

## I. INTRODUCCIÓN

El cultivo de orina es el estándar de oro para el diagnóstico de infección urinaria. Pero, el clínico ante la sintomatología y valido de los reportes del examen general de orina, del contenido de células del sedimento urinario inicia una terapéutica empírica hasta esperar el resultado del cultivo y antibiograma. Por lo que es importante disponer de pruebas rápidas para confirmar o descartar una infección urinaria con la mayor sensibilidad y especificidad posible buscando puntos de corte de número de leucocitos en el sedimento y el número de leucocitos en cámara de Neubauer, que posibilite además no solicitar innecesariamente un cultivo de orina, que alarga el diagnóstico y en nuestro servicio de laboratorio se tiene un 75% de urocultivos son negativos que significa un tratamiento innecesario, mayor costo y riesgo de selección de bacterias multirresistentes. (1)

Según la bibliografía la tira reactiva es un instrumento de diagnóstico básico, que tiene por finalidad detectar durante un examen general de orina, cambios patológicos que aparecen en la orina de un paciente, (detecta presencia de leucocitos mediante la esterasa leucocitaria, hemoglobina y nitritos positivos), y el sedimento urinario según el contenido celular (leucocitos, bacterias), son pruebas con alta sensibilidad y especificidad para la detección de bacteriuria significativa( el número de bacterias es superior a 100.000 ufc/ml de orina de chorro medio miccional). Sin embargo en nuestro medio no se conocen datos de sus tasas de eficacia (sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y positivo); además, los puntos de corte dados por la bibliografía pudieran ser diferentes a los encontrados en la práctica clínica lo cual mejoraría la capacidad diagnóstica de estos métodos. (1,2)

Es importante destacar que la tira reactiva es un método que tiene por ventaja que se realiza en poco tiempo, no es costoso y requiere de un

procedimiento sencillo. En esta tira esta la prueba de nitritos donde permite detectar bacterias que tienen la capacidad de reducir los nitratos en nitritos como ser *Escherichia coli*, *Enterobacter*, *Proteus*, *Klebsiella*, que producen más del 90% de las infecciones urinarias, las especies uropatogenas que no reducen nitratos como ser *Staphylococcus saprophyticus*, *Enterococos sp.* y *Candida sp* que también tienen una prevalencia significativa en la etiología de las infecciones urinarias y por lo tanto para el diagnóstico rápido de las infecciones urinarias se debe considerar también el resultado de las otras pruebas como ser tinción de gram, leucocitos en el sedimento urinario o el recuento de leucocitos en cámara de Neubauer. (2,3)

Por lo que un resultado positivo indica una posible infección urinaria y por tanto está indicado un urocultivo y el tratamiento empírico hasta esperar el resultado del antibiograma. Otro aspecto que lleva al incremento de falsos positivos es la inadecuada recolección de la muestra o conservación de la misma lo que permite la proliferación bacteriana. (2,3)

En otro caso se pueden dar también falsos negativos en infecciones urinarias crónicas y asintomáticas en la que los recuentos de leucocitos son escasos, la cantidad de bacterias es escasa y por tanto la reducción de nitritos es negativa, la presencia de cocos grampositivos y levaduras que darán la reducción de nitritos negativo y estos pacientes no serán detectados y tratados. (1-3)

Sin embargo para salvar los falsos negativos esta la prueba de esterasa que juntamente con el conteo de leucocitos del sedimento urinario y la tinción de gram pueden detectar bacteriuria por microorganismo diferentes a las enterobacterias como los cocos grampositivos y levaduras. (4) Este análisis nos hace ver la necesidad de interpretar no solo una prueba de tamizaje sino el conjunto de ellas analizándolas en paralelo lo que permitiría mejorar su

sensibilidad y especificidad para detectar rápidamente la presencia o ausencia de la infección urinaria. (4)

Es importante considerar también que el hallazgo de leucocitos en la orina podría no ser una indicación confiables de infección urinaria ya que este cuadro se puede dar en una uretritis por *Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma* s.p. o *Chlamydia* s.p. para lo cual también es importante la interpretación de la tinción de Gram. Al respecto Washington en 1981 en un análisis de 32 000 pruebas indica una sensibilidad de 94% y especificidad de 90% para este examen tomando como estándar al cultivo. (4)

Por otro lado, tomando como punto de corte en la tinción de Gram la presencia de 2 bacterias promedio por campo en 20 campos, está la tinción de Gram puede llegar a tener un valor predictivo negativo de 99% y el valor predictivo positivo puede ser de 90%. (4)

Lo anterior nos indica la necesidad de hacer una evaluación de la eficacia de la pruebas de tamizaje de infección urinaria para optimizar su tasas de eficacia y hallar los puntos de corte donde estos métodos alcancen su máxima sensibilidad y especificidad y ver también la posibilidad de mejorar su tasas de eficacia haciendo interpretaciones de los resultados en paralelo.

### **1.1 Antecedentes**

El examen general de orina es una las pruebas de laboratorio más antiguas data del siglo V antes de Cristo, ya Hipócrates escribió en esas épocas un texto sobre uroscopia y los médicos de esa época tomaron en cuenta esos conocimiento como por ejemplo el diagnóstico de la diabetes por la observación del incremento de hormigas en el lugar donde había miccionado un diabético. Así mismo, en los inscripciones egipcias y en los papiros de

Edwin Smith, se observa al médico de ese entonces examinando el sabor de la orina y llegando a un diagnóstico al observar el color, la turbidez, el olor y el volumen de la orina. (5)

Desde que en el siglo XVII se inventó el microscopio, el uroanálisis adquirió gran importancia al estudiar el centrifugado, lo que dio origen al estudio del sedimento urinario, estos estudios fueron mejorados y ampliados por Thomas Addis a finales del siglo XIX. (5)

En 1797 con Carl Friedrich Gärtner quien propuso analizar la orina en la cabecera del paciente. En 1827, Richard Bright, inicio el examen químico de la orina. En 1850, Jules Maumené inventó las tiras reactivas para el análisis químico de la orina específicamente para la detección de glucosa. (5)

Los criterios de la relación entre bacteriuria y leucocituria como predictores de infección urinaria han ido cambiando a lo largo de los tiempos y han sido motivo de varios estudios. Es así que se establece que la sola presencia de microorganismos en un espécimen de orina no establece el significado de bacteriuria porque puede tratarse solo de una colonización transitoria o contaminación pero puede también tratarse de una infección o bacteriuria significativa. Por diferentes estudios, se pudo establecer que la bacteriuria significativa iba acompañada también de presencia de leucocitos como indicador de un proceso inflamatorio del tracto urinario. (6)

De esta manera la medida de la presencia de leucocitos en una muestra de orina se constituyó en un parámetro muy importante a la hora de evaluar una infección urinaria y de esta manera se puede establecer una diferencia entre solo colonización y bacteriuria significativa. (7)

El criterio de considerar la bacteriuria significativa cuando se cuentan igual o mayor  $10^5$  UFC/ml (unidades formadoras de colonias por ml) en una muestra

de chorro medio es una definición generalmente aceptada de bacteriuria significativa. Sin embargo, es importante notar que esta definición originalmente fue establecida en pacientes con pyelonephritis aguda y cistitis aguda (34). Una mayoría de estos pacientes, por lo general tiene más de  $10^5$  UFC/ml en sus especímenes de orina; sin embargo, sólo el 56 % de pacientes con síndrome uretral agudo cae a esta categoría (8). Por esta razón, Stamm y colaboradores intentaron establecer una nueva definición de bacteriuria significativa para este grupo de pacientes (8, 9).

Stamm y col recolecto las muestra de orina de 59 mujeres adultas jóvenes con el síndrome uretral agudo, las muestras fueron recolectadas por punción suprapúbica, caterización uretral, y por chorro medio (8). Aproximadamente una mitad de estos cultivos contenían menos de  $10^5$  UFC/ml de bacilos Gram negativos e igual o más de 8 leucocitos por  $\text{mm}^3$ . (8)

En un estudio subsecuente por el mismo autor, de 187 mujeres con infección urinaria aguda, sólo el 51 % de pacientes con infección tuvo  $10^5$  UFC/ml con un recuento de leucocitos igual o mayor a  $8/\text{mm}^3$ . Por tal motivo el punto de corte fue dejado en  $10^2$  UFC/ml; esto aumento la sensibilidad de la detección de bacteriuria significativa a un 95%. (9) También, aproximadamente el 50 % de estos pacientes con cistitis por enterobacterias tenía más de un organismo en su orina de chorro medio. Por lo tanto, los criterios de  $10^5$  UFC/ml y un organismo solo no podían ser aplicados en este grupo de pacientes. (9)

Sin embargo encontraron un 5% de casos con leucocituria sin bacteriuria que fue atribuido a microorganismos exigentes que no crecen en los medios de cultivo habituales (*Neisseria gonorrhoeae*, *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamidia trachomatis*, *Micobacterium*), y varios desórdenes de tracto urinario no infecciosos, incluso tumores y cálculos. (9)

Otros estudios de relación entre bacteriuria baja y leucocituria han sido estudiados en mujeres de diversas edades. Latham et al estudió a 387 mujeres de 1 a 95 años (10). De éstos, 74 cultivos (19 %) fueron considerados como infección de tracto urinario, usando los criterios de  $10^5$  CFU/ml. Sin embargo, con  $10^2$  UFC/ml como punto de corte, el 100 % fue identificado. En este estudio, se encontró que sólo el 73 % de las muestras con bacteriuria y el 20 % de muestras sin bacteriuria tenían leucocituria (leucocitos igual o mayor a  $8/\text{mm}^3$ ). Aunque la proporción de especímenes infectados con leucocituria sea más baja que encontrado por Stamm et al., la recolección, el transporte, y el procesamiento ocurrieron en un ambiente de laboratorio rutinario, diferente a un ambiente de una investigación controlado. (10)

Lipsky et al (11) en su estudio realizado en varones, recolecto muestras por punción suprapubica, sonda vesical y chorro medio. Demostró que los puntos de corte que tenían mayor sensibilidad fueron de  $10^3$  UFC/ml tomando como control la punción suprapubica con una sensibilidad de 97% en relación con la orina por chorro medio. Los estudios adicionales han demostrado que recuentos de  $10^2$  UFC/ml asociado a leucocituria, pueden predecir infección urinaria en infecciones asociadas a catéter vesical permanente. (11)

Como la bacteriuria puede ocurrir a consecuencia de infección, colonización, o contaminación, el criterio de la leucocitura desempeña un papel principal en la distinción entre pacientes infectados y no infectados. Bacteriuria ocurre en pacientes no infectados como colonización o contaminación. La colonización por lo general aplica al acontecimiento pasajero de bacteriuria la duración de esta puede ser de uno muchos días seguidos de la resolución espontánea del cuadro (7). La medida de leucocituria y su relación a

bacteriuria y síntomas de la infección de tracto urinario es la más importante en la colonización que distingue de la infección. (7)

La contaminación ocurre cuando los organismos de los genitales externos, uretra, o piel periuretral entran en el espécimen durante la recolección de la muestra. Los contaminantes incluyen *difteroides*, *lactobacilos*, *Staphylococcus* coagulasa negativos, *Streptococcus viridans*. (12) La presencia de estos organismos en la orina no es por lo general significativa. También, la presencia de cualquier organismo, en recuentos de  $<10^5$  UFC/ml sin leucocituria. La presencia de células epiteliales, pero ningún leucocito, confirmará la contaminación. (12)

El año 2005 Flores et. al en 160 pacientes diabéticos con diagnóstico presuntivo de infección urinaria, establecieron una sensibilidad y especificidad de 90% y 96,4% respectivamente para la esterasa leucocitaria; los nitritos tuvieron una sensibilidad y especificidad de 36% y 100% respectivamente. (13)

En un estudio realizado en Colombia, Lopez et. al, le asigna una sensibilidad en un intervalo de confianza del 95% entre 30% a 81% a la prueba de nitritos de la tira reactiva mientras que la especificidad estuvo entre 87% a 92%. (14)

Muños et. al, concluye que la esterasa leucocitaria producida por los leucocitos y detectada mediante la tira reactiva de orina es un buen predictor de piuria. En su estudio calcula para esta prueba una sensibilidad de 70% y especificidad de 92,5% (15)

En otro estudio realizado en México, Flores et. al evaluó la eficacia de las pruebas ensayadas en paralelo (bacteriuria, esterasa, leucocituria, nitritos y

bacteriuria en orina sin centrifugar), determinando sensibilidad de 84,3 % y especificidad de 100 %, con valor predictivo positivo del 100 % y valor predictivo negativo del 93,2 %. (16)

Estos estudios sugieren que el laboratorio de microbiología debiera considerar con cuidado a la población paciente atendida determinando el mejor enfoque diagnóstico y tomar los puntos de corte recomendados y evaluar la sensibilidad y especificidad de estos puntos de corte en el trabajo rutinario del laboratorio para pueda orientar al clínico para un tratamiento inicial del paciente hasta esperar el resultado del cultivo y antibiograma.

## **1.2 Justificación**

En nuestro Laboratorio de los urocultivos solicitados un 75 % son negativos y un 25 % son positivos para infección urinaria. Si bien es una prueba Gold estándar para el diagnóstico cuya desventaja es el tiempo que tarda en salir los resultados de 48 a 72 horas y al clínico le sirve para confirmar el diagnóstico y el antibiograma para seguir o cambiar el tratamiento empírico instaurado según los resultados obtenidos en un examen general de orina o sedimento urinario .

Si bien un examen general de orina incluyen parámetros como la determinación de esterasa leucocitaria, hemoglobina (para detectar la presencia de sangre), nitritos (para ver la capacidad de la bacteria de reducir nitratos a nitritos) que evidencia la presencia de enterobacterias y el recuento de leucocitos que según los consensos tiene un punto de corte de 5 leucocitos por campo y el el recuento de leucocitos en cámara de Neubauer que tiene un punto de corte de 10 leucocitos por mm<sup>3</sup> para el posible diagnóstico de infección urinaria.

Como laboratorio queremos disminuir las siembras a ciegas para lo cual queremos conseguir puntos de corte del número de leucocitos en cámara de Neubauer y sedimento urinario y así proporcionar datos rápidos y valiosos, con técnica, procedimientos e interpretación adecuada que sea útil para el médico.

De esta forma, la evaluación de la eficacia de los parámetros como ser: tira reactiva (que determina la presencia de nitritos y esterasa leucocitaria), sedimento urinario (que determina la presencia de leucocitos y el proceso inflamatorio), tinción gram (que determina la presencia de microorganismos) y recuento en cámara (evalúa el proceso inflamatorio y permite el recuento de leucocitos), permitirá determinar la eficacia en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razón de máxima verosimilitud positiva y negativa con la finalidad de optimizar su utilidad para el diagnóstico rápido de infección urinaria reduciendo el número de falsos positivos a los que innecesariamente se les realiza tratamiento empírico con antimicrobianos como cefalosporinas de tercera generación como cefixima, fluoroquinolonas como ciprofloxacina o norfloxacina que pueden desequilibrar la flora normal vagina, oral e intestinal promoviendo la selección de cepas productoras de enzimas desactivantes de beta lactámicos como las beta lactamasas de espectro extendido.

Conociendo la eficacia de los métodos de cribado se podrán tomar decisiones que posibiliten una mejor interpretación de dichas pruebas, elegir cuales de los métodos de cribado son más confiables y hacer un uso racional de los recursos con que cuenta el laboratorio y de esta forma brindar un apoyo más efectivo al clínico lo cual repercutirá positivamente en mejorar la salud del paciente.

