

Validación de un dispositivo *point-of-care* para la detección rápida de infección urinaria y susceptibilidad antimicrobiana

Validation of point-of-care device for rapid detection of urinary tract infection and antibiotic susceptibility

Jorge Jover-García¹, Jesús J. Gil-Tomás², Andrés Díaz-Lantada³, Pilar Lafont-Morgado³, Paloma Oliver-Sáez⁴ y Javier Colomina-Rodríguez⁵.

¹Servicio de Microbiología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife, España.

²Servicio de Microbiología. Hospital General Universitario. Albacete, España.

³Laboratorio de Desarrollo de Productos, Departamento de Ingeniería Mecánica. Universidad Politécnica. Madrid, España.

⁴Servicio de Análisis Clínico. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

⁵Servicio de Microbiología. Hospital Clínico Universitario. Valencia, España.

Los autores no tienen conflicto de intereses con el presente trabajo.

El estudio ha sido financiado parcialmente por CORFO (Corporación de Fomento de la Producción del Gobierno de Chile), y por el Hospital Universitario de La Ribera (Alzira, Valencia) a través de una beca de investigación.

Recibido: 5 de abril de 2020 / Aceptado: 28 de julio de 2020

Resumen

Introducción: Las infecciones del tracto urinario (ITU) presentan una elevada prevalencia en el ámbito comunitario. Un rápido diagnóstico microbiológico es esencial para asegurar una terapia adecuada y efectiva. **Objetivo:** Evaluar un kit de antibiograma rápido (KAR[®]) en formato *point-of-care* para la detección rápida de ITU y sensibilidad antimicrobiana. **Material y Métodos:** El dispositivo KAR[®] se diseñó y desarrolló en colaboración con ingenieros técnicos y microbiólogos clínicos. Su evaluación se realizó a través de un estudio multicéntrico en el que participaron tres hospitales españoles. Para ello, se realizaron distintos ensayos *in vivo* con el fin de determinar la correlación del dispositivo con las técnicas microbiológicas de referencia. **Resultados:** Se ensayó un total de 400 muestras de orinas procedentes de pacientes con sospecha de ITU. El dispositivo KAR[®] proporcionó rápidos resultados (tiempo medio de positividad de $7,8 \pm 1,5$ h) con 97% de sensibilidad, 89% de especificidad y 87% de concordancia para la detección de bacteriuria significativa. Los porcentajes de especificidad para los antimicrobianos testados fueron: ciprofloxacina (97%), fosfomicina (94%), cotrimoxazol (84%), ampicilina (80%) y amoxicilina/ácido clavulánico (55%). **Conclusión:** El dispositivo KAR[®] puede ser una herramienta útil para el diagnóstico de ITU en pacientes ambulatorios, especialmente en áreas de bajo nivel socio-económico.

Palabras clave: microbiología; pruebas en el punto de cuidado; infección urinaria; antibiograma.

Abstract

Background: Urinary tract infections (UTI) presents a high prevalence in the community setting. Rapid and accurate microbiological diagnosis is essential to ensure adequate and effective therapy. **Aim:** To evaluate a rapid antibiogram kit (KAR[®]) in point-of-care format for rapid detection of UTI and antibiotic susceptibility. **Methods:** The KAR[®] device has been designed and developed in collaboration with technical engineers and clinical microbiologists. Its evaluation has been carried out through a multicenter study in which three Spanish hospitals have participated. Thus, different *in vivo* tests have been implemented in order to determine device correlation with the reference microbiological techniques. **Results:** During the study period, a total of 400 urine samples from patients with suspected ITU were tested. The KAR[®] device provided fast results (mean positivity time of $7,8 \pm 1,5$ hours) with 97% sensitivity, 89% specificity and 87% agreement for the detection of significant bacteriuria. The percentages of specificity for the antibiotics tested were: ciprofloxacin (97%), fosfomicin (94%), cotrimoxazole (84%), ampicillin (80%) and amoxicillin/clavulanic acid (55%). **Conclusion:** The KAR[®] device could be a useful tool for diagnosing UTI in outpatients, especially in areas of low socio-economic level.

Keywords: microbiology; point-of-care testing; urinary tract infection; antibiogram.

Correspondencia a:

Jorge Jover García
kokejover@gmail.com

Introducción

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones más frecuentes en el ámbito comunitario¹. Representan una elevada carga asistencial y económica para la salud pública y la sociedad, pues cerca de 40% de las mujeres y 12% de los hombres tendrán al menos un episodio de ITU durante su vida². La infección se asocia con altas tasas de recurrencia, especialmente en la mujer, y en el caso de no instaurar un tratamiento antimicrobiano adecuado puede progresar rápidamente a bacteriemia e incluso sepsis grave³.

Al igual que en otros procesos infecciosos, el tratamiento inicial de las ITU es habitualmente empírico⁴. La demora del informe microbiológico o la inaccesibilidad a laboratorios de Microbiología, como ocurre en los países con grandes desigualdades sociales, son algunas de las causas que incitan al especialista clínico a prescribir un tratamiento antes de conocer los resultados de los análisis microbiológicos⁵. Si a esto le sumamos el incremento de las resistencias a los antimicrobianos a nivel mundial⁶, las posibilidades de prescribir una antibioterapia errónea aumentan considerablemente, derivando en fracaso terapéutico, comprometiendo la calidad de vida del paciente, y aumentando el consumo y uso inadecuado de los antimicrobianos⁷.

