

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL CENTRAL NORTE  
PETROLEOS MEXICANOS



# Utilidad Diagnóstica de Interleucina 8 en Infecciones del Tracto Urinario Asociadas a Catéter.

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA  
PRESENTA:  
DR. JOSE FLORES FIGUEROA**

MEXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2004



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.

**ASESORES DE TESIS:**

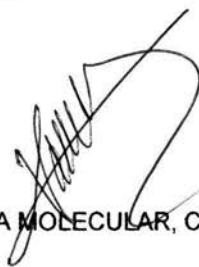
TUTOR:



DR. ROGELIO FERNANDO ESPINOSA LOPEZ  
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX

ASESORES:

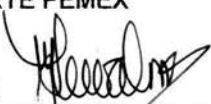
DR. VIANNEY ORTIZ NAVARRETE  
INVESTIGADOR TITULAR  
DEPARTAMENTO DE BIOMEDICINA MOLECULAR, CINVESTAV



DR. LUIS JAVIER CASTRO D'FRANCHIS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



DRA. LAURA CRUZ ISLAS  
PROFESOR ADJUNTO DE MEDICINA INTERNA  
HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



2  
SUBDIVISION DE INVESTIGACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

## DEDICATORIA:

A mis papás Jesús Fernando Flores López y María Teresa Figueroa Barba quienes con su dedicación y esmero me fueron llevando por el difícil camino que iniciamos desde el momento que nacemos, en todo momento necesitados, gracias por darme la oportunidad, gracias por TODO.

A mis hermanos Fernando, Alejandro, Angélica, Sofía y María Fernanda por su aceptación y tolerancia.

A Mercedes por su apoyo emocional y profesional en este paso tan importante y difícil.

## AGRADECIMIENTOS:

A mi maestro el Dr. Rogelio Espinosa quien además de darme la oportunidad creyó en mi, a mi maestro el Dr. Luis Castro quien además de instruirme en la medicina me acompañó con su amistad, a mi maestro el Dr. Eduardo Ruiz quien me enseñó a seguir siempre luchando, a mi maestra la Dra. Laura Cruz quien me instruyó pacientemente, a mi maestro el Dr. Vianney Ortiz quien me contagio con su espíritu entusiasta, a mi maestra la Dra. Engracia López quien me corrigió en mis muchos errores.

A todos mis compañeros con quienes me toco seguir este sendero.

*En el punto donde se detiene la ciencia, empieza la imaginación*  
(Jules Gaultier)

## Índice

<b>LISTA DE ABREVIATURAS:</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN</b>	<b>8</b>
<b>2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b>	<b>14</b>
2.1 OBJETIVO PRIMARIO	14
2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS	14
<b>3. HIPÓTESIS:</b>	<b>14</b>
<b>4. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>15</b>
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	15
4.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO	15
<b>5. POBLACIÓN DE PACIENTES</b>	<b>16</b>
5.1 NÚMERO DE PACIENTES	16
5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
5.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN	16
5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	17
<b>6. DIAGNÓSTICO EN ESTUDIO</b>	<b>17</b>
6.1 PORMENORES EN LA RECOLECCIÓN DE ORINA	17
6.2 ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS	18
<b>7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO</b>	<b>18</b>

<b>7.1 PLAN DETALLADO</b>	<b>19</b>
7.1.1 SELECCIÓN (Día -1 a 0)	19
7.1.2 Reclutamiento (Día 0)	19
7.1.3 Período de seguimiento (Día 1 a Día <14 hasta ITUC)	20
7.1.4 Diagnóstico de ITUC	20
<b>8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES</b>	<b>20</b>
8.1 BUENA PRÁCTICA CLÍNICA	20
8.2 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	21
8.3 CONFIDENCIALIDAD	21
<b>9. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS</b>	<b>22</b>
9.1 VARIABLES DE ANÁLISIS:	22
9.2 PACIENTES CONSIDERADOS PARA ANÁLISIS	22
9.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS	22
<b>10. RESULTADOS:</b>	<b>23</b>
<b>11. CONCLUSIONES:</b>	<b>27</b>
<b>12. REFERENCIAS:</b>	<b>28</b>

## **LISTA DE ABREVIATURAS:**

ALB	Albúmina
Cr	Creatinina
EGO	Examen General Microscópico de Orina
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
IL	Interleucina
IL-8S	Interleucina 8 sérica
IL-8U	Interleucina 8 urinaria
ITU	Infección del Tracto Urinario
ITUC	Infección del Tracto Urinario asociada a Catéter Urinario
LEU	Leucocitos
FNT	Factor de Necrosis Tumoral
HGB	Hemoglobina
NIT	Nitritos en Orina
RPT	Revoluciones por minuto
UFC	Unidades Formadoras de Colonias en Cultivo



## 1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son las infecciones más frecuentes adquiridas en el medio hospitalario, usualmente asociadas con el uso de catéteres urinarios (ITUC) (1,2), representan hasta el 25% de todas las infecciones nosocomiales (3). Se ha reportado una incidencia total de hasta 62.8% en los pacientes cateterizados, representando hasta 3.55 episodios al día por cada 1000 pacientes en el hospital, con una prevalencia de 10.6 por cada 1000 (2). Representando un riesgo para adquirir una ITU de 5% por cada día de cateterización (3,4), en los que puede ocurrir bacteremia en aproximadamente un 30% de los pacientes (6). Se reportan más de un millón de casos al año en Estados Unidos (3).

Se ha demostrado que el desarrollo de ITUC predice una mayor estancia hospitalaria, especialmente en los pacientes quirúrgicos (7). Así mismo el tratamiento temprano de las ITU disminuye el riesgo de complicaciones agudas en los pacientes, así como el desarrollo de cambios crónicos en las vías urinarias (8), incluso se ha demostrado que el diagnóstico y tratamiento tempranos reducen el riesgo de desarrollo de cicatrices renales y consecuentemente insuficiencia renal crónica, especialmente en niños con malformaciones renales (9). Se desconoce el impacto certero del diagnóstico temprano en las ITUC.