### **1.3 Planteamiento del problema**

En el laboratorio, el 75% de las solicitudes de urocultivo son negativas lo cual incrementa el costo del diagnóstico y promueve un tratamiento innecesario de pacientes que reciben en forma empírica antibióticos de amplio espectro hasta esperar el resultado de sus antibiogramas.

En nuestra institución no se conoce las tasas de eficacia de las pruebas de tamizaje del recuento de leucocitos en cámara de Neubauer y recuento de leucocitos en sedimento urinario utilizadas para el diagnóstico inicial de infección urinarias es decir, no se conoce la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos. Tampoco se conoce los puntos de corte donde estos métodos pueden alcanzar su máxima sensibilidad y especificidad para discriminar entre un paciente con infección urinaria de otro sin esta patología. Por lo cual es necesario un estudio clínico de determinación de eficacia de estos métodos.

De no darse solución a este problema, la institución seguirá invirtiendo cuantiosos recursos en exámenes innecesarios, habrá demora en el diagnóstico de infección urinaria, riesgos de complicaciones de la infección urinaria, insatisfacción de los usuarios, demoras en las citas, y otros que repercutirán negativamente en la salud de los pacientes y en la calidad del servicio.

### **1.4 Formulación de interrogantes**

En función a los objetivos del trabajo, la pregunta de investigación es :

¿Cuáles serán las tasas de eficacia de las pruebas de tamizaje de recuento de leucocitos en cámara de Neubauer y recuento de leucocitos en sedimento urinario para el diagnóstico rápido de infección urinaria en el Laboratorio del Hospital del Norte. año 2020?

## II. MARCO TEORICO

### 1 Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU) tienen un gran impacto en la sociedad debido a que son una causa importante de ausentismo laboral y escolar con sus obvias consecuencias económicas. Adicionalmente, las infecciones del tracto urinario son la principal causa de sepsis y choque séptico a nivel comunitario, la principal causa de infecciones intrahospitalarias y la segunda causa en importancia de choque séptico a nivel nosocomial. (17)

La orina dentro del tracto urinario normal es estéril y los microorganismos llegan a colonizar solamente las porciones distales de la uretra. La orina, al pasar por las porciones distales de la uretra durante la micción, se puede contaminar con las bacterias comensales. El número de bacterias presentes en la orina recién recolectada de una persona saludable es relativamente bajo, usualmente  $\leq 10^2$  UFC/ml. (17)

Por diferentes, los microorganismos, principalmente bacterias, pueden llegar a colonizar y provocar un cuadro inflamatorio en diferentes sitios anatómicos del tracto urinario, causando infecciones a nivel de uretra (uretritis), vejiga (cistitis), pelvis y parénquima renal (pielonefritis). En aproximadamente 30% de los casos de pielonefritis se observa una bacteremia concomitante. La colonización y la multiplicación bacteriana a nivel de la vejiga con aparición de números significativos ( $> 10^2$  UFC/ml) de bacterias en orina, pero sin provocar un proceso inflamatorio evidente y, por consecuencia, sin síntomas en el paciente, se denomina bacteriuria asintomática. (18)

Otros tipos de infección en el tracto urinario incluyen abscesos perinefríticos, nefritis aguda multifocal, pielitis, tuberculosis renal y prostatitis, entre otros. La prevalencia de las infecciones bacterianas a nivel del tracto urinario depende de una serie de atributos del hospedero, particularmente del sexo y de la edad del individuo. La prevalencia de las infecciones bacterianas a nivel del tracto urinario depende de una serie de atributos del hospedero, particularmente del sexo y de la edad del individuo. Las infecciones urinarias se presentan, en términos generales, más frecuentemente en mujeres que en hombres por varias razones anatómicas, fisiológicas y conductuales o sociales. La gran mayoría de las infecciones del tracto urinario son causadas por bacterias que se originan de la flora intestinal normal del mismo individuo. Sin embargo, el espectro de los agentes etiológicos depende, en gran parte, de si la infección es de origen comunitario o de origen nosocomial. (18)

En todo caso, *Escherichia coli* es el agente etiológico más importante como responsable tanto de infecciones del tracto urinario comunitarias como de infecciones nosocomiales. (18)

## **2 Vías de ingreso de los agentes infecciosos, barreras de defensa, factores de riesgo y prevalencia de las infecciones urinarias.**

### **2.1 Vías de ingreso**

Los microorganismos uropatogenos logran llegar hasta los sitios de infección por tres vías:

- **Vía ascendente.** Es la principal vía de inoculación de bacterias provenientes de la flora intestinal que contaminan la región periuretral y uretral distal y que posteriormente ascienden hacia las vías urinarias. Este es

la ruta por la cual, por ejemplo, *Escherichia coli* y otras especies de la familia Enterobacteriaceae incluyendo *Proteus*, *Klebsiella* y *Serratia* y especies de *Enterococcus* llegan hasta las vías urinarias. (19)

- **Vía hematológica.** Por medio de esta ruta, bacterias que se encuentran circulantes en sangre como causantes de una bacteremia, con o sin sintomatología concomitante, llegan hasta el sistema urinario, particularmente a nivel de los riñones, y pueden provocar una infección renal, como los abscesos renales. Esta es una ruta de infección relativamente infrecuente para bacterias provenientes de la flora intestinal, pero puede ser importante para otros patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* (en niños), *Salmonella* y *Candida* entre otros. (19)

- **Vía directa.** Puede ocurrir una inoculación directa de bacterias de la flora intestinal por medio de fístulas que se originan en el intestino hacia la vejiga o el riñón.

**2.2 Barreras mecánicas.** En estos mecanismos previenen mecánicamente el ascenso y la colonización de las vías urinarias por bacterias de origen intestinal e incluyen: la peristalsis uretérica, el vaciado normal de la vejiga y la descamación de células uroteliales. (20)

**2.3 Barreras químicas.** Un gran número de sustancias están presentes o son secretadas a diferentes niveles en el tracto urinario y tienen algún efecto bacteriostático o bactericida, de manera que ayudan a prevenir inespecíficamente la multiplicación y la colonización bacteriana. En estos mecanismos químicos se incluyen: sustancias antibacterianas presentes en las secreciones prostáticas como  $Zn^{2+}$ , condiciones hiperosmolares en la orina y la médula renal, acidez urinaria, secreción de antígenos sanguíneos como eventuales receptores para adhesinas bacterianas, ausencia del antígeno del grupo sanguíneo P que actúa como receptor para adhesinas

tipo P presentes en *Escherichia coli* y otras especies de la familia Enterobacteriaceae potencialmente uropatogénicas. (20)

**2.3 Barreras inmunológicas.** Diversos mecanismos inmunológicos, específicos e inespecíficos, son importantes en el control de la colonización bacteriana y las infecciones en el tracto urinario, incluyendo: presencia de anticuerpos tipo IgA en las secreciones vaginales, prostáticas, uretrales y vesicales, producción de anticuerpos IgG y consecuente opsonización bacteriana y factores de complemento como mediadores de opsonización y lisis bacteriana. (20)

### **3. Factores de riesgo para la adquisición de las infecciones urinarias**

Existen diferentes factores de riesgo que propician la adquisición de las infecciones urinarias:

- Obstrucción urinaria (congénita o adquirida) como cálculos, tumores, hipertrofia prostática, lo cual puede conducir a un aumento del volumen en estasis urinaria o un vaciado incompleto de la vejiga.
- Factores iatrogénicos como la instrumentación (cateterización). La sonda vesical permanente que es uno de los principales factores de infección urinaria a nivel intrahospitalario.
- Reflujo vesicoureteral. Por alteraciones anatómicas o por infecciones recurrentes.
- Sexo y edad del paciente. Se dan las infecciones urinarias principalmente en el sexo femenino por razones anatómicas y en los adultos mayores.

- Embarazo, el cual puede provocar aumento en la retención urinaria, disminución de la peristalsis, aumento en la presión vesical y mayor reflujo vesícoureteral.
- Alteraciones neurológicas como la pérdida de control de esfínteres.
- Lesiones renales preexistentes.
- Diabetes mellitus por pérdida de función leucocitaria y glicosuria. (21,22)

#### **4. Factores que motivan la prevalencia de las infecciones urinarias**

Hay una mayor prevalencia de las ITU en mujeres que en hombres por varios factores:

**4.1 Factores anatómicos.** La uretra de la mujer es mucho más corta en mujeres que en hombres (~ 5 cm *versus* ~ 20 cm, respectivamente), además de que desemboca cerca de la vagina y del ano. El orificio uretral presenta una estrecha cercanía anatómica con una región corporal relativamente húmeda por las secreciones y con una temperatura ligeramente más alta, lo cual promueve la multiplicación de aquellas bacterias provenientes del contenido intestinal. Asimismo, las relaciones sexuales provocan traumatismo localizado y masajeo del tercio distal de la uretra, lo cual también promueve la colonización y la ascensión bacteriana hacia las porciones proximales de la uretra. Por otra parte, la ausencia de la próstata conduce a la obvia carencia de secreciones prostáticas conteniendo sustancias antibacterianas. (23,24)

**4.2 Factores fisiológicos.** Existen factores fisiológicos por los cuales las infecciones del tracto urinario son más frecuentes en mujeres, incluyendo, por ejemplo, los cambios hormonales que se presentan durante el embarazo,

lo cual puede conducir a alteraciones en la flora normal. Asimismo, durante el embarazo y después del parto puede ocurrir una disminución del vaciamiento vesical debido a estiramiento de los tejidos. Conforme mayor sea el número de hijos, mayor será el riesgo a sufrir una infección del tracto urinario. Por otra parte, la presencia de restos de sangre y de otras secreciones, que durante la menstruación permanecen en la región periuretral, puede promover la multiplicación y la colonización bacteriana de la uretra distal y proximal. (24)

**4.3 Factores relacionados con el estilo de vida y sociales.** Aquí se incluyen los diferentes hábitos y comportamientos de las mujeres:

- **Factores higiénicos:** se debe considerar la manera de limpiarse luego de orinar y de defecar, lo cual puede conducir a la contaminación con material fecal de las porciones distales y proximales de la uretra, así como el uso de tampones o toallas sanitarias y la frecuencia de su cambio.
- **Factores miccionales:** el no orinar, sea por “aguantar ganas”, por rendimiento laboral o por no tomar suficiente cantidad de líquidos, puede conducir a vejigas retencionistas que presentan un mayor volumen total, con un menor volumen de vaciamiento y un mayor volumen residual de orina, en la cual puede ocurrir multiplicación de las bacterias que allí se encuentren.
- **Factores sexuales:** la actividad sexual por sí misma favorece el establecimiento de infecciones en el tracto urinario por masajeo, compresión o traumatismo de la uretra, así como otras prácticas asociadas a la actividad sexual, incluyendo el uso de dispositivos intrauterinos, anticonceptivos orales, sustancias espermaticidas y duchas vaginales. (24)

## 5. Mecanismos de virulencia de las bacterias uropatogenas relacionados a las infecciones del tracto urinario

La mayoría de las infecciones urinarias son por contaminación fecal donde están involucrados microorganismos que están formando parte de la flora normal del tracto gastrointestinal, estos microorganismos tienen que tener ciertos atributos para colonizar las vías urinarias dentro de las cuales se pueden considerar las siguientes:

- **Mobilidad bacteriana.** Con notables excepciones como *Staphylococcus saprophyticus*, especies de *Klebsiella* y *Enterococcus*, la gran mayoría de las bacterias uropatógenas tienen la capacidad de moverse ascendentemente por la uretra hacia la vejiga urinaria. En efecto, las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* y las especies de *Proteus* tienen una alta capacidad de motilidad ascendente, en forma contracorriente a la orina, lo cual facilita grandemente la colonización de la vejiga urinaria. (24,25)

- **Producción de fimbrias de adherencia.** Las cepas uropatógenas de *Escherichia coli* tienen la capacidad de producir diferentes estructuras de adhesión denominadas adhesinas, siendo las más importantes las fimbrias tipo 1 y las fimbrias tipo P. Las fimbrias tipo 1 son producidas por un gran porcentaje de cepas de *Escherichia coli* y de otras especies de la familia Enterobacteriaceae. Las fimbrias tipo 1 median la adhesión a residuos de manosa localizados sobre la mucosa intestinal y sobre la mucosa vesical. Se asume que las fimbrias tipo 1 son responsables de la colonización de la vejiga urinaria y permiten el establecimiento de las infecciones de las vías urinarias bajas (cistitis). Las fimbrias tipo P reconocen residuos de digalactósido (Gal-Gal) localizados en la superficie de la pelvis renal y, por lo tanto, se presume que las fimbrias tipo P

median la colonización de dicho sitio anatómico facilitando el establecimiento de infecciones de las vías urinarias altas (pielonefritis). Las fimbrias tipo P solamente se encuentran solamente en ciertas cepas de *Escherichia coli* denominadas pielonefropáticas. (25)

- **Capacidad de metabolizar la urea por la enzima ureasa.** La producción de una enzima con actividad urealítica es frecuente en muchos uropatógenos de origen intestinal, incluyendo *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Providencia stuartii* y *Staphylococcus saprophyticus*. La hidrólisis de urea incrementa la concentración de amonio en la orina con la subsiguiente elevación del pH urinario. El pH urinario elevado puede llevar a una serie de efectos importantes incluyendo la formación de cálculos debido a la precipitación de sales de fosfato de magnesio y amonio. La formación de cálculos puede provocar la obstrucción de las vías urinarias e interferir con la micción y favorece el establecimiento de las infecciones bacterianas. Adicionalmente, la alcalinización de la orina por la generación de amonio favorece la multiplicación y la sobrevivencia bacteriana en el tracto urinario, probablemente porque se logra un pH más adecuado para el crecimiento bacteriano, se obtiene amonio a concentraciones elevadas como una fuente de nitrógeno más asimilable y el amonio puede inactivar el cuarto componente del complemento y prevenir así algunas funciones del sistema inmunológico. (25)

- **Producción y liberación de hemolisinas.** La gran mayoría de las especies bacterianas aisladas de infecciones en el tracto urinario son hemolíticas cuando se observa su morfología colonial sobre placas de agar sangre. El caso más estudiado es el de la hemolisina de *Escherichia coli*, una citolisina formadora de poros que tiene la capacidad de interactuar y muchas veces lisar diferentes tipos de células del

hospedero. La lisis de los eritrocitos provoca la liberación hemoglobina, la cual sirve como una fuente de hierro, un elemento esencial para la multiplicación bacteriana. Adicionalmente, la interacción de la hemolisina sobre células nucleadas puede alterar la fisiología celular, de manera que se inhiben muchas funciones de leucocitos polimorfonucleares y otras células de respuesta inflamatoria. Tales efectos inhibitorios bloquean la actividad del sistema inmunológico y favorecen entonces la multiplicación de las bacterias en el tracto urinario. Por otra parte, la hemolisina de *Escherichia coli* puede tener un efecto tóxico sobre las células uroepiteliales y del parénquima renal, provocando así un daño directo adicional. Otros casos menos estudiados incluyen las hemolisinas de *Proteus mirabilis* y *Proteus vulgaris*, las cuales muestran una gran homología con la hemolisina de *Escherichia coli*, la hemolisina de *Serratia marcescens* y la toxina a de *Staphylococcus aureus*, entre otras. (25-30)

• **Presencia de endotoxinas.** El lipopolisacárido (LPS), un componente estructural de la membrana externa de las bacterias Gram-negativas, tiene un efecto tóxico directo sobre células de respuesta inflamatoria como leucocitos polimorfonucleares, células monocíticas y linfocitos T y B, alterando la producción de una serie de citoquinas involucradas en la respuesta inmunológica. El LPS es uno de los principales inductores de fiebre en los individuos con infecciones bacterianas en las vías urinarias superiores. Otros componentes estructurales bacterianos, como fragmentos de pared celular y ácidos teicoicos provenientes de bacterias Gram-positivas, tienen efectos muy similares a los producidos por el LPS. (25-30)

## **6. Diagnóstico clínico y microbiológico de las infecciones del tracto urinario**

### **Diagnóstico clínico**

El diagnóstico clínico se basa en los signos y síntomas del paciente y toma en cuenta las infecciones urinarias bajas y las altas. (31)

- **Infección urinaria baja (Síndrome disúrico y cistitis):** Las infecciones urinarias bajas que pueden ser cistitis o uretritis, pueden presentarse con un síndrome de disuria frecuencia o en forma incompleta con cualquiera de los síntomas como disuria (dolor o ardor al orinar), polaquiuria (micción frecuente) o tenesmo vesical (necesidad urgente de orinar sin conseguirlo).