Por todo ello, existe una necesidad de ofrecer al personal sanitario del entorno extra-hospitalario pruebas microbiológicas que se puedan realizar en el punto de atención del paciente (*point-of-care testing*), que tengan elevada sensibilidad/especificidad, proporcionen resultados rápidos, sean fáciles de utilizar, inequívocas en su interpretación y accesibles desde el punto de vista económico⁸⁻¹⁰.

El objetivo del presente estudio ha sido diseñar y evaluar un dispositivo *point-of-care testing* para la detección rápida de ITU y antibiograma rápido con especial indicación en zonas con bajos recursos sanitarios.

Material y Métodos

Diseño del dispositivo

A través de un proyecto de investigación subvencionado por la agencia de Corporación de Fomento de la Producción (CORFO; <https://www.corfo.cl>) del Gobierno de Chile y en colaboración con el Grupo de Investigación en Ingeniería de Máquinas de la Universidad Politécnica de Madrid (UPM), se realizó, inicialmente, el diseño conceptual y posteriormente, la fabricación de un dispositivo miniaturizado en material polimérico transparente que, trabajando con pequeños volúmenes de orina, fuera capaz de detectar bacteriuria significativa mediante una reacción colorimétrica (www.diagnochip.cl). El diseño se orientó

a la fabricación por inyección empleando termoplásticos, lo que permitiría obtener series largas (1.000-100.000 réplicas) de forma rápida y económica. El dispositivo final estuvo constituido por dos piezas: la parte receptora y la parte dispensadora. El elemento receptor es un semicírculo de pequeñas dimensiones (5 x 5 centímetros) que contiene nueve pocillos circulares convencionales, donde tendrá lugar el proceso microbiológico. El elemento dispensador es una pipeta multicanal que tiene la función de inocular un volumen determinado de la muestra de orina en los pocillos del elemento receptor (Figura 1).

Diseño microbiológico

Los pocillos de la parte receptora están externamente identificados y todos ellos contienen, mediante un proceso de impregnación basado en desecación, un medio de cultivo que permite el crecimiento de las bacterias prevalentes productoras de ITU. Adicionalmente, todos los pocillos contienen también una sustancia cromófora (violeta de tetrazolio) que mediante un sistema de viraje de color basado en reacciones de óxido-reducción actúa como revelador del crecimiento bacteriano¹¹. El pocillo "C" carece de sustancias inhibitoras y su función es detectar la presencia de bacteriuria significativa y, por tanto, la probable ITU en el paciente. El pocillo 1 contiene cristal violeta y lactosa para diferenciar, dentro de los bacilos gramnegativos, los fermentadores de lactosa (por ej.: *Escherichia* spp.) de los que no fermentan este azúcar (por ej.: *Proteus* spp.). Los pocillos 2 y 3 contienen colistina y vancomicina, respectivamente, lo que permite diferenciar entre bacterias gramnegativas (habitualmente sensibles a colistina), grampositivas (habitualmente sensibles a vancomicina) y orinas contaminadas (crecimiento en ambos pocillos y, por tanto, dos o más géneros bacterianos distintos en la orina). El resto de pocillos (4 a 9) contienen los antimicrobianos de administración oral comúnmente usados en el tratamiento de la ITU (ampicilina, amoxicilina/ácido clavulánico, fosfomicina, cotrimoxazol y ciprofloxacina). A través de la pipeta multicanal se inocula, de forma simultánea, un volumen



Figura 1. Elemento receptor y pipeta multicanal dispositivo KAR®.

específico de orina en todos los pocillos del elemento receptor. Finalmente, éste se sella con una lámina transparente *seal-plate* para evitar la evaporación de la orina, se coloca en una estufa incubadora a 35-37° C y, al cabo de 8 h, se observan visualmente los cambios de color en los pocillos (Figura 2).

Evaluación del dispositivo

Se realizó un estudio prospectivo y multicéntrico en el que participaron los Servicios de Microbiología de los hospitales: Universitario La Paz (Madrid), Puerta de Hierro (Madrid) y La Ribera (Valencia).

La selección de muestras para ser analizadas con el dispositivo KAR® (Kit de Antibiograma Rápido) se realizó de la siguiente manera. Las orinas se recogieron en recipiente estéril y se transportaron en tubo de transporte conteniendo ácido bórico como conservante. En el laboratorio, se sembraron por recuento mediante asa de siembra calibrada de 1 µl en medio cromogénico (Becton-Dickinson®) y se incubaron a 37°C en estufa de aerobiosis durante 18-24 h. Una vez cultivadas, las muestras se conservaron en nevera a 4°C durante 18 h. Tras la valoración del urocultivo convencional, se seleccionaron al azar muestras de orina con resultado negativo y positivo ($> 10^5$ ufc/ml) para ser testadas con el dispositivo KAR®.

