

Metodología de la Conferencia de Consenso “Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”

C. Ochoa Sangrador^a y Grupo Investigador del Proyecto

^aCoordinador. Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. España.

Se presenta la metodología de la Conferencia de Consenso “Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Consta de dos fases. En una primera fase se elaboraron una serie de documentos que recogían una revisión en profundidad de la evidencia existente sobre el diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario e información epidemiológica sobre el perfil etiológico y de resistencias de los uropatógenos en nuestro país. Para la segunda fase se convocó a un panel de expertos multidisciplinar que debía evaluar toda la documentación y contestar una serie de preguntas, asignando a cada respuesta un nivel de evidencia y un grado de recomendación. En este documento se detallan las estrategias de búsqueda empleadas y sus resultados, los fundamentos considerados para la evaluación de la eficacia de las intervenciones terapéuticas y la validez de las pruebas diagnósticas y los criterios de jerarquización de la evidencia científica.

Palabras clave:

Infección del tracto urinario. Niño. Medicina basada en la evidencia. Conferencia de consenso. Métodos.

METHODOLOGY OF THE CONSENSUS CONFERENCE “DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC MANAGEMENT OF URINARY TRACT INFECTION IN CHILDHOOD”

The methodology of the Consensus Conference “Diagnostic and Therapeutic Management of Urinary Tract Infection in Childhood” is presented. The methodology consisted of two phases. In the first phase, a series of documents was drafted, which included an in-depth review

of the existing evidence on the diagnosis and treatment of urinary tract infection and of epidemiological data on the etiological and resistance profiles of urinary pathogens in Spain. In the second phase, a multidisciplinary expert panel was convened to evaluate all the documentation and to answer a series of questions and to assign a level of evidence and degree of recommendation to each answer. In this article the search strategies used and their results are described. In addition, the bases for evaluating the efficacy of therapeutic interventions and the validity of the diagnostic tests are presented. Finally, the criteria for hierarchical structuring of the scientific evidence are detailed.

Key words:

Urinary tract infections. Child. Evidence-based medicine. Consensus development conference. Methods.

OBJETIVOS

Esta conferencia de consenso forma parte del proyecto de investigación titulado *Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia*, financiado parcialmente por una beca de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León.

El proyecto tiene dos objetivos:

1. Describir la variabilidad en el tratamiento diagnóstico y terapéutico de la infección urinaria en la infancia en cuanto a: métodos de recogida de orina, criterios diagnósticos, exploraciones complementarias indicadas en fase aguda y diferidas (ecografía, cistografía, urografía,

Financiado parcialmente por una beca de la Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León (año 2006).

Correspondencia: Dr. C. Ochoa Sangrador.
Unidad de Investigación. Hospital Virgen de la Concha.
Avda. Requejo, 35. 49029 Zamora. España.
Correo electrónico: cochoas@meditex.es

Recibido en mayo de 2007.

Aceptado para su publicación en junio de 2007.

gammagrafía), elección de tratamiento antimicrobiano y pauta de administración, ingreso hospitalario, instauración de profilaxis y pautas de seguimiento.

2. Evaluar la idoneidad en el tratamiento diagnóstico-terapéutico de dichos pacientes con infección del tracto urinario, tras elaborar específicamente unos patrones de referencia de uso apropiado de los mismos.

Para el primer objetivo se está recogiendo una muestra de casos pediátricos de infecciones del tracto urinario (ITU) (hasta 14 años) identificados en los servicios de hospitalización pediátrica, urgencias, consultas y microbiología de nueve hospitales participantes, durante el año 2006 (incluyen ITU diagnosticadas en atención primaria, identificadas en los laboratorios de microbiología). Para el segundo objetivo debíamos definir el “patrón de oro” de tratamiento diagnóstico y terapéutico, tarea que encargamos a un panel de expertos.

Este panel de expertos, siguiendo una metodología de conferencia de consenso, debía establecer los procedimientos diagnósticos o terapéuticos considerados apropiados en cada una de las circunstancias en las que se atienden ITU. Estos estándares se utilizarán posteriormente en el estudio de idoneidad, comparándolos con los procedimientos empleados en los casos recogidos.

