



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS PROFESIONALES
"IZTACALA"

DIAGNOSTICO DE INFECCION DE VIAS URINARIAS
POR METODOS RAPIDOS Y PROCEDIMIENTOS
CONVENCIONALES.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

B I O L O G O

P R E S E N T A :

ANGELICA GUADALUPE FLORES HERNANDEZ



MEXICO, D. F.

1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIAGNOSTICO DE INFECCION DE VIAS URINARIAS POR METODOS
RAPIDOS Y PROCEDIMIENTOS CONVENCIONALES.**

**Estudio comparativo prospectivo de métodos bioquímicos
y cuenta de leucocitos en orina, con el cultivo
urinario en el diagnóstico de vías urinarias.**

A la memoria de mi padre. Luis Rubén.

A mi madre. Esther.

A mis hermanos. Carmen y Rubén.

A mi Padrino y tios: Miguel, Jorge

Pepe y Fito.

A mis compañeros y amigos del plan modular;
a mis amigos en general, que de manera
desinteresada colaboraron en este proyecto.

Agradezco.

Al Dr. José Sifuentes Osornio por su asesoramiento y dirección y ante todo por su paciencia y confianza en la realización de la presente.

Al laboratorio de infectología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" por todas las facilidades brindadas para la realización de esta tesis.

"Ser es ser un tejedor con dedos que ven,
un constructor consciente de la luz y el
espacio; es ser un labrador y sentir que
se está escondiendo un tesoro en cada
semilla que se siembra; es ser un
pescador y un cazador con piedad por el
pez y la bestia, pero con mayor piedad
por los hambrientos y por las
necesidades del hombre."

Gibrán Jalil Gibrán.

INDICE.

Abreviaturas.....	1
Introducción.	
Antecedentes indirectos.....	2
Antecedentes directos.....	7
Planteamiento del problema experimental.	
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	10
Justificación.....	10
Métodos	
1) Pacientes	11
2) Métodos.....	12
i) Toma de muestras.....	12
ii) Urocultivo.....	12
iii) Sedimento urinario.....	12
iv) Cuantificación de leucocitos en orina.....	13
v) a) Estereasa leucocitaria.....	13
b) Nitratos.....	14
3) Análisis estadístico.	
i) Método de muestreo.....	14
ii) Diseño del estudio.....	14
iii) Aplicación de cuestionario.....	14
iv) Índices de eficacia.....	15
Resultados.....	17
Discusión.....	36
Conclusiones.....	41
Bibliografía.....	43

ABREVIATURAS.

UFC	Unidades Formadoras de Colonias.
IVUs	Infección de Vías Urinarias.
g	gramo
mg	miligramo
dl	decilitro
ml	mililitro
ul	microlitro
EL	Estereasa leucocitaria
N	Nitratos
CLO	Cuenta de Leucocitos en hematímetro
CLS	Cuenta de Leucocitos en Sedimento urinario
BAC	Bacterias en sedimento
SINT	Síntomas (fiebre, disuria, poliaquiuria)
PMNs	Polimorfonucleares neutrófilos
VPP	Valor Predictivo Positivo
VPN	Valor Predictivo Negativo
rpm	revoluciones por minuto

INTRODUCCION.

A pesar de que las infecciones de las vías urinarias (IVU) han sido bien reconocidas durante muchas décadas, el uso de la bacteriología clínica para la identificación de los agentes etiológicos fué primero atendida por Marple en 1941 (1), al reportar que la quinta parte de las mujeres hospitalizadas tenían cuentas bacterianas altas de bacilos Gram negativos en la orina. En 1956 Kass demostró que los estudios bacteriológicos cuantitativos de orina permitían la identificación de sujetos con concentraciones altas de bacterias, separandolos de aquellos con bacteriuria insignificante, esto es, con densidades bajas de microorganismos, los cuales se consideraron como contaminantes (2,3).

La bacteriuria puede deberse a contaminación de la orina durante la micción, colonización o infección de las vías urinarias, esta última puede ser sintomática o asintomática. La contaminación ocurre cuando microorganismos de la urétra, vagina y piel entran en contacto con el vaso colector. La colonización es definida como la multiplicación de microorganismos en el huésped sin evidencia aparente de invasividad o daño tisular. La infección se define como el daño tisular que ocasiona una respuesta inflamatoria y serológica, así como síntomas urinarios. Es decir, la colonización se diferencia de la infección de las vías urinarias por la presencia de piuria y/o síntomas aunado a la producción de anticuerpos contra el microorganismo infectante (4).

El término infección de vías urinarias se aplica a diferentes entidades, entre las cuales se encuentran: bacteriuria asintomática significativa, bacteriuria sintomática, cistitis y pielonefritis. La bacteriuria asintomática significativa es un término utilizado para describir bacteriuria con cuentas en cultivo $> 10^5$ unidades formadoras de colonias (UFC)/ml. de orina. La bacteriuria asintomática se refiere a la bacteriuria en pacientes sin síntomas. Algunos autores refieren cistitis al describir síntomas tales como disuria, urgencia y frecuencia, en donde un cultivo de orina con cuentas de 10^2 a 10^4 UFC/ml. de bacilos Gram negativos indican infección. Sin embargo, estos síntomas pueden asociarse a la inflamación del tracto urinario inferior aún en ausencia de infección bacteriana como la uretritis. La pielonefritis se caracteriza por dolor lumbar y fiebre, algunas veces están asociados con disuria, urgencia y frecuencia, sin embargo, estos síntomas pueden ocurrir en ausencia de infección (3-5).

Las IVU son más comunes en mujeres que en hombres, debido a que la uretra femenina es más corta y está más cerca del ano, además de que la actividad sexual incrementa la oportunidad de contaminación bacteriana. El embarazo causa cambios anatómicos y hormonales que favorecen el desarrollo de infecciones. Por otro lado, la incidencia de IVUs en hombres es extremadamente baja hasta antes de los 60 años. Cualquier barrera anatómica al flujo libre de la orina a través del tracto urinario contribuye al desarrollo de IVU, así como también la presencia de tumores y cálculos renales, además de los cuerpos extraños como son los catéteres. Aproximadamente el 20% de los pacientes

hospitalizados desarrollan IVU y este tipo de infección es la más común de entre las infecciones nosocomiales (6-8).

Aproximadamente el 60-80% de las muestras urinarias recibidas para cultivo suelen ser negativas. En el laboratorio de Infectología de Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" se ha observado que aproximadamente el 20% de las muestras urinarias recibidas para cultivo son positivas (9). Por ello se han desarrollado procedimientos para detectar rápidamente aquellas muestras urinarias que serán negativas en el cultivo, dentro de los cuales se encuentran: a) la tinción de Gram, en la cual la presencia de por lo menos un microorganismo por campo de 100x correlacionan con bacteriuria significativa ($>10^5$ UFC/ml.), además de observar la presencia de células purulentas, (4); b) examen del sedimento urinario, (CLS) en donde cada leucocito representa aproximadamente 5-10 leucocitos/mm³ de orina de una muestra obtenida del chorro medio de la micción, la cifra anterior es el límite superior normal, sin embargo, la piuria no implica infección es decir, aproximadamente el 20% de las muestras urinarias con cuentas bacterianas menores de 10^5 UFC/ml tienen piuria significativa y contrario a esto aproximadamente el 30% de las muestras con cultivo $>10^5$ UFC/ml. no tienen cuentas altas de leucocitos, es decir que la detección única de piuria no es un parámetro indicativo de IVU; c) las pruebas bioquímicas pueden ser usadas para detectar bacteriuria como diagnóstico presuntivo, la prueba de Griess (10-12) detecta enzimas reductoras de nitratos (N), producidos por la mayoría de los patógenos urinarios, la prueba de la

esterase de los leucocitos (EL), una enzima que es producida por polimorfonucleares neutrófilos (PMNs), sin embargo la sensibilidad de estas pruebas no es lo suficientemente alta para recomendarse en el diagnóstico de los diferentes tipos de IVU; d) la cuenta de leucocitos en orina (CLO) con el hematómetro de Neubauer permite mediante el conteo de leucocitos por unidad de volumen, calcular el número de leucocitos excretados por hora, de tal forma que una cuenta > 10 leucocitos/mm³ correlaciona con excreción de aproximadamente 400,000 leucocitos/hora y este último parámetro es sugestivo de infección urinaria activa; el análisis urinario de rutina incluye examen de sedimento y este no correlaciona del todo con la velocidad de excreción de leucocitos o infección; e) los métodos automatizados para el diagnóstico de IVU se basan en determinaciones nefelométricas (detecta los cambios de la transmisión de luz por el crecimiento bacteriano; requiere incubación); fotométrico (método muy similar al anterior); bioluminiscencia (método por el cual se detecta la adenosina-trifosfato) y un sistema de filtración colorimétrica (29,30,31,32). Se ha observado que éstos sistemas no son muy prácticos ya que requieren equipo costoso además de que la detección de bacteriuria requiere un mínimo de 4 a 6 horas (7). Los métodos cuantitativos para detección de bacteriuria significativa se fundamentan principalmente en el cultivo de las muestras de orina, los cuales permiten diferenciar la contaminación de una verdadera infección. Se han descrito diferentes métodos para cuantificar las bacterias en la orina dentro de los cuales, el más utilizado, se encuentra el cultivo de orina con un asa calibrada estéril de 0.01 ml. y 0.001 ml.

para la inoculación de la muestra, después de que se incubaba a 37 °C durante 18 a 24 hs., el número de UFC se cuenta y el número total de microorganismos presentes en la muestra es estimado multiplicando la cuenta colonial por 10^2 o 10^3 respectivamente.

Los métodos aceptados para la recolección de la muestra urinaria incluyen: orina del "chorro medio", cateterización y aspiración suprapúbica. El método de "chorro medio" es el preferido en el trabajo de rutina del laboratorio clínico (3-5).

La determinación de proteinuria, hematuria, bacteriuria, glucosuria y el estudio del sedimento urinario, permiten al médico obtener datos importantes en relación al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades renales y del tracto urinario. Con la aparición de pruebas simplificadas basadas en el uso de tiras reactivas, las pruebas que exigían estudios bioquímicos complejos pueden ahora efectuarse con mayor rapidéz. La proteinuria es probablemente el signo más frecuente de una infección renal (13). La leucocituria es el hallazgo principal de un proceso inflamatorio en los riñones y el tracto urinario. La leucocituria y la bacteriuria significativa se presentan juntas en la mayoría de las veces; sin embargo, con relativa frecuencia no se observa una bacteriuria significativa con leucocituria persistente, las causas posibles de la leucocituria "abacteriana" son las infecciones bajo tratamiento e infecciones por microorganismos que no crecen en los medios de cultivo convencionales como son: *Mycobacterium tuberculosis*, *Trichomonas vaginalis*, gonococo, micoplasma, virus y hongos (14).