-

Se tiene que hacer un diagnóstico diferencial por que las causas pueden ser diversas como ser: ITU alta subclínica, infecciones ginecológicas como la vaginitis (por *Cándida*, *Trichomona vaginalis*, herpes virus u otro), infecciones por *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Neisseria gonorrhoeae* o *Chlamydia trachomatis* y otras causas no infecciosas. Para diferenciar los cuadros clínicos causados por el síndrome disúrico es importante tomar en cuenta los factores predisponentes, los signos y síntomas y el estudio microbiológico.

La cistitis es un síndrome que se caracteriza por disuria, polaquiuria, micción imperiosa y a veces dolor suprapúbico, Si bien en la mayoría de los casos, estos síntomas se relacionan con una infección a nivel de la vejiga no puede excluirse otras localizaciones. (31)

Podemos resumir la sintomatología de la cistitis en: Disuria, Frecuencia, Urgencia, Poco volumen de orina, Incontinencia y Dolor suprapúbico

- **Infección urinaria alta (pielonefritis) :**

El cuadro se desarrolla en horas o días. El síntoma más importante es la presencia de fiebre, que puede ser alta como 39,5°C. Puede presentarse escalofríos y postración. Se puede acompañar de

náuseas y vómito. Dolor en los flancos o en la región lumbar, gran sensibilidad a la percusión es decir puño percusión positiva. Puede hacer disuria o polaquiuria. Las manifestaciones clínicas pueden variar según la población que se considere. En niños, se manifiesta con mayor frecuencia síntomas que sugieren una infección digestiva (náuseas, vómitos, dolor abdominal). En los ancianos pueden haber pocas manifestaciones locales y presentarse como una sepsis sistémica, aún con shock séptico sin datos localizadores. En pacientes con sonda vesical permanente el único dato puede ser la presencia de fiebre. (31, 32)

Los síntomas de la pielonefritis se pueden resumir en los siguientes: Dolor localizado en los flancos, la espalda o el abdomen, Fiebre, Malestar general, Sudoración, Dolor de cabeza, Náuseas, Vómito, Postración. (32)

El primer examen complementario que se solicita es el examen general de orina donde se valora la detección de nitritos y la presencia de leucocitos. (32)

El diagnóstico etiológico se hace por el urocultivo. Los hemocultivos pueden ser positivos y deben obtenerse siempre en cuadros severos que requieran internación. (33-36)

## **7. Urocultivo**

Consiste en el recuento del número de microorganismos presentes por mililitro de muestra (UFC/ml). Identificación del/de los microorganismos aislados. Prueba de susceptibilidad a los antibióticos. (37)

• **Pacientes asintomáticos:** Bacteriuria ( $10^5$  UFC/ml) por una misma especie bacteriana detectada en dos urocultivos en un lapso de 7 a 15 días. No se da tratamiento con antimicrobianos a los individuos, con excepción de pacientes

inmunosupresos y mujeres embarazadas por el riesgo de partos prematuros y mortinatos. (37)

• **Pacientes sintomáticos:**

- ***Pacientes con una primoinfección***, definida como la primera infección en la vida o un período superior a seis meses entre las infecciones. Se da tratamiento de rutina.
- ***Pacientes con una infección a repetición***, definida como dos o más infecciones en un período igual o inferior a seis meses entre las infecciones. Se puede presentar una de dos condiciones:
- ***Reinfecciones***, las cuales ocurren por agentes bacterianos diferentes. A estos pacientes se les da un tratamiento de rutina y un tratamiento de profilaxis por un periodo mínimo de seis meses. La mayoría de los pacientes ( $\geq 80\%$ ) no presenta problemas de fondo y aproximadamente un 20% de los pacientes tiene alteraciones funcionales o anatómicas y usualmente son mujeres mayores de 45 años o pacientes diabéticos.
- ***Recurrencias*** (recaídas), las cuales ocurren por el mismo agente bacteriano. A estos pacientes se les da un tratamiento de rutina y un tratamiento de profilaxis por un período mínimo de seis meses. La mayoría de los pacientes ( $\geq 80\%$ ) presenta algún problema de fondo y requieren de estudios adicionales y las patologías más frecuentemente encontradas en estos pacientes incluyen la presencia de cálculos y de reflujo vesicoureteral. Aproximadamente un 20% de los pacientes no presentan problemas de fondo. (37, 38)

### **7.1 Muestras de orina para cultivo**

Para muestras de orina recolectadas por micción se debe realizar una cuantificación del número de microorganismos presentes por volumen de muestra mediante recuento en medios sólidos, determinando el número de

unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro de muestra. Esta metodología se puede aplicar a muestras de orina recolectadas por cateterización, pero no se debe aplicar a aquellas muestras de orina recolectadas por punción suprapúbica por cuanto se evita la contaminación uretral o periuretral. En pacientes sintomáticos (dolor al orinar, urgencia, frecuencia) usualmente una única muestra es usualmente suficiente y adecuada para el diagnóstico, siempre y cuando el paciente no haya sido sometido aún a tratamientos con antimicrobianos. En pacientes asintomáticos (bacteriuria asintomática) se pueden necesitar hasta dos o tres muestras recolectadas en tres días consecutivos para poder hacer el diagnóstico de laboratorio. En casos de que se sospeche de tuberculosis renal, se deben procesar tres muestras recolectas en tres días consecutivos. Las muestras de orina deben provenir de la primera micción de la mañana para asegurar un mejor diagnóstico. La solicitud de análisis que acompaña la muestra clínica debe indicar si el paciente es sintomático o asintomático, y no debe indicar simplemente **“infección urinaria”** o **“sepsis urinaria”**. La orina puede ser un buen medio de cultivo para los diferentes microorganismos, tanto los causantes de infecciones como los contaminantes provenientes de la uretra o de la región periuretral. Por lo tanto, las muestras de orina deben ser refrigeradas a 4°C hasta por 24 horas si no van a ser procesadas inmediatamente en el laboratorio. (37, 38)

### **Recolección de muestras de orina**

*Recolección de muestras de orina por micción (“orina con técnica” “orina a medio chorro”, “orina de segundo chorro”).*

- Se recomienda recolectar la primera orina de la mañana siempre que sea posible, por cuanto proporciona recuentos bacterianos más altos luego de que las bacterias han sido incubadas en la vejiga durante toda la noche.

- No se debe forzar la recolección de la orina, por cuanto la muestra se puede diluir y se pueden obtener recuentos falsamente más bajos que  $10^5$  UFC/ml. Debido a que es el mismo paciente quien recolecta su propia muestra de orina por micción, es fundamental instruir al paciente adecuadamente para la recolección de muestras de orina por micción, particularmente con respecto a la limpieza de los órganos genitales externos femeninos. La explicación para los pacientes debe ser clara y puede ser verbal y/o escrita. (37, 38)

### **7.1.1 Niños que controlan esfínteres. (39)**

La muestra de elección es el chorro medio miccional. El tiempo de retención deseado es de por lo menos 3 horas.

#### **Niñas**

Se debe higienizar la zona genital con agua y jabón, de adelante hacia atrás, secar con toalla limpia. Se elimina el primer chorro (10 ml) y se recolecta en frasco estéril la fracción siguiente (10-20 ml). Se recomienda orinar separando los labios mayores.

#### **Niños**

Se debe retraer el prepucio e higienizar el glande y surco balanoprepucial con agua y jabón. Luego se deberá secar con una toalla limpia. Se elimina el primer chorro (10 ml) y se recolecta en frasco estéril la fracción siguiente (más de 20 ml).

Se desaconseja el uso de antisépticos, ya que pueden afectar el resultado del urocultivo, provocando un descenso en el recuento de colonias.

### **7.1.2 Niños que no controlan esfínteres. (39)**

**Nunca utilizar bolsas colectoras para el estudio de urocultivo.** Su especificidad es muy baja: 0,62 contra 0,97 de la orina obtenida por cateterismo vesical. Existen, al menos, tres alternativas. Recordar que la mayoría de estas muestras no cumplen con el tiempo de retención deseado. Se recomienda alguno de los siguientes procedimientos:

- **Al acecho**

El método se aplica con los lactantes y es similar al descrito para los pacientes que controlan esfínteres. La dificultad estriba en que se desconoce cual será el momento en que se va a producir la micción. El operador deberá esperar entonces a que la misma se produzca y recogerá en un frasco estéril lo que seguramente será la porción media del chorro miccional. Su especificidad es de aproximadamente 80%.

- **Punción suprapúbica**

Este procedimiento deberá ser efectuado por médicos entrenados. En principio, se reserva para casos especiales, como neonatos graves, pacientes cuyos urocultivos previos presenten resultados conflictivos, sospecha de microorganismos de difícil desarrollo, etc. Primeramente se verifica que el paciente presente un globo vesical palpable, se desinfecta la zona pubiana con iodopovidona y se deja actuar un minuto, se limpia con alcohol al 70% y se punza con aguja adecuada en la zona ubicada 1 o 2 cm por encima de la sínfisis pubiana. Se aspira la orina y se vuelca en frasco estéril.

- **Cateterización**

Es el método de elección para pacientes en los que habitualmente se practica el cateterismo intermitente (enfermos con vejiga neurogénica). En algunos centros lo utilizan para lactantes en lugar de la toma al pecho, ya que presenta la ventaja de ser una toma más rápida y confiable cuando se realiza por personal entrenado. Sin embargo, presenta el riesgo de producir el ascenso de los microorganismos desde la uretra a la vejiga y generar así una IU iatrogénica. Para efectuar este método se desinfecta la zona perineal, se introduce la sonda por la uretra y se recoge la porción media del chorro de orina que sale por la sonda.

Del mismo modo pueden obtenerse muestras a partir de **ureterostomías, nefrostomías o vesicostomías**. La diferencia puede radicar en que los catéteres a utilizar podrían ser de menor diámetro. En estos casos, se deja fluir la orina retenida en la boca del conducto, se limpia la misma con un hisopo humedecido en alcohol, se introduce el catéter en el conducto y se permite el drenaje de la orina al exterior. La parte media del chorro se recoge en un recipiente estéril.

### **7.1.3 Mujeres adultas. (39)**

La muestra de elección es el chorro medio miccional. El tiempo de retención deseado es de, por lo menos, 3 horas.

Se debe higienizar la zona genital con agua y jabón, de adelante hacia atrás, secar con toalla limpia y se debe colocar un tapón vaginal (de tipo comercial o fabricado con una torunda de gasa o algodón).

Se elimina el primer chorro (10 ml) y se recolecta en frasco estéril la fracción siguiente (10-20 ml).

Se recomienda orinar separando los labios mayores.

Como se dijo, el uso de antisépticos está contraindicado porque puede resultar en una reducción artificial del recuento de colonias.

En ancianas y en embarazadas asintomáticas conviene tomar más de una muestra para tener seguridad del grado de significación de los hallazgos.

#### **7.1.4 . Varones adultos. (39)**

La muestra de elección también es el chorro medio miccional. El tiempo de retención deseado también es de, por lo menos, 3 horas. Se debe retraer el prepucio e higienizar el glande y surco balanoprepucial con agua y jabón. Luego se seca con una toalla limpia. Al comenzar a orinar, se elimina el primer chorro (10 ml) y se recolecta en frasco estéril la fracción siguiente ( $\geq 20$  ml).

#### **7.1.5 Pacientes con sonda permanente. (39)**

##### **Punción de la sonda**

Este procedimiento se utiliza en aquellos enfermos con sonda permanente en los que no es posible retirar o reemplazar la sonda. Se obtura la sonda con una pinza *ad hoc*. Se espera unos minutos, se desinfecta la parte externa de la sonda en la zona proximal con alcohol yodado o iodopovidona y se punza la sonda con aguja y jeringa estéril. Se vuelca el contenido en forma aséptica en un frasco estéril.

#### **7.1.6 Recolección a través de una sonda estéril recién colocada. (39)**

Aprovechando la colocación o el cambio de sonda, se recoge directamente la orina que fluye por el extremo distal de la sonda nueva en un frasco estéril. Si se trata de un recambio de sonda, es importante considerar la posibilidad que se produzca la re suspensión de bacterias de la zona uretral en la orina vesical. Esto puede resultar en la presencia transitoria de bacterias colonizantes de la sonda previa en la orina y dar lugar a cultivos falsamente positivos. En estos casos, es recomendable tomar una nueva muestra a posteriori.

Cuando se aplican técnicas no invasoras para la toma de la muestra, como el chorro medio, se presentan problemas de interpretación referentes al grado de significación del desarrollo de un germen.

Esto es así porque la orina debe atravesar la uretra colonizada, perdiendo así su condición de esterilidad que poseía en la vejiga en condiciones normales.

La interpretación se realiza en base a que los recuentos de unidades formadoras de colonias por mililitro (UFC/mL) a partir de muestras de orina, son normalmente mayores cuando las bacterias están produciendo IU que cuando se trata de colonizantes o contaminantes de la zona periuretral arrastradas por la orina.

Esta diferencia además puede aumentarse si se permite que las bacterias puedan replicarse dentro de la vejiga del paciente al cumplir un tiempo de retención urinaria de más de tres horas.

Es importante enfatizar entonces, que el estudio para descartar o documentar una bacteriuria significativa (ver definición), debería, al menos, incluir el cultivo semicuantitativo de la orina, como así también pruebas

complementarias entre las cuales la más importante es la observación del sedimento urinario.

## **7.2 Cultivo de muestras de orina. (39,40)**

Es importante destacar que, cuando las muestras de orina son recolectadas por micción puede ocurrir la contaminación de la muestra con bacterias habitantes de la uretra o de la región periuretral. Para descartar el aislamiento y la identificación de una bacteria contaminante como agente causal de una infección urinaria, se recomienda realizar un recuento del número de UFC/ml de muestra de orina recolectada por micción. Este criterio puede ser aplicado también a las muestras de orina recolectadas por cateterización pero, sin embargo, no se aplica cuando la muestra ha sido recolectada por punción suprapúbica, por cuanto se evita la contaminación uretral o periuretral. Durante mucho tiempo se ha aceptado el criterio que si una persona sufre de una infección urinaria o una bacteriuria asintomática tendrá un recuento de  $\geq 10^5$  UFC/ml de un solo morfotipo colonial, dado que la mayoría de las infecciones urinarias son causadas por un solo tipo de microorganismo, mientras que una persona sin infección urinaria tendrá un recuento de  $<10^2$  UFC/ml de dos o más morfotipos bacterianos. Sin embargo, como se discute más adelante, si una persona con sintomatología urinaria tiene un recuento de  $<10^5$  UFC/ml, el microorganismo aislado puede tener importancia clínica y no puede ser simplemente descartado por haber resultado de un recuento más bajo.