Las citocinas inducen activación y migración celular mediante unión a receptores específicos en las células blanco (11), las citocinas inducen la quimiotaxis, homeostasis e inflamación, la extravasación de los leucocitos hacia los tejidos es regulada por la interacción entre leucocitos, células endoteliales y citocinas (12).

Existe una elevación de citocinas pro inflamatorias, especialmente factor de necrosis tumoral (FNT), interleucina-6 (IL-6) e interleucina-8 (IL-8) en el tracto urinario de personas con ITU (13,14,18-20), estimuladas como respuesta a infección por

bacterias uropatógenas (18-19,21), que incluso se encuentra en niveles mayores en personas con infecciones más severas (22-26).

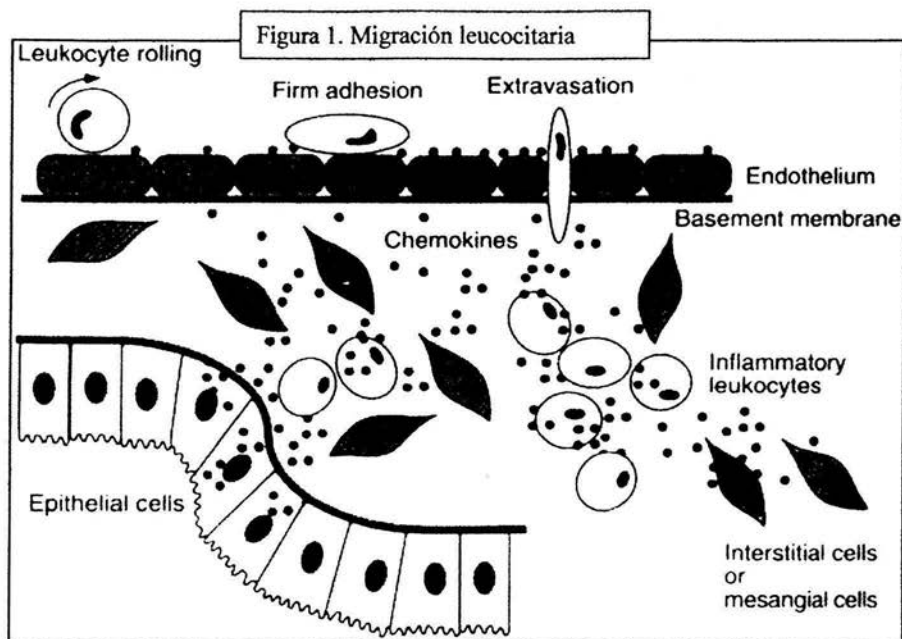
Las citocinas representan una gran familia de productos quimiotácticos estructuralmente relacionadas producidas por una gran variedad de células inmunes y no inmunes (13,14). Estas son proteínas de peso molecular de 8 a 10 kDa que selectivamente tienen diferentes blancos en las subpoblaciones leucocitarias. La superfamilia de las citocinas está dividida en las subfamilias C-C, C-X-C y C. La mayoría de las citocinas de la subfamilia C-X-C son quimioatrayentes para los neutrófilos y no tienen efectos en los monocitos, mientras que las citocinas C-C atraen principalmente a monocitos, células T, células NK y algunos granulocitos pero no neutrófilos (15). La linfotactina único miembro de la subfamilia C funciona como un potente quimioattractor para los linfocitos T sin atraer monocitos o neutrófilos (16). Tabla 1.

**Tabla 1. Superfamilia de las citocinas**

<b>C-X-C</b>	
IL-8	Interleucina 8
GRO $\alpha$	Oncogen relacionado al crecimiento alfa
GRO $\beta$	Oncogen relacionado al crecimiento beta
GRO $\gamma$	Oncogen relacionado al crecimiento gamma
ENA-78	Proteína activadora de neutrofilos derivada de las células epiteliales 78
PF4	Factor plaquetario 4
IP-10	Proteína inducible por interferon gamma 10
GCP-2	Proteína quimioatrayente de granulocitos 2
Mig	Monocina inducida por interferon gamma
SDF-1 $\alpha$	Factor derivado de células estromales 1 alfa
SDF-1 $\beta$	Factor derivado de células estromales 1 beta
PBP	Proteína básica plaquetaria
CTAB-III	Proteína activadora de tejido conectivo III
B-TG	Beta tromboglobulina
NAP-2	Proteína activadora de neutrofilos 2

<b>C-C</b>	
MCP-1	Proteína quimioatrayente de monocitos 1
MCP-2	Proteína quimioatrayente de monocitos 2
MCP-3	Proteína quimioatrayente de monocitos 3
MCP-4	Proteína quimioatrayente de monocitos 4
RANTES	Reguladas a la activación, expresadas y secretadas de células T normales
MIP-1 $\alpha$	Proteína inflamatoria del macrófago 1 alfa
MIP-1 $\beta$	Proteína inflamatoria del macrófago 1 beta
I-309	-
Eotaxina	-
HCC-1	Citoquina hemofiltrada CC 1
<b>C</b>	
Ltn	Linfotactina

La migración de los leucocitos de la circulación periférica hacia el espacio intersticial requiere de una serie de interacciones complejas entre moléculas expresadas en el leucocito, la superficie endotelial y la matriz extracelular. El estadio inicial comprende el enrolamiento de leucocitos a lo largo de la pared microvascular a través de interacciones transitorias entre proteínas selectinas específicas y sus ligandos carbohidratos. El siguiente estadio comprende la activación de los leucocitos resultando en una adhesión firme a la superficie endotelial mediada a través de las moléculas integrinas. El último paso comprende la extravasación del leucocito, la cual incluye el escarbado a través del endotelio, diapedesis y migración al espacio intersticial (17).  
**Figura 1.**



