstante, otros autores encontraron que el recuento de leucocitos mejoraba los parámetros de sensibilidad y especificidad [4-7]. Esta gran variabilidad podría deberse a la presencia de un conservante, el cual influye en el mantenimiento de la integridad de los elementos celulares. Nuestra serie incluyó muestras con y sin ácido bórico en porcentajes similares, por lo que el resultado obtenido para el conteo leucocitario podría estar infravalorado. Por último, existe algún estudio que revela que la piuria no es un buen marcador de ITU [26] puesto que esta podría deberse a otras causas. De manera análoga, no hemos podido demostrar la utilidad de las células epiteliales medidas mediante el UF-Series para el cribado de orinas para cultivo.

La morfología bacteriana leída por el citómetro UF-Series no resultó predictora de los resultados de identificación del cultivo debido al escaso acuerdo obtenido. La información proporcionada por el UF-Series logra un grado de acuerdo positivo discreto en el caso de morfología bacilar (66%), pero en el caso de coco/mixto el grado de acuerdo es muy limitado.

Tabla 6		Análisis multivariante de variables predictoras de ITU/BA			
Variables predictoras de ITU		OR	DE	IC 95%	P
Lecturas	Bacteriuria ≥ 21	4,55	1,66	2,23-9,31	<0,0001
UF-Series	Morfología coco-mixta ^a	1,37	0,43	0,73-2,55	0,326
	Morfología bacilos ^a	14,94	4,99	7,77-28,75	<0,0001
Edad	≥ 65 años	4,31	0,62	3,25-5,71	<0,0001
Sexo	Hombre	1,44	0,4	1,12-2,72	0,160
Conservante	Presencia	2,22	0,37	1,60-3,07	<0,0001
Procedencia ^b	Consultas externas	0,99	0,18	0,69-1,43	0,964
	Hospital de día	1,94	1,62	0,38-9,93	0,426
	Hospitalización	3,02	0,77	1,83- 4,98	<0,0001
	Geriátrico	1,58	1,03	0,44-5,68	0,482
	Urgencias ^b	2,05	0,69	1,06-3,98	0,034

OR= Odds ratio; DE= desviación estándar; IC= intervalo de confianza

^ap morfología $\leq 0,0001$ (Categoría de referencia: ausencia de morfología)

^bp procedencia=0,0005 (Respecto de Atención Primaria como referencia)

Esta diferencia en la sensibilidad podría deberse a que las bacterias gram-positivas tienden a agregarse, suponiendo así contajes menores en el UF-Series que para las gram-negativas, de forma que la sensibilidad total podría estar sesgada [6,9,14]. Por tanto, consideramos que, a día de hoy, la información sobre la morfología bacteriana proporcionada por el UF-Series no es suficientemente discriminativa para orientar el resultado del urocultivo. Además, hay que recordar que en un pequeño porcentaje de las muestras el analizador no informó el resultado de la morfología, aunque cumplían el criterio para ello, probablemente por interferencias en la muestra. Existe algún estudio en el que la valoración de los diagramas de dispersión del UF-Series permite identificar el tipo de patógeno (grampositivo o gramnegativo), con resultados prometedores [6,9].

Mediante el análisis multivariante identificamos como variables predictoras de ITU/BA la morfología bacilar, la bacteriuria ≥ 21 bacterias/ μ L, la edad ≥ 65 años, la procedencia de las muestras recogidas en urgencias y hospitalización y la presencia de conservante, de forma que su utilización conjunta nos permitiría elegir con mejor criterio aquellas muestras más susceptibles de tener un cultivo positivo. La posible rentabilidad del citómetro para cribado previo al cultivo dependerá de las características de cada laboratorio, siendo mayor en los que reciben un gran volumen de muestras de Atención Primaria, procedentes de pacientes con menor complejidad y con un alto porcentaje de resultados negativos. Nuestros resultados sugieren que los puntos de corte elegidos deberían variar en función del tipo de población incluida o de forma automática a través del sistema de información del laboratorio en función de los parámetros de cada muestra (sexo, edad, procedencia),

estableciendo un algoritmo que permitiría un mejor aprovechamiento de los recursos disponibles. Con el punto de corte seleccionado para bacterias se dejarían de sembrar aproximadamente el 30% de las orinas, siendo inferior que otros datos publicados [1,2,4,9-11,13,14,16,18,24,25], aunque ello supone también una reducción en el porcentaje de falsos negativos.