Cada una de las muestras de orina seleccionadas fue ensayada siguiendo las instrucciones de uso del dispositivo: todos los pocillos del elemento receptor se inocularon con 150 µl de la muestra de orina previamente diluida a 1/500 (mejor dilución que mostró recuentos significativos; datos no mostrados). A continuación, se incubó en una estufa en aerobiosis a 37°C y se visualizaron los resultados cada dos horas (con un máximo de 24 h).

Paralelamente, las bacterias de interés clínico aisladas en el urocultivo convencional se identificaron y se determinó su perfil de sensibilidad antimicrobiana mediante microdilución (paneles Neg Urine Combo 69 para bacilos gramnegativos y Pos Combo 42 para grampositivos, sistema MicroScan-WA, Beckman-Coulter®). Los resultados se interpretaron utilizando los puntos de cortes establecidos por *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing* (EUCAST). Estos resultados fueron considerados el *gold standard* a efectos de sensibilidad antimicrobiana.

El tiempo de positividad quedó definido como el tiempo transcurrido desde la inoculación del dispositivo con la muestra de orina, hasta la visualización de viraje (cambio de color) en el pocillo "C". Se realizó una valoración de la calidad de lectura de los resultados del dispositivo KAR®. Para ello, dos personas especializadas realizaron en paralelo una lectura visual del dispositivo y cuantificaron los resultados como: 3+ (excelente lectura), 2+ (buena) y 1+ (dudosa). Las variables cualitativas evaluadas con el dispositivo KAR®, tomando como referencia

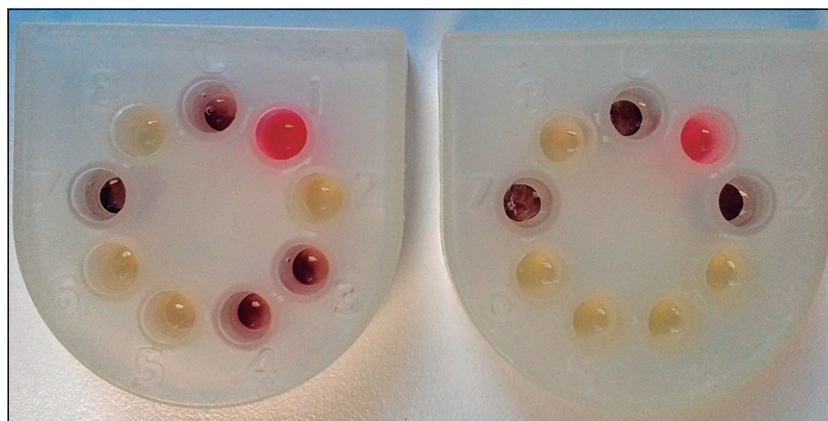


Figura 2. Muestra 1 (izquierda) = Microorganismo Gram-negativo (por ser sensible a colistina [pocillo 2] y resistente a vancomicina [pocillo 3]), fermentador de lactosa (pocillo nº 1 rojo). Resistente a ampicilina (pocillo 4) y cotrimoxazol (pocillo 7). Sensible a amoxicilina-clavulánico (pocillo 5), fosfomicina (pocillo 6) y ciprofloxacino (pocillo 8); Muestra 2 (derecha) = Microorganismo Gram-positivo (por ser resistente a colistina [pocillo 2] y sensible a vancomicina [pocillo 3]). Sensible a todos los antibióticos excepto a cotrimoxazol (pocillo 7).

los resultados de las técnicas estándar fueron: bacteriuria significativa, orina contaminada, categorización Gram de la bacteria, fermentación de la lactosa y sensibilidad a antimicrobianos.

Se compararon los resultados (dispositivo KAR® vs urocultivo/antibiograma) mediante tablas de contingencia de 2 x 2 para estimar la sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictor positivo (VPP), valor predictor negativo (VPN) y sus respectivos intervalos de confianza al 95%, así como, el grado de concordancia (índice kappa) entre las dos técnicas. Además, se determinó el porcentaje de falsos resistentes (FR) y falsos sensibles (FS) que presentó el dispositivo KAR® en relación a la detección de resistencias bacterianas.

Para determinar la validez del test diagnóstico se realizó un estudio estadístico mediante los programas informáticos SPSS (v 25.0) y GraphPad Prism (v 8.0); para el estudio de frecuencias entre variables emparejadas, se realizó el test de McNemar.

Resultados

Durante el período de estudio se seleccionó y analizó un total de 400 muestras de orina, de las cuales 241 (60%) fueron positivas ($>10^5$ ufc/ml) por urocultivo convencional, 149 (37%) negativas y 10 (3%) contaminadas. Por su parte, el dispositivo KAR® detectó bacteriuria significativa en 234 (58%) muestras de orina, en 139 (35%) determinó ausencia de crecimiento bacteriano y en 27 (7%) muestras detectó contaminación de la misma.

La mediana de edad de los pacientes fue de 61 ± 22 años (rango: 4-92). El 80% eran mujeres.