Las citocinas juegan un papel pivote en los estadios de este proceso: Primero, las citocinas producidas en el sitio de lesión o liberadas a través de plaquetas activadas son secuestradas en fase sólida en la superficie de las células endoteliales (inmovilizadas mediante interacciones electrostáticas con los glucosaminoglicanos cargados negativamente). Aquí estas actúan como señales para tipos específicos de leucocitos en la superficie endotelial (17). Las citocinas unidas a la superficie endotelial pueden causar la activación de leucocitos resultando en la sobre regulación de integrinas, los linfocitos detienen el enrolamiento y se adhieren a la superficie endotelial. En seguida los leucocitos escarban a través de la superficie por el gradiente quimiotáctico formado por las citocinas en un proceso llamado haptotaxis (27,28). Finalmente en algún punto el leucocito se extravasa a través del endotelio y la membrana basal hacia dentro del espacio tisular en respuesta al gradiente quimio/haptotáctico producido por las citocinas (29).

Los efectos de las citocinas están mediados por interacciones con receptores transmembrana unidos a una proteína G (30) (Tabla 2). Las concentraciones de citocinas requeridas para la unión a receptor y activación celular son en rangos nanomolares. La unión de una citocina dada a su receptor lleva a la activación de la fosfolipasa C beta 1 y beta 2, producción de inositol-trifosfato y diacilglicerol, e incremento rápido y transitorio de la concentración de calcio (31).

Tabla 2. Receptores de citocinas.

Receptor	Ligando	Células que lo expresan
CXCR-1 (IL-8RA)	IL-8	Neutrófilos, Monocitos, Linfocitos T, Células NK, Basófilos
CXCR-2 (IL-8RB)	IL-8 y otras citocinas C-X-C	Neutrófilos, Monocitos, Linfocitos T, Células NK
CCR-1 (CC CKR-1)	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MCP-3	Monocitos, Linfocitos T, Células NK, Basófilos, Eosinófilos
CCR-2 (CC CKR-2)	MCP-1, MCP-3	Monocitos
CCR-3 (CC CKR-3)	Eotaxina, RANTES, MCP-3	Eosinófilos, Monocitos
CCR-4 (CC CKR-4)	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MCP-1	Basófilos, Monocitos, Linfocitos T y B
CCR-5 (CC CKR-5)	MIP-1 $\alpha$ , RANTES, MIP-1 $\beta$	Macrófagos
DARC (ECKR)	Citocinas C-X-C y C-C	Eritrocitos, células endoteliales

Los receptores conocidos a citocinas pueden ser agrupados en cuatro diferentes clases, llamados "compartidos", "específicos", "promiscuos" y "codificados viralmente" (32). Los receptores compartidos se unen a más de una citocina dentro de alguna de

las subfamilias C-X-C o C-C. El receptor para IL-8 tipo B (CXCR-2), el cual une citocinas C-X-C así como los receptores a citocinas C-C tipo CCR-1 a CCR-5, pertenecen a esta clase (33,34). Los receptores específicos se unen a solo una citocina. El receptor para IL-8 tipo a (CXCR-1) representa a esta clase (35). El tercer tipo, los receptores promiscuos, se unen tanto a citocinas C-X-C como C-C y se encuentran principalmente en la superficie de los eritrocitos (36). Estos receptores también llamados receptor antígeno Duffy para citocinas (DARC) pueden actuar de algún modo en retirar de la circulación estas citocinas previniendo a estos agentes de actuar sistemáticamente. El cuarto tipo de receptor de citocinas, codificado viralmente, se ha encontrado codificado en genomas virales, tiene capacidades de unión y señalización superiores a sus análogos humanos, su rol en la patogénesis viral es aun desconocido (37, 38).

El diagnóstico de las ITU se basa principalmente en examen microscópico y microbiológico de la orina, en particular la demostración de leucocitos y bacterias (3). Los signos y síntomas urinarios utilizados sin la correlación del examen de orina tienen poca sensibilidad y especificidad (40). La interpretación de los hallazgos del examen urinario es controversial y lleva a confusión en el diagnóstico de ITU (21). Se desconoce su valor en el diagnóstico de ITUC en pacientes hospitalizados.

La determinación de FNT, IL-1, IL-6 e IL-8 urinaria ha demostrado ser un útil marcador de ITU (6,18-26, 39,40). De éstas la IL-8 ha demostrado ser un mejor marcador de infección urinaria comparada con IL-6 (41), la IL-8 es esencial en la migración leucocitaria a través del urotelio (42).

En muchos pacientes con cateterización urinaria que desarrollan infección, esta se detecta hasta que se presenta fiebre o algún otro signo de respuesta inflamatoria sistémica, lo que implica un aumento en la morbilidad, estancia hospitalaria, y finalmente costos de atención en los pacientes hospitalizados.

## **2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **2.1 OBJETIVO PRIMARIO**

- Determinar la utilidad de IL-8 urinaria en el diagnóstico temprano de pacientes que desarrollan infección de vías urinarias asociada a catéter.

### **2.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Comparar los momentos de elevación de la IL-8U con la leucocituria significativa en cada paciente que desarrolla ITUC.
- Determinar el tiempo de elevación de IL-8U en cada paciente que desarrolla ITUC.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la IL-8U en el diagnóstico de ITUC.

## **3. HIPOTESIS:**

Los niveles urinarios de interleucina-8 en pacientes con ITUC se elevaran antes de que aparezcan leucocituria significativa, crecimiento bacteriano en el urocultivo o la sintomatología clínica de la infección.

## **4. DISEÑO Y DURACIÓN DEL ESTUDIO**

### **4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Este es un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, casos con autocontroles, en el que pacientes hospitalizados con cateterización urinaria fueron evaluados mediante determinaciones seriadas de IL-8 urinaria y leucocituria hasta determinar el momento en que desarrollan ITUC corroborada por urocultivo de acuerdo a definiciones actuales (5).