### **7.2.1 Siembra. (40)**

La siembra debe realizarse de la orina sin centrifugar con un ansa calibrada, lo que permitirá obtener una estimación semicuantitativa del desarrollo microbiano.

Existen numerosos medios de cultivo para sembrar una muestra de orina. La elección del medio de cultivo debe contemplar la relación costo-beneficio, de modo de elegir la opción que permita la recuperación de la mayoría de los patógenos con el menor costo posible.

Para tal fin, el microbiólogo debe tener en cuenta cierta información básica:

- El 70-80% de los urocultivos enviados al laboratorio resultan "negativos".
- El 85-90% de las IU son producidas por enterobacterias.
- De los gérmenes gram positivos, los que se aíslan con mayor frecuencia son los enterococos y los estafilococos.
- El medio CLDE permite el desarrollo de bacilos gram negativos, estafilococos y enterococos.
- Los medios de Levine (EMB) y MacConkey permiten casi únicamente la recuperación de bacilos gram-negativos. Incluso, algunos bacilos gram negativos no fermentadores no desarrollan en esos medios o lo hacen en forma deficiente.
- La mayoría de los gérmenes (incluyendo *streptococos* y *corinebacterias*) desarrollan en agar sangre, pero este medio no permite la recuperación de *Haemophilus spp.*, ni neiserias patógenas (gonococos).
- El agar chocolate posibilita la recuperación de todos los microorganismos mencionados anteriormente pero no permite ver la hemólisis.

Desde hace algunos años se vienen utilizando medios cromogénicos. Básicamente estos son medios de cultivo que incluyen en su composición compuestos cromógenos incoloros o débilmente coloreados que son sustratos de enzimas específicas. Cuando estas enzimas degradan el

sustrato cromogénico, éste se transforma en una molécula coloreada. Estos medios de cultivo, de esta manera permiten la identificación presuntiva de algunos patógenos urinarios frecuentes, en un solo paso.

Su ventaja más importante, sin embargo es que ponen en evidencia las muestras polimicrobianas por su mejor capacidad de discriminación de colonias distintas. La recuperación de microorganismos no es diferente de la que puede obtenerse con el CLDE.

Teniendo en cuenta estos conceptos, el microbiólogo tiene varias opciones para la siembra racional de la orina.

#### **7.2.1.1 Siembra de acuerdo a la observación previa del sedimento y/o la coloración de Gram. (39, 41)**

Este procedimiento ofrece la ventaja de cultivar el microorganismo en el medio más apropiado, tanto para su desarrollo, como para su caracterización macroscópica (aspecto de la colonia, fermentación de lactosa, tipo de hemólisis, etc), por lo que posibilita orientar con mayor certeza el esquema inicial de identificación. La desventaja es que demanda más tiempo que la siembra "a ciegas" y entorpece el flujo de trabajo de un Laboratorio que procese muchas muestras.

Se podría establecer entonces el siguiente esquema de siembra de acuerdo al sedimento:

- Sedimento normal y ausencia de gérmenes: media placa de CLDE.
- Sedimento patológico y ausencia de gérmenes: media placa de agar sangre o chocolate y media de medio cromogénico, CLDE, Levine o MacConkey.

- Presencia de bacilos gram negativos, independientemente del sedimento: placa entera de medio cromogénico, CLDE, Levine o MacConkey.
- Presencia de cocos, independientemente del sedimento: placa entera de agar sangre o agar chocolate.
- Presencia de microorganismos con distintas morfologías: uso de medio cromogénico.

#### **7.2.1.2 Siembra "a ciegas" (39, 41)**

Esta opción es más práctica y sencilla que la anterior. En diversos países y en el nuestro es el medio más utilizado es el **CLDE**. Se puede sembrar media placa, pero esto muchas veces entorpece la obtención de colonias aisladas o la visualización de mezcla de gérmenes. Se debe recordar además, que en este medio no desarrollan algunas cepas de varias especies que pueden causar IU (corinebacterias, algunos estreptococos y otros), por lo que un sedimento patológico sin recuperación de gérmenes, o cualquier otro elemento que sugiera IU, debe promover la resiembra de la orina en agar sangre o agar chocolate, antes de asumir la muestra como "negativa". Para ello, las muestras sembradas deben conservarse a 4°C en heladera hasta el día siguiente, antes de ser descartadas.

#### **7.2.1.3 Según el tipo de paciente. (39)**

Si se trata de una mujer embarazada, conviene agregar al CLDE una o media placa de agar sangre. Con esto se podrá visualizar la presencia de *Streptococcus agalactiae* como colonizante, que de otra manera sería pasado por alto. Si bien no tiene ninguna connotación desde el punto de vista del diagnóstico microbiológico de la infección urinaria, contribuye a la categorización de pacientes que deban recibir profilaxis intraparto.

Si se tiene oportunidad de conocer la patología de base del paciente mediante una buena comunicación con el médico tratante, o de la solicitud expresa por escrito en forma rutinaria al recibir la muestra, se puede establecer alguna discriminación en los medios a emplear. Los urocultivos de pacientes urópatas, trasplantados renales, con malformaciones, tumores, instrumentación o traumatismos de las vías urinarias merecen la utilización de al menos dos medios de cultivo (preferentemente CLDE y agar chocolate). Para el resto de los pacientes, alcanzaría sólo con la siembra de una placa de CLDE.

### **7.2.2 Incubación. (39)**

#### **Atmósfera.**

Dado que la mayoría de los patógenos urinarios son facultativos, no se utiliza rutinariamente la siembra en medios para gérmenes anaerobios ni se realiza la incubación en anaerobiosis. Estas condiciones se utilizan en la situación puntual en que se sospecha la presencia de anaerobios (muy infrecuente). En este caso, la muestra deberá recolectarse por punción suprapúbica y remitirse rápidamente al laboratorio.

Si se incluyen placas de agar chocolate o sangre en el esquema de siembra, se recomienda incubarlas en atmósfera enriquecida con CO al 5-7% (jarra con vela o estufa de CO ). Las placas de CLDE, Levine o MacConkey se incuban en atmósfera ambiental.

#### **Temperatura.**

La incubación debe realizarse a  $35 \pm 2$  °C.

#### **Tiempo.**

Aunque algunos autores hayan preconizado emplear tiempos menores, las placas se deben incubar por lo menos durante 48 horas con observación diaria. Ante la sospecha de infecciones micóticas se recomienda incluso prolongar la incubación otras 72 horas más.

### 7.2.3 Interpretación e informe. (39)

#### Cultivo monomicrobiano

La interpretación del cultivo debe realizarse conjuntamente con la valoración de otros datos. En este sentido, resulta útil recordar cuales son las posibilidades de éxito al asumir la presencia de una ITU.

Hay dos criterios de interpretación que toman en cuenta la sintomatología del paciente y los datos del recuento de leucocitos:

El primero toma en cuenta los síntomas para la interpretación de urocultivo. Este aspecto tiene mayor utilidad para el clínico que para el bacteriólogo ya que estas cifras valen para la interpretación de un urocultivo monomicrobiano tomado por chorro medio (flora única o predominio de un germen en una mezcla) en pacientes adultos. En esta instancia se deberá asumir para sí el término de bacteriuria significativa (BS) en lugar del de infección urinaria:

Correlación entre el recuento bacteriano y la presencia de síntomas para la documentación de infección urinario en adultos

RECuento (UFC/ml) <sup>a</sup>	MUJERES (%) DE ITU <sup>b</sup> CON SINTOMAS	
	Ausente	Presentes
Mujeres		
> 10 <sup>5</sup>	80 (1 muestra)	95
10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	5	95
10 <sup>3</sup>	< 5	70
Hombres		
10 <sup>3</sup> - >10 <sup>5</sup>	ND <sup>c</sup>	95

<sup>a</sup> Cultivo monomicrobiano

<sup>b</sup> ITU, infección urinaria

<sup>c</sup>ND, no determinado

### Criterios de informe de cultivo de orina monomicrobiano en pacientes adultos

RECuento (UFC/ml)	CRITERIO DE INFORME SEGÚN LEUCOCITURIA EN EL SEDIMENTO (Nro/cpo 400 x)	
	>5	<5
Mujeres		
> 10 <sup>5</sup>	BS	BSp
10 <sup>4</sup> - 10 <sup>5</sup>	BS	NM
10 <sup>3</sup>	BS	NEG
Hombres		
>10 <sup>5</sup>	BS	BSp
10 <sup>3</sup> - 10 <sup>4</sup>	BS	NEG

BS, Bacteriuria significativa. Informar especie y antibiograma. BSp, probable bacteriuria significativa, informar especie, antibiograma y consignar, a modo de observación, que llama la atención la escasa reacción inflamatoria. NM, solicitar nueva muestra. NEG, informar ausencia de desarrollo microbiano.

### Cultivo polimicrobiano

El hecho de informar al médico el recuento microbiano, el nombre de la especie y el antibiograma, expresa claramente que para el microbiólogo, desde el punto de vista del laboratorio, el hallazgo es significativo. Es necesario enfatizar, que los criterios de informe son difíciles de unificar y que algunos casos particulares pueden escapar a las propuestas.

Debe recordarse que virtualmente cualquier recuento es significativo cuando se trata de bacilos gram negativos aislados de una punción suprapúbica. Para los cocos gram positivos, especialmente estafilococos coagulasa negativos y los bacilos gram positivos diferromorfos, se habla de recuentos mayores de 10<sup>3</sup> UFC/ml, contaminantes adquiridos de la piel durante el procedimiento de la punción.

Para pacientes con sonda permanente, se deberán jerarquizar los recuentos mayores de 10<sup>3</sup> UFC/ml, ya que se ha visto que a las 24-48 horas, estos progresan hacia recuentos mayores de 10<sup>5</sup> UFC/ml.

No olvidemos que, para este tipo de pacientes, sólo se deben procesar las muestras de orina si los mismos presentan síntomas. En el caso de los pacientes pediátricos, resulta imperioso establecer los criterios de interpretación en base al tipo de muestra y al sexo. No obstante se puede simplificar como lo sugiere la American Academy of Pediatrics poniendo  $5 \times 10^4$  como punto de corte aproximado.

### **Cultivo polimicrobiano**

Cuando se habla de cultivo polimicrobiano de orina, se hace referencia a la presencia de dos o más gérmenes en recuentos mayores de 10 UFC/ml y en proporciones similares. El predominio de un germen en una muestra en una proporción mayor al 90% por lo general debe asumirse como monomicrobiano.

La IU mixta, producida por dos o más gérmenes es extremadamente infrecuente (<0,3%) en pacientes ambulatorios no sondados. El microbiólogo debe saber que el informe de una IU mixta infiere inexorablemente la presencia de un factor urológico predisponente. Por otra parte, esta infección es más prevalente en los pacientes internados sondados y en algunos enfermos con determinadas patologías que afectan el tracto urinario. Por lo tanto, toda IU polimicrobiana, debería documentarse por lo menos con dos muestras. La ausencia de reacción inflamatoria siempre debería despertar la sospecha de una probable contaminación. La IU polimicrobiana significativa puede ser asumida como tal, con bajo margen de error, si se documenta una mezcla con más de  $10^5$  UFC/ml de dos o más gérmenes en igual proporción, en 2 muestras de orina correctamente recolectadas, las cuales deberían mostrar además un sedimento francamente patológico.

## **Identificación**

Se realiza mediante la determinación de pruebas bioquímicas siendo las más básicas la determinación de la fermentación de carbohidratos como la glucosa, lactosa, la descarboxilación de la lisina, descarboxilación de ornitina, la motilidad, la utilización del citrato como fuente de carbono, la utilización de la urea como fuente de nitrógeno y la producción del indol. Existen los medios comerciales como los Api de Biomeriux para enterobacterias, para estafilococos y estreptococos.

## **Antibiograma**

Una vez que se ha determinado que un cultivo es significativo, el microbiólogo debe realizar el antibiograma. Para tal fin, resulta suficiente en la gran mayoría de los casos, el ensayo de difusión con discos en agar (método de Kirby- Bauer). Los detalles técnicos de este método pueden encontrarse en los manuales de la CLSI.

### **7.3 Pruebas de tamizaje**

Se han diseñado diversos métodos rápidos de tamizaje, automatizados y no automatizados, para determinar si la muestra de orina contiene bacterias y/o leucocitos en cantidades significativas. Las pruebas de tamizaje El examen proporciona información importante para la detección de infección urinaria; son pruebas de bajo costo y fácil acceso y que requiere de un equipo sencillo para su realización, por lo que puede ser utilizado de manera extensa para el diagnóstico rápido y oportuno de ITU; se realiza de manera rutinaria en pacientes con síntomas sugerentes de infección urinaria. (42)

El estándar de oro para establecer el diagnóstico de ITU es el urocultivo; sin embargo, esto implica una espera de 48 a 72 horas para el reporte definitivo, lo que traería como consecuencia un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico y con ello un aumento en la morbimortalidad. (42)

Las pruebas de detección de infección de vías urinarias más comunes son la tira reactiva de orina, el análisis microscópico de orina combinado con esterasa leucocitaria, prueba de nitritos y el recuento de leucocitos en cámara de Neubauer. (42)

### **Nitritos**

Su valor en orina debe ser cero, es un método indirecto para determinar la presencia de bacterias en la orina. Las enterobacterias como la *E. Coli* tienen la particularidad de reducir los nitratos a nitritos, Esta prueba tiene una alta especificidad para infección urinaria pero baja sensibilidad; por lo tanto, si su resultado es negativo no descarta la existencia de ITU.

Un resultado positivo de nitritos obliga al médico a confirmar la infección urinaria a través del urocultivo, prueba que es el patrón de oro para el diagnóstico de ITU.

Los falsos negativos de los nitritos se presentan en las infecciones urinarias generadas por bacterias no fermentadoras de nitratos como el *Enterococcus spp*, *Acinetobacter spp*, *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Mycobacterium spp*, *Corynebacterium*, *Pseudomona spp*, *Neisseria gonorrhoeae*, anaerobios y en otras circunstancias como la ITU por *Cándida spp*, presencia de vitamina C, esta vitamina inhibe el paso de nitratos a nitrito, pH urinario menor de 6 y urobilinógeno elevado. (43, 44)

Los nitritos positivos son una prueba específica de infección urinaria y su resultado se puede combinar con el de la esterasa; si ambas pruebas son positivas, las probabilidades de tener un urocultivo positivo son muy altas, pero cuando son negativas, y el paciente está asintomático, es muy poco probable la existencia de ITU. (45)

Las tiras reactivas contienen un reactivo llamado de "Griess", impregnado de una amina donde se obtendrá un conjunto coloreado más o menos rosa al impregnarlo en una orina con presencia de nitritos.

Este color indicará que existe una infección en las vías urinarias, mientras que la intensidad del color dependerá de la concentración existente de nitritos, pero no indica la intensidad de la infección.(44)

#### **La esterasa leucocitaria**

La prueba de esterasa leucocitaria se considera una medida indirecta para indicar la presencia en la orina de glóbulos blancos, principalmente granulocitos, neutrófilos y eosinófilo, su positividad se corresponde con, al menos, 4-5 leucocitos por campo. Nunca puede diagnosticarse una ITU por la única presencia de leucocituria en una tira reactiva. (43,44).