Tabla 1. Porcentajes de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%, de las variables cualitativas evaluadas

Variable	Sensibilidad (%)	IC 95%	Especificidad (%)	IC 95%	VPP (%)	IC 95%	VPN (%)	IC 95%
Bacteriuria significativa	96,8	93,5 - 98,5	89,1	82,6 - 93,4	93,7	89,9 - 96,3	94,2	88,6 - 97,3
Orina contaminada	66,7	30,9 - 91,0	94,4	90,3 - 96,8	31,6	13,6 - 56,5	98,6	95,8 - 99,6
Categorización del Gram	100	71,6 - 99,3	100	97,7 - 99,9	100	71,6 - 99,3	100	97,7 - 99,9
Fermentación de lactosa	91,2	85,6 - 94,8	84,8	70,5 - 93,2	95,7	90,9 - 98,1	72,2	58,1 - 83,1

Tabla 2. Porcentajes de sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y sus respectivos IC-95% de los antibióticos ensayados

Antibiótico	N	Sensibilidad (%)	IC 95%	Especificidad (%)	IC 95%	VPP (%)	IC 95%	VPN (%)	IC 95%	Falsos resistentes	Falsos sensibles
Ampicilina	218	99,2	95,1 - 99,9	79,8	69,7 - 87,3	87,7	80,9 - 92,3	98,6	91,5 - 99,9	8,2%	0,5%
Amoxicilina-clavulánico	218	100	91,7 - 99,8	54,9	46,9 - 62,6	42,2	33,6 - 51,2	100	94,9 - 99,9	33,8%	0%
Fosfomicina	218	82,8	63,5 - 93,5	94,2	89,5 - 96,9	68,6	50,6 - 82,6	97,3	93,4 - 98,9	5%	2,3%
Cotrimoxazol	218	98,7	91,9 - 99,9	84,5	77,3 - 89,8	77,3	67,5 - 84,9	99,2	94,8 - 99,9	10%	0,5%
Ciprofloxacino	218	95,4	83,3 - 99,2	97,1	93,1 - 98,9	89,4	76,1 - 96,0	98,8	95,4 - 99,8	2,3%	0,9%

Tabla 3. Frecuencias observadas entre los diferentes datos extraídos del dispositivo POC y la prueba de referencia (urocultivo)

		Bacteriuria significativa (urocultivo)		P-valor
		Sí	No	
Bacteriuria significativa (dispositivo POC)	Sí	240 (96,8%)	16 (10,9%)	0,152
	No	8 (3,2%)	131 (89,1%)	

En los urocultivos positivos, la bacteria detectada con mayor frecuencia fue *Escherichia coli* (68%), seguida de *Klebsiella pneumoniae* (14%), *Enterococcus faecalis* (6%), *Proteus mirabilis* (5%) y otros (7%). En cambio, el dispositivo KAR® detectó 215 microorganismos gram-negativos (92%) y 19 grampositivos (8%).

El tiempo medio de positividad del dispositivo fue de

7,8 ± 1,5 h. La calidad de lectura de los resultados fue excelente (media de 2,9).

La Tabla 1 muestra los resultados de las variables evaluadas en el dispositivo KAR®. Cabe destacar, la elevada sensibilidad y especificidad para la detección de bacteriuria significativa, en contraste con la moderada capacidad para determinar contaminación de la muestra de orina. Por otro lado, el sistema mostró también un elevado rendimiento para la categorización del Gram de la bacteria y para discernir si ésta fermentaba la lactosa.

La Tabla 2 muestra los resultados comparativos de antibiograma del dispositivo KAR® frente al estudio de susceptibilidad antimicrobiana convencional. Destaca el elevado grado de concordancia detectado en el caso de ampicilina, fosfomicina, cotrimoxazol y, especialmente, ciprofloxacina. Con amoxicilina/ácido clavulánico, por el contrario, se detectó una moderada baja especificidad.

Los porcentajes de FR fueron, en general, mayores que los de FS. Amoxicilina/ácido clavulánico mostró un elevado porcentaje de FR (34%), seguido de ampicilina y cotrimoxazol. Los porcentajes de FS para todos los antimicrobianos fueron < 5%.

Los porcentajes de concordancia entre las dos técnicas para las distintas variables cualitativas evaluadas fueron: bacteriuria significativa (87%), orina contaminada (40%), categorización Gram de la bacteria (100%) y fermentación de la lactosa (71%). En cambio, los porcentajes de concordancia para los antimicrobianos testados fueron: ampicilina (82%), amoxicilina/ácido clavulánico (34%), fosfomicina (71%), cotrimoxazol (78%) y ciprofloxacina (90%).

Según se objetiva de los resultados de la Tabla 3 y Gráfico 1, es indiferente utilizar una técnica u otra para la detección de bacteriuria significativa, ya que no se