El estudio consistió de dos fases:

- Fase de instalación en la que se colocó el catéter urinario, determinándose así mismo IL-8 sérica y urinaria, urocultivo y leucocituria.
- Fase de seguimiento de un máximo de catorce días, determinándose cada 24 horas leucocituria, IL-8 urinaria y urocultivo.

### **4.2. DURACIÓN DEL ESTUDIO**

La duración de este estudio fue de 9 meses, iniciándose el reclutamiento de pacientes en el segundo trimestre del 2003 y finalizando en el primer trimestre de 2004, y pudiendo variar tanto en la duración total real del estudio como el período de reclutamiento de pacientes.

Se contempló la realización de un análisis intermedio del estudio al momento de haber reunido datos de aproximadamente la mitad de los pacientes, mismo que reflejo en la duración del estudio y en el número total de pacientes. No habiendo indicación de suspensión temprana del estudio.



## **5. POBLACIÓN DE PACIENTES**

### **5.1 NÚMERO DE PACIENTES**

Se determinó el tamaño de la muestra tomando en cuenta un valor de alfa de 0.005 con un poder deseado de 0.9 teniendo en cuenta que los valores promedios en individuos sanos es de 12 pg/ml ( $\mu_0$ ) y en individuos con infección urinaria arriba de 500 pg/ml, aunque dado que esperamos elevaciones a partir de la normalidad utilizamos un valor de  $\mu_1$  de 15. Además se determinó un probable índice de evaluabilidad de 70% e índice de deserción de 30%. Lográndose llegar al número de muestra calculado de 14 pacientes.

### **5.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Hombres o mujeres  $\geq$  40 años.
- Hospitalizados en el área de Medicina Interna.
- A quienes se les colocó catéter urinario de látex con bolsa de recolección y sistema cerrado.
- Tiempo de supervivencia anticipada de  $\geq$  2 meses.

### **5.3 CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN**

- ITU diagnosticada al momento de la cateterización y/o en la última semana previa corroborada por urocultivo y/o leucocituria significativa.
- Eritrocituria  $\geq$ 30 por campo.

- Recibir tratamiento con esteroides o inmunomoduladores al momento de ingreso.
- Ser portador de algún tipo de cáncer.
- Ser portador de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.
- Ser portador de litiasis renoureteral ya diagnosticada previamente.
- Haber tomado parte en algún ensayo clínico dentro de los últimos treinta días.

#### **5.4 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- Retiro de cateterización urinaria accidental antes de 14 días o del desarrollo de ITUC.
- Recolocación de cateterización urinaria.
- Fallecimiento antes de haber completado la fase de seguimiento.
- Inicio de esteroides o quimioterapia durante la hospitalización.

## **6. DIAGNOSTICO EN ESTUDIO**

### **6.1 PORMENORES EN LA RECOLECCIÓN DE ORINA**

Todos los pacientes tuvieron cateterización uretral con sonda tipo Foley, de látex, mediante técnica universalmente aceptada (5); insertada por personal médico utilizando técnica aséptica, incluyendo guantes estériles, campos estériles, con antisepsia cutánea.

En todos los pacientes se utilizó sistema cerrado de drenaje, con el tubo colector y bolsa de recolección siempre mantenida por debajo del nivel de la vejiga del paciente.

La recolección de muestras para análisis se llevó a cabo mediante técnica aséptica a través del puerto para toma de muestras y nunca por el tubo de drenaje o bolsa colectora. Se colectó 20ml por cada muestra; 13ml se envió a urocultivo, 5 ml se

centrifugaron a 3000 RPM durante 15 minutos para examen microscópico y 2ml para determinación de IL-8U se almacenó en congelación a -70° hasta su análisis.

## **6.2 ANALISIS DE LAS MUESTRAS**

El examen microscópico se realizó mediante técnica habitual, con revisión de  $10^9/L$  para búsqueda de leucocitos. El urocultivo se realizó mediante técnica en medio de agar habitual de tipo no cuantitativo.

La determinación de IL-8U se realizó mediante técnica de ELISA habitual utilizando los reactivos del kit de la marca Pierce Endogen ®, con una sensibilidad menor de 2 pg/ml; se agregó 50 µl de las muestras de orina y suero a cada pozo de la placa durante una hora a 20°C, con lavado de la placa con buffer estandar, se agregó 50 µl del reactivo de anticuerpo biotilado con incubación de una hora, se lavó y se adicionaron 100 µl de solución preparada de Estreptavidina-HRP, nuevamente con incubación por 30 minutos y lavado posterior, se agregó solución substrato TMB 100 µl y después de treinta minutos en cuarto oscuro se detuvo con solución Stop. Se midieron los resultados mediante absorbancia de luz a un espectro de 450 nm sustrayéndose la absorbancia del espectro de 550 nm, con el lector Magellan ®, los resultados se determinaron utilizando la curva estándar con las concentraciones ya determinadas.

## **7. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

La duración anticipada del reclutamiento es de 6 meses y la duración total del estudio es de 12 meses.

## **7.1 PLAN DETALLADO**

### **7.1.1 SELECCIÓN (Día -1 a 0)**

Los pacientes elegibles para el estudio fueron sometidos a los siguientes procedimientos antes de ser incluidos en el estudio:

1. Revisión de los criterios de inclusión / no inclusión y diagnóstico.
2. No se realizó firma de Consentimiento Informado dado que de acuerdo al Reglamento de Salud vigente se trata de un estudio experimental sin riesgo al paciente.
3. Historia Médica. Se obtuvo una historia médica relevante, con particular referencia a factores de riesgo ya conocidos bien determinados (5); sexo, otros sitios de infección, diabetes, desnutrición, insuficiencia renal, malformaciones urinarias, hiperplasia prostática, terapia antimicrobiana.
4. Las medicaciones concomitantes administradas dentro de los 7 días de reclutamiento y consumo crónico.
5. Examen Físico.
6. Evaluación del Laboratorio Clínico. Pruebas de laboratorio clínico dentro de las 24 horas previas a la inclusión del paciente: Biometría hemática completa con diferencial, depuración de creatinina calculada, albúmina, IL-8S.
7.  $\beta$ HCG Sérica (para mujeres con potencial reproductivo).