MÉTODOS

El grupo investigador realizó una revisión en profundidad de la evidencia existente sobre el diagnóstico y tratamiento de las ITU (fundamentalmente, ensayos clínicos y revisiones sistemáticas; en su defecto, estudios observacionales y guías de práctica clínica), procedentes de la bibliografía internacional (MEDLINE, Tripdatabase, Cochrane Library) y nacional (Índice Médico Español), así como también de la situación epidemiológica en España de las bacterias patógenas urinarias y de sus patrones de sensibilidad (véase anexo 1). Producto de ello son varios documentos¹⁻⁷ que resumen la información más importante de:

1. Métodos para la recogida de muestras de orina para urocultivo y perfil urinario.
2. Utilidad de los distintos parámetros del perfil urinario en el diagnóstico de las ITU en niños.
3. Criterios de ingreso hospitalario.
4. Perfil etiológico de las ITU en la infancia y patrón de sensibilidad de los uropatógenos.
5. Tratamiento antibiótico recomendado en episodios de ITU.
6. Indicaciones de profilaxis antibiótica.
7. Pruebas diagnósticas de imagen recomendadas en ITU (ecografía, cistouretrografía miccional seriada [CUMS], gammagrafía renal DMSA, etc.) y cronograma de realización recomendado.

Cada uno de los documentos tiene un apartado fundamental, titulado “Bases para la toma de decisiones”. En el mismo se revisan los criterios de evaluación necesarios para una posterior selección “bien informada” de los procedimientos que recomendar en un contexto que podríamos denominar “guías de buena práctica clínica”. En nuestra opinión, los criterios que hay que considerar estarán situados en cinco niveles distintos:

- Evidencia existente sobre eficacia y seguridad de los tratamientos de ITU.
- Etiología de las infecciones urinarias en España. Información disponible en series españolas de casos pediátricos.
- Epidemiología de las resistencias de los patógenos urinarios en España.
- Evidencia sobre la validez y el impacto clínico de las pruebas diagnósticas utilizadas en el diagnóstico de la infección urinaria, sus factores predisponentes y complicaciones.
- Valoración de los efectos adversos y coste económico de los procedimientos recomendados.

Las categorías que se establecen en las recomendaciones son las siguientes:

1. Primera elección.
2. Uso alternativo.
3. Uso inapropiado o no recomendado.

Consideramos que nuestras recomendaciones deben basarse en una evaluación rigurosa de los resultados y, por ello, ser explícitas acerca de cada argumentación que conduzca a una determinada recomendación. Para ponderar la relevancia y aplicabilidad, se considerarán medidas de efecto, impacto y validez con traducción clínica (anexo 2).

En esta línea metodológica, las recomendaciones de la conferencia de consenso se deben realizar clasificando su “robustez” en función de una jerarquización de la evidencia científica, que se debe aplicar cuando se evalúen los datos disponibles de eficacia, seguridad, efectividad y validez (en el anexo 3 se presenta la información detallada sobre los criterios de calidad y niveles de evidencia para cada tipo de estudio):

1. Recomendación basada en una evidencia científica bien demostrada (nivel de evidencia I; recomendación grado A).
2. Recomendación sugerida por una evidencia científica (nivel de evidencia II; recomendación grado B).
3. Recomendación basada en experiencia clínica y opinión de expertos (niveles de evidencia III y IV; recomendación grado C).

Se consideró oportuno denominar esta reunión “conferencia de consenso” porque tiene componentes esenciales del modelo de los *National Institutes of Health* de conferencia de consenso, a saber:

1. Un panel multidisciplinar no gubernamental.
2. Un grupo investigador que revisa y presenta los datos de la literatura tras su revisión en profundidad, con una metodología explícita y, en nuestro caso, incorporando además un sistema de jerarquización de la evidencia científica.
3. Unas preguntas específicas al panel.
4. La elaboración de un documento de consenso que es esencialmente de “recomendaciones para la buena práctica clínica”.