Las pruebas positivas de esterasa y nitritos son fundamentales en el diagnóstico inicial de ITU febril mientras se obtiene el resultado del urocultivo; las dos pruebas pueden tener un valor predictivo negativo (VPN) de 98.7%, valor que se puede aumentar a 99.2%, cuando se les suman los hallazgos positivos del examen microscópico, aumentando así las posibilidades diagnósticas de la infección. (47)

Los leucocitos intactos o lisados son las únicas que contienen en su citoplasma una enzima llamada esterasa, la cual hidroliza el reactivo de la

tira reactiva haciéndola cambiar de color; de esta forma se determina la presencia de los leucocitos.(43)

La tira reactiva es capaz de detectar a partir de 10-25 leucocitos/ $\mu$ l de orina apareciendo un color violeta cuando es positivo. (44)

### **Sedimento urinario**

Para realizar la observación del sedimento urinario se toman entre 5 y 10 ml de orina en un tubo cónico y se centrifuga a 2.000 rpm durante 10 minutos. Se vuelca el sobrenadante de modo que quede aproximadamente 0,5 ml del sedimento. Se resuspende por agitación en ese volumen de líquido y se observa entre porta y cubreobjetos en microscopio con un aumento de 400X. Se deberá consignar la presencia de leucocitos, hematíes, bacterias, cilindros (especialmente leucocitarios), tipo de cristales y tipo de células. Se promediará el número por campo de leucocitos, hematíes y células para informar el recuento respectivo.

El sedimento de orina, realizado con una muestra correctamente recolectada, es una herramienta fundamental para la interpretación del urocultivo. Sin embargo, su sensibilidad y especificidad depende de ciertos factores, como lo son el tipo de muestra, el tiempo de retención, el sexo, la edad del paciente y la presencia de otras patologías.

Desde el punto de vista infectológico, se considera que un sedimento de orina no es normal cuando una gota del centrifugado de 10 ml (10 min. a 2.000 rpm) contiene más de 5 leucocitos por campo de 400X.

Con respecto a los adultos, los resultados sugieren que, tanto en las mujeres como en los hombres mayores de 45 años, el sedimento pierde sensibilidad

y especificidad, en relación a los menores de 45 años. Es decir, entre los adultos mayores hay más pacientes con sedimento patológico (más de 5 leucocitos/cpo de 400X) sin bacteriuria y más pacientes con BS y sedimento normal. En el caso de los pacientes pediátricos, se demostró una buena correlación entre la observación "entre porta y cubreobjetos" y los recuentos en cámara de Neubauer. Sin embargo, tanto la sensibilidad, como el valor predictivo negativo en esta población, son extremadamente bajos.

Según la bibliografía, la especificidad y el valor predictivo positivo son lo suficientemente satisfactorios como para considerar al sedimento un complemento útil del urocultivo en los niños. La presencia de un sedimento patológico resulta de suma utilidad para adoptar una conducta racional en la interpretación del cultivo. (39)

### **Coloración de Gram**

Es bien conocido que la presencia de al menos un microorganismo por campo de 1000X en la coloración de Gram de una gota de orina sin centrifugar se correlaciona con un cultivo de más de 10 UFC/ml. Sin embargo, este procedimiento carece de sensibilidad, puesto que se está trabajando en el límite de detección del microscopio óptico (1000X) y del método, ya que la observación de una sola bacteria se correlaciona con recuentos  $>10$  . Además de lo tedioso que resulta recorrer muchos campos antes de descartar una muestra como negativa, actualmente se sabe que muchas infecciones urinarias cursan con recuentos  $\leq 10\ 000$  UFC/ml (ver más adelante).

Por otra parte, la presencia de gérmenes contaminantes no puede inferirse en todos los casos mediante esta metodología. No obstante, la coloración de Gram constituye un buen control de calidad del sedimento y del cultivo e

incluso puede aumentar la sensibilidad y la especificidad del sedimento si se los evalúa en conjunto.

El Gram también puede ser de gran utilidad para la documentación rápida de BS, con la consiguiente orientación adicional sobre el tipo de microorganismo involucrado en algunos casos particulares de pacientes sintomáticos o de alto riesgo, en los que el médico quiera adoptar una terapéutica antimicrobiana precoz.

Finalmente, se recomienda la realización de una coloración de Gram de la orina en pacientes que están recibiendo antibióticos y pacientes que presentan sedimento patológico con cultivos negativos, para verificar la presencia de microorganismos exigentes. En este sentido, debe considerarse además la realización de una coloración de Ziehl-Neelsen del sedimento de la orina, aunque su sensibilidad en casos de tuberculosis renal es inferior al 10% . (39)

### **Recuento de leucocitos en cámara de Neubauer**

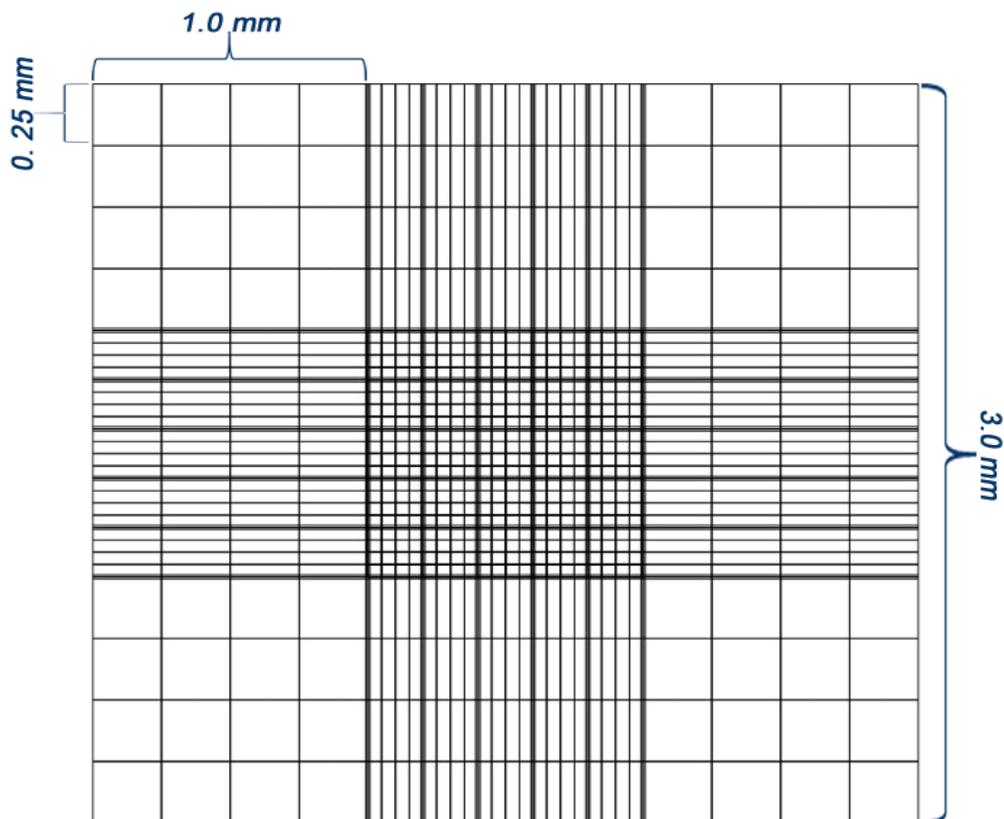
Una cámara de Neubauer es un instrumento utilizado para el recuento de células que están en los líquidos corporales como orina, sangre, líquido cefalorraquídeo, líquido sinovial y otros. En los laboratorios es muy utilizado para el recuento de glóbulos blancos pero pocos laboratorios de microbiología lo utilizan para el recuento de leucocitos y en base a este recuento realizar la interpretación de los cultivos.

Esta cámara de recuento está adaptada al microscopio de campo claro o al de contraste de fases. Se trata de un portaobjetos que tiene dos zonas ligeramente deprimidas en cuyo fondo se ha marcado con la ayuda de un

diamante una cuadrícula de dimensiones conocidas. Se cubre la cámara con un cubreobjetos que se adhiere por simple tensión superficial.

Luego se introduce por capilaridad entre la cámara y el cubre, el líquido con las células a contar, en el caso de muestras de orina no se realiza ninguna dilución previa; la cámara tiene dos zonas lo que permite hacer dos recuentos simultáneamente. Se observa la retícula al microscopio inicialmente con el objetivo de 10X para ubicar los cuadrantes y luego con el objetivo de 40X para realizar el recuento.

A partir del número de células contadas, conociendo el volumen de líquido que admite el campo de la retícula, se calcula la concentración de células en la muestra líquida aplicada y se expresa en células por  $\text{mm}^3$ . (41)



### Procedimiento. (48)

1. Preparar la cámara colocando el cubre cámara sobre el retículo de la cámara.
2. Mezclar la muestra de orina y con una micropipeta aspirar la muestra 10 microlitros o 20 microlitros de la muestra.
3. Depositar la muestra entre el cubre objetos y el retículo de la cámara por uno de los bordes de la cámara, dejándola que penetre por capilaridad. Debemos intentar que no rebose la muestra, ni se formen burbujas. (para cargar la cámara también se puede utilizar un asa de 10 microlitros).
4. Dejar reposar la muestra en la cámara, durante unos 30 segundos. Así las células pueden sedimentarse.
5. Realizar la observación y el recuento con el objetivo de 40X. Se cuentan los leucocitos presentes en los 5 cuadrantes grandes de  $1 \text{ mm}^3$  (el de las 4 esquinas y el cuadrado central), dividido a su vez en 16 cuadrados medianos.
6. Para el cálculo de los leucocitos por  $\text{mm}^3$  se puede emplear la siguiente fórmula:

$$\text{Leucocitos}/\text{mm}^3 = \text{Leucocitos en los 5 cuadrantes} \times 2$$

Esta fórmula sale de la siguiente relación:

$$1 \text{ mm}^2 \times 0,1 \text{ mm} = 0,1 \text{ mm}^3$$

Donde 0,1 mm es la profundidad de la cámara y  $1 \text{ mm}^2$  es la dimensión de cada uno de los 5 retículos.

$$\text{N}^\circ \text{ de leucocitos}/5 \text{-----} 0,1 \text{ mm}^3 \times \text{-----} 1 \text{ mm}^3$$

Por tanto el factor de multiplicación es igual a:  $1/0,1 / 5 = 2$

## 8. Diagnóstico estadístico cualitativo

El proceso del razonamiento clínico es extremadamente complejo. En palabras de Sir Williams Osler: “Los problemas de la enfermedad son más complicados y difíciles que cualquier otro con los que tenga que lidiar una mente entrenada”. La variabilidad es la ley de la vida. Igual que no hay dos caras iguales ni existen dos cuerpos iguales, ningún individuo reacciona igual ni se comporta igual a otro bajo las anormales condiciones que conocemos como enfermedad. La probabilidad es la norma de la vida. (49)

Al médico se le pide que haga su diagnóstico con rapidez, del modo menos molesto posible y con poco coste. En ocasiones los datos obtenidos de la historia y del examen físico del paciente son suficientes para realizar un diagnóstico y/o determinar un tratamiento. Pero a menudo necesitan más información. Para conseguirla, los clínicos realizan determinados procedimientos o pruebas diagnósticas. (50)

En esencia podemos considerar como tales a cualquier procedimiento practicado para la obtención de información clínica de un paciente. Su objetivo es disminuir el grado de incertidumbre de nuestro diagnóstico, aumentando nuestra seguridad bien a la *confirmación*, bien hacia el descarte de la enfermedad. (51)

Sólo deben realizarse cuando sirvan para modificar el manejo un problema.

Por eso alguien dijo que los buenos médicos saben qué solicitar; los muy buenos, cuándo hacerlo. Sólo los mejores saben cuándo no realizar un procedimiento.

Afortunadamente, esta incertidumbre puede manejarse mediante determinados procedimientos basados en el conocimiento de las leyes de probabilidad.

Es importante, reconocer que un diagnóstico no produce invariablemente un resultado perfecto. (52) Casi siempre ocurren errores. Si se desarrolla una prueba de laboratorio para sangre oculta o infección por estreptococo, la usarán diversas personas con diferentes conocimientos de estos procedimientos y distintas habilidades y capacidades para evaluar los resultados. Las pruebas se aplican a diversos pacientes, en distintos momentos de la historia de la enfermedad y distintos sujetos que sufren una de las diferentes enfermedades que pueden o no tratarse. (53)

Algunas veces, los procedimientos que se realizan para evitar resultados erróneos son complejos y engorrosos, y no se siguen escrupulosamente, dando lugar a resultados positivos o negativos falsos. (54)

### **8.1 Validez de una prueba diagnóstica**

Se define como el grado en que una prueba mide lo que debe medir o, dicho de otro modo, grado en que una medición coincide con “la verdad”.

En un mundo perfecto las pruebas médicas deberían ser siempre correctas. Pero la realidad es bien distinta, pues toda prueba es susceptible de dar resultados erróneos.

La validez de una prueba diagnóstica está determinada por su capacidad de clasificar correctamente a las personas enfermas como positivas y a las sanas como negativas. Sus resultados se comparan con los que proporciona la prueba que impone “la verdad” en este punto, la denominada prueba de referencia o *gold standar* (la inexistencia de este estándar de oro es una grave dificultad en muchas ocasiones para los estudios de validez). (55)

De la comparación de la prueba diagnóstica con la prueba de referencia podemos obtener 4 posibles resultados:

1. *Verdadero positivo (VP)*: muestra el número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como “positivos» por la prueba.

2. *Verdadero negativo (VN)*: número de pacientes no enfermos diagnosticados como “negativos” por la prueba.

3. *Falso positivo (FP)*: número de pacientes sin la enfermedad diagnosticados como “positivos” por la prueba.

4. *Falso negativo (FN)*: número de pacientes con la enfermedad diagnosticados como “negativos” por la prueba.

Este contraste permite además la identificación de los dos indicadores que nos miden la validez de una prueba, como son la sensibilidad y la especificidad.

La sensibilidad (S) indica la capacidad de la prueba para detectar a un sujeto enfermo, expresa cuán ‘sensible” es la prueba a la presencia de la enfermedad. *Es la probabilidad de que un individuo enfermo tenga un resultado positivo.*

Para cuantificar su expresión se utilizan términos probabilísticos: si la enfermedad está presente ¿cuál es la probabilidad de que el resultado sea positivo?

La respuesta es una expresión en términos de probabilidad condicional:

$$S = P(T+ | Enf)$$

O sea, la sensibilidad es la probabilidad de que la prueba identifique como enfermo a aquél que efectivamente lo está<sup>1</sup>. (La fórmula se leerla como probabilidad de que la prueba dé positiva dado [expresado por el símbolo] que presenta la enfermedad).

La especificidad (E) indica la capacidad que tiene la prueba de identificar como sanos (no enfermos) a los que efectivamente lo son. *Es la probabilidad de que un individuo sano tenga un resultado negativo.*

Se define entonces también como la probabilidad condicional:

$$E = P(T- | \text{no Enf})$$

es decir, la especificidad es la probabilidad de que la prueba identifique como no enfermo a aquél que efectivamente no lo está. (55)

## 8.2 Estimación de la sensibilidad y la especificidad

Para ilustrar el significado de estos conceptos a través de sus estimaciones supongamos que se tienen “n” sujetos de los que se conoce su estatus verdadero (enfermo o no) y se les ha practicado la prueba que se está evaluando y cuyo resultado puede ser inequívocamente positivo o negativo. (57)

Por tanto los estimadores de las probabilidades se representan en la figura 1.