### **7.1.2 Reclutamiento (Día 0)**

Se coloca sonda de Foley para cateterización urinaria y se toman las muestras de leucocituria, urocultivo e IL-8 urinaria y sérica.

### **7.1.3 Período de seguimiento (Día 1 a Día <14 hasta ITUC)**

Los siguientes procedimientos fueron realizados durante este periodo:

1. Toma de muestras urinarias cada 24 horas, hasta llegar a los 14 días o sospecha de ITUC por urocultivo o leucocituria significativa.
2. Examen microscópico de orina para conteo de leucocitos al inicio y cada 24 horas.
3. Urocultivo no cuantitativo cada 24 horas.
4. Determinación de IL-8U cada 24 horas.

### **7.1.4 Diagnóstico de ITUC**

En los pacientes el punto final como ITUC fue determinado mediante el examen microscópico de orina, considerándose como positiva la presencia de más de 15 leucocitos por campo, y/o el encontrarse más de  $10^4$  UFC en el urocultivo. Sin tomar en cuenta los niveles urinarios de IL-8 como punto final.

## **8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

### **8.1 BUENA PRÁCTICA CLÍNICA**

Este Estudio fue conducido conforme a estándares de la Buena Práctica Clínica mundialmente aceptados (según se define en ICH E6-Lineamientos de la Buena Práctica Clínica, 1 mayo 1996), de acuerdo con la última revisión de la Declaración de Helsinki y en observancia de la reglamentación local.

La decisión de colocación de la sonda urinaria no dependió del investigador principal, y es totalmente decidida por el médico tratante del paciente basada en su manejo hospitalario.

El estudio fue aprobado por el departamento de Enseñanza e Investigación del Hospital Central Norte de PEMEX.

## **8.2 INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Antes de ser reclutados para participar en el estudio, los pacientes deben otorgar su consentimiento verbal, previa explicación de manera comprensible para ellos, de la naturaleza, alcance y posibles consecuencias.

Dado que no se trata de un estudio de intervención que conlleva a un riesgo en los pacientes no hubo requerimiento de consentimiento escrito de acuerdo a la Ley General de Salud vigente en su Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud de acuerdo en el título segundo capítulo uno a los artículos 17 y 23.

## **8.3 CONFIDENCIALIDAD**

El patrocinador no fue informado de los nombres de los pacientes. En la forma de reporte de caso sólo se registrará el número e iniciales del paciente, y en caso de que el nombre del paciente aparezca en cualquier otro documento (por ejemplo, reporte de laboratorio) éste debe ser omitido en la copia del documento. Los hallazgos del estudio almacenados en una computadora fueron resguardados de acuerdo a las leyes de protección de información.

El investigador mantuvo una lista personal de identificación de pacientes para facilitar la identificación de los registros.

## **9. PROCEDIMIENTOS ESTADÍSTICOS**

### **9.1 VARIABLES DE ANÁLISIS:**

El criterio primario para el análisis es el tiempo de elevación de IL-8U antes de un evento de ITUC en cada paciente durante el periodo de seguimiento. En este estudio se utilizó el tiempo en días de elevación de IL-8U antes de mostrarse ITUC con los criterios ya determinados mediante leucocituria significativa y conteo de UFC en el urocultivo.

### **9.2 PACIENTES CONSIDERADOS PARA ANÁLISIS**

Todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión que no cumplieron criterios de eliminación en quienes se completo la toma de muestras de orina hasta el desarrollo de ITUC.

### **9.3 MÉTODOS ESTADÍSTICOS**

La ocurrencia de elevación de IL-8U antes de la elevación de leucocituria durante la fase de seguimiento fue considerada como un objetivo primario. Se determinó el valor de P para la ocurrencia de elevación de IL-8U antes de haber leucocituria significativa, se determinó además la cantidad numérica de días de anticipación de IL-8U en cada paciente. Se compararon los rangos de tiempo de elevación mediante la prueba de T

entre los días necesarios para cumplir criterios de ITUC leucocituria y/o urocultivo versus IL-8U utilizando un valor de alfa de 0.05 con un grado de 15, se comparo la diferencia con la prueba pareada de Wilcoxon. Se utilizó además desviación estándar en los tiempos de elevación.

Se determino la sensibilidad y especificidad de la IL-8U en pacientes con ITUC.

Además se compararon las características de los pacientes en cuanto al uso de antibióticos, edad, enfermedades comorbidas con los días para el desarrollo de ITUC.