Kusumi y colaboradores (col.) (15) evaluaron la actividad de esterase leucocitaria como un marcador de piuria, comparándolo con la cuantificación de leucocitos en el sedimento urinario y con la cuenta de leucocitos en hematímetro de Neubauer, quienes encontraron correlación entre esterase leucocitaria contra cuenta de leucocitos 85%; entre esterase leucocitaria contra sedimento urinario 74%; entre cuenta leucocitaria en orina contra sedimento urinario 82%. La cuenta de leucocitos en orina y la esterase leucocitaria fueron más sensibles que el sedimento para la detección de piuria. La esterase leucocitaria tuvo una sensibilidad de 87.9% y especificidad de 94.3%. Por otro lado observaron que la actividad de esterase leucocitaria no requiere leucocitos intactos y no es afectado por pH, proteínas, bacterias o drogas.

Perry y col. (16) compararon la actividad de esterase leucocitaria (EL) contra tinción de Gram como técnica de "tamiz" para el cultivo de orina, en la población masculina los índices de eficacia fueron para la tinción de Gram: sensibilidad 95%, especificidad 98%, valor predictivo positivo (VPP) 93%, valor predictivo negativo (VPN) 99%; y para EL: sensibilidad 91%, especificidad 83%, VPP 85%, VPN 98%. En la población femenina los índices fueron para la tinción de Gram: sensibilidad 77%, especificidad 93%, VPP 81%, VPN 92% y para EL: sensibilidad 62%, especificidad 72%, VPP 43%, VPN 84%. Las pruebas de tinción de Gram y EL correlacionan estadísticamente con bacteriuria significativa en pacientes del sexo femenino. Concluyen que la EL es una excelente técnica de "tamiz" para detectar bacteriuria

significativa, comparable con la tinción de Gram en pacientes del sexo masculino, no siendo así en pacientes del sexo femenino.

Smalley y col. (17) evaluaron la actividad de esterase leucocitaria (EL) y reducción de nitratos (N) como ensayos predictivos de bacteriuria significativa, en comparación con el cultivo, los resultados obtenidos fueron: cultivos positivos 113/484 (23.4%) de los cuales 93 (82.3%) fueron detectados por EL/N, por otro lado, 6/391 (1.6%) de cultivos negativos fueron positivos para EL/N, la sensibilidad y la especificidad fueron 82.3% y 98.4% respectivamente, VPP 93.9% y VPN 94.8%, por lo que la combinación de EL/N es un marcador predictivo para el cultivo de la orina.

Oneson y col. (18) compararon una tira reactiva (Chemstrip L/N) para la detección de EL/N con el urocultivo en 252 muestras, los resultados negativos en las tiras predijeron todos los cultivos con cuentas $<10^5$ UFC/ml.; la sensibilidad fue del 100%, la especificidad 72.6%, el VPP 40.8% y el VPN 100%. Por otro lado los resultados de la relación de la tira reactiva individual comparado con los cultivos: EL y/o N especificidad 72.6% y sensibilidad 100%; EL y N especificidad 99.5% y sensibilidad 35%; EL especificidad 74.5% y sensibilidad 97.5%; N especificidad 97.5% y sensibilidad 2.5%. Concluyen indicando que las pruebas EL/N son técnicas muy sensibles para determinar la ausencia de bacteriuria significativa, además de ser técnica de "tamiz" para aquellas muestras que requirieran cultivo, sin embargo estos procedimientos requieren que el médico indique que muestra

requiere cultivo más las pruebas EL/N.

Gillenwater (19) comparó una tira reactiva que detecta leucocitos contra cuenta de leucocitos en hematímetro y cuenta de leucocitos en sedimento, en 300 pacientes. Con la cuenta en cámara como examen de rutina, la sensibilidad de la tira fué de 95% y la especificidad de 98%. Con la cuenta de leucocitos en sedimento como examen de rutina, la tira reactiva tuvo una sensibilidad de 94% y especificidad de 69%. Concluyen que la tira reactiva es probablemente la técnica más segura para determinar el número de leucocitos en orina.

Gordon y col. (20) estudiaron la prueba de nitratos para identificar las causas posibles para los resultados falsos negativos. Observaron que no existe interferencia con niveles altos anormales de bilirrubina (3mg/dl), cetonas (3+), hemoglobina (1 g/dl), proteína (30 mg/dl), glucosa (1,200 mg/dl), creatinina (304 mg/dl), urèa (2,150 mg/dl), ácido úrico (192 mg/dl), fierro (3 mg/dl), sulfatos (3.2 mg/dl), fosfatos (1 g/dl). Los niveles altos anormales de urobilinógeno si interfieren con la prueba de nitratos; a pH 6 o menor se observa interferencia progresiva. El ácido ascórbico de 5 mg/dl. causa interferencia negativa. Concluyen indicando que los nitratos no son un indicador de infección de vías urinarias.

OBJETIVOS.

Comparar la eficiencia de métodos bioquímicos contra el urocultivo en la detección de las infecciones de las vías urinarias; con la intención de promover un método de diagnóstico rápido y confiable.

Reducir los costos de operación y volumen de trabajo de los laboratorios de diagnóstico, al proporcionar un método rápido que permita eliminar las muestras de orina que probablemente sean negativas para el cultivo.

HIPOTESIS.

El diagnóstico de infección de vías urinarias puede establecerse tempranamente con marcadores citoquímicos, EL, N, y con una concentración elevada de leucocitos; esperamos que sea comparable con el resultado del cultivo de orina.

JUSTIFICACION.

Aproximadamente del 60-80% de las muestras urinarias para cultivo suelen ser negativas. El procedimiento desarrollado para la identificación rápida (aproximadamente 15 minutos) de aquellas muestras urinarias que probablemente sean positivas en cultivo son de ayuda para el diagnóstico inmediato de infecciones en las vías urinarias. El valor predictivo de la prueba de "tamiz" de las orinas con alta probabilidad de presentar al cultivo positivo es dependiente de la población que se estudie,

en los laboratorios de consulta externa se ha visto que esto tiene un significativo descenso en los costos.

Si tomamos en cuenta que el urocultivo en un laboratorio privado tienen un costo aproximado de \$ 14,000.00 , cuyo resultado negativo o positivo se espera después de 24 hs. y si la detección rápida (15 minutos) de piuria o bacteriuria tienen un costo aproximado de \$ 600.00 es obvio que los procedimientos reducen tanto costos de materiales como laborales para el laboratorio. En un estudio realizado en 1982 (7) este sistema disminuyó el número de cultivos con cuentas coloniales significativas ($> 10^5$ UFC/ml.) en aproximadamente un 25% y en cuanto a costos hubo un ahorro aproximado de 25,000 dólares. En 1980, en un estudio realizado en Oregon, USA (21), se examinó el sedimento de 117,454 orinas; 75,000 de ellas (64%) no dieron hallazgo patológico, con el "tamiz" de tiras reactivas habría sido posible ahorrar 2,545 horas de trabajo aplicadas al examen microscópico de las orinas sin hallazgo patológico.

MÉTODOS.

1) Pacientes: Se incluyeron individuos de uno y otro sexo atendidos en consulta externa del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán". Criterio de inclusión únicamente se aceptaron muestras de orina emitidas por micción espontánea y obtenidas en fracción media. Criterio de exclusión: pacientes con catéteres o sondas en vías urinarias. Criterio de eliminación: muestras urinarias con tres o más microorganismos diferentes. Las muestras fueron procesadas en el departamento

de infectología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" del 1 de marzo al 1 de mayo de 1988.

2) Métodos:

i) Toma de muestras. Las muestras urinarias fueron obtenidas por la técnica de "chorro medio", previamente el paciente debe limpiar con cuidado el área periuretral (labios, vulva, glande) con esponjas impregnadas de benzal. La primera orina de la micción se desecha y la fracción media se vacía en un recipiente estéril (22).

ii) Urocultivo. Las muestras urinarias fueron inoculadas con un asa calibrada a 0.01 ml. en gelosa sangre humana en forma radial, con el fin de obtener resultados cuantitativos de los urocultivos; y en agar de Mac Conkey en tres estrias. Las placas de incubaron a 37 °C durante 18-24 hs. Se consideró como cultivo positivo aquel cultivo con cuentas $>10^4$ UFC/ml. del microorganismo predominante. Los aislamientos bacterianos fueron identificados por procedimientos de rutina (23-24).

iii) Sedimento urinario (CLS) y bacterias (BAC). Se obtuvo el sedimento urinario después de centrifugar la orina a 2,500 rpm durante 5 min., después el sedimento se leyó con un objetivo 40x y se cuantificó el número de leucocitos por campo. Una muestra con cinco o más leucocitos por campo se consideró positiva (19). Bajo el mismo objetivo se observó la presencia o ausencia de BAC.

iv) Cuantificación de leucocitos en orina (CLO). La cuenta volumétrica fue hecha en un hemocitómetro de Neubauer. Inicialmente la muestra urinaria se diluyó 1:4 con ácido acético al 2%, con objeto de lizar los eritrocitos presentes. Una muestra con más de diez leucocitos/ul. fue positiva (19).

v) Estereasa leucocitaria (EL) y nitratos (N). Introducir brevemente la tira reactiva Multistix 10 SG, AMES a la orina, rasar para remover el exceso de orina y observar la reacción en los siguientes 30"-60" para N; y hasta 2' para EL. La intensidad de la reacción fue leída contra una carta de colores patrón.

a) Estereasa leucocitaria. La detección de esta enzima se fundamenta en su actividad sobre un éster ácido indoxil carbónico el cual es hidrolizado a indoxilo, esta enzima se encuentra en los polimorfonucleares neutrófilos (PMNs). Luego el indoxilo es oxidado al reaccionar con el aire y se manifiesta en color indigo. Las graduaciones cromáticas corresponden aproximadamente a las siguientes concentraciones de estereasa leucocitaria:

+	aprox.	15	leucocitos/ul.
++	aprox.	75	leucocitos/ul.
+++	aprox.	500	leucocitos/ul.

En muestras de orina con coloración intensa, puede producirse en la zona reactiva superposición del color inherente a la orina y al color de reacción. La excreción de proteína por arriba de 500 mg/dl. da lugar a un color más débil. Altas dosis de

cefalexina pueden inhibir la reacción del color (14).

b) Nitartos. (Basado en la prueba de Griess)
Consiste de una amina aromática, la cual reacciona con los nitratos producidos por ciertas bacterias de la orina, formando una sal diazonio que al entrar en contacto con el aire produce un color rosa-rojo en la zona reactiva, el límite para su detección es de 0.05 mg/dl. de orina. Una coloración rosa débil de la zona reactiva señala bacteriuria significativa. El tratamiento con antibióticos o quimioterápicos deben ser suprimidos por los menos tres días antes de la prueba dado que pueden ocasionar falsos positivos; grandes cantidades de ácido ascórbico pueden dar lugar a resultados falsos negativos (14).