Fig. 1. Tabla 2x2 para el registro de los resultados de la prueba

	Criterio de verdad Prueba de referencia o gold standar		Total
	Enfermos	No enfermos	
Prueba (+)	VP (a)	FP (b)	VP+FP (a+b)
Prueba (-)	FN (c)	VN (d)	FN+VN (c+d)
Total	VP+FN (a +c)	FP+VN (b + d)	VP+FP+FN+VN
			(a+b+c+d)

$$S = VP / \text{Total de enfermos} = VP / VP + FN = a / a + c$$

$$E = VN / \text{Total de no enfermos} = VN / VN + FP = d / b + d$$

Normalmente estos valores se expresan en tanto por cien. (57)

### 8.3 Pruebas combinadas

Es habitual que los clínicos usen varias pruebas para obtener un diagnóstico, y lo mismo sucede en el caso de programas de cribado poblacional. Para ello se pueden seguir dos estrategias: realizar las pruebas en serie o en paralelo. (58)

### 8.4 Pruebas en serie

Tras realizar una primera prueba se somete a una segunda sólo a los que dan positivo en la primera. Y si interesa a un tercero sólo a los positivos en el anterior, y así sucesivamente. Finalmente sólo se considerarán positivos a

los que den positivos en la última prueba que se realice, o sea, a los que hayan dado positivo en todas las pruebas.

Esta estrategia habitualmente busca aumentar la especificidad del diagnóstico y su valor predictivo positivo, disminuyendo su sensibilidad.

Están indicadas cuando por ejemplo, la mejor prueba a utilizar resulta muy cara, molesta o complicada, y no tenemos mucha urgencia para obtener el resultado final, también cuando queremos tomar decisiones en cada paso, como es el caso del diagnóstico de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en un banco de sangre, que sigue un proceso en serie: primero usamos una prueba muy sensible, que nos asegura que casi nadie con la infección se nos escape (tendrá pocos falsos negativos). Pero para confirmar el diagnóstico debemos asegurarnos más: usaremos una prueba con muy alta especificidad, que dé pocos FP, de manera que si da positivo la probabilidad de que verdaderamente lo sea esté lo más cercana al 100% posible. (58)

### **8.5 Pruebas en paralelo**

Se hacen dos o más pruebas a cada uno de los sujetos; un resultado positivo en cualquiera de las pruebas clasifica al sujeto como enfermo. Esta estrategia aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad. (58)

### **8.6 Valores predictivos**

A pesar de que la S y la E se consideran las características operacionales fundamentales de una prueba diagnóstica, en la práctica su capacidad de cuantificación de la incertidumbre médica es limitada. Cuando el médico aplica una prueba al paciente lo hace para disminuir la incertidumbre, para

aumentar su confianza en acertar al diagnosticar una enfermedad o descartar su presencia. Si para eso utiliza una prueba con una S de 95% y obtiene un resultado positivo, esto significa que, si el paciente tuviera la enfermedad, tiene un 95% de probabilidades de haber dado positivo. (58)

Lo que el médico y el paciente quieren saber es la probabilidad de que el paciente tenga la enfermedad, dado que la prueba ha dado positivo, que se expresaría como  $P(\text{enf} / T+)$ .

Y esto se lo indican los denominados *valores predictivos* de la prueba (también llamados probabilidades postprueba). (58)

Valores predictivos (positivos y negativos) de una prueba.

El *valor predictivo de una prueba positiva* equivale a la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba positiva tengan realmente la enfermedad:  $VP (+) = P(\text{enf} / T+)$

El valor predictivo de una prueba negativa es la probabilidad condicional de que los individuos con una prueba negativa no tengan realmente la enfermedad:  $VP (-) = P(\text{No enf} / T-)$ .

Mediante la tabla de 2 x 2 que se explicó podemos ilustrar también cómo se estiman los valores predictivos (suponiendo que esta tabla se conforme seleccionando una muestra al azar de tamaño  $n$  de la población y luego se clasifiquen los sujetos de la muestra en los 4 grupos posibles según la prueba diagnóstica y el criterio de verdad)

	Criterio de verdad Prueba de referencia o gold standar		Total
	Enfermos	No enfermos	
Prueba (+)	VP (a)	FP (b)	VP+FP (a+b)
Prueba (-)	FN (c)	VN (d)	FN+VN (c+d)
Total	VP+FN (a +c)	FP+VN (b + d)	VP+FP+FN+VN)
			(a+b+c+d)

$VP + = VP / \text{Total de positivos} = VP / VP + FP = a / a + b$

$VN - = VN / \text{Total de negativos} = d / c+d$

El valor predictivo global (VPG) es la probabilidad que tiene una prueba de acertar, y es  $(VP+VN) / (VP+VN+FP+FN)$ .

Este valor no tiene mucha utilidad por si solo, y debe darse acompañado del VP + y VP-.

### 8.7 Relación entre los valores predictivos y la prevalencia

La prevalencia de la enfermedad en la población influye decisivamente en los valores predictivos de la prueba. Un ejemplo nos ayudará a captar la importancia de esta relación.

Si una prueba muy sensible y específica como la de ELISA se usa en la detección del SIDA en una población donde la prevalencia de seropositivos es muy baja ( por ejemplo, transeúntes en un centro comercial suburbano, donde habrá probablemente sólo unos pocos drogadictos por vía intravenosa, hemofílicos y hombres homosexuales en relación con el resto de la muchedumbre), ocurrirá lo siguiente: muchos sujetos sanos (seronegativos) serán examinados, dando lugar a varios resultados positivos falsos. Pocos sujetos seropositivos mostrarán resultados negativos falsos.

Cuando se calculen los valores predictivos, el valor predictivo de un resultado negativo se incrementará cuando disminuya la prevalencia, mientras el valor predictivo de un resultado positivo disminuirá.

Si la misma prueba se tuviera que realizar en un grupo extenso de prostitutas drogadictas por vía intravenosa en las que la prevalencia de seropositividad es muy alta, se encontraría más resultados negativos falsos y menos falsos positivos.

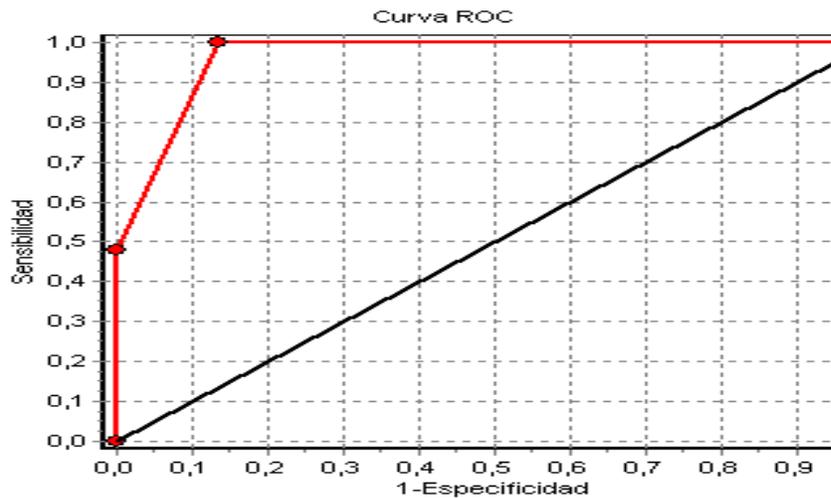
### **8.8 Curva de ROC**

Desarrolladas originalmente por físicos ingleses que, en la segunda guerra mundial, estudiaban las señales de radar para distinguir las señales de las bombas volantes de los alemanes de otro tipo de alteraciones del radar, y de ahí sus siglas (ROC: *received operating characteristic*), extrañas en el mundo médico, por eso a veces se las denomina como curvas de rendimiento diagnóstico.

Representan, en una gráfica, y para cada uno de los puntos de corte de la prueba, los valores de la S (en el eje de ordenadas) frente al complemento de la E ( $1 - E$  o lo que es lo mismo, la proporción de FP) en el eje de abscisas. El área que queda debajo de la curva, hasta la diagonal, es una medida global de la exactitud de la prueba y se define como la probabilidad de clasificar correctamente un par de individuos, sano y enfermo, seleccionados al azar de la población, mediante los resultados obtenidos al aplicarles la prueba diagnóstica. Cuanto más alta esta probabilidad, mejor es la prueba.

La utilidad de la curva deriva de varios hechos: a) la S y E son accesibles en el gráfico, y es fácil de interpretar su interrelación: b) facilita la elección de los puntos de corte que más nos interesen según nuestros objetivos (también existen técnicas matemáticas para ello): c) permiten una comparación visual directa entre pruebas con una escala común, como se muestra en la figura 1.

Fig. 1. Curva ROC



### 8.9 Razones de verosimilitud

La S y la E de una prueba y la representación gráfica de su recíproca interrelación como es la curva ROC, son características bastante estables de la misma. Desafortunadamente, como ya vimos, no responden a lo que más nos interesa conocer desde el punto de vista clínico cuando se hace la prueba: ¿cuál es la probabilidad de padecer la enfermedad si la prueba ha dado positivo? A esto responden los valores predictivos, pero tienen un grave inconveniente: son numéricamente inestables, o sea, su valor se ve muy afectado por cambios en la prevalencia de la enfermedad entre la población.

Las razones de verosimilitud (RV) combinan el significado de la S y la E de una prueba, conservando su estabilidad, a la vez que nos permiten conocer cómo ha variado nuestra probabilidad de padecer la enfermedad (o de no padecerla) según el resultado de la prueba. Por estos motivos se les considera los mejores parámetros para decidir cuándo hay que realizar una prueba.

Están basadas en el concepto de *odds* (a veces traducido como ventaja), de fuerte arraigo en el mundo anglosajón, y su desarrollo parte de la aplicación del teorema de Bayes.

**La razón de verosimilitud positiva (RVP)** es la probabilidad de tener un resultado positivo en una persona con la enfermedad de interés dividida por la probabilidad de un resultado positivo en una persona sin la enfermedad.  
(59)

Su fórmula de cálculo es:

$RVP = S / (1 - E)$ , expresando los valores de S y E como proporciones (o tantos por uno) y no como porcentajes. Su valor mínimo es 0 y ocurre cuando el numerador disminuye hasta el 0. Su máximo valor es infinito, que se produce cuando la E es máxima ( $E = 1$ ) lo que provoca que el denominador sea 0.

Un valor de 1 indica una prueba que no tiene ningún valor, pues no discrimina entre afectados o no. Cuanto más elevado sea su valor, a partir de 1, mayor es la probabilidad de que las personas afectadas por la enfermedad presenten un resultado positivo.

La razón de verosimilitud negativa (RVN) es la probabilidad de tener un resultado negativo en una persona con la enfermedad de interés dividida por la probabilidad de un resultado negativo en una persona sin la enfermedad.  
(59)

Su fórmula de cálculo es:

$$RVN = (1 - S) / E$$

Igual que en el caso anterior, un valor de 1 muestra una prueba sin valor. Pero en este caso lo que nos interesa es obtener un valor lo más pequeño posible, pues cuanto menor sea, mayor es la asociación entre dar negativo en la prueba y no tener la enfermedad. Es decir, así definida la RVN valora la contribución que realiza un resultado negativo en la no *confirmación* de la enfermedad. Esto no se entiende muy bien. Parecería más claro si la RVN valorara la contribución de la prueba en la confirmación de que no se tiene la enfermedad. (60)

Si el resultado se expresa con valores positivos, de manera que tenga la misma interpretación que en el caso de la RVP, mucho mejor.

Esto es posible si se define la RVN al revés, es decir, como la  $E/(1-S)$ , según muestran algunos autores.

Las razones de verosimilitud pueden usarse para obtener una medida directa de la extensión del cambio que se da en la probabilidad de padecer la enfermedad tras tener el resultado de la prueba realizada.

Para ello se utiliza la siguiente fórmula, derivada del teorema de Bayes:

Odds postprueba de enfermedad tras un resultado positivo = odds preprueba de enfermedad x RVP.

Para el caso de resultado negativo (definida la RVN al modo tradicional):

Inverso de la *odds* postprueba de enfermedad tras un resultado negativo = odds preprueba de enfermedad x RVN. (60)

Una *odds* es una razón de probabilidades, concretamente la probabilidad de que suceda un evento ( $p$ ) dividida por la probabilidad de que no suceda (que

normalmente se expresa su complementario, o sea  $1 - p$ ). Por ello, odds de enfermedad = probabilidad de la enfermedad / (1-probabilidad de la enfermedad); o como se expresa habitualmente, odds =  $p / (1-p)$ .

La odds preprueba es la otitis de prevalencia, que definimos antes como la probabilidad preprueba o probabilidad *a priori* de padecer la enfermedad.

Y a partir de la *odds* se puede calcular la probabilidad del evento, según la siguiente fórmula: probabilidad = odds / (1 + odds). (60)

### **8.10 Índice de Youden**

Es otra medida unificada de la validez de una prueba diagnóstica, éste índice se obtiene al restar 100 a la suma de la sensibilidad y la especificidad. La utilización de éste índice supone, sin embargo, que la sensibilidad y la especificidad de la prueba son dos criterios igualmente importantes. (61)

## **III. OBJETIVOS**

### **3.1 Objetivo general**

Determinar las tasas de eficacia de los métodos de tamizaje recuento de leucocitos en cámara de Neubauer y recuento de leucocitos en sedimento urinario para el diagnóstico rápido de infección urinaria en el laboratorio clínico del Hospital del Norte. año 2020

### **3.2 Objetivos específicos**

1. Determinar los valores estadísticos descriptivos de los métodos de tamizaje según la media, intervalo de confianza de la media, desviación estándar y el coeficiente de variación de los resultados.

2. Establecer las tasas de eficacia de método de recuento de leucocitos en sedimento urinario en relación a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, índice de validez y el índice de Youden.

3. Establecer las tasas de eficacia de método de recuento de leucocitos en cámara de Neubauer en relación a la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, razón de verosimilitud positiva, razón de verosimilitud negativa, índice de validez y el índice de Youden

#### **IV. DISEÑO METODOLÓGICO**

##### **4.1 Contexto y clasificación de la investigación**

La presente investigación está enmarcada en el enfoque cuantitativo de la investigación ya que busca la exactitud de las mediciones y por qué las variables son medibles. Según el tipo de investigación es descriptiva, transversal y correlacional. Es descriptiva porque se analizan las variables en todos sus componentes según los objetivos de la investigación sin realizar comparaciones con otros grupos poblacionales. Es transversal porque todas las variables se analizan en un mismo momento y es correlacional por se mide el grado de correlación entre los métodos de tamizaje en comparación con un método de referencia que en este caso es el urocultivo.

##### **4.2 Universo y muestra**

###### **Tipo de muestra**

Muestreo probabilístico, con técnica de azar simple. Se estudia a todos los pacientes con diagnóstico de infección urinaria que tengan solicitud paralela de examen general de orina y urocultivo durante la gestión 2020

## Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra con un 95% de confiabilidad y 5% de error estándar según los siguientes criterios:

El nivel de confianza o seguridad (1-a). El nivel de confianza prefijado da lugar a un coeficiente ( $Z_a$ ). Para una seguridad del 95% = 1.96.

La precisión que deseamos para el estudio fue de 5%.