## 10. RESULTADOS:

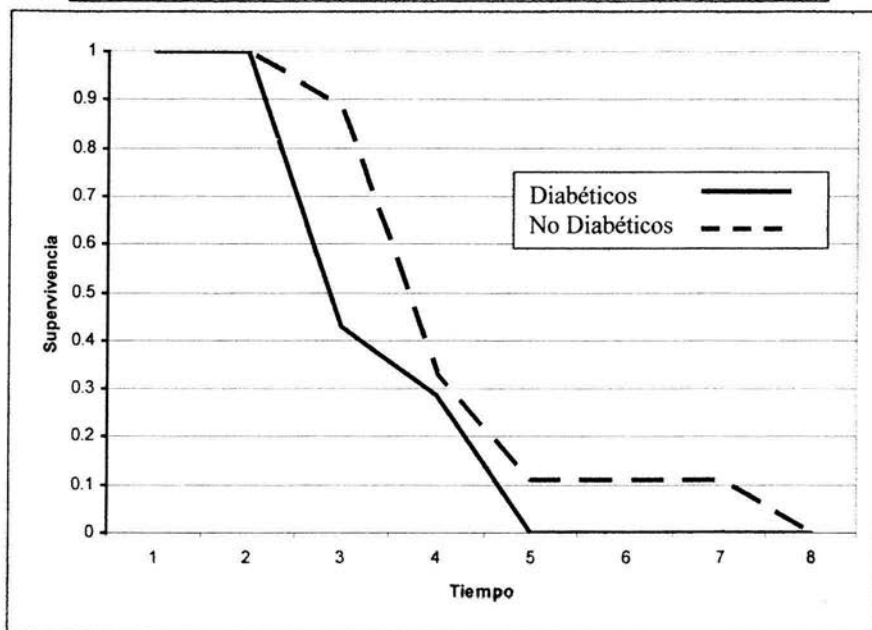
Se incluyeron un total de 16 pacientes, tres hombres (18.7%) y trece mujeres (81.3%), con un promedio de edad de 78.87 años (DE  $\pm$  9.59).

En general los pacientes presentaron ITUC a los 4.18 días en promedio (DE  $\pm$  1.32), con una mínima de 3 y máxima 8. Aquellos pacientes que tuvieron administración concomitante de antibióticos desarrollaron ITUC a los 4.7 días (DE  $\pm$  1.7) comparado con 3.7 (DE  $\pm$  0.66) de los pacientes sin antibióticos. El principal factor de riesgo encontrado para el desarrollo de ITUC antes de los cuatro días fue el antecedente de diabetes mellitus con una  $\chi^2$  de 2.04 y p de 0.154 comparado con los pacientes sin diabetes mellitus, logrando un incremento de 2.03 veces su aparición. Figura 2

EL germen aislado más frecuentemente fue *Escherichia coli* en doce casos (85.7%), *Candida* especies en dos casos (14.28%), y un caso respectivamente para *Proteus* y *Streptococcus*, sin haber diferencias significativas entre los pacientes.



Figura 2. Gráfica de Supervivencia comparando pacientes diabéticos contra no diabéticos hasta el momento de diagnóstico de ITUC.



Se determinó la sensibilidad y especificidad de la determinación de IL-8U con diferentes niveles de corte utilizando como estándar de oro el urocultivo; 50, 75, 100, 125 y 150 pg/ml, encontrándose una sensibilidad de 81.2, 68.8, 68.8, 62.5 y 62.5% respectivamente, con una especificidad de 87.5, 87.5, 87.5, 87.5 y 93.8% respectivamente. Por lo que se utilizó un valor de 50 pg/ml como punto de corte para diagnóstico. Tabla 3

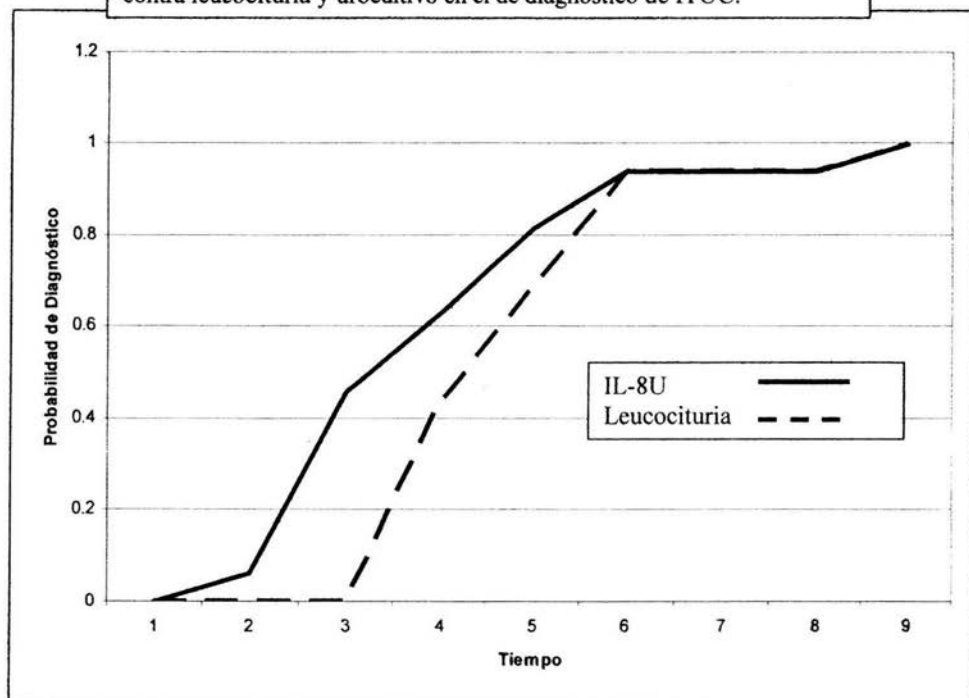
Tabla 3. Sensibilidad y especificidad a diferentes concentraciones de IL-8U.

IL-8U	Sensibilidad	Especificidad	Valor Predictivo Positivo	Valor Predictivo Negativo
50 pg/ml	81.2%	87.5%	86.7%	82.4%
75 pg/ml	68.8%	87.5%	84.6%	73.7%
100 pg/ml	68.8	87.5%	84.6%	73.7%
125 pg/ml	62.5%	87.5%	83.3%	70%
150 pg/ml	62.5%	93.8%	90.9%	71.4%

Los pacientes presentaron elevación en los niveles de IL-8 antes de encontrar criterios para ITUC mediante leucocituria y/o urocultivo en un 78.57% (n=13), tres pacientes no elevaron IL-8 al momento del diagnóstico de ITUC (21.43%), la elevación de IL-8 ocurrió un promedio de 1.62 días previos (DE  $\pm$  1.26, con una máxima de 4 y mínimo de 1). Los tres pacientes que no presentaron elevación de IL-8 se encontraban en el grupo de los que tuvieron administración concomitante de antibióticos.