3) Análisis estadístico.

i) Método de muestreo. Se analizaron 500 muestras urinarias por muestreo simple (38-39).

ii) Diseño del estudio. El estudio fue prospectivo, comparativo y observacional (38-39).

iii) A los pacientes se les aplicó un cuestionario de nueve reactivos que forman parte de las variables y escalas de medición y se encuentran con asterisco en la tabla 1. Se consideraron como síntomas (SINT) positivos aquellos casos con dos de tres presentes (fiebre, disuria, polaquiuria).

iv) La determinación de los índices de eficacia se llevaron a cabo de acuerdo a las siguientes definiciones: (25-26)

a) Especificidad. Habilidad de la prueba a dar un resultado negativo cuando el paciente a probar está libre de la enfermedad

bajo estudio.

$$\text{especificidad} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{falsos positivos} + \text{verdaderos negativos}} \times 100$$

b) Sensibilidad. Habilidad de la prueba para dar un resultado positivo cuando la persona bajo estudio tiene la enfermedad.

$$\text{sensibilidad} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

c) valor predictivo positivo. Es la probabilidad de que una prueba positiva detecte un paciente enfermo.

$$\text{VPP} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}} \times 100$$

d) valor predictivo negativo. Es la probabilidad de que una prueba negativa detecte un paciente no enfermo.

$$\text{VPN} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

e) Eficiencia. Proporción de casos correctamente clasificados.

$$\text{Eficiencia} = \frac{\text{verdaderos positivos} + \text{verdaderos negativos}}{\text{verdaderos positivos} + \text{falsos positivos} + \text{verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$

Tabla 1.

VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION.

* 1. Edad.			
* 2. Sexo.			
* 3. Fiebre.	si	no	
* 4. Disuria (ardor).	si	no	
* 5. Polaquiuria (frecuencia).	si	no	
* 6. Turbidéz de la orina.	si	no	
* 7. Tiempo de evolución. (cuantos días lleva con los síntomas).			
* 8. Ingestión de aspirinas o Ácido acetil-salicílico.	si	no	
* 9. Ingestión de antibióticos (hoy o tres días antes).	si	no	
10. Cuenta de leucocitos.			leucocitos/mm ³ .
11. Estereasa leucocitaria.	1	2	3
12. Nitratos.	pos	neg	
13. Cuenta colonial.			UFC/ml.
14. Identificación del germen.			
15. leucocitos.			x campo.
16. Bacterias.	pos	neg	

RESULTADOS.

Se procesaron 550 muestras de orina, 380 fueron obtenidas de pacientes del sexo femenino y 170 del masculino. El 16% (88 muestras) de los cultivos fueron positivos, en los pacientes del sexo femenino el 20% (76/380) y en el masculino el 7% (12/170).

Los microorganismo más frecuentes fueron bacilos Gram negativos (78.4%), el más común fue *Escherichia coli* 59%; los microorganismos Gram positivos ocurrieron en el 21.6% *Staphylococcus epidermidis* fue el más común, (14.8%), ver tabla 2.

En la tabla 3 se presentan los resultados globales de cada una de las pruebas BAC, CLO y N fueron las pruebas con mayor positividad en los cultivos positivos. Al evaluar los índices de eficacia encontramos que la sensibilidad más alta fue la de BAC, seguida de CLO; la especificidad fue mayor en E1, seguido de N, el VPP fue mayor en EL, seguido de N, el VPN fue igual en CLO, N y BAC y la eficiencia mayor fue en EL y N. Los índices de eficacia de los síntomas y del CLS comparativamente con el cultivo fueron bajos, ver tabla 4.

Se comparó la combinación entre las diferentes pruebas en pares para determinar cual combinación ofrece mejores resultados, y encontramos que los mayores índices de eficacia fueron BAC/CLO y eficiencia E1/N, ver tabla 5.

Al combinar los resultados de todas las pruebas encontramos que no se mejora ninguno de los índices de eficacia. En los pacientes del sexo masculino la sensibilidad es pobre pero

el VPN es alto, en tanto que en las mujeres la sensibilidad y el VPN son altos, ver tabla 6.

Por otro lado el 55% de las muestras de EL positiva con cultivo negativo habian tomado antibioticos, lo cual explicaria la negatividad del cultivo, lo mismo que el, 29% y el 31% de CLO y CLS respectivamente, ver tabla 7.

En relación a los urocultivos positivos con pruebas bioquímicas negativas, se observó que los microorganismos Gram positivos son menos detectables por los métodos bioquímicos y la lectura de sedimento, así como por la cuenta en hematómetro; sin embargo, se observó un menor porcentaje de falsos negativos con BAC y para Gram negativos CLO y N fueron las pruebas con menor número de falsos negativos, ver tabla 8.

Mediante un ANDEVA en falsos positivos se encontró que no existen diferencias significativas entre las pruebas efectuadas ($p < 0.1$), sin embargo existen diferencias significativas entre las personas que tomaron antibióticos y las que no ($p < 0.01$). En los falsos negativos no existen diferencias significativas de ningún tipo ($p < 0.05$).

Tabla 2.

CULTIVOS POSITIVOS.

MICROORGANISMO	NUMERO	%
GRAM NEGATIVOS		
<i>Escherichia coli</i>	52	59.1
<i>Proteus mirabilis</i>	5	5.7
<i>Pseudomona aeruginosa</i>	3	3.4
<i>Klebsiella ozaenae</i>	2	2.3
<i>Klebsiella oxytoca</i>	2	2.3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1	1.1
<i>Enterobacter sp.</i>	1	1.1
<i>E. coli/P. vulgaris</i>	1	1.1
<i>E. coli/ M. morganii</i>	1	1.1
<i>E. coli/K. oxytoca</i>	1	1.1
Total	69	78.4
GRAM POSITIVOS		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	13	14.8
<i>Staphylococcus aureus</i>	3	3.4
enterococo	2	2.3
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	1.1
Total	19	21.6

CULTIVOS POSITIVOS

TOTALES	88 / 550	16 %
FEMENINOS	76 / 380	20 %
MASCULINOS	12 / 170	7 %

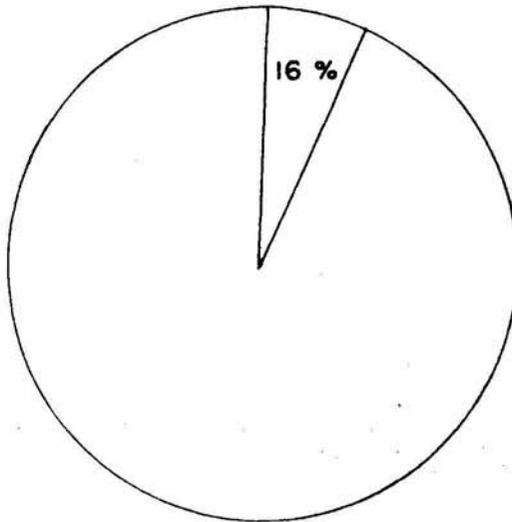


Tabla 3.

PRUEBAS BIOQUIMICAS POSITIVAS.

	NUMERO	CLO		N		CLS		EL		BAC	
		No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)	No	(%)
UROCULTIVO NEGATIVO	462	87	(19)	48	(11)	65	(14)	22	(5)	77	(17)
UROCULTIVO POSITIVO	88	75	(86)	74	(84)	69	(79)	64	(73)	76	(86)

TOTAL	550	162	(30)	122	(23)	134	(25)	86	(16)	153	(28)

CLO Cuenta de leucocitos en cámara de Neubauer.

N Nitratos.

CLS Cuenta de leucocitos en sedimento.

EL Esterasa leucocitaria.

BAC Bacterias en sedimento.

COMPARACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS

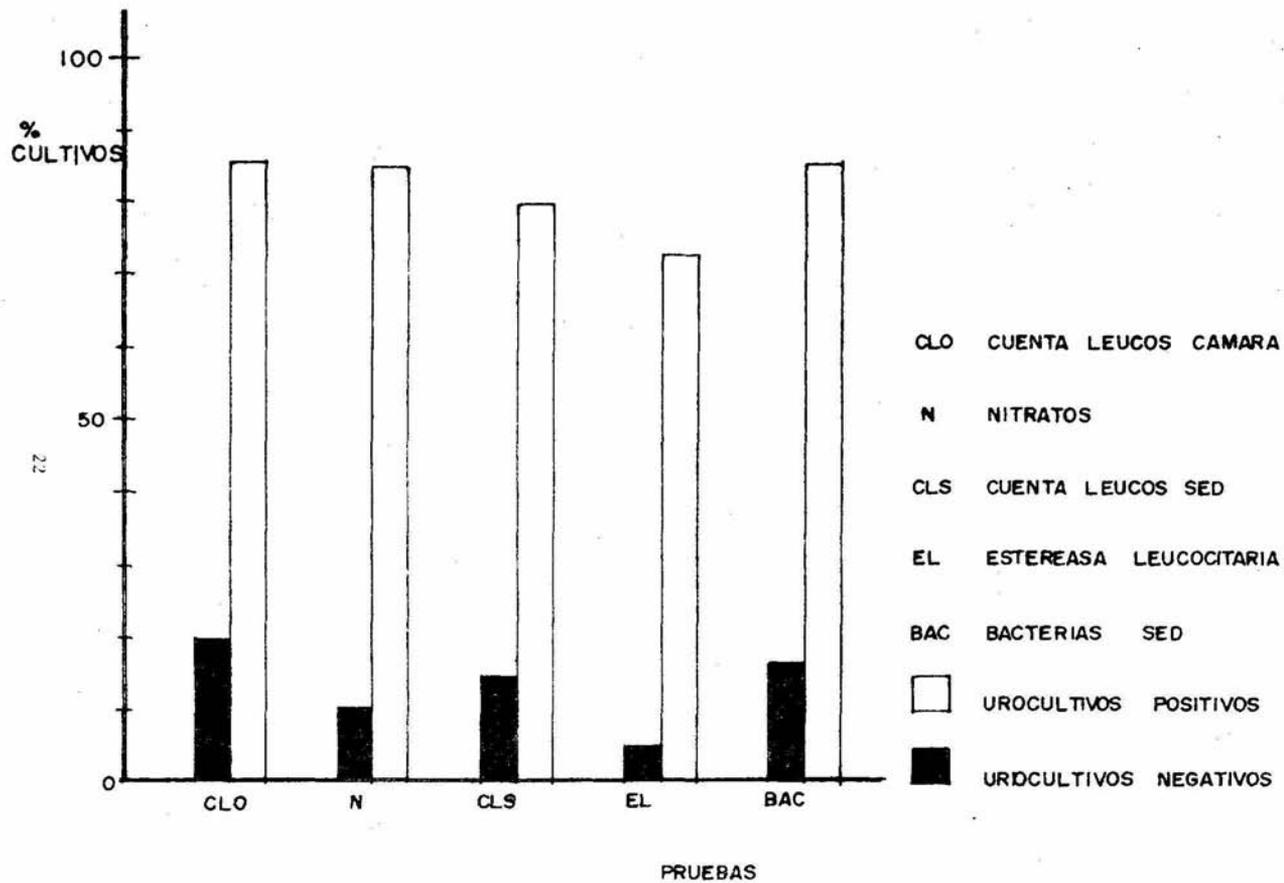


Tabla 4.