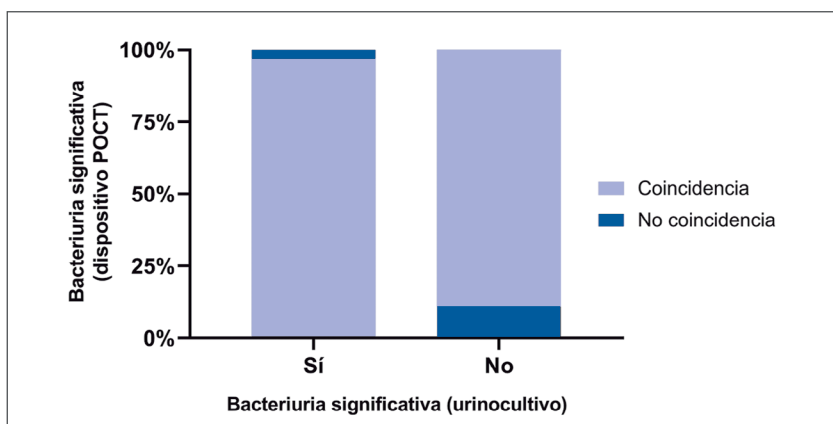


Gráfico 1. Frecuencias observadas entre los diferentes datos extraídos del dispositivo POCT (Point-of-Care Testing) y la prueba de referencia (urocultivo) para la variable bacteriuria significativa.

detectaron diferencias estadísticamente significativas (P -valor $> 0,050$) y, por tanto, la probabilidad de obtener el mismo resultado con el urocultivo y el dispositivo KAR[®] sería similar.

Discusión

La introducción en el mercado del dispositivo KAR[®] puede suponer una trascendente mejora en el diagnóstico de la ITU en zonas descentralizadas. La rapidez de resultados que ofrece el dispositivo, junto con el perfil de sensibilidad de un microorganismo, hacen de este sistema una interesante herramienta para mejorar la prescripción antimicrobiana en el entorno extra-hospitalario. Aunque el dispositivo no cumple estrictamente con la premisa de un *point-of-care* de obtener resultados en menos de una hora, en contraposición, su realización puede tener lugar en el punto de atención del paciente y fuera del entorno del laboratorio clínico, y los resultados están disponibles en mucho menor tiempo (en comparación con el tiempo de respuesta de un urocultivo convencional), habilitando estas características la posibilidad de considerarlo como un dispositivo “a cabecera de paciente” en microbiología. Adicionalmente, puede resultar especialmente interesante para zonas de difícil acceso o con bajos-medios recursos (*low and middle income settings*) en las que el acceso a técnicas de análisis microbiológico se pueda demorar varios días.

Además, como ponen de manifiesto expertos en POCT⁹, la preparación de la muestra es mínima, y el personal que la realiza no requiere un entrenamiento especializado para la interpretación de resultados. Los resultados obtenidos con el dispositivo KAR[®] ponen de manifiesto el cumplimiento de estas dos premisas, ya que la calidad de lectura es excelente y la interpretación de resultados es sencilla, no necesitándose personal cualificado para su validación. Además, la manipulación y procesamiento de la muestra es ínfima, requiriéndose únicamente una dilución de la misma antes de su inoculación en el elemento receptor del dispositivo.

El dispositivo KAR[®] mostró globalmente una elevada sensibilidad y especificidad con un intervalo de confianza de 95% adecuado con relación a la detección de bacteriuria significativa, categorización Gram de la bacteria y fermentación de la lactosa.

En relación con la bibliografía sobre esta materia, los métodos tradicionales de diagnóstico de ITU como las tiras reactivas de orina y los laminocultivos o el *kit* Flexicult[®], utilizados en consultas de atención primaria y que también detectan bacteriuria significativa, tienen relativamente baja sensibilidad y especificidad¹²⁻¹⁴. Además, estos dos últimos necesitan un mínimo de 12 h de incubación para su posterior interpretación. En con-

traposición, un nuevo dispositivo, que también utiliza un indicador redox para detectar el crecimiento bacteriano y tecnologías basadas en biosensores funcionalizados con un panel de sondas de ADN, permiten diagnosticar ITU con sensibilidades de 91,9 y 98,5% y especificidades de 99,5 y 96,6%, respectivamente^{15,16}. Aunque estos valores son más altos que los obtenidos para el dispositivo KAR[®], estas metodologías conllevan un coste económico más elevado y no se podrían implementar en zonas con bajos recursos.

En relación a la capacidad del dispositivo KAR[®] para discernir si la infección urinaria estaba causada por microorganismos grampositivos o gramnegativos, su validez fue bien documentada, pudiendo proporcionar al personal sanitario, datos complementarios con los que ajustar el tratamiento antimicrobiano en base a la naturaleza del agente infeccioso. Además, conocer si el agente causal de la infección fermenta o no la lactosa, permitiría acotar más el género o especie bacteriano, dado que entre los principales microorganismos uropatógenos fermentadores de la lactosa destaca *E. coli*. Un estudio que emplea laminocultivos con medios específicos y selectivos con capacidad para detectar el Gram de la bacteria y la utilización de la lactosa reveló sensibilidades y especificidades menores que las obtenidas para el dispositivo KAR[®]; además, como se ha mencionado anteriormente, este método requiere tiempos de incubación prolongados¹³.

Aunque los boletines locales de resistencia antimicrobiana ayudan al especialista clínico a pautar el tratamiento empírico más adecuado¹⁷, siguen siendo necesarias pruebas *point-of-care* que ayuden a ejecutar estrategias de uso racional de antimicrobianos para frenar el progresivo crecimiento de las resistencias bacterianas a dichos fármacos.