Entre las ventajas del UF-Series cabe destacar que el resultado de una muestra estaría disponible en una hora desde la recepción de la misma en el laboratorio, mejorando la eficiencia y calidad de los diagnósticos microbiológicos, acercándose a la generación de resultados en tiempo real. Además, señalar que los procesos automáticos evitan errores humanos, en algunos casos tan importantes como errores en la identificación de las muestras.

Una posible limitación del UF-Series es la utilización de un volumen de muestra bastante elevado en comparación con el urocultivo, lo que puede dificultar la inclusión de cierto tipo de muestras como las recogidas con bolsa, donde el volumen remitido al laboratorio suele ser muy pequeño. Además, debido al escaso número de orinas de sondaje, a pesar de ser un estudio multicéntrico, no se pudo realizar un análisis del rendimiento del analizador en los posibles subgrupos de difícil diagnóstico. También se debe señalar que el análisis de una muestra de orina por el UF-Series supone un gasto mayor que la realización de un urocultivo, pero ese sobrecoste se compensaría con la reducción del número de orinas a sembrar, rentabilizando así los recursos disponibles. Hay que tener presente que siempre que se trabaja con una técnica de cribado habrá un porcentaje de falsos negativos; por ello, en aquellos casos en los que recuentos bajos pueden ser indicativos de infección y originar FN (pacientes inmunodeprimidos o niños con reflujo uretral), el médico solicitante debería especificar claramente la sospecha clínica de ITU. Los FN pueden deberse, entre otras causas, al uso previo de antibióticos, retraso en el procesamiento o diferencias en el mismo (distinto procedimiento de siembra o distintos medios de cultivo), o incluso a la presencia de otras infecciones sistémicas [7]. También hay que tener en cuenta que tanto al disminuir el punto de corte como al hacer más estricta la definición de urocultivo positivo se aumenta el porcentaje de falsos positivos, incrementándose el número de orinas a sembrar. Este sería el caso de mujeres cuya orina se contamina con flora vaginal, la cual no crecería en las condiciones aerobias del cultivo pero sí sería detectada mediante el citómetro [1].

Para reproducir de la mejor forma posible la rutina de trabajo de nuestros laboratorios no se limitó ni la población de estudio, el tipo de muestras, ni la procedencia, de forma que al incluir a los menores de 5 años y las orinas tomadas en ancianos en urgencias, resulta una tasa de contaminaciones elevada. Por otro lado, no todas las muestras remitidas con solicitud de urocultivo tienen una sospecha de ITU; se hacen peticiones de urocultivo con la finalidad de descartar esa localización como fuente de infección, o incluso para

comprobar que el tratamiento administrado ha sido efectivo, ya que en la mayoría de los casos en las solicitudes falta información relevante, como la posible toma previa de antibióticos que podría alterar el resultado del cultivo frente al del UF-Series.

Por tanto, puede existir un grupo específico de pacientes que debido a sus características clínicas no se benefician tan ampliamente de este tipo de cribado y necesiten un estudio en mayor profundidad, un procesamiento especial o la utilización de distintos puntos de corte. Por esta razón, deberían establecerse puntos de corte de forma local que tendrían que ser revisados periódicamente por posibles variaciones en la población atendida. Estudios futuros deben dirigirse a aclarar estas situaciones, de forma que la implantación del UF-Series tenga lugar en las condiciones óptimas para cada centro. Con el fin de esclarecer el aumento de los costes por determinación realizada con el UF, sería interesante realizar un estudio de coste-efectividad.