Se compararon los valores de tiempo en días para la detección de ITUC utilizando leucocituria y urocultivo contra IL-8U mediante la prueba de T requiriendo un valor mínimo para descartar la hipótesis nula de 1.78 y obteniéndose un valor de 3.53, al compararse además mediante rangos de Wilcoxon se obtuvo una z de 4.919. Lo que muestra diferencia significativa en los tiempos. No hubo diferencia significativa al compararse la diferencia en la elevación de IL-8U y leucocituria entre los pacientes diabéticos o con administración concomitante de antibióticos. Figura 3

Figura 3. Gráfica de Supervivencia comparando la elevación de IL-8 contra leucocituria y urocultivo en el de diagnóstico de ITUC.



## 11. CONCLUSIONES:

Los pacientes a quienes se les coloca cateterización urinaria tienen una alta tasa de infección, incluso antes del cuarto día. En los pacientes que se utilizan además antibióticos por distintas razones puede también observarse alta tasa de infección posiblemente ocasionada por factores mecánicos facilitadores.

Este estudio demuestra que los niveles de IL-8 en orina se elevan más tempranamente que la presencia de leucocituria y/o crecimiento en el urocultivo, en la mayoría de los casos con por lo menos un día de anticipación, llegando a ser de hasta cuatro días, además utilizando niveles de corte establecidos tiene adecuada sensibilidad y muy alta especificidad para el diagnóstico de infección urinaria, con valores predictivos altos.

Puede en algunas ocasiones no mostrar una elevación esperada, como ocurrió en tres casos, todos ellos con administración concomitante de antibióticos, y en dos de ellos con un factor de inmunosupresión bien determinado, como es el caso de la diabetes mellitus tipo 2 descontrolada, aunque desconocemos el impacto que puede tener este hallazgo en la resolución de la infección y evolución de los pacientes.

En un caso se encontró niveles de IL-8 urinaria elevados desde la primera muestra urinaria (paciente T), lo que pudiera sugerir que el paciente cursaba con probable infección no diagnosticada mediante leucocituria y/o cultivo, y eso explicara además el corto tiempo antes de desarrollar ITUC claramente identificada.

Aunque la medición de IL-8 urinaria parece ser un buen marcador de ITU como ya se ha demostrado por otros autores, su utilidad en las ITUC no se ha estudiado a fondo, se desconoce aun si este diagnóstico más temprano conlleva un índice de complicaciones médicas menores, con descenso en la estancia hospitalaria y costos.

## 12. REFERENCIAS:

- 1) Warren JW: Catheter-associated urinary tract infections. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Apr;17(4):299-303.
- 2) Bouza E, San Juan R, Munoz P, Voss A, Kluytmans J: A European perspective on nosocomial urinary tract infections II. Report on incidence, clinical characteristics and outcome (ESGNI-004 study). *Clin Microbiol Infect* 2001 Oct;7(10):532-42.
- 3) Foxman B: Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. *Dis Mon* 2003 Feb;49(2):53-70.
- 4) Keerasuntonpong A, Thearawiboon W, Panthawan A, Judaeng T, Kachintom K, Jintanotaitavorn D, Suddhisanon L, Waitayapich S, Tiangrim S, Thamlikitkul V: Incidence of urinary tract infections in patients with short-term indwelling urethral catheters: A comparison between a 3-day urinary drainage bag change and no change regimens. *Am J Infect Control* 2003 Feb;31(1):9-12.
- 5) Maki DG, Tambyah PA: Engineering out the risk for infection with urinary catheters. *Emerg Infect Dis* 2001 Mar-Apr;7(2):342-7.
- 6) Olszyna DP, Prins JM, Buis B, van Deventer SJ, Speelman P, van der Poll T: Levels of inhibitors of tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta in urine and sera of patients with urosepsis. *Infect Immun* 1998 Aug;66(8):3527-34.
- 7) Bhandari M, Koo H, Saunders L, Shaughnessy SG, Dunlop RB, Schemitsch EH: Predictors of in-hospital mortality following operative management of hip fractures. *Int J Surg Investig.* 1999;1(4):319-26.
- 8) Ronald AR, Pattullo AL: The natural history of urinary infection in adults. *Med Clin North Am.* 1991 Mar;75(2):299-312.
- 9) Bartkowski DP: Recognizing UTIs in infants and children. Early treatment prevents permanent damage. *Postgrad Med.* 2001 Jan;109(1):171-2, 177-81.
- 10) Murphy PM: The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:593-633.
- 11) Springer TA: Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994; 76:301-14.
- 12) de Man P, van Kooten C, Aarden L, Engberg I, Linder H, Svanborg Eden C: Interleukin-6 induced at mucosal surfaces by gram-negative bacterial infection. *Infect Immun* 1989 Nov;57(11):3383-8.
- 13) Baggiolini M, Dewald B, Moser B: Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol* 1994; 55:97-179.
- 14) Schall TJ: The Chemokines, in *The Cytokine Handbook* (2nd ed), edited by Thomson AW, London, Academic Press, 1994, pp 419-460.