COMPARACION CON UROCULTIVO POSITIVO (%).

	CLD	N	CLS	EL	SINT	BAC
Sensibilidad	85	84	78	73	21	86
Especificidad	81	90	86	95	85	83
V.P.P.	47	62	52	74	28	50
V.P.N.	97	97	95	95	79	97
Eficiencia	82	89	85	92	71	84

Tabla 5.

COMPARACION CON UROCULTIVO POSITIVO (%)

	N/CLD	CLS/N	EL/CLS	EL/CLD	EL/N	BAC/CLD	BAC/CLS	BAC/EL	BAC/N
Sensibilidad	91	90	86	85	84	94	91	92	93
Especificidad	77	80	86	81	88	72	78	82	81
V.P.P.	43	46	54	46	57	39	44	50	48
V.P.N.	98	98	97	97	97	99	98	98	98
Eficiencia	79	82	86	82	88	76	80	84	83

CLD Cuenta de leucocitos en cámara de Neubauer.

N Nitratos.

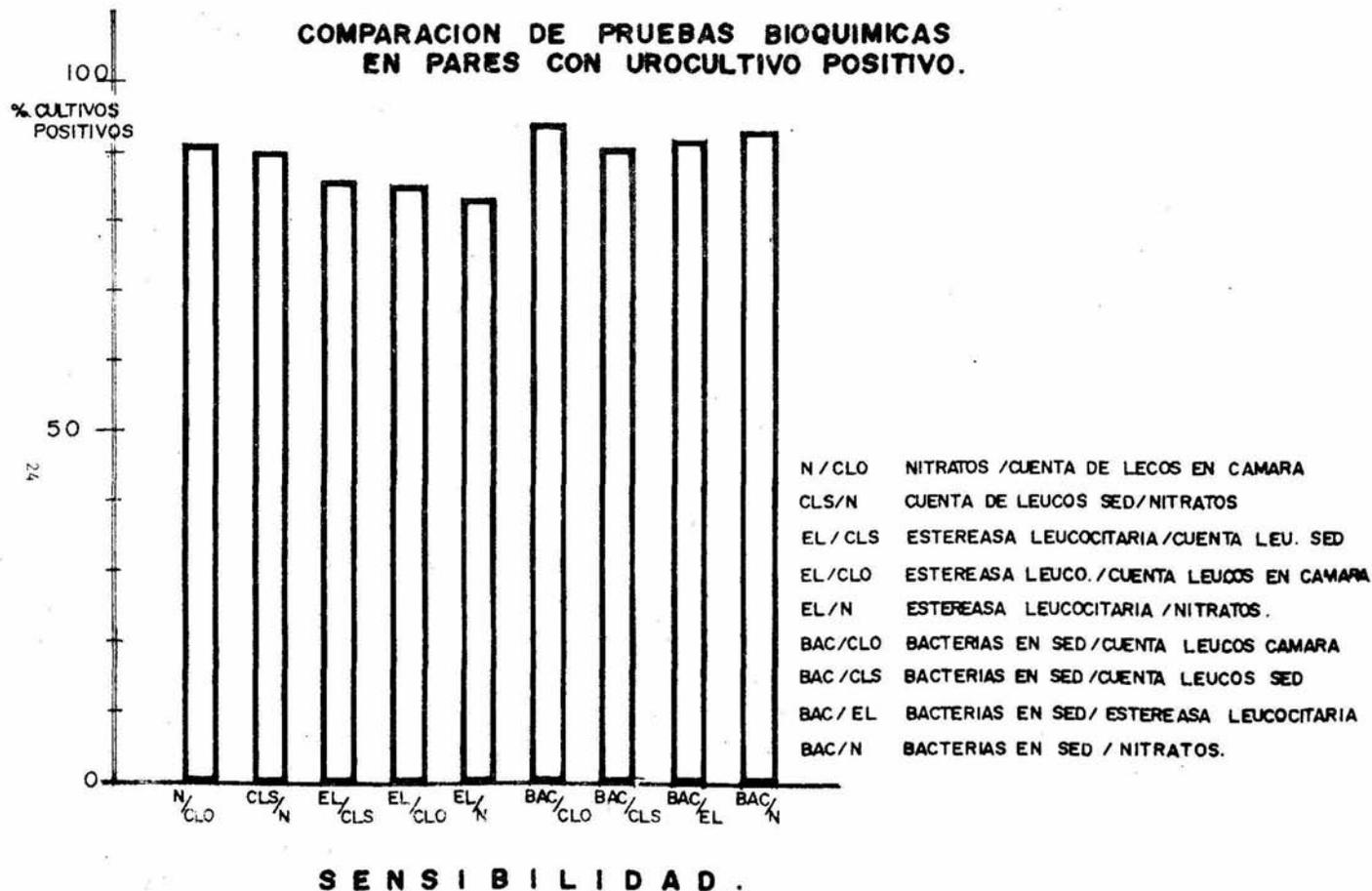
CLS Cuenta de leucocitos en sedimento.

EL Estereasa leucocitaria.

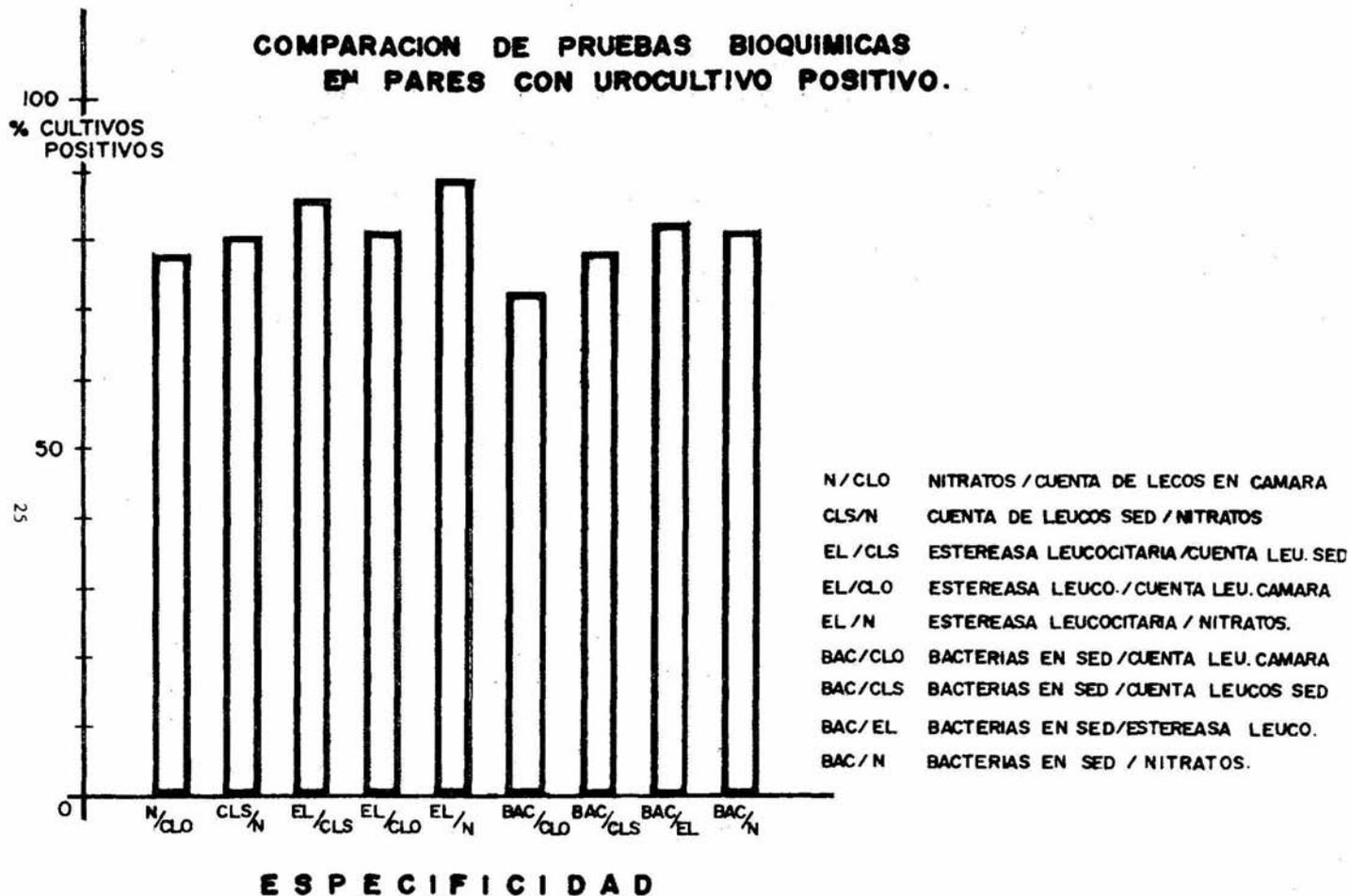
BAC Bacterias en sedimento.

SINT Sintomas.