Panel de expertos

Para la formación del panel de expertos se han tenido en cuenta tres criterios:

1. Ser profesionales con amplia experiencia y prestigio en el ámbito de su especialidad.
2. Proporcionar un carácter multidisciplinar al panel.
3. Procurar una representación nacional equilibrada.

Se ha incorporado al panel expertos de cada una de las siguientes áreas: nefrología pediátrica, pediatría de atención primaria, urgencias pediátricas, infectología pediátrica, cirugía y urología pediátrica, microbiología y farmacología clínica.

Conferencia de consenso

Cada miembro del panel de expertos recibió un ejemplar de los documentos de revisión elaborados por el grupo investigador, en el cual se planteaba una serie de preguntas.

Se celebró una reunión presencial (conferencia de consenso) para discutir y consensuar cada respuesta, tratando de establecer una jerarquía de recomendaciones y un nivel de evidencia para cada una de ellas (21 de febrero de 2007; Madrid; Escuela Nacional de Sanidad).

Las conclusiones de la conferencia de consenso fueron redactadas por el grupo investigador y enviadas posteriormente a cada miembro del panel para su revisión y corrección.

Se elaboró un documento final que contenía todas las recomendaciones, que será empleado en la categorización de los casos recogidos en el estudio⁸.

Miembros del Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”

C. Ochoa Sangrador (Hospital Virgen de la Concha, Zamora); C. Pérez Méndez y G. Solís Sánchez (Hospital de

Cabueñes, Gijón, Asturias); J.C. Molina Cabañero y J. Lara Herguedas (Hospital del Niño Jesús, Madrid); F. Conde Redondo, R. Bachiller Luque, J.M.^ª Eiros Bouza, V. Matías del Pozo y B. Nogueira González (Hospital Clínico Universitario, Valladolid); M.^ªC. Urueña Leal, J.M. Andrés de Llano, P. Rostami y J.F. Sáenz Martín (Complejo Asistencial de Palencia); E. Formigo Rodríguez, M. Cueto Baelo y M.^ªC. González Novoa (Hospital Xeral-Cies, Vigo, Pontevedra); N. Silva Higuero y H. González García (Hospital de Medina del Campo, Valladolid); J. González de Dios (Hospital de Torrevieja, Alicante); M. Brezmes Raposo (Hospital La Fe, Valencia); M.^ªM. Urán Moreno y J.M. Gea Ros (Hospital Universitario San Juan, Alicante); M.^ªV. Barajas Sánchez, M.^ªF. Brezmes Valdivieso y M.^ªA. Fernández Testa (Hospital Virgen de la Concha, Zamora).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ochoa Sangrador C, Brezmes Valdivieso MF, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Métodos para la recogida de muestras de orina para urocultivo y perfil urinario en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:442-9.
2. Ochoa Sangrador C, Conde Redondo F, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Utilidad de los distintos parámetros del perfil urinario en el diagnóstico de infección urinaria en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:450-60.
3. Molina Cabañero JC, Ochoa Sangrador C, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Criterios de ingreso hospitalario en las infecciones urinarias en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:469-77.
4. Eiros Bouza JM, Ochoa Sangrador C, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Perfil etiológico de las infecciones urinarias en la infancia y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:461-9.
5. Ochoa Sangrador C, Brezmes Raposo MF, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Tratamiento antibiótico recomendado en episodios de infección urinaria en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:485-97.
6. Pérez Méndez C, Ochoa Sangrador C, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Indicaciones de profilaxis antibiótica en la infección urinaria en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:478-84.
7. Ochoa Sangrador C, Formigo Rodríguez E, y Grupo Investigador del Proyecto “Estudio de la Variabilidad e Idoneidad del Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. Pruebas diagnósticas de imagen recomendadas en la infección urinaria en la infancia. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:498-516.
8. Ochoa Sangrador C, Málaga Guerrero S, Panel de Expertos y Grupo Investigador de la conferencia de consenso. Recomendaciones de la conferencia de consenso “Manejo Diagnóstico y Terapéutico de las Infecciones del Tracto Urinario en la Infancia”. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:517-25.