El valor aproximado del parámetro que queremos medir (en este caso una proporción), es del 50% ya que no se conoce previamente la prevalencia de infección urinaria por tanto la probabilidad a favor y en contra fue de 50% ósea  $p = 0,50$  (50%)

Como la población es finita, es decir conocemos el total de la población y deseásemos saber cuántos del total ósea la muestra tendremos que estudiar para que sea representativa, la fórmula es:

$$n = \frac{N * Z_a^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_a^2 * p * q}$$

Dónde:

- N = Total de la población: 280 pacientes en un semestre
- $Z_a^2 = 1.96^2$  (si la seguridad es del 95%)
- p = proporción esperada (en este caso 50% = 0.50)
- q = 1 – p (en este caso 1–0.50 = 0.50)
- d = precisión (en este caso deseamos un 5%).

$$n = 280 \times 1,96^2 \times 0,50 \times 0,50 / 0,05^2 \times (280 - 1) + 1,96^2 \times 0,50 \times 0,50$$

$$n = 161$$

Por lo que el tamaño de la muestra para el estudio fue de 161.

Para corroborar el resultado, este mismo cálculo se realizó en el programa estadístico EPISET obteniendo el mismo resultado:

**ESTIMACIÓN DEL PARÁMETRO DE UNA PROPORCIÓN**

Nivel de confianza (1-alfa):  0,90  0,95  0,99

Proporción esperada:

Precisión del Estimativo:  0,01  0,02  0,03  0,04  0,05  0,06  0,07  0,08  0,09  0,10

**Corrección por finitud de la población**

Se conoce el tamaño de la población

No conoce el tamaño de la población

Tamaño de muestra:

Borrar  Imprimir Salir

Para la presente investigación se utilizó muestras de orina, con solicitudes paralelas de examen general de orina y urocultivo que se presentaron con diagnóstico presuntivo de infección urinaria a las que se les realizó simultáneamente la tinción de Gram, el recuento de leucocitos por el sedimento urinario y el recuento de leucocitos en cámara de Neubauer hasta alcanzar las 161 muestras.

### 4.3 Criterios de inclusión y exclusión

#### Criterios de inclusión

- Muestras que según criterio médico tengan diagnóstico presuntivo de infección del tracto urinario.

Muestra con menos de 2 horas de tiempo de almacenamiento.

Muestras de pacientes externos sin distinción de edad ni sexo.

Muestras de pacientes sin tratamiento previo con antimicrobianos.

Muestras tomadas por el método de chorro medio.

### **Criterios de exclusión**

- Muestras de pacientes con tratamiento antimicrobiano.
- Muestras de pacientes con enfermedad renal.

### **4.4 Aspectos éticos**

Para esta investigación se solicitó a la jefatura del servicio el permiso para realizar esta investigación indicando las ventajas de conocer la eficacia de los métodos de tamizaje para el diagnóstico rápido de la infección urinaria y para la interpretación de los cultivos. ANEXO 1

### **4.5 Listado de variables**

**Variable dependiente:** Eficacia de los métodos de cribado.

**Variable independiente:**

- Leucocitos por el método de sedimento urinario
- Leucocitos por el método de recuento en cámara de Neubauer
- Cultivo

#### 4.6 Operacionalización de variables

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Leucocitos en sedimento urinario	Cuantitativa Discreta	> 5 leucocitos por campo  <5 leucocitos por campo	Según la presencia de leucocitos en el sedimento observados con aumento de 400X	Frecuencia Correlación de Pearson <b>Tasa de sensibilidad:</b> $S = VP/VP+FN \times 100$ <b>Tasa de especificidad:</b> $E = VN/VN+FP \times 100$ <b>Valor predictivo positivo</b> $VVP = VP/VP+FP \times 100$ <b>Valor predictivo negativo</b> $VPN = VN/VN+FN \times 100$ <b>Índice de Youden</b> $100 - (Sen+Esp)$  Del método de referencia en comparación con los valores obtenidos por los métodos de tamizaje
Leucocitos en cámara de Neubauer	Cuantitativa discreta	$\geq 10$ leucocitos por $mm^3$ <10 leucocitos por $mm^3$	Según la presencia de leucocitos en la cámara de Neubauer	Frecuencia Correlación de Pearson <b>Tasa de sensibilidad:</b> $S = VP/VP+FN \times 100$ <b>Tasa de especificidad:</b> $E = VN/VN+FP \times 100$ <b>Valor predictivo positivo</b> $VVP = VP/VP+FP \times 100$ <b>Valor predictivo negativo</b> $VPN = VN/VN+FN \times 100$ <b>Índice de Youden</b> $100 - (Sen+Esp)$  Del método de referencia en comparación con los valores obtenidos por los métodos de tamizaje

Variable	Tipo	Operacionalización		Indicador
		Escala	Descripción	
Cultivo	Cualitativa dicotómica	$\geq 10^5$ colonias/ml (positivo)  < $10^5$ colonias/ml (negativo)	Según el recuento de colonias por ml	Frecuencia Correlación de Pearson <b>Tasa de sensibilidad:</b> $S = VP/VP+FN \times 100$ <b>Tasa de especificidad:</b> $E = VN/VN+FP \times 100$ <b>Valor predictivo positivo</b> $VVP = VP/VP+FP \times 100$ <b>Valor predictivo negativo</b> $VPN = VN/VN+FN \times 100$ <b>Índice de Youden</b> $100 - (Sen+Esp)$  Del método de referencia en comparación con los valores obtenidos por los métodos de tamizaje

## 4.7 Plan de análisis de datos

### 4.7.1 Plan de obtención de la información.

Las fuentes de información fueron primarias ya que se generaron en el transcurso del trabajo. Para disponer de esta información primaria se diseñó una planilla de recolección de datos donde se registraron los resultados del procedimiento de las muestras. Anexo 2.

A las muestras se le realizaron las siguientes pruebas:

- **Sedimento urinario.** Se centrifugaron 10 ml de muestra a 2.000 revoluciones por minuto por 10 minutos; se observó el sedimento entre porta y cubre objetos con el microscopio de 40X. Se determinó la presencia de leucocitos por campo microscópico. Se consideró sedimento patológico la presencia de más de 5 leucocitos/campo de 40X como criterio de bacteriuria significativa.

- **Recuento en cámara.** Se realizó el recuento de leucocitos en cámara de Neubauer de la muestra no centrifugada. La presencia de 10 o más leucocitos por  $\text{mm}^3$  se consideró como leucocituria significativa, con correlación de bacteriuria significativa.

- **Cultivo.** Se sembró 0.01 ml de orina en agar CLED (medio de cistina, lactosa deficiente en electrolitos). Se consideró el cultivo positivo cuando hubo un desarrollo igual o mayor a  $10^5$  Unidades Formadoras de Colonias por mililitro (UFC/ml). Las muestras con más de 2 microorganismos fueron consideradas como contaminadas y se solicitó nueva muestra. El cultivo se utilizó como prueba estándar para comparar los métodos de cribado: tinción de Gram, recuento en cámara y sedimento urinario.

- **Identificación.** Se realizó la biotipificación con pruebas bioquímicas en tubo según los métodos estándares normados.

#### 4.7.2 Plan de procesamiento y análisis de los datos

Los datos se tabularon con la ayuda del programa Word y Excel. Con los datos cuantitativos obtenidos de la realización de las pruebas, se creó una base de datos en el programa SPSS 20.0 en el cual se realizó el análisis estadístico de las variables juntamente con el programa Epidat 3.5 para determinar las tasas de eficacia como ser: tasas de sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos, valores predictivos negativos, razón de máxima verosimilitud positiva y negativa.

Estas tasas se calcularon a partir de tablas 2 x 2 generados en el SPSS y analizados en el Epidat 3.0

Para la evaluación de la eficacia de las pruebas de tamizaje, se utilizó el cultivo en agar CLED que fue considerada como “patrón de oro o prueba de referencia”.

Se calcularon las tasas de eficacia de las pruebas tomando en cuenta los siguientes criterios:

Se entiende por sensibilidad (S) de la prueba a la proporción de muestras positivas (Cultivo positivo) correctamente identificados por la prueba empleada.

$$S = \left( \frac{\text{Positivos Verdaderos}}{\text{Positivos Verdaderos} + \text{Falsos Negativos}} \right) \times 100$$

La especificidad (E) es la proporción de muestras negativas (cultivo negativo) correctamente identificados por la prueba empleada.

$$E = (\text{Negativos Verdaderos} / \text{Negativos Verdaderos} + \text{Falsos positivos}) \times 100$$

El valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de tener infección (cultivo positivo) que tiene el paciente, cuando el resultado de la prueba ha resultado positivo.

$$VPP = (\text{Verdaderos Positivos} / \text{Verdaderos Positivos} + \text{Falsos Positivos}) \times 100$$

El valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad que tiene el paciente de no tener infección que detecta la prueba cuando el resultado de la prueba es negativo.

$$VPN = (\text{Verdaderos Negativos} / \text{Verdaderos Negativos} + \text{Falsos Negativos}) \times 100$$

La razón de máxima verosimilitud positiva (RMVP) es la probabilidad de un resultado positivo de una prueba en particular, dada una enfermedad, dividido por la probabilidad del mismo resultado no está presente la enfermedad.

$$RMVP = \text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad}$$

**(Resultado positivo de la prueba)**

Cuanto más elevada es la razón de máxima verosimilitud positiva, mejor es la prueba.

La razón de máxima verosimilitud del resultado negativo (RMVN) de una prueba es:

$$\text{RMVN} = 1 - \text{Sensibilidad} / \text{especificidad}$$

**(Resultados negativos de una prueba)**

Cuanto menor sea la razón de máxima verosimilitud para un resultado negativo, mejor es la prueba.

Se analizaron los datos cuantitativos de los valores diagnósticos a través de tablas 2 x 2, se introdujeron los datos en el programa estadístico EPIDAT 3.5 y se realizó el análisis de la distribución de frecuencias y de las tasas para la evaluación de la validez de las pruebas según la siguiente tabla para el registro de resultados de las pruebas y la existencia de la enfermedad.

	Criterio de verdad Prueba de referencia o gold standar		TOTAL
	Enfermos	No enfermos	
Prueba (+)	VP (a)	FP (b)	VP+FP (a+b)
Prueba (-)	FN (c)	VN (d)	FN+VN (c+d)
TOTAL	VP+FN (a +c)	FP+VN (b + d)	VP+FP+FN+VN)
			(a+b+c+d)

La validez se estudió verificando el grado de correlación y concordancia entre las determinaciones obtenidas con las pruebas de tamizaje y el método de referencia del cultivo.

Se aplicó la prueba t de Student de comparación de medias para datos pareados, y el método de la media de las diferencias calculando los límites y la amplitud de los intervalos de concordancia de las diferencias entre los valores obtenidos con cada método y los del procedimiento del cultivo.

#### **4.7.3 Plan de discusión y síntesis**

Los resultados de la investigación fueron expresadas en forma textual y mediante la elaboración de tablas y gráficos.

Se desarrollaron tablas de 2 x 2 para el cálculo de las tasas de eficacia como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos, valores predictivos negativos y razón de máxima verosimilitud positiva y negativa.

Para valorar el punto de corte donde los métodos alcanzaban su máxima sensibilidad y especificidad se realizó el grafico de curva de ROC (receiver operating characteristic curve) que se calculó con tres finalidades: determinar el punto de corte en el que los métodos de tamizaje alcanzan su máxima sensibilidad y especificidad, evaluar la capacidad discriminativa del test de tamizaje de discriminar entre pacientes sin infección urinaria y pacientes con infección urinaria y para comparar la capacidad discriminativa de los dos métodos evaluados.}

## V. RESULTADOS

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de las pruebas de tamizaje. Hospital Del Norte. Año 2020

PRUEBAS DE TAMIZAJE	Número de casos	Media	Intervalo de confianza de la media al 95%	Desviación estándar	Valor mínimo y máximo	Cv
SEDIMENTO (Leucocitos por campo)	161	4,12	3,06-5,17	6,77	0-36	61
RECuento EN CÁMARA DE NEUBAUER (leucocitos por mm <sup>3</sup> )	161	9,37	6,68-12,06	17,28	0-98	54

Fuente: Elaboración propia

La tabla 1, muestra los estadísticos descriptivos de las pruebas de tamizaje para el diagnóstico de infección urinaria.

La media del recuento de leucocitos en el sedimento urinario fue de 4 leucocitos por campo y esta media estuvo entre 3 a 5 leucocitos con un intervalo de confianza del 95%.

Estos resultados nos indican que la mayoría de las observaciones en relación al conteo de leucocitos en el sedimento en pacientes con y sin infección urinaria estuvieron entre 3 a 5 leucocitos por campo.

La media del recuento en cámara fue de 9 leucocitos por mm<sup>3</sup> con un 95% de confiabilidad donde la verdadera media estuvo entre 7 a 12 leucocitos.

Este resultado refleja que en el recuento de leucocitos en la cámara de Neubauer estuvo en la mayoría de los casos de los pacientes con y sin infección urinaria entre 7 y 12 leucocitos por mm<sup>3</sup>.

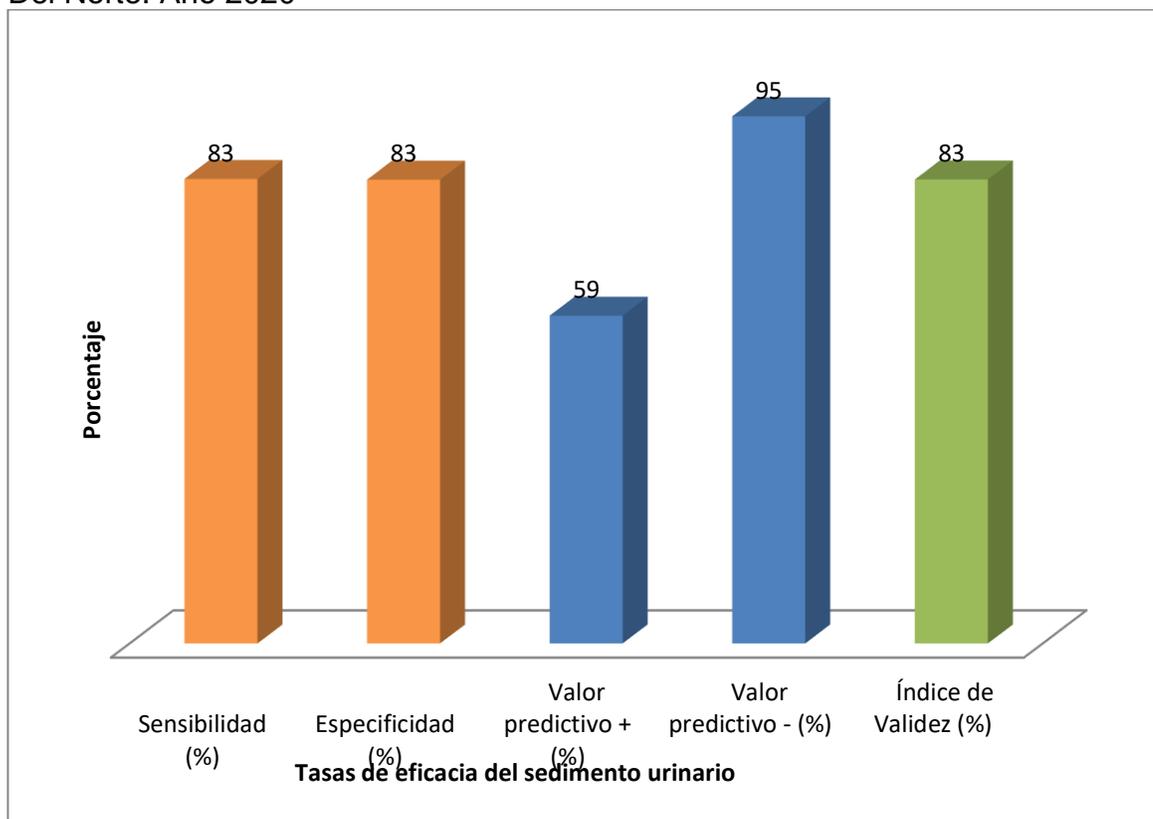
El coeficiente de variación del recuento de leucocitos en el sedimento urinario es de 0 a 36 y en el recuento en cámara de Neubauer, es de 0 a 98, lo cual nos indica que hubo mucha dispersión de datos .