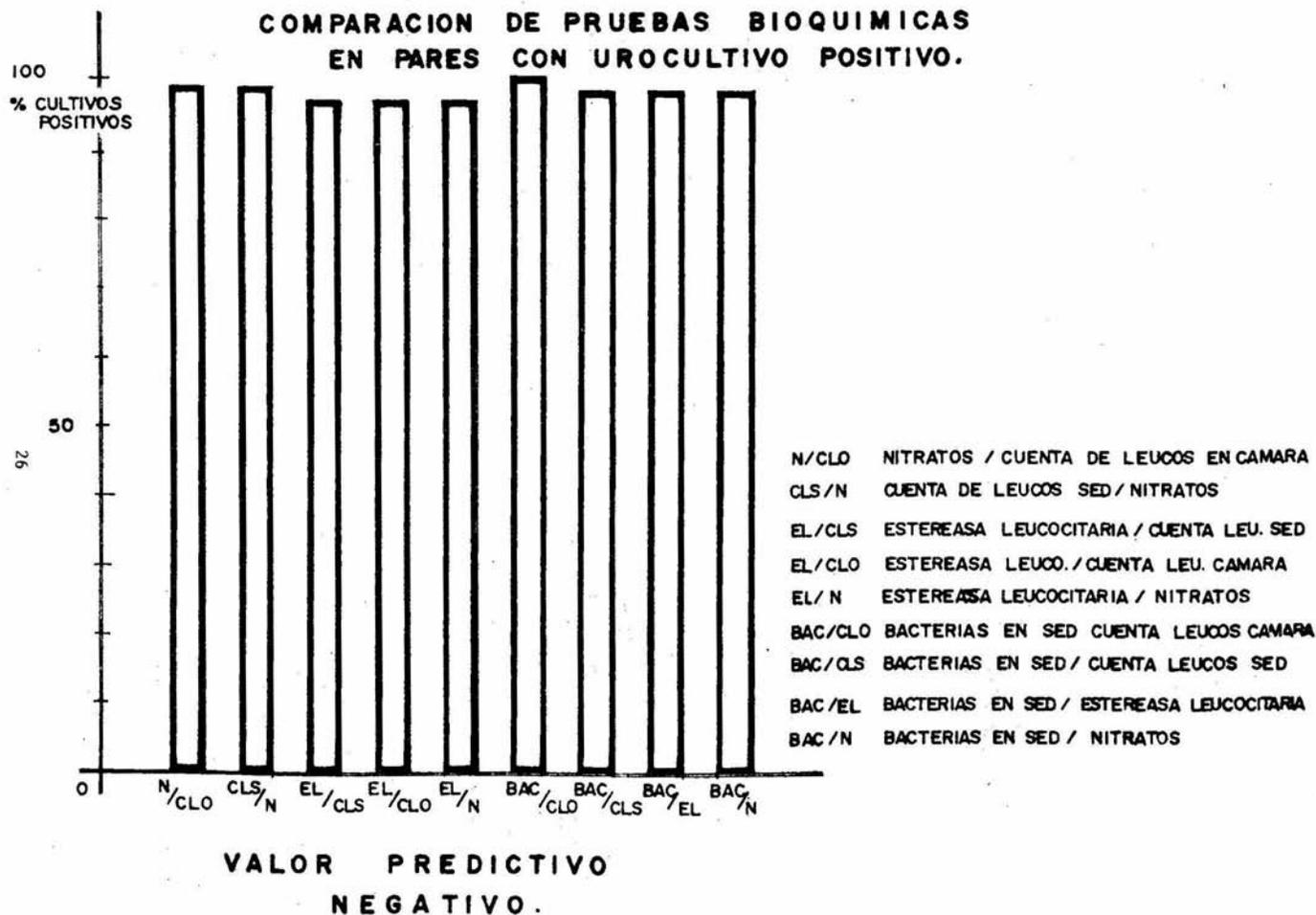
**COMPARACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS
EN PARES CON UROCULTIVO POSITIVO.**



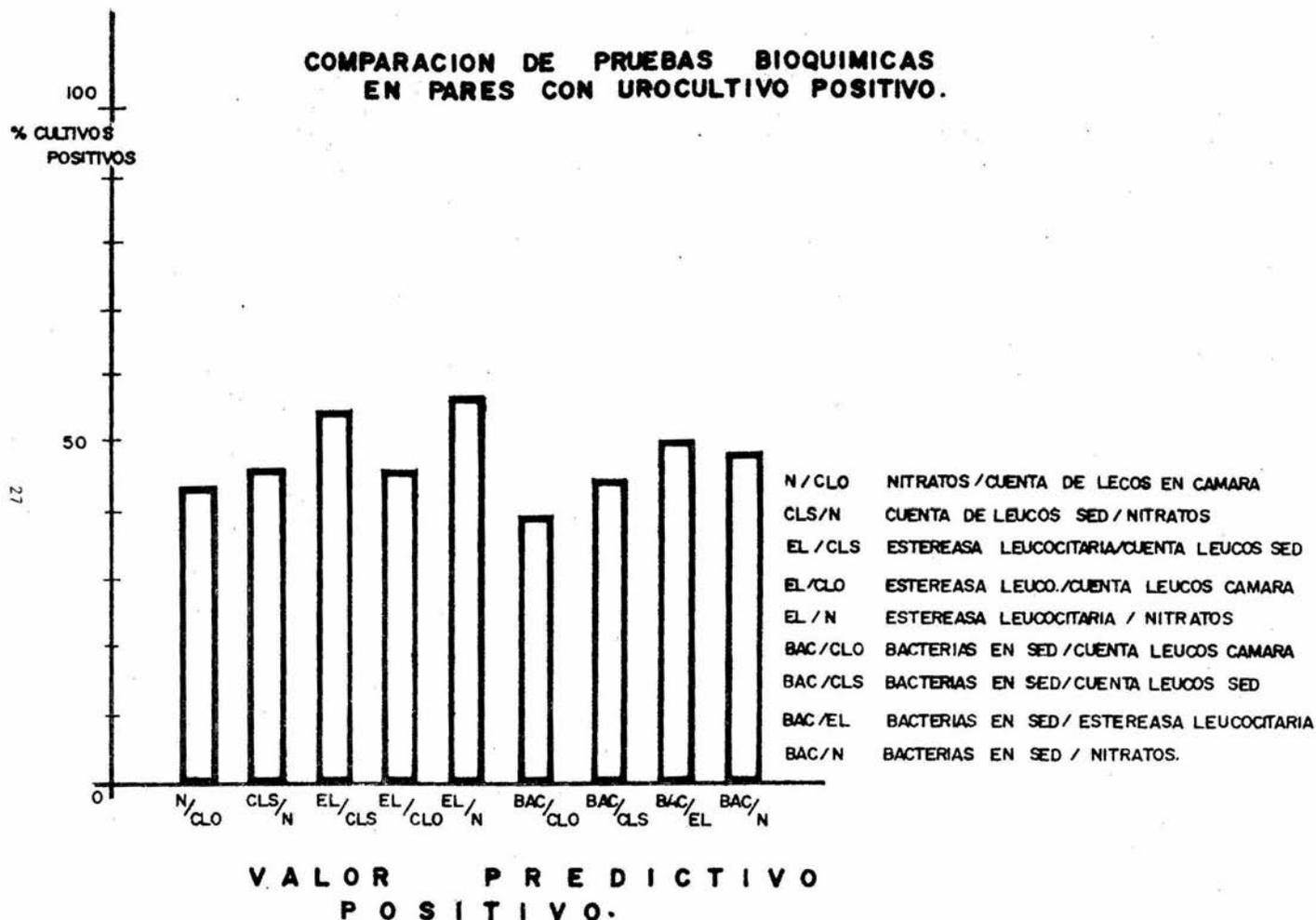
**COMPARACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS
EN PARES CON UROCULTIVO POSITIVO.**



- N/CLO NITRATOS / CUENTA DE LEUCOS EN CAMARA
- CLS/N CUENTA DE LEUCOS SED / NITRATOS
- EL/CLS ESTEREASA LEUCOCITARIA / CUENTA LEU. SED
- EL/CLO ESTEREASA LEUCO. / CUENTA LEU. CAMARA
- EL/N ESTEREASA LEUCOCITARIA / NITRATOS.
- BAC/CLO BACTERIAS EN SED / CUENTA LEU. CAMARA
- BAC/CLS BACTERIAS EN SED / CUENTA LEUCOS SED
- BAC/EL BACTERIAS EN SED / ESTEREASA LEUCO.
- BAC/N BACTERIAS EN SED / NITRATOS.



**COMPARACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS
EN PARES CON UROCULTIVO POSITIVO.**



COMPARACION DE PRUEBAS BIOQUIMICAS EN PARES CON UROCULTIVO POSITIVO.

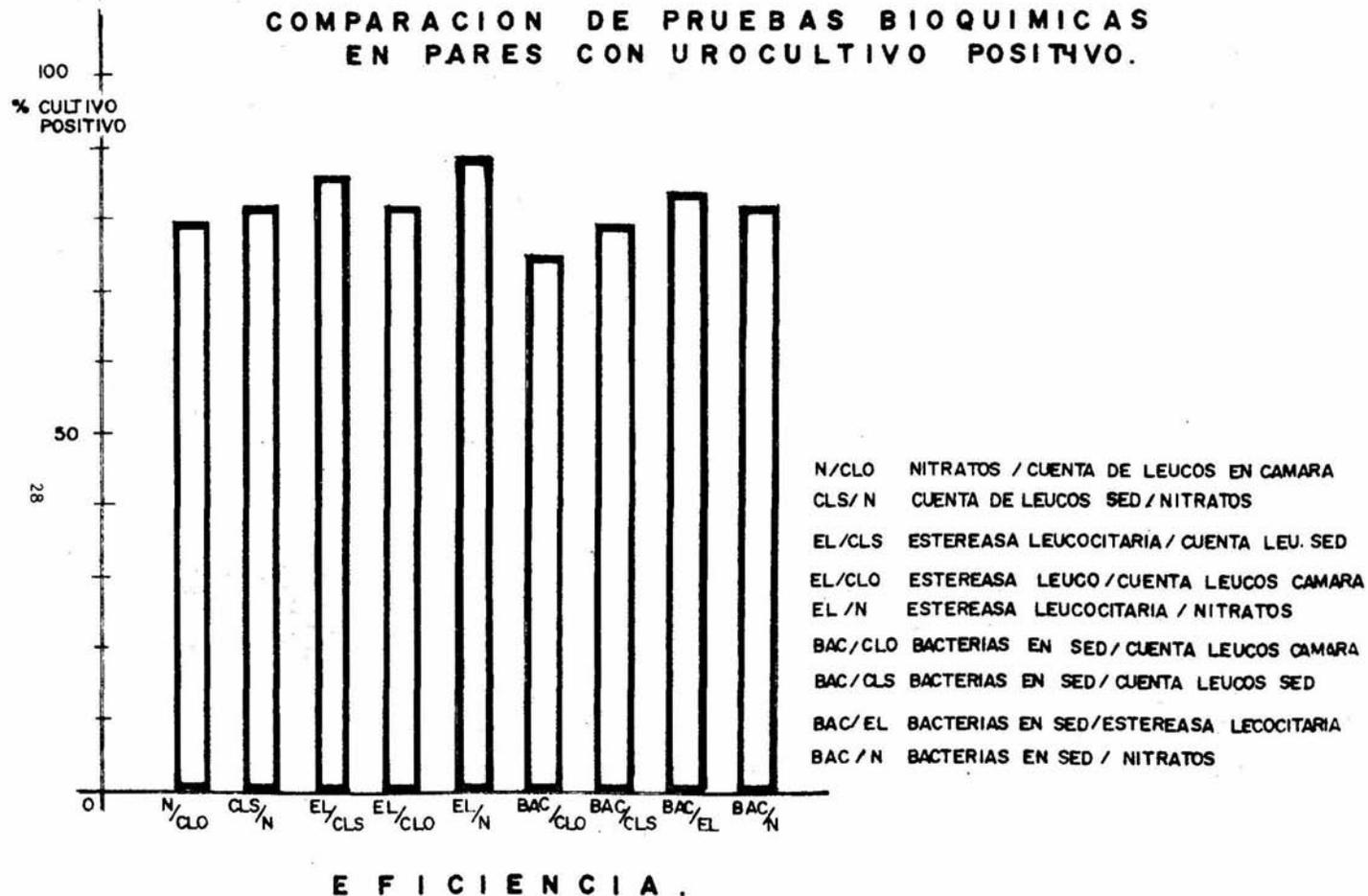


Tabla 6.