ANEXO 1. Búsquedas bibliográficas

Recursos, estrategias de búsqueda (fecha)	Encontrados	Seleccionados ^a	
		Total	Nuevos
Tripdatabase (http://www.tripdatabase.com/index.html) urinary tract infection AND child (A); pyelonephritis AND child (B); vesicoureteral reflux AND child (C) en texto e incluido sinónimos (9-11-06):			
– Evidence Based Synopses (A/B/C)	58/17/6	21	+21
– Clinical Questions (A/B/C)	27/5/1	0	
– Systematic Reviews (A/B/C)	62/10/5	14	+14
– Guidelines (A/B/C)	116/32/7	3	+3
Cochrane Collaboration (http://www.update-software.com/clubplus/clubpluslogon.htm) (urinary next tract next infection) OR pyelonephritis OR (vesicoureteral next reflux) AND child (9-11-06):			
– Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas	35	4	
– Registro de Ensayos Clínicos Iberoamericanos	0	0	
– Informes de Gestión Clínica y Sanitaria	0	0	
– Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias	0	0	
– Cochrane Central Register of Controlled Trials	196	72	+72
– The Cochrane Methodology Register	0	0	
– About the Cochrane Collaboration	1	0	
– Other Published Reviews	7	6	+1
– Health Technology Assessment Database (HTA)	0	0	
– NHS Economic Evaluation Database	1	0	
Medline (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?DB=pubmed)			
– Guías de práctica clínica (11-11-06): ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH] OR "Vesico-Ureteral Reflux"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]) AND ("Guideline"[Publication Type] OR "Consensus Development Conference"[Publication Type])	18	10	+9
– Revisiones sistemáticas (11-11-06): ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH] OR "Vesico-Ureteral Reflux"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]) AND systematic[sb]	97	17	+7
– Patrón etiológico y Sensibilidad (20-11-06) ^a : ("Urinary Tract Infections/microbiology"[MeSH] OR "Pyelonephritis/microbiology"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH])	1.463	27	+27
– Ensayos clínicos (20-11-06) ^b : ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]) AND (clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms])	631	80	+15
– Estudios Pruebas diagnósticas (20-11-06) ^a : ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]) AND (sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic [MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp])	3.369	52	+48
– Estudios de análisis de costes (17-12-06) ^a : "Costs and Cost Analysis"[MeSH] AND ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH])	88	19	+15
– Estudios sobre hospitalización (17-12-06) ^a : "Hospitalization"[MeSH] AND ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH])	122	9	+9
– Estudios españoles (17-12-06) ^b : ("Urinary Tract Infections"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH] OR "Vesico-Ureteral Reflux"[MeSH]) AND ("Child"[MeSH] OR "Infant"[MeSH]) AND Spain	33	12	+12
– Estudios sobre procalcitonina (12-2-07) ^b : "procalcitonin"[Substance Name] AND ("Technetium Tc 99m Dimercaptosuccinic Acid"[MeSH] OR "Pyelonephritis"[MeSH] OR "Urinary Tract Infections"[MeSH])	21	8	+5
Índice Médico Español (http://bddoc.csic.es:8080/inicioBuscarSimple.do?tabla=docu&bd=IME&estado_formulario=show) (TI has "URINARIA") OR (TI has "URINARIAS") OR (TI has "URINARIO") OR (TI has "URINARIOS") OR (TI has "PIELONEFRITIS") OR (TI has "ORINA") OR (TI has "BACTERIURIA") OR (TI has "BACTERIURIAS") AND (TI has "INFANCIA") OR (TI has "NIÑO") OR (TI has "NIÑOS") OR (TI has "LACTANTE") OR (TI has "LACTANTES") OR (TI has "PEDIATRIA")	162	58	+58
Revisión de citas bibliográficas de artículos recuperados		258	+258
Total			574

^aRevisión exhaustiva de las citas de los últimos 6 años y búsquedas selectivas de citas previas.