Tabla 2. Tasas eficacia del método de sedimento urinario. Hospital Del Norte.  
Año 2020

PRUEBA DIAGNÓSTICA (SEDIMENTO)	PRUEBA DE REFERENCIA		Total
	Con infección	Sin Infección	
Positivo	30	21	51
Negativo	6	104	110
Total	36	125	161
<b>TASAS DE EFICACIA</b>	<b>Valor</b>	<b>IC (95%)</b>	
Sensibilidad (%)	83	82	85
Especificidad (%)	83	83	84
Valor predictivo + (%)	59	58	60
Valor predictivo - (%)	95	94	95
Índice de Validez (%)	83	83	84
índice de Youden	0,67	0,67	0,67
Razón de verosimilitud +	5.0	5.0	5.0
Razón de verosimilitud -	0,2	0,2	0,2

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2. Tasas de la eficacia del método de sedimento urinario. Hospital Del Norte. Año 2020



Fuente: Tabla

La tabla y gráficos 2 muestran las tasas de eficacia del método de sedimento urinario. La capacidad del sedimento urinario para dar positivo cuando el paciente tiene la enfermedad es de 83%, la capacidad de la prueba para dar negativo cuando el paciente no tiene la enfermedad es también de 83%. El valor predictivo positivo nos dice que la probabilidad que el paciente tenga la enfermedad cuando el resultado de la prueba sale positivo (es decir un recuento igual o superior a 4 leucocitos por campo) es de 59%. La probabilidad que el paciente no tenga la enfermedad cuando el resultado de la prueba es negativa (es decir un recuento de leucocitos menor a 4 por campo) con esta prueba es de 95%.

Según los resultados obtenidos la prevalencia de infección urinaria según el método de referencia es de 22% por lo que el 78% de los cultivos fue negativo. De acuerdo a este criterio, esta prueba tiene una confiabilidad del 95% para indicar que el paciente probablemente no tenga infección urinaria cuando el recuento de leucocitos es menor a 4. Este dato más la manifestación de los síntomas pudiera permitir no iniciar el tratamiento empírico hasta esperar el resultado del cultivo y antibiograma con una alta probabilidad que el cultivo sea negativo.

El valor predictivo positivo es del 59%, es decir que la probabilidad de que un recuento de leucocitos mayor a 4 leucocitos por campo el paciente pueda estar desarrollando una infección del tracto urinario y por lo mismo el médico podría iniciar el tratamiento empírico hasta esperar el resultados del cultivo y antibiograma.

El valor predictivo negativo es del 95%, es decir que la probabilidad de que un recuento de leucocitos menores a 4 leucocitos por campo el paciente no este desarrollando una infección del tracto urinario ..

El índice de validez es de 83%, lo cual nos indica que hay una concordancia entre los valores obtenidos por el sedimento urinario y el método de referencia. Lo que nos indica que este método es bastante confiable para discriminar entre paciente con y sin infección urinaria.

La razón de verosimilitud positiva ( RVP+) es de 5 , es decir que con el método de recuento de leucocitos en el sedimento urinario , la probabilidad de dar un resultado positivo es 5 veces mayor en los pacientes con ITU que en los no tienen ITU. Y la razón de verosimilitud negativa (RVN-) fue de 0.2, es decir que la probabilidad de un resultado negativo es 5 veces mayor en los no tienen ITU que en los que tienen ITU ( $1/0.2 = 5$ ).

Cuanto más alta sea la RVP para una prueba positiva, mejor es la prueba para diagnosticar la enfermedad y, entre más baja sea la RVN para una prueba negativa, mejor es la prueba para excluir la enfermedad. Estos indicadores no son influenciados por la prevalencia de la enfermedad y son considerados los mejores indicadores de eficacia entre métodos.

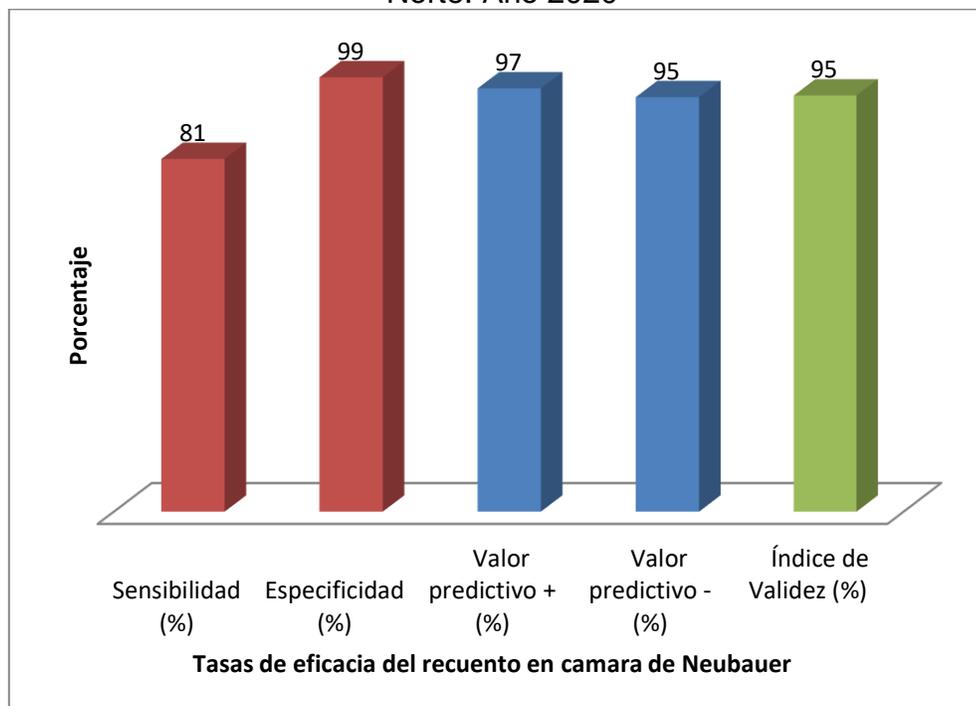
El índice de Youden mide el punto donde los métodos alcanzan su máxima sensibilidad y especificidad. Los valores cercanos a 1 refieren que el método está más próximo al punto de mayor sensibilidad y especificidad. El resultado del índice de Youden para esta prueba fue de 0,67.

Tabla 3. Tasas eficacia del método de recuento en cámara. Hospital Del Norte. Año 2020

PRUEBA DIAGNÓSTICA (RECuento EN CAMARA)	PRUEBA DE REFERENCIA		Total
	Con infección	Sin Infección	
Positivo	29	1	30
Negativo	7	124	131
Total	36	125	161
TASAS DE EFICACIA	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	81	79	82
Especificidad (%)	99	99	100
Valor predictivo + (%)	97	95	98
Valor predictivo - (%)	95	94	95
Índice de Validez (%)	95	95	95
Índice de Youden	0.80	0.80	0,80
Razón de verosimilitud +	80	79	80
Razón de verosimilitud -	0.3	0.3	0.3

Fuente: Elaboración propia

Gráfico 3. Tasas eficacia del método de recuento en cámara. Hospital Del Norte. Año 2020



Fuente: Tabla 3

En la tabla y gráficos 3 muestran las tasas de eficacia del método de recuento en cámara de Neubauer. La capacidad del recuento en cámara para dar positivo cuando el paciente tiene la enfermedad fue de 81%, la capacidad de la prueba para dar negativo cuando el paciente no tiene la enfermedad fue de 99%.

El valor predictivo positivo es del 97%, es decir que la probabilidad de que un recuento de leucocitos igual o mayor a 9 leucocitos por  $\text{mm}^3$  el paciente pueda estar desarrollando una infección del tracto urinario y por lo mismo el médico podría iniciar el tratamiento empírico hasta esperar el resultado del cultivo y antibiograma.

El valor predictivo negativo es del 95%, es decir que la probabilidad de que un recuento de leucocitos menores a 9 leucocitos por  $\text{mm}^3$  indica que el paciente no esté desarrollando una infección del tracto urinario.

Este dato pudiera permitir no iniciar el tratamiento empírico hasta esperar el resultado del cultivo y antibiograma con una alta probabilidad que el cultivo salga negativo.

El índice de validez de 95%, nos indica que hay una concordancia del 95% entre los valores obtenidos por el recuento en cámara de Neubauer y el método de referencia. Lo que nos indica que este método es muy confiable para discriminar entre paciente con y sin infección urinaria probable.

La razón de verosimilitud positiva ( RVP+) es de 80 , es decir que con el método de recuento de leucocitos en cámara de Neubauer , la probabilidad de dar un resultado positivo es 80 veces mayor en los pacientes con ITU que en los no tienen ITU. Y la razón de verosimilitud negativa (RVN-) fue de

0.3 es decir que la probabilidad de un resultado negativo es 3.3 veces mayor en los no tienen ITU que en los que tienen ITU ( $1/0.3 = 3.3$ ).

Cuanto más alta sea la RVP para una prueba positiva, mejor es la prueba para diagnosticar la enfermedad y, entre más baja sea la RVN para una prueba negativa, mejor es la prueba para excluir la enfermedad. Estos indicadores no son influenciados por la prevalencia de la enfermedad y son considerados los mejores indicadores de eficacia entre métodos.

El índice de Youden mide el punto donde los métodos alcanzan su máxima sensibilidad y especificidad. Los valores cercanos a 1 refieren que el método está más próximo al punto de mayor sensibilidad y especificidad. El resultado del índice de Youden para esta prueba fue de 0,80.

## **VI. DISCUSIÓN**

En este estudio se realizaron dos métodos de cribado llamados también pruebas de tamizaje para el diagnóstico rápido de Infección Urinaria del tracto urinario (ITU). Los resultados obtenidos evidencian que la prueba de recuento en cámara de Neubauer es un método con tasas de eficacia superiores a las demás pruebas. El recuento en cámara se utiliza desde hace 40 años. (62) Al parecer este método fue abandonado tal vez por el desconocimiento del método ya que la cámara de Neubauer se utiliza principalmente para el recuento de glóbulos blancos en sangre total y su uso está extendido en hematología no siendo así para el examen general de orina.

En nuestra investigación encontramos que el método de recuento en cámara y el método de recuento de leucocitos por centrifugación son métodos rápidos, sencillos y de bajo costo y tiene buena sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos.

En el caso del recuento en cámara se obtuvieron las siguientes tasas: sensibilidad 81%, especificidad 99%, valores predictivo positivo de 97% y valore predictivo negativo de 95%.

Las tasas de eficacia para el recuento de leucocitos en sedimento urinario fueron: sensibilidad y especificidad de 83%, valor predictivo positivo de 59% y valor predictivo negativo de 95%.

Al respecto, Lopardo en la investigación “ Comparación de la observación de leucocitos en el sedimento urinario con el recuento en cámara de Neubauer” encontraron tasas de sensibilidad más bajas del sedimento y del recuento en cámara respecto del urocultivo fueron de 53,5% y 55,5%. (64) Las especificidades fueron muy similares a las obtenidas por nuestra investigación y fueron del 90,7% y 91,4%. A partir de los resultados obtenidos se infiere que la observación de leucocitaria significativa es predictiva de la bacteriuria significativa. Las elevadas tasas de valores predictivos negativos obtenidos en nuestra investigación permite estimar con una probabilidad del 95% para ambos métodos la posible ausencia de infección urinaria cuando se cuentan leucocitos por debajo de 4 por campo (por el método de sedimento urinario) o por debajo 9 por  $\text{mm}^3$  en el caso del recuento en cámara.

Por su parte, Lujan Roca et al. en su trabajo “PIURIA EN EXAMEN MICROSCÓPICO DE ORINA NO CENTRIFUGADA: SU ASOCIACIÓN A INFECCIÓN DE TRACTO URINARIO” tuvo como objetivo estudiar la

aplicación clínica de la detección de Piuria en orina no centrifugada y su asociación con infección de tracto urinario. Tomando como punto de corte de  $>5$  células blancas sanguíneas/campo obtuvo una correlación con un cultivo  $>10^5$  UFC/ml, obtuvo una sensibilidad de 25,8%, especificidad de 94,7%, valor predictivo positivo de 50,0% y valor predictivo negativo de 86,1%. Las conclusiones de este trabajo fueron que la presencia de piuria que tiene un valor limitado para detectar ITU; sin embargo, la ausencia de piuria es útil para definir a los que no tienen infección urinaria. (65) Estos trabajos nos ratifican la importancia de los valores predictivos positivos pero en especial los valores predictivos negativos elevados ya que nos garantiza con una alta probabilidad que el paciente posiblemente no tenga una infección urinaria.

La relativa baja sensibilidad y especificidad del método de recuento de leucocitos del sedimento urinario (83%) y valor predictivo positivo de 59% se puede deber a los múltiples que intervienen en el procesamiento del sedimento urinario. Es así que Fernandez R. et al. (66) indica cómo influye la información brindada por el personal de salud para recolectar una buena muestra de orina para brindar validez a la misma, los cuales se le comparó con muestras que no recibieron ningún tipo de información. A pesar de brindar falsos positivos (tira reactiva) ambos casos las células con epitelio plano se consideró como indicativo a índice de mala calidad.

Por otro lado, es difícil interpretar los resultados de un análisis conociendo solamente su sensibilidad y especificidad ya que estos parámetros no aclaran al paciente y al médico la probabilidad del paciente de tener o no la infección. Es por eso que también se evaluó los valores predictivos, tanto positivo como negativo es decir las probabilidades de que un resultado positivo o negativo sea o no un falso positivo o un falso negativo. En este sentido, el método de recuento en cámara obtuvo un valor predictivo positivo (VPP) es

decir: “el porcentaje de probabilidad de que el paciente tenga la infección cuando la prueba sea positiva” que fue de 97% y un valor predictivo negativo de 94% (probabilidad de que el paciente no tenga la infección cuando la prueba resulta negativa). El VPP junto con la sensibilidad en este caso de pruebas de cribado resulta ser uno de los más valiosos ya que permite descartar con gran probabilidad las muestras de orinas negativas favoreciendo al manejo adecuado de los recursos con que cuenta el laboratorio así como orientar de manera más eficiente al médico tratante. Sin embargo, como los valores predictivos se modifican con la prevalencia de la enfermedad y los valores que ocasionalmente incluyen los fabricantes de las pruebas provienen de estudios hechos en pacientes de hospitales de referencia, no se puede asumir que el rendimiento de la prueba sea igual en otras poblaciones. Por este motivo, en nuestra investigación también incluimos la determinación de la Razón de Verosimilitud Positiva (RVP) y la Razón de Verosimilitud Negativa (RVN). Estos dos parámetros, no