En conclusión, consideramos que el citómetro UF-Series es una herramienta válida y precisa para la detección de ITU/BA y, por lo tanto, podría ser utilizado como método de cribado previo al urocultivo en la práctica clínica asistencial. De esta forma, se dejarían de sembrar un número importante de urocultivos, emitiendo informes en un tiempo reducido (una hora desde la recepción de la orina en el laboratorio), disminuyendo costes y permitiendo una optimización de los recursos disponibles, que en algunos estudios se ha estimado en medio día de trabajo a tiempo completo [6]. Además, podría evitarse la administración innecesaria de antibióticos que pudiera ocasionar efectos adversos y aumentar la aparición de resistencias. Por último, la exclusión de forma precoz de la posibilidad de una ITU mediante el informe del UF-Series favorecería la orientación del diagnóstico diferencial por parte del médico solicitante, mejorando la calidad asistencial al paciente.

AGRADECIMIENTOS

Damos las gracias Sysmex por proporcionar los citómetros UF-Series utilizados en este estudio y por el apoyo técnico dado a los investigadores.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boonen KJM, Koldewijn EL, Arents NLA, Raaymakers PAM, Scharnhorst V. Urine flow cytometry as a primary screening method to exclude urinary tract infections. *World J Urol.* 2013; 31(3):547–51. DOI: 10.1007/s00345-012-0883-4
2. Muñoz-Algarra M, Martínez-Ruiz R, Orden-Martínez B. Evaluación del sistema automatizado UF-1000i® en el diagnóstico de infección urinaria. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31(1):29–31. DOI: 10.1016/j.eimc.2012.05.017
3. de Frutos-Serna M, Asensio-Calle ML, Haro-Pérez AM, Blázquez-de Castro AM, Gutiérrez-Zufiaurre MN, Iglesias-García J. Evaluación del citómetro UF-1000i como método de cribado en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32(3):147–51. DOI: 10.1016/j.eimc.2013.02.015
4. van der Zwet WC, Hessels J, Canbolat F, Deckers MML. Evaluation of the Sysmex UF-1000i® urine flow cytometer in the diagnostic work-up of suspected urinary tract infection in a Dutch general hospital. *Clin Chem Lab Med.* 2010;48(12):1765–71.
5. Jolkkonen S, Paattiniemi E-L, Karpanoja P, Sarkkinen H. Screening of Urine Samples by Flow Cytometry Reduces the Need for Culture. *J Clin Microbiol.* 2010;48(9):3117–21. DOI: 10.1128/JCM.00617-10
6. De Rosa R, Grosso S, Bruschetta G, Avolio M, Stano P, Modolo ML, et al. Evaluation of the Sysmex UF1000i flow cytometer for ruling out bacterial urinary tract infection. *Clin Chim Acta.* 2010;411(15–16):1137–42. DOI: 10.1016/j.cca.2010.03.027
7. Wang J, Zhang Y, Xu D, Shao W, Lu Y. Evaluation of the Sysmex UF-1000i for the Diagnosis of Urinary Tract Infection. *Am J Clin Pathol.* 2010;133(4):577–82. DOI: 10.1309/AJCP1GT2JXOCQBCZ
8. Martín-Gutiérrez G, Porras-González A, Martín-Pérez C, Lepe JA, Aznar J. Evaluation and optimization of the Sysmex UF1000i system for the screening of urinary tract infection in primary health care elderly patients. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33(5):320–3. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.07.010
9. Gessoni G, Saccani G, Valverde S, Manoni F, Caputo M. Does flow cytometry have a role in preliminary differentiation between urinary tract infections sustained by gram positive and gram negative bacteria? An Italian polycentric study. *Clin Chim Acta.* 2015;440:152–6. DOI: 10.1016/j.cca.2014.11.022
10. Giesen CD, Greeno AM, Thompson K a., Patel R, Jenkins SM, Lieske JC. Performance of flow cytometry to screen urine for bacteria and white blood cells prior to urine culture. *Clin Biochem.* 2013;46(9):810–3. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.03.005
11. Marschal M, Wienke M, Hoering S, Autenrieth IB, Frick J-S. Evaluation of 3 different rapid automated systems for diagnosis of urinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2012;72(2):125–30. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2011.10.001
12. Manoni F, Fornasiero L, Ercolin M, Tinello A, Ferrian M, Hoffer P, et al. Cutoff values for bacteria and leukocytes for urine flow cytometer Sysmex UF-1000i in urinary tract infections. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;65(2):103–7. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2009.06.003
13. Broeren M a. C, Bahceci S, Vader HL, Arents NL a. Screening for Urinary Tract Infection with the Sysmex UF-1000i Urine Flow Cytometer. *J Clin Microbiol.* 2011;49(3):1025–9. DOI: 10.1128/JCM.01669-10