^bLos artículos han sido seleccionados mediante lectura del título y resumen.

ANEXO 2. Notas metodológicas

Para facilitar la interpretación de los estudios sobre eficacia de intervenciones y sobre validez de pruebas diagnósticas, a continuación presentamos una breve reseña metodológica, centrada en repasar las medidas de efecto de interés clínico que deben valorarse en cada uno de esos estudios. Estas medidas serán preferentemente empleadas en los documentos.

a) Eficacia de una intervención. Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos suelen utilizar como criterio de medición de los resultados de una intervención la presencia o ausencia de un evento adverso o favorable. Por ejemplo, si queremos comparar dos pautas de administración de antibióticos en ITU no complicadas, podemos contrastar la proporción de casos en cada grupo que presentan recurrencia de la infección tras el tratamiento. La forma más simple de estimar el efecto es calcular la diferencia absoluta entre ambas proporciones, lo que se conoce como reducción absoluta del riesgo (RAR). Sin embargo, en las publicaciones se emplea con frecuencia otra medida de efecto, la reducción relativa del riesgo (RRR), que ajusta la RAR a una escala relativa y expresa la proporción de reducción de riesgo respecto al riesgo en el grupo control. En la tabla adjunta se presenta un ejemplo en el cual se comparan una pauta larga y una corta de cefradroxilo (10 días frente a 1 día), con las estimaciones de RAR y RRR.

A través de estas medidas podemos estimar la diferencia entre las pautas comparadas; la pauta larga ofrece respecto a la corta una RAR del 24% y una RRR del 55%. Pero aunque estas estimaciones fueran las mejores disponibles, nunca podremos estar absolutamente seguros de que reflejan la verdadera reducción del riesgo, ya que son estimaciones concretas obtenidas a partir de muestras. No obstante, es previsible que los verdaderos valores se encuentren en las proximidades de estas estimaciones, tanto más próximos cuanto más grande sea la muestra (menor error aleatorio, más precisión), pudiéndose concretar esa proximidad en lo que se conoce como intervalos de confianza.

Habitualmente se utiliza el intervalo de confianza del 95%, lo cual quiere decir que dentro de ese intervalo se encontraría la verdadera reducción del riesgo en el 95% de los casos (en 95 de cada 100 estudios similares). El intervalo de confianza contiene información de interpretación más intuitiva que el clásicamente referido nivel de significación estadística ($p < 0,05$), ya que el lector puede juzgar cuáles son las estimaciones más favorables y desfavorables de la reducción del riesgo (límites superior e inferior del intervalo). Un intervalo que comprende en su rango el valor nulo (para RAR y RRR: 0) equivale a ausencia de significación estadística. En todo caso, la consideración de la significación estadística no debe distraer la atención sobre la valoración de la relevancia clínica del efecto.

Aunque la magnitud del efecto esperado en un paciente puede estimarse a partir de las medidas de reducción de riesgo, existe otra medida que ofrece una información más intuitiva de los posibles beneficios o perjuicios: el número necesario que tratar (NNT). El NNT es el número de sujetos que se necesitaría tratar con una intervención específica para producir, o evitar, un evento determinado. El NNT y su intervalo de confianza pueden calcularse fácilmente a partir de los inversos de la RAR y los límites de su intervalo de confianza. Con la intervención evaluada en nuestro ejemplo ($RAR = 0,24$) tendremos que tratar 4 sujetos ($NNT = 4$) para beneficiar a uno.

No todos los ECA utilizan como criterio de medición variables dicotómicas. En ocasiones el efecto se refiere a una variable cuantitativa, por ejemplo, tiempo hasta la desaparición de la fiebre en niños tratados por ITU febriles. En estos casos, la medida del efecto de la intervención podrá estimarse calculando la diferencia entre los valores medios de dichas variables en los distintos grupos de estudio (diferencia de medias o medianas). Estas estimaciones concretas y sus respectivos intervalos de confianza permitirán una interpretación directa y con sentido clínico de la dimensión de los resultados.