COMPARACION CON UROCULTIVO POSITIVO (%)

	CLO y/o CLS y/o N y/o EL y/o BAC		
	AMBOS SEXOS	SEXO MASCULINO	SEXO FEMENINO
Sensibilidad	96	92	96
Especificidad	68	76	64
V.P.P.	36	23	40
V.P.N.	99	99	98
Eficiencia	72	77	71

Abreviaciones iguales a las de la tabla 3.

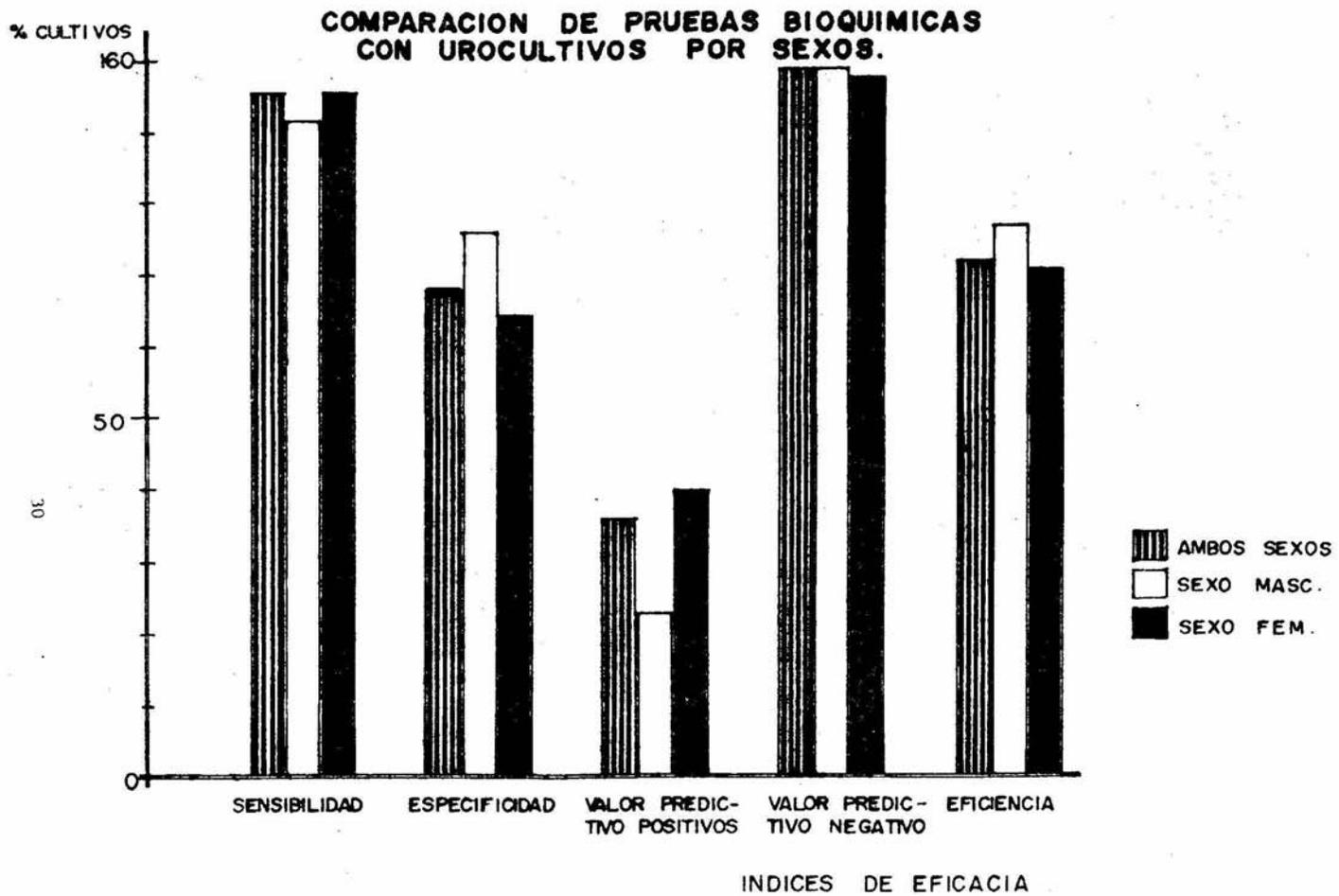


Tabla 7.

UBOCULTIVOS NEGATIVOS CON PRUEBAS BIOQUIMICAS POSITIVAS.

(FALSOS POSITIVOS)

ANTIBIOTICOS	TOTAL	CLO	M	CLS	EL	BAC	SINT
		No (%)					
SI	72	24 (29)	12 (25)	20 (31)	11 (55)	19 (25)	7 (22)
NO	390	58 (71)	37 (76)	44 (63)	9 (45)	58 (75)	25 (78)

TOTAL	462	82 (18)	49 (11)	64 (14)	20 (34)	77 (17)	32 (7)

Abreviaciones iguales a las de la tabla 5.