En cuanto a los resultados del antibiograma, los porcentajes de sensibilidad detectados por el KAR[®] para los antimicrobianos ensayados son, en general, más elevados que los de especificidad, lo que implica que el dispositivo muestra una buena capacidad para detectar resistencias bacterianas a los antimicrobianos. Los porcentajes de FR y FS están relacionados con los estimadores anteriormente comentados, siendo mayores en el caso de los primeros para todos los antimicrobianos. Esto implica que el dispositivo, en caso de equivocarse, comete errores de tipo menor, entendidos como la capacidad de informar como resistente un antimicrobiano para el cual la bacteria es sensible. Esto podría conllevar que el paciente no reciba una antibioterapia que en realidad sí le podría ser útil, siendo esto siempre preferible a que se le trate con un antimicrobiano para el que la bacteria es resistente (error mayor).

Por otro lado, hay que destacar los bajos porcentajes de especificidad de amoxicilina/ácido clavulánico, siendo esto una limitación a mejorar. Un estudio que

utiliza laminocultivos con agar Mueller-Hinton para la realización de antibiograma disco-placa necesitando incubación estándar, reveló altos valores predictores para detectar sensibilidad, pero bajos para detectar resistencia. Además, la variabilidad en la precisión de las lecturas que se realizan en las consultas es muy alta^{13,18}. Otro estudio que utiliza el kit Flexicult® demostró altos valores predictores tanto para sensibilidad como para especificidad, pero este sistema necesita un tiempo de incubación de 24 h¹⁹. En el trabajo donde se emplea un dispositivo con indicador redox para detectar crecimiento bacteriano, la sensibilidad de la susceptibilidad a amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina y cotrimoxazol fue alta, pero la especificidad muy reducida, con valores predictores de moderados a bajos²⁰. Dos dispositivos, uno que utiliza tecnologías basadas en biosensores funcionalizados con un panel de sondas de ADN y otro que emplea bacterias marcadas con sondas fluorescentes, revelaron sensibilidades y especificidades elevadas para la susceptibilidad a distintos antimicrobianos. En contrapartida, estas técnicas conllevan un coste muy elevado^{21,22}.

En relación a los antimicrobianos ensayados, se ha priorizado, además de aquellos de elección en el tratamiento de la ITU, los que se administran vía oral, dada las notables ventajas que aporta esta vía de administración respecto a la vía parenteral. No obstante, la posibilidad de incluir en el dispositivo nuevos antimicrobianos no queda limitada a estos criterios, y los conocimientos adquiridos durante el desarrollo del dispositivo, se pueden extrapolar a otros antimicrobianos, con el fin de ampliar el catálogo de dispositivos POC en base a la resistencia existente en cada institución y sus pautas terapéuticas.

Por otro lado, el dispositivo KAR® muestra una buena concordancia respecto al urocultivo para la mayoría de parámetros evaluados, coincidiendo con distintos trabajos que utilizan otros dispositivos^{16,19,20,24}. No obstante, muestra un grado de acuerdo moderado ($k = 0,4$)²⁵ para la determinación de orina contaminada. En lo referente al antibiograma, el dispositivo KAR® mostró una buena correlación para la mayoría de antimicrobianos respecto al antibiograma convencional, como en otros estudios^{21,22}. Sin embargo, los porcentajes de correlación para amoxicilina/ácido clavulánico, son muy discretos, coincidiendo con los resultados de especificidad, lo que obliga a tomar con cautela los resultados obtenidos por el dispositivo KAR® para este fármaco.

En los últimos tiempos, el desarrollo de pruebas rápidas ha sido uno de los puntos de mayor interés en el campo de la Microbiología. La reducción de los tiempos de respuesta y el impacto clínico y socio-económico parecen ser causas más que justificadas para potenciar este sector⁹. El método de referencia para el diagnóstico de ITU en un laboratorio de Microbiología sigue siendo el urocultivo²³, el que puede tener una demora de > 48 h²⁶. Independien-

temente de la idoneidad de sus resultados diagnósticos, esta dilación en el tiempo conlleva una pérdida de interés por parte del facultativo que ha solicitado la prueba, obligándolo a tomar decisiones terapéuticas, preventivas o clínicas que pueden ser erróneas⁹. Esto puede derivar en un coste económico innecesario, ya sea por indicar un tratamiento antimicrobiano prescindible, solicitar el ingreso del paciente o demandar más pruebas diagnósticas. Por ello, el dispositivo KAR® podría reducir estos desaciertos, ya que, en un lapso de tiempo no superior a 8 h, el médico podría manejar información privilegiada con la que tomar la decisión correcta y evitar gastos adicionales.

Además, el uso del dispositivo KAR® reduce de forma notoria la factura del diagnóstico, ya que el precio medio de la realización de un urocultivo con su respectivo antibiograma puede tener un coste de €10-30 €²⁷. En cambio, el coste del dispositivo KAR®, al tratarse de una herramienta *point-of-care* y no requerir de grandes inversiones, es más reducido o tiende a serlo con el tiempo y la evolución del mercado²⁸.