Tabla de contingencia de análisis de un ensayo clínico

Ensayo clínico que compara dos pautas de tratamiento de ITU no complicadas en niños: cefradroxilo 10 días frente a 1 día. Medidas de efecto con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Datos tomados de McCracken et al (McCracken GH, Ginsburg CM, Namasonthi V, Petruska M. Evaluation of short-term antibiotic therapy in children with uncomplicated urinary tract infections. Pediatrics. 1981;67:796-801)

ITU no complicada	Medida de efecto		Proporción de eventos
	Recurrencia 4-5º día		
Cefradroxilo	Sí	No	
10 días (n =)	8	32	$P_i = 8/40 = 0,20$
1 día (n =)	16	20	$P_c = 16/36 = 0,44$

Reducción relativa del riesgo

$$RRR = \frac{P_c - P_i}{P_c} = \frac{0,44 - 0,20}{0,44} = 0,555 \text{ (55\%)} \quad (\text{IC } 95\% = 9-101)$$

Reducción absoluta del riesgo

$$RAR = P_c - P_i = 0,44 - 0,20 = 0,24 \text{ (24\%)} \quad (\text{IC } 95\% = 4-45)$$

Número necesario que tratar

$$NNT = \frac{1}{RAR} = \frac{1}{0,24} = 4 \quad (\text{IC } 95\% = 2-25)$$

b) Validez y fiabilidad de las pruebas diagnósticas

El punto de partida de un proceso diagnóstico es habitualmente un paciente, con unas características de gravedad y comorbilidad concretas, que le confieren una probabilidad determinada de tener la entidad que diagnosticar (probabilidad preprueba). El objetivo de la realización de una prueba diagnóstica es, una vez conocido el resultado, modificar esa probabilidad hasta obtener una probabilidad posprueba. La magnitud y dirección de ese cambio van a depender de las características operativas de la prueba diagnóstica, pero en todo caso debemos tener en cuenta que el punto de partida, la probabilidad preprueba, resultará muy importante en ese proceso.

Consideremos el escenario diagnóstico más simple, en el que tanto el patrón de referencia como la prueba diagnóstica clasifican a los pacientes en dos grupos, en función de la presencia o ausencia de un síntoma, signo o enfermedad. En la tabla adjunta presentamos, como ejemplo, los resultados de un estudio sobre la validez de la detección de leucocitos en orina como prueba diagnóstica de infección urinaria. En este caso, el urocultivo, cuya positividad confirma la existencia de infección (para orinas obtenidas por técnica estéril), es el patrón de referencia.

Generalmente, los resultados se expresan a partir de la proporción de aciertos de la prueba diagnóstica entre las poblaciones enferma (sensibilidad) y sana (especificidad). La sensibilidad es la probabilidad de que la prueba sea positiva si la condición de estudio está presente (patrón de referencia positivo), mientras que la especificidad es la probabilidad de

(Continúa)

ANEXO 2. Notas metodológicas (Continuación)

que la prueba sea negativa si la condición está ausente. Sin embargo, la sensibilidad o la especificidad no nos facilitan el cálculo de la probabilidad posprueba. Para ello resulta más útil el empleo de los cocientes de probabilidades. El cociente de probabilidades (CP) para un determinado resultado de una prueba diagnóstica está definido como la probabilidad de dicho resultado en presencia de enfermedad dividida por la probabilidad de dicho resultado en ausencia de enfermedad. Los CP resumen información de la sensibilidad y de la especificidad e indican la capacidad de la prueba para incrementar o disminuir la verosimilitud de un determinado diagnóstico. En la tabla adjunta podemos observar los CP de los resultados positivo y negativo de la prueba de la estearasa leucocitaria en orina y su relación con la sensibilidad y especificidad. Utilizando los CP se pueden calcular las probabilidades posprueba (valores predictivos) considerando la probabilidad preprueba de cada paciente individual.