FALSOS POSITIVOS

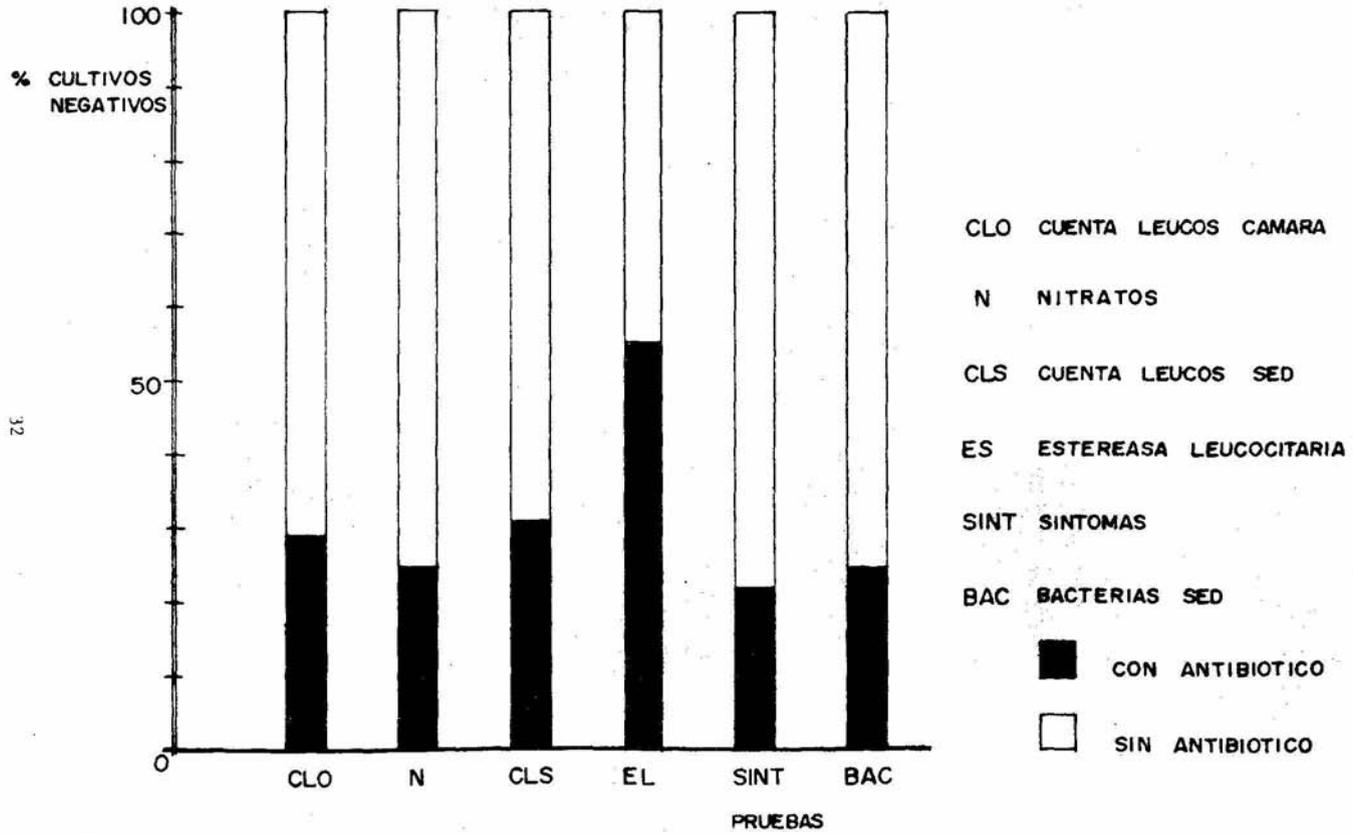


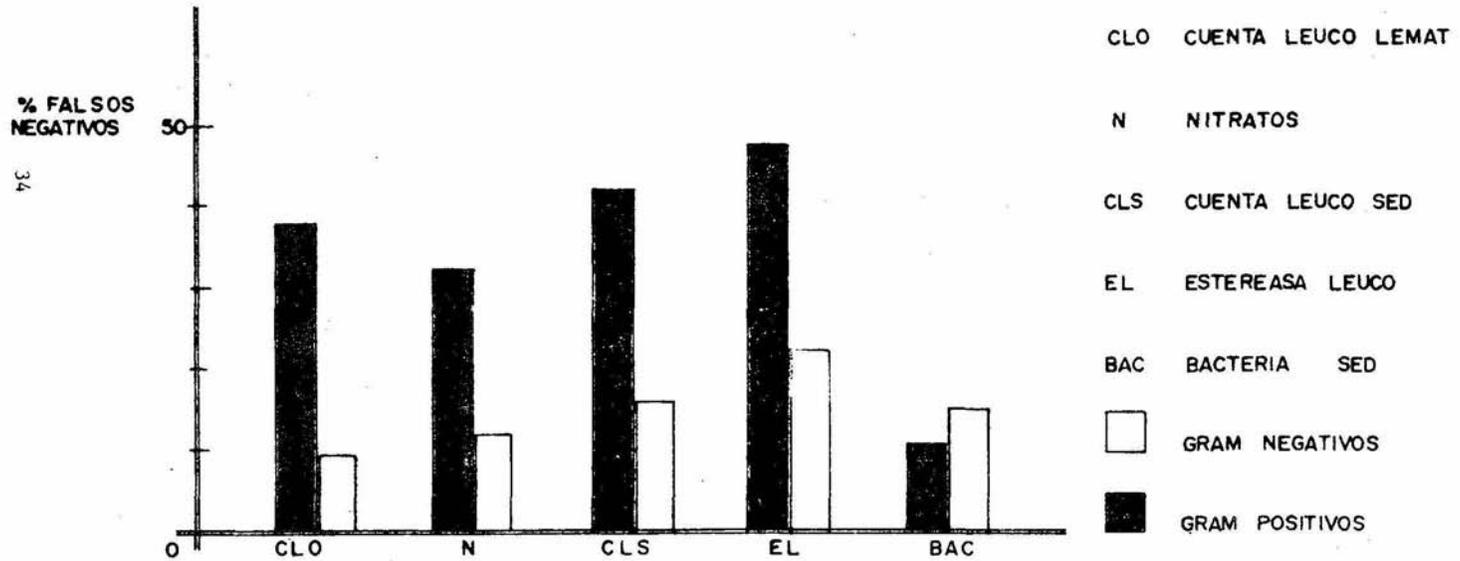
Tabla 8.

UROCULTIVOS POSITIVOS CON PRUEBAS BIOQUIMICAS NEGATIVAS.
(FALSOS NEGATIVOS)

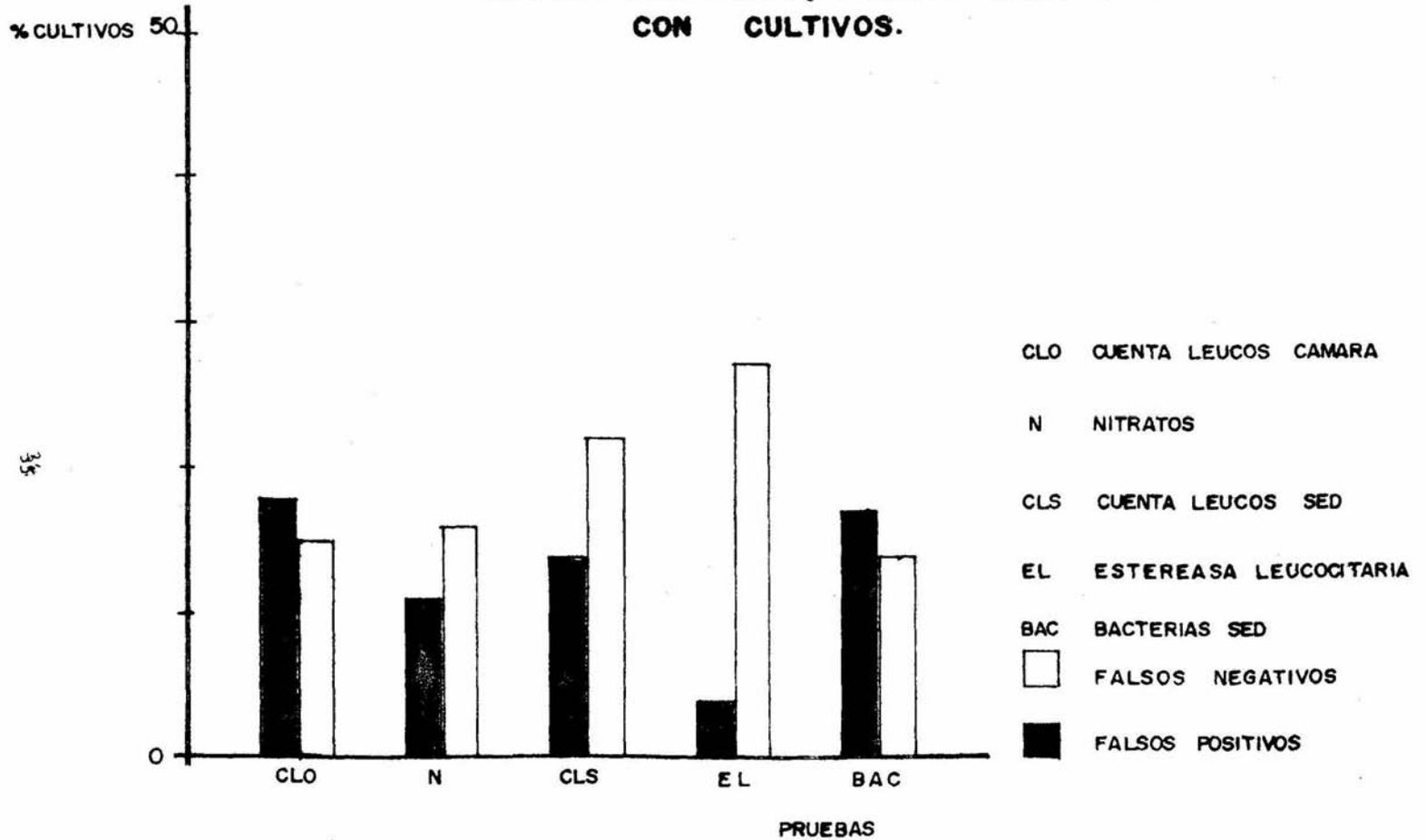
MICROORGANISMOS	TOTAL	CLD	N	CLS	EL	BAC
		No (%)				
GRAM POSITIVOS	19	7 (37)	6 (32)	8 (42)	9 (47)	2 (11)
GRAM NEGATIVOS	69	6 (9)	8 (12)	11 (16)	15 (22)	10 (15)
TOTAL	88	13 (15)	14 (16)	19 (22)	24 (17)	12 (14)

Abreviaciones iguales a las de la tabla 3.

FALSOS NEGATIVOS.



FALSOS POSITIVOS, FALSOS NEGATIVOS CON CULTIVOS.



DISCUSION.

Los cultivos urinarios constituyen una proporción relevante de las muestras procesadas en la mayoría de los laboratorios de microbiología clínica, por lo que varios investigadores han intentado el uso de pruebas de escrutinio para la detección de infección de vías urinarias rápidamente, sin esperar el crecimiento bacteriano, o bien se ha intentado emplear estas pruebas para disminuir el volumen de trabajo y costos en el laboratorio sin riesgo de perder muestras potencialmente positivas al cultivo. En el presente trabajo se utilizaron métodos bioquímicos (EL y N), lectura del sedimento urinario (CLS y BAC) y cuenta de leucocitos en hematímetro (CLO), y se compararon con el cultivo urinario de rutina para la detección de infección de vías urinarias de forma rápida, con el fin de desarrollar en nuestro medio un método de diagnóstico rápido y confiable de la infección de vías urinarias; además de reducir los costos de operación y volumen de trabajo de los laboratorios de diagnóstico.

El y N fueron las pruebas con mayor especificidad, es decir, más certeras para la detección de urocultivo negativo; BAC y CLO fueron las pruebas con mayor VPN, es decir, detecta pacientes no enfermos.

Los microorganismos que se encontraron en los urocultivos positivos fueron bacilos Gram negativos (78.4%), de estos *E. coli* fue el más común; y coqueos Gram positivos (21.6%), *S. epidermidis* en su mayoría. Resultados similares fueron reportados por Moffat y col. (33) y Smalley y col. (17).

BAC, CLO y N fueron las pruebas de escrutinio que detectaron la mayoría de los cultivos positivos. En los cultivos negativos BAC, CLO, CLS y EL fueron positivos en algunas muestras, lo cual podría explicarse ya que éstos pacientes estuvieron bajo tratamiento antimicrobiano al momento del estudio. Por otro lado, no necesariamente existe infección bacteriana al presentarse piuria (16,34) y bacterias en el sedimento, las últimas podrían indicar contaminación; CLO en comparación con CLS es positiva más frecuentemente para urocultivos positivos y negativos, nuestros resultados concuerdan con los informados por Kusumi y col. (15) quienes reportaron un gran número de muestras urinarias normales para CLS pero anormales para CLO.

En comparación con el urocultivo positivo BAC fué la prueba con mayor sensibilidad y VPN; EL fué la prueba con mayor especificidad y VPP. EL tuvo la más alta eficiencia. Los datos obtenidos de los índices de eficacia para EL son mayores a los reportados por Perry y col. (16), quienes obtienen una especificidad 78%, sensibilidad 75%, VPP 49% y VPN 92%. Por otro lado, CLO y N tuvieron un alto VPN; los valores de los índices de eficacia de N menores a los de las otras pruebas refleja el aislamiento de organismos que no reducen los N, como son estreptococo, gonococo, *M. tuberculosis* (35).

Cuando las pruebas fueron combinadas en pares la sensibilidad y VPN fueron mayores en las combinaciones donde BAC está presente (BAC/CLO, BAC/CLS, BAC/EL, BAC/N), la mejor combinación fué BAC/CLO, esto concuerda con los índices por

separado de cada una de estas pruebas. La combinación de las pruebas de la tira reactiva EL/N tuvo alta especificidad, VPP y eficiencia. Estos resultados son comparables a los reportados por Oneson y col. (18) quien informo especificidad 64.8%, sensibilidad 100%, VFP 34.5%, VPN 100%; y a los de Smalley y col. (17), en donde reportan especificidad 94.8%, sensibilidad 82.3%, VPP 93.9% y VPN 94.8%; y a los de Jones (7) quien reportó que este sistema tiene una sensibilidad del 100% y especificidad de 45%.

Al combinar todas las pruebas contra el urocultivo positivo se observó discrepancia en sexos. Perry y col. (16) reportaron que puede haber piuria en mujeres con o sin infección de vías urinarias, por lo que la actividad de El no es una prueba específica para detectar bacteriuria en mujeres, ya que los leucocitos pueden ser contaminantes de secreciones vaginales o pueden persistir por varios días después de que la bacteriuria ha sido tratada con antimicrobianos; contrario a esto la piuria no es común en hombres asintomáticos por lo que la actividad de EL se relaciona bien con urocultivos positivos, sin embargo, nuestros resultados globales apuntan que el conjunto de pruebas tienen alta sensibilidad y VPN, aunque con baja especificidad.