En la línea de lo descrito anteriormente, uno de los principales problemas a los que se enfrentan los países en vías de desarrollo es el incremento universal de la resistencia bacteriana^{29,30}. Asimismo, la no confirmación por estudios microbiológicos de 50% de las infecciones bacterianas debido a la escasez de recursos económicos⁵, hace necesario ofrecer alternativas diagnósticas eficientes y económicamente asequibles para ayudar a manejar, una de las infecciones que conlleva mayor prescripción de antimicrobianos³¹. Considerando este escenario, dadas las prestaciones y el ahorro económico que conlleva el uso del dispositivo KAR®, se dispone de una nueva plataforma *point-of-care* que podría satisfacer las necesidades clínicas de pacientes ambulatorios, especialmente en áreas de bajo nivel socio-económico.

Este trabajo presenta algunas limitaciones inherentes a los principios analíticos de la técnica. Por un lado, ya que el crecimiento bacteriano se detecta a través de un ensayo colorimétrico, en presencia de macro-hematuria franca, el cambio de color estaría sesgado por el color de la muestra y perjudicaría la lectura. No obstante, esta condición no se observa de forma frecuente en ITU no complicadas. También, dado que el método mide la actividad metabólica de las bacterias, la terapia antimicrobiana en curso afectaría su viabilidad en la orina. Por ello, como en el urocultivo convencional, se recomienda tomar las muestras antes de iniciar la antibioterapia. Por otro lado, el dispositivo KAR® no detecta bacteriurias con un inóculo bacteriano < 10⁵ ufc/ml en el tiempo de lectura definido por el dispositivo (8 h). Los recuentos bacterianos bajos pueden ser significativos dependiendo del agente bacteriano y el cuadro clínico del paciente, pero estas infecciones generalmente no se tratan, aunque pueden degenerar en infecciones urinarias

de alto inóculo en pocos días. En estos casos, ante una alta sospecha de ITU, habría que solicitar exámenes complementarios, como tira reactiva de orina y/o tinción de Gram de la orina.

En resumen, nuestro estudio muestra que el dispositivo KAR[®] puede tener validez para la detección de bacteriuria significativa y antibiograma rápido. Al disponer de esta tecnología, se puede ofrecer al mercado un dispositivo médico validado, certificado, listo para usar y que no requiere de equipamiento sofisticado, tal y como lo recomienda la

Organización Mundial de la Salud (OMS)³². A pesar de que algunos resultados de susceptibilidad antimicrobiana habría que interpretarlos con cautela, en comparación con las técnicas de referencia, el dispositivo ofrece una reducción notable de los tiempos de respuesta, teniendo un gran impacto clínico y económico. Además, su bajo coste y fácil fabricación, permitiría abrir una vía de esperanza en países con grandes desigualdades sociales, donde gran parte de la población, difícilmente puede acceder a un laboratorio de Microbiología.