14. Kadkhoda K, Manickam K, DeGagne P, Sokolowski P, Pang P, Kontzie N, et al. UF-1000i™ flow cytometry is an effective screening method for urine specimens. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;69(2):130–6. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2010.09.013
15. March-Rosselló GA, Gutiérrez-Rodríguez MP, Simarro-Grande M, Orduña-Domingo A, Bratos-Pérez MÁ. Evaluación del analizador de orinas Sysmex UF-1000i como método de cribado en el diagnóstico de la infección del tracto urinario. *Rev Lab Clin*. 2016;9(1):3–8. DOI: 10.1016/j.labcli.2015.12.001
16. Andreu A, Cacho J, Coira A, Lepe JA. Diagnóstico microbiológico de las infecciones del tracto urinario. Cercenado E, Catón R, editors. *Procedimientos en Microbiología Clínica 14a. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2010. <http://www.seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/seimc-procedimientomicrobiologia14a.pdf>
17. Gutiérrez-Fernández J, Riazco C, Sanbonmatsu S, de Dios Luna J, Sorlózano A, Miranda C, et al. Sysmex UF-1000i performance for screening yeasts in urine. *APMIS*. 2014;122(4):324–8. DOI: 10.1111/apm.12148
18. Sturenburg E, Kramer J, Schon G, Cachovan G, Sobottka I. Detection of Significant Bacteriuria by Use of the iQ200 Automated Urine Microscope. *J Clin Microbiol*. 2014;52(8):2855–60. DOI: 10.1111/apm.12148
19. Semeniuk H, Noonan J, Gill H, Church D. Evaluation of the Coral UTI Screen system for rapid automated screening of significant bacteriuria in a regional centralized laboratory. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44(1):7–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12376024>
20. Arinzon Z, Peisakh A, Shuval I, Shabat S, Berner YN. Detection of urinary tract infection (UTI) in long-term care setting: Is the multireagent strip an adequate diagnostic tool? *Arch Gerontol Geriatr*. 2009;48(2):227–31. DOI: 10.1016/j.archger.2008.01.012
21. Le Z, Li F, Fei C, Ye A, Xie X, Zhang J. Performance of the Sysmex UF-1000i urine analyser in the rapid diagnosis of urinary tract infections in hospitalized patients. *J Infect Chemother*. 2016;22(6):377–82. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.02.009
22. Pieretti B, Brunati P, Pini B, Colzani C, Congedo P, Rocchi M, et al. Diagnosis of bacteriuria and leukocyturia by automated flow cytometry compared with urine culture. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):3990–6. DOI: 10.1128/JCM.00975-10
23. Kouri TT, Gant V, Fogazzi G, Hoffmann W, Hallander H, Guder WG. Towards European urinalysis guidelines. Introduction of a project under European Confederation of Laboratory Medicine. *Clin Chim Acta*. 2000;297(1–2):305–11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10841931>
24. Manoni F, Tinello A, Fornasiero L, Hoffer P, Temporin V, Valverde S, et al. Urine particle evaluation: A comparison between the UF-1000i and quantitative microscopy. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(8):1107–11. DOI: 10.1515/CCLM.2010.233
25. Pancholi P, Pavletich K, Della-Latta P. Rapid screening of urine specimens for bacteriuria by the cellenium system. *J Clin Microbiol*. 2005;43(10):5288–90. DOI: 10.1128/JCM.43.10.5288-5290.2005
26. 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;112(2):231–8. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2012.11694.x