Tabla de contingencia de análisis de una prueba diagnóstica

Estudio de evaluación de la validez del test de la estearasa leucocitaria en tira reactiva, para el diagnóstico de la infección urinaria (urocultivo positivo). Características operativas de la prueba con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Datos tomados de Lohr et al (Lohr JA, Portilla MG, Geuder TG, Dunn ML, Dudley SM. Making a presumptive diagnosis of urinary tract infection by using a urinalysis performed in an on-site laboratory. J Pediatr. 1993;122:22-5.)

		Urocultivo		
		+	-	
Test de la estearasa leucocitaria	+	81 a	160 b	241
	-	21 c	427 d	448
		102	587	689

- Sensibilidad (Se) = $a/(a + c) = 81/102 = 0,79$
(IC 95%: 0,71-0,87)
- Especificidad (Es) = $d/(b + d) = 427/587 = 0,72$
(IC 95%: 0,69-0,76)
- Valor predictivo positivo (VPP) = $a/(a + b) = 81/241 = 0,33$
(IC 95%: 0,27-0,39)
- Valor predictivo negativo (VPN) = $d/(c + d) = 427/448 = 0,95$
(IC 95%: 0,93-0,97)
- Cociente de probabilidad positivo = $Se/(1 - Es) = 2,91$
(IC 95%: 2,47-3,44)
- Cociente de probabilidad negativo = $(1 - Se)/Es = 0,28$
(IC 95%: 0,19-0,42)
- Probabilidad preprueba (Ppre) = $(a + c)/(a + b + c + d) = 102/689 = 0,14$

Para poder operar con los CP en el cálculo de probabilidades, éstas deben transformarse en ventajas (*odds*). Las ventajas u *odds* se calculan dividiendo las probabilidades por sus complementarios $P/(1 - P)$. Los pasos que seguir en el cálculo de la probabilidad posprueba son: 1. transformar la probabilidad preprueba en *odds* preprueba; 2. multiplicar la *odds* preprueba por el CP del resultado encontrado para obtener la *odds* posprueba; 3. transformar la *odds* posprueba en probabilidad (probabilidad = $odds/(1 + odds)$). Este cálculo, aparentemente complejo, se simplifica mucho utilizando nomogramas desarrollados a tal efecto (véase la figura adjunta). Si asumimos el CP+ de nuestro ejemplo (2,91), podemos estimar la probabilidad posprueba de infección urinaria en un escenario diferente al suyo. Para un lactante con fiebre sin foco (probabilidad preprueba estimada = 0,05; 5%), si la prueba de

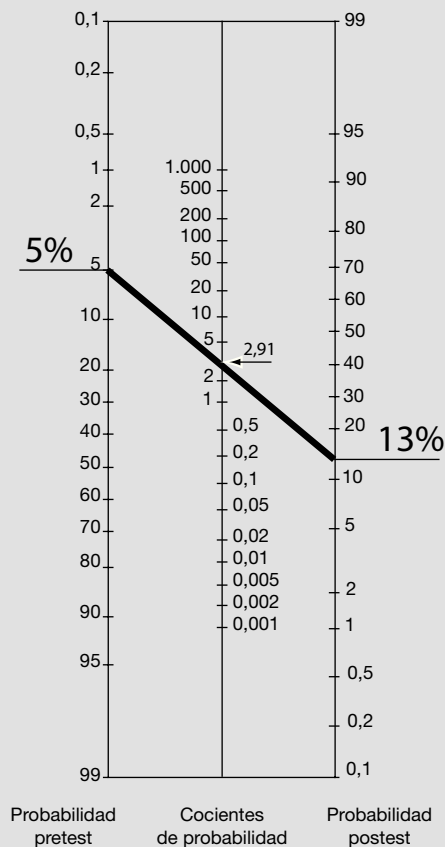
la estearasa leucocitaria es positiva la probabilidad posprueba de infección urinaria será de 0,13 (13%). Esta estimación difiere considerablemente del valor predictivo positivo calculado con los datos del estudio (33%).