Referencias bibliográficas

- 1.- Sivick K E, Mobley H L. Waging war against uropathogenic *Escherichia coli*: winning back the urinary tract. *Infect Immun* 2010; 78: 568-85. doi: 10.1128/IAI.01000-09.
- 2.- Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity, and economic costs. *Am J Med* 2002; 113 (Suppl 1A): 5S-13S. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01054-9.
- 3.- Suárez C J, Lolans K, Villegas M V, Quinn J P. Mechanisms of resistance to beta-lactams in some common Gram-negative bacteria causing nosocomial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 915-22. doi: 10.1586/14787210.3.6.915.
- 4.- de Lucas Collantes C, Cela Alvargonzalez J, Angulo Chacón A M, García Ascaso M, Piñeiro Pérez R, Cilleruelo Ortega, MJ, et al. Infecciones del tracto urinario: sensibilidad antimicrobiana y seguimiento clínico. *An Pediatr* 2012; 76: 224-28. doi: 10.1016/j.anpedi.2011.10.002.
- 5.- Espino M. El laboratorio de Microbiología en el diagnóstico de la infección y orientación al tratamiento antimicrobiano. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas* 2005; 36 [citado el 16 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181220525066>.
- 6.- Ventola C L. The antibiotic resistance crisis: part I: causes and threats. *P T* 2015; 40: 277-83. PMID: 25859123.
- 7.- O'Neill J. The review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: Final Report and Recommendations, 2016 [citado el 16 de marzo de 2020]. Disponible en: https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- 8.- Bouricha M, Samad M A, Levy P Y, Raoult D, Drancourt M. Point-of-Care syndrome-based, rapid diagnosis of infections on commercial ships. *J Travel Med* 2014; 21: 12-6. doi: 10.1111/jtm.12090.
- 9.- Cantón R, Gómez G, de la Pedrosa E. Impacto económico de los métodos de diagnóstico rápido en Microbiología Clínica: precio de la prueba o impacto clínico global. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2017; 35: 659-66. doi: 10.1016/j.eimc.2017.09.005.
- 10.- Drancourt M, Michel-Lepage A, Boyer S, Raoult D. The point-of-care laboratory in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29: 429-47. doi: 10.1128/CMR.00090-15.
- 11.- Junillon T, Morand L, Flandrois J P. Enhanced tetrazolium violet reduction of *Salmonella* spp. by magnesium addition to the culture media. *Food Microbiol* 2014; 42: 132-5. doi: 10.1016/j.fm.2014.03.008.
- 12.- Little P, Turner S, Rumsby K, Warner G, Moore M, Lowes J A, 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. PMID: 16882379.
- 13.- Ferry S, Burman L G y Holm S E. Uricult[®] and Sensicult[®] dipsticks for diagnosis of bacteriuria and prediction of drug resistance in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1989; 7: 123-8. doi: 10.3109/02813438909088659.
- 14.- Holm A, Cordoba G, Sørensen T M, Jessen L R, Frimodt-Møller N, Siersma V, et al. Clinical accuracy of point-of-care urine culture in general practice. *Scand J Prim Health Care* 2017; 35: 170-7. doi: 10.1080/02813432.2017.1333304.
- 15.- Arienzo A, Cellitti V, Ferrante V, Losito F, Stalio O, Murgia L, et al. A new point-of-care test for the rapid detection of urinary tract infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39: 325-32. doi: 10.1007/s10096-019-03728-3.
- 16.- Altobelli E, Mohan R, Mach K E, Sin M L Y, Anikst V, Buscarini M, et al. Integrated biosensor assay for rapid uropathogen identification and phenotypic antimicrobial susceptibility testing. *Eur Urol Focus* 2017; 3: 293-9. doi: 10.1016/j.euf.2015.12.010.
- 17.- Cavagnaro F. Resistencia antibiótica en la infección urinaria: la historia sin fin. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2014; 71: 329-31. doi: 10.1016/j.bmhimx.2014.12.001.
- 18.- Bjerrum L, Grinsted P, Petersen P H y Søgaard 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. doi: 10.1080/028134300448823.
- 19.- Blom M, Sørensen T L, Espersen F, Frimodt-Møller N. Validation of FLEXICULT[™] SSI-Urinary kit for use in the primary health care setting. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 430-5. doi: 10.1080/00365540110080601.
- 20.- Arienzo A, Cellitti V, Ferrante V, Losito F, Stalio O, Cristofano F, et al. A pilot clinical trial on a new point-of-care test for the diagnosis and fast management of urinary tract infections in the Emergency Department. *Int J Clin Med Microbiol* 2016; 1: 107. doi: 10.15344/2456-4028/2016/107.
- 21.- Mach K E, Mohan R, Baron E J, Shih M C, Gau V, Wong P K, et al. A biosensor platform for rapid antimicrobial susceptibility testing directly from clinical samples. *J Urol* 2011; 185: 148-53. doi: 10.1016/j.juro.2010.09.022.
- 22.- Toosky M N, Grunwald J T, Pala D, Shen B, Zhao W, D'Agostini C, et al. A rapid, point-of-care antibiotic susceptibility test for urinary tract infections. *J Med Microbiol* 2020; 69: 52-62. doi: 10.1099/jmm.0.001119.
- 23.- Devillé W L, Yzermans J C, Van Duijn N P, Bezemer P D, Van der Windt D A, Boulter L M. The urine dipstick test useful to rule out infections. A meta-analysis of the accuracy. *BMC Urol* 2004; 4: 4. doi: 10.1186/1471-2490-4-4.
- 24.- Rosenberg M, Berger S A, Barki M, Goldberg S, Fink A, Miskin A. Initial testing of a novel urine culture device. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2686-91. PMID: 1400968.
- 25.- Landis J R, Koch G G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33: 159-174. doi: 10.2307/2529310.
- 26.- Sociedad Chilena de Infectología. Comité de Microbiología Clínica. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. *Rev Chilena Infectol* 2001; 18: 57-63. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182001000100008>.
- 27.- Brezmes MF, Ochoa C, Eiros J M. Cost

- analysis in a clinical microbiology laboratory. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21: 582-8. doi: 10.1007/s10096-002-0776-3.
- 28.- Gimeno Cardona C, Gómez E, Leiva J, Navarro D, Pérez Sáenz J L. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). *Procedimientos en Microbiología Clínica*. 64. Evaluación económica de las pruebas diagnósticas en *Microbiología Clínica*, 2018 [citado el 16 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://seimc.org/contenidos/documentoscientificos/procedimientosmicrobiologia/procedimiento64.pdf>
- 29.- Chander A, Shrestha C D. Prevalence of extended spectrum beta lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* urinary isolates in a tertiary care hospital in Kathmandu, Nepal. *BMC Res Notes* 2013; 6: 487. doi: 10.1186/1756-0500-6-487.
- 30.- Muvunyi C M, Masaisa F, Bayingana C, Mutesa L, Musemakweri A, Muhirwa G, et al. Decreased susceptibility to commonly used antimicrobial agents in bacterial pathogens isolated from urinary tract infections in Rwanda: need for new antimicrobial guidelines. *Am J Trop Med Hyg* 2011; 84: 923-8. doi: 10.4269/ajtmh.2011.11-0057.
- 31.- Grigoryan L, Trautner B W, Gupta K. Diagnosis and management of urinary tract infections in the outpatient setting: a review. *JAMA* 2014; 312: 1677-84. doi: 10.1001/jama.2014.12842.
- 32.- Kosack C, Page A L, Klatser P. A guide to aid the selection of diagnostic tests. *Bull World Health Organ* 2017; 95: 639-45. doi: 10.2471/BLT.16.187468.