Todas las pruebas fueron positivas entre dos y ocho veces más en el grupo de orinas de pacientes que habían tomado antibióticos, que el grupo que no los había tomado. EL fué ocho veces más positiva en pacientes con antibióticos, la que podría corresponder a un excelente indicador de infección tratada. Los resultados falsos positivos en N pudieron deberse a la ingestión

de fenazopiridina (35) y a dieta rica en ácido ascórbico (20) al momento de la toma de la muestra.

En el grupo de falsos negativos encontramos que CL0, N y CLS tuvieron tres y cuatro veces más falso negativos en microorganismos Gram positivos que en los microorganismos Gram negativos; y El fue solo dos veces más negativo en el mismo orden. La frecuencia de falsos negativos para BAC fue semejante para ambos grupos de microorganismos.

Los resultados falsos negativos en EL pueden ocurrir con agentes reductores como el ácido ascórbico, en donde la oxidación del indoxilo es inhibido (18). Ciertos antibioticos como gentamicina y cefaloxina interfieren con la prueba de EL, la presencia de 0.2 mg/ml. de gentamicina en una muestra urinaria reduce el cambio de color (18,33). Concentración elevada de urobilinógeno y pH menor de 6.0 interfieren con N dando resultados falsos negativos (20).

Por otro lado se ha observado que la prueba de Griess para nitratos es más sensible en la primera muestra de la mañana que en las siguientes, lo cual explica porque algunos investigadores han tenido buenos resultados y otros pobres cuando utilizan nitratos como marcadores de bacteriuria (36). Además la multiplicación de bacterias que forman nitratos durante el almacenamiento impropio de una muestra urinaria, puede incrementar la concentración de nitratos junto con la cuenta bacteriana (18).

Estereasa leucocitaria es la prueba con mayor número de falsos negativos tanto en urocultivos donde se aislaron

microorganismos Gram positivos 9/19 (47) como Gram negativos 15/69 (22).

Como se demostro mediante el ANDEVA, las pruebas utilizadas representan indicadores de infecciones en vias de resolución, pero con efecto del antibiòtico.

CONCLUSIONES.

La utilización de la tira reactiva y BAC/CLO como método de escrutinio disminuiría significativamente los gastos de laboratorio dado que el 84% de las muestras urinarias fueron negativas al cultivo.

Con el empleo de estas pruebas se pudo detectar rápidamente hasta el 94% de las infecciones de las vías urinarias en pacientes de ambos sexos; y el 99% de las pruebas negativas.

Si tomamos en cuenta que una caja de cultivo tiene un valor aproximado de \$ 870.00 y la tira reactiva (EL/N) un costo aproximado de \$ 1,160.00 en septiembre de 1988, entonces:

$$550 \text{ muestras} \times (870 \times 2) = \$ 957,000.00$$

$$550 \text{ muestras} \times 1,160 = \$ 638,000.00$$

Si CLO por sí sola fué positiva a 162 muestras de 550 totales:

$$162 \times (870 \times 2) = \$ 281,880.00$$

$$281,880 + 638,000 = \$ 919,880.00 \text{ gasto total.}$$

Con el empleo de la tira reactiva el ahorro económico es marginal; sin embargo con el empleo de BAC/CLO como prueba de escrutinio:

$$212 \text{ muestras} \times (870 \times 2) = \$ 368,880.00$$

$$957,000 - 368,880 = \$ 588,120.00$$

Con el uso de BAC/CLO hubiera sido posible un ahorro aproximado del 61.5%.

Este esquema de trabajo con el empleo de una o varias pruebas de escrutinio es importante para laboratorios de clínicas, consulta externa de hospitales y otros pacientes ambulatorios, sin antecedentes de enfermedades, anomalías congénitas o cirugía de las vías urinarias, quienes pueden tener

infecciones urinarias con cuenta microbiana baja, ya que disminuye en más del 60% los gastos de los urocultivos, lo que redundaría en un trabajo de mejor calidad de los urocultivos positivos y finalmente permite un diagnóstico temprano de infección de vías urinarias con sensibilidad del 94% y VPP del 40%.

BIBLIOGRAFIA.

- (01) Marple, C.D. "The frequency and character of urinary tract infections in an unselected group of women". Ann. Intern. Med. 1941. 14:2220-2239.
- (02) Kass, E. H. "Asymptomatic infections of the urinary tract". Trans. Assoc. Am. Physicians. 1956. 69:56-64.
- (03) Platt, R. "Quantitative definition of bacteriuria". The American Journal of Medicine. 1983. July. 44-52.
- (04) Stamm, W.E. "Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria". The American Journal of Medicine. 1983. July. 53-58.
- (05) Mandell, G.L. Douglas, R.G. Bennett, J.E. "Principles and practice of infectious diseases". John Wiley and sons. 1979 Parte II. Sec. D. 537-570.
- (06) White, G.A.H. Laganieri, C.M. Smith, L.H. "Detection of significant bacteriuria by microscopic examination of urine". Lab. Medical. 1981. 12:294.
- (07) Smith, J.W. "The role of clinical microbiology in cost-effective health care". Collage of American Pathologist. Illinois. Parte 10 Infecciones del tracto urinario. 1985. 393-400.
- (08) Gailey. Scott's. "Diagnostic Microbiology". The C.V. Mosby Company. Cap. 18. 1986. 279-289.

- (09) Sifuentes Osornio J. Comunicación personal.
- (10) Khaler, R.L. Guza, L.B. "Evaluation of the Griess nitrite test as a method for the recognition of urinary tract infection". Journal Lab. and Clin. med. 1957. 49(6):934-937.
- (11) Smith, L.G. Thayer, W.R. Malta, E.M. Utz, J.P. "Relationship of the Griess nitrite test to bacterial culture in the diagnosis of urinary tract infection". J. Lab. and Clin. Med. 1961. 54(1):66-72.
- (12) Czerwinski, A. W. Merril, J.A. Xilkerson, R.G. Braden, B. Colmore, J.P. "Further evaluation of the griess test to detect significant bacteriuria". Gynecology. Amer. J. Obstet. Gynec. 1971. 110(5):677-681.
- (13) Henry, J.B. "Diagnóstico y tratamientos clinico por el laboratorio". Ed. Salvat. 7a. ed. 545-617.
- (14) Mannheim Boehringer. Actualidades diagnósticas. 1983. No. 12.
- (15) Kusumi, R.K. Grover, P.J. kunin, C.M. "Rapid detection of pyuria by leukocyte esterase activity". JAMA. 1984. 245(16):1653-1655.
- (16) Perry, J.L. Matthews, J.S. Weesner D.E. "Evaluation of leukocyte esterase activity as a rapid technique for bacteriuria". Journal of Clinical Microbiology. 1982. 15(5):852-854.

- (17) Smalley, D.L. Dittmann, J. "Use of leukocyte esterase-nitrate activity as predictive assays of significant bacteriuria". J. Clin. Microbiology. 1983. 18(5):1256-1257.
- (18) Oneson, R., Gröschel, D.H.M. "Leukocyte esterase activity and nitrite test as a rapid screen for significant bacteriuria". Amer. J. of Clin. Pathol. 1985. 83(1):84-85.
- (19) Gillenwater, J.Y. "Detection of urinary leukocytes by Chemistrip-L". J. Urology. 1981. 125:383-384.
- (20) Gordon, P.J. Kala, C.P. Fuller, J.B. "Urinary nitrite and urinary tract infection". Amer. J. Clin. Pathol. 1978. 70 (4):671-678.
- (21) Gadeholt, H. "Quantitative estimation of urinary sediment with special regard to sources of error". Brit. Med. J. 1964. 1:1547.
- (22) Finegold, S.M. Martin, J.W. Scott, E.G. "Diagnostic microbiology". The C.V. Mosby Company. 1978. Parte III. Cap. 10. 75-79.
- (23) Koneman, E.W. Allen S.D. Dowell V.R. Sommers H.M. "Diagnóstico microbiológico". Ed. Panamericana S.A. 1985.
- (24) Mac Faddin, J.F. "Pruebas bioquímicas para la identificación de bacterias de importancia clínica". Ed. Panamericana S.A. 1980.

- (25) Veccio, T.J. "Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations". The New England Journal of Medicine. 1981. 274(21):1171-1173.
- (26) Sonnenwirth, A.C. Jarett, L. "Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis". The C.V. Mosby Co. 1980. Vol. 1. Part 1 Chap 4. 41-68.
- (27) Danniel W.W. "Bioestadística". Ed. Limusa. 1977.
- (28) Siegel, S. "Estadística no paramétrica". Ed. Trillas. 1983.
- (29) Pfaller, M.A. Baum, C.A. Niles, A.C. Murray, P.R. "Clinical laboratory evaluation of urine screening device". J. Clin. Micro. 1983. 18(3):674-679.
- (30) Hale, D.C. Wright, D.N. Mckie, J.E. Isenberg, H.D. Jenkins, R.D. Matsen, J.M. "Rapid screening for bacteriuria for light scatter photometry (Autobac): A collaborative study". J. Clin. Micro. 1981. 13(1):147-150.
- (31) Jenkins, R.D. Hale, D.C. Matsenb, J.M. "Rapid semiautomated screening and processing of urine specimens". J. Clin. Micro. 1980. 11(3):220-225.
- (32) Wallis, C. Melnick, J.L. Longoria, C.J. "Colorimetric method for rapid determination of bacteriuria". J. Clin. Microb. 1981. 14(3):342-346.

- (33) Moffat, C.M. Britt, M.R. Burke, J.P. "Evaluation of miniature test for bacteriuria using dehydrated media and nitrite pads". Applied Microbiology. 1974. 28(1):95-99.
- (34) Pittle, P.J. Peddie, B.A. Sinock, A.R. "Significance of bacterial and white cell counts in midstream urines". J. Clin. Pathol. 1980. 33:58-60.
- (35) Craig, W.A. Kunin, C.M. DeGroot, J. "Evaluation of new urinary tract infection screening devices". Applied Microbiology. 1973. 26(2):196-201.
- (36) Barbin, T.J.C. "Simplified microscopy for rapid detection of significant bacteriuria". Microbiology. 1978. 7(3):286-291.
- (37) Jones, R.N. "Contemporary perspectives on clinical laboratory diagnosis of urinary tract infections: two protocols that function in a cost-containment out patient medical practice". 1984. Chap. IV.
- (38) Sosa, C. Méndez, I. "Protocolo en la estructura de la investigación". 1985. Ed. Trillas.
- (39) Méndez, I. "Estadística aplicada a la Biología". Monografía. Serie Azul. 1984. IIMAS. UNAM.