Cuando la prueba que se evalúa se mide en una escala cuantitativa, la sensibilidad y la especificidad varían en función del punto de corte que se utilice para separar los valores normales de los anormales. En estos casos, los resultados pueden representarse gráficamente como una curva ROC (iniciales del término inglés original *receiver operating characteristics*), que permite conocer las características de la prueba según diferentes puntos de corte y puede utilizarse para elegir el más adecuado.

Al igual que en otros tipos de estudios, la valoración de la validez de las pruebas diagnósticas se hace sobre muestras, por lo que los resultados obtenidos son sólo estimaciones concretas, sujetas a variabilidad aleatoria y, por lo tanto, deben proporcionarse con sus intervalos de confianza. Estos intervalos de confianza tendrán que ser aplicados en el cálculo de la probabilidad posprueba para poder juzgar la utilidad de la prueba diagnóstica.

Nomograma de Fagan para el cálculo de probabilidades posprueba a partir de probabilidades preprueba y cocientes de probabilidades.

Representación gráfica del cálculo de la probabilidad posprueba de ITU a partir de la estimación de probabilidad preprueba de ITU en lactante con fiebre sin foco (5%) y del cociente de probabilidades positivo de la estearasa leucocitaria en orina (Lohr et al.; véase la tabla adjunta)



ANEXO 3. Criterios de jerarquización de la evidencia científica

Criterios de calidad que valorar
<p>Ensayos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Definición clara de la población de estudio, intervención y resultado de interés – Aleatorización adecuada – Control de sesgos (enmascaramiento) – Seguimiento completo (menos del 20% de pérdidas) – Análisis correcto (análisis por intención de tratar) <p>Estudios de valoración de pruebas diagnósticas:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Comparación con un patrón de referencia válido – Muestra representativa – Control de sesgos (enmascaramiento; control de sesgos de incorporación, verificación diagnóstica y revisión) – Análisis correcto (datos que permitan calcular indicadores de validez) <p>Estudios de cohortes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Cohortes representativas de la población con y sin exposición, libres del efecto o enfermedad de interés – Medición independiente y válida de exposición y efecto – Seguimiento suficiente y completo – Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto) <p>Estudios de casos y controles:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Grupo control representativo del nivel de exposición en la población, sin la enfermedad o efecto de interés, pero en riesgo de presentarlo – Medición independiente de la exposición – Análisis correcto (control de factores de confusión y modificadores de efecto). <p>Estudios de costes:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Pregunta bien definida: que compare costes y efectos, evalúe una sola opción o compare varias alternativas – Asunciones del modelo válidas – Análisis correcto (análisis de sensibilidad)
Niveles de evidencia
<p>Eficacia de una intervención:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nivel I: basada en al menos un ensayo clínico aleatorizado y controlado, con diseño correcto, en la población objeto de la recomendación (incluye revisiones sistemáticas de estos ensayos clínicos) – Nivel II: sugerida por ensayos clínicos no aleatorizados o con otras limitaciones metodológicas (II-1), ensayos clínicos aleatorizados, realizados en población diferente, estudios de cohortes, estudios de casos y controles (II-2) y otros estudios no controlados con resultados espectaculares (II-3)* – Nivel III: basada en estudios descriptivos – Nivel IV: basada en opinión de expertos <p>Validez de una prueba diagnóstica:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Nivel I: basada en al menos un estudio que realiza una comparación ciega de la prueba con un patrón de referencia válido, en una muestra de pacientes representativa de la que será objeto de aplicación (incluye revisiones sistemáticas de estos estudios) – Nivel II: basada en estudios que presentan sólo una de las siguientes limitaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Comparación no ciega. • Patrón de referencia imperfecto. • Muestra de pacientes que no representa la que será objeto de aplicación. – Nivel III: basada en estudios que presentan 2 o 3 de las limitaciones previas – Nivel IV: basada en opinión de expertos

*Se considerará en este apartado la información epidemiológica sobre microorganismos causantes de ITU y sobre resistencias de los mismos a antimicrobianos ("plausibilidad biológica" del beneficio terapéutico de los antibióticos).