- 15) Clark-Lewis I, Dewald B, Geiser T, Moser B, Baggiolini M: Platelet factor 4 binds to interleukin 8 receptors and activates neutrophils when its N terminus is modified with Glu-Leu-Arg. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:3574-3577.
- 16) Kelner GS, Kennedy J, Bacon KB, Kleyensteuber S, Largaespada DA, Jenkins NA, Copeland NG, Bazan JF, Moore KW, Schall TJ, Zlotnik A: Lymphotactin: A cytokine that represents a new class of chemokine. *Science* 1994; 266:1395-1399.
- 17) Springer TA: Traffic signals on endothelium for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration. *Annu Rev Physiol* 1995; 57:827-872.
- 18) Hedges S, Anderson P, Lidin-Janson G, de Man P, Svanborg C: Interleukin-6 response to deliberate colonization of the human urinary tract with gram-negative bacteria. *Infect Immun* 1991 Jan;59(1):421-7.
- 19) Benson M, Jodal U, Andreasson A, Karlsson A, Rydberg J, Svanborg C: Interleukin 6 response to urinary tract infection in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1994 Jul;13(7):612-6.
- 20) Ko YC, Mukaida N, Ishiyama S, Tokue A, Kawai T, Matsushima K, Kasahara T: Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun* 1993 Apr;61(4):1307-14.
- 21) Rao WH, Evans GS, Finn A: The significance of interleukin 8 in urine. *Arch Dis Child* 2001 Sep;85(3):256-62.
- 22) Funfstuck R, Franke S, Hellberg M, Ott U, Knofel B, Straube E, Sommer M, Hacker J: Secretion of cytokines by uroepithelial cells stimulated by *Escherichia coli* and *Citrobacter* spp. *Int J Antimicrob Agents* 2001 Apr;17(4):253-8.
- 23) Candela JV, Park E, Gerspach JM, Davidoff R, Stout L, Levy SM, Leach GE, Bellman GC, Lad PM: Evaluation of urinary IL-1alpha and IL-1beta in gravid females and patients with bacterial cystitis and microscopic hematuria. *Urol Res* 1998;26(3):175-80.
- 24) Nicolle LE, Brunka J, Orr P, Wilkins J, Harding GK: Urinary immunoreactive interleukin-1 alpha and interleukin-6 in bacteriuric institutionalized elderly subjects. *Urol* 1993 May;149(5):1049-53.
- 25) Roilides E, Papachristou F, Gioulekas E, Tsapariidou S, Karatzas N, Sotiriou J, Tsiouris J: Increased urine interleukin-6 concentrations correlate with pyelonephritic changes on 99mTc-dimercaptosuccinic acid scans in neonates with urinary tract infections. *J Infect Dis* 1999 Sep;180(3):904-7.
- 26) Otto G, Braconier J, Andreasson A, Svanborg C: Interleukin-6 and disease severity in patients with bacteremic and nonbacteremic febrile urinary tract infection. *J Infect Dis* 1999 Jan;179(1):172-9.
- 27) Rot A: Neutrophil attractant/activation protein-1(interleukin-8) induces in vitro neutrophil migration by haptotactic mechanism. *Eur J Immunol* 1993; 23:303-306.
- 28) Wiedermann CJ, Kowald E, Reinish N, Kaehler CM, von Luettichau I, Pattison JM, Huie P, Sibley RK, Nelson PJ, Krensky AM: Monocyte haptotaxis induced by the RANTES chemokine. *Curr Biol* 1993; 3:735-739.

- 29) Xia M, Leppert D, Hauser SL, Sreedharan SP, Nelson PJ, Krensky AM, Goetzl EJ: Stimulus specificity of matrix metalloproteinase dependence of human T cell migration through a model basement membrane. *J Immunol* 1996; 156:160-167.
- 30) Murphy PM: The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. *Annu Rev Immunol* 1994; 12:593-633.
- 31) Howard OMZ, Benbaruch A, Oppenheim JJ: Chemokines: Progress toward identifying molecular targets for therapeutic agents. *Trends Biotech* 1996; 14:46-51.
- 32) Schall TJ, Bacon KB: Chemokines, leukocyte trafficking, and inflammation. *Curr Opin Immunol* 1994; 6:865-873.
- 33) Murphy PM, Tiffany HL: Cloning of complementary DNA encoding a functional human interleukin-8 receptor. *Science* 1991; 253:1280-1283.
- 34) Lee J, Horuk R, Rice GC, Bennett GL, Camerato T, Wood WI: Characterization of two high affinity human interleukin-8 receptors. *J Biol Chem* 1992; 267:16283-16287.
- 35) Holmes WE, Lee J, Kuang WJ, Rice GC, Wood WI: Structure and functional expression of a human interleukin-8 receptor. *Science* 1991; 253:1278-1280.
- 36) Neote K, Darbonne W, Ogez J, Horuk R, Schall TJ: Identification of a promiscuous inflammatory peptide receptor on the surface of red blood cells. *J Biol Chem* 1993; 268:12247-12249.
- 37) Neote K, Digregorio D, Mak JY, Horuk R, Schall TJ: Molecular cloning, functional expression, and signaling characteristics of a C-C chemokine receptor. *Cell* 1993; 72:415-425.
- 38) Ahuja SK, Murphy PM: Molecular piracy of mammalian interleukin-8 receptor type B by herpes virus saimiri. *J Biol Chem* 1993; 268:20691-20694.
- 39) Benson M, Jodal U, Agace W, Hellstrom M, Marild S, Rosberg S, Sjoström M, Wettergren B, Jonsson S, Svanborg C: Interleukin (IL)-6 and IL-8 in children with febrile urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis* 1996 Nov;174(5):1080-4.
- 40) Medina-Bombardo D, Segui-Diaz M, Roca-Fusalba C, Llobera J: What is the predictive value of urinary symptoms for diagnosing urinary tract infection in women?. *Fam Pract* 2003 Apr;20(2):103-7.
- 41) Olszyna DP, Vermeulen H, Baan AH, Speelman P, van Deventer SJ, Gouma DJ, van der Poll T: Urine interleukin-8 is a marker for urinary tract infection in postoperative patients. *Infection* 2001 Oct;29(5):274-7.
- 42) Godaly G, Bergsten G, Hang L, Fischer H, Frendeus B, Lundstedt AC, Samuelsson M, Samuelsson P, Svanborg C: Neutrophil recruitment, chemokine receptors, and resistance to mucosal infection. *J Leukoc Biol* 2001 Jun;69(6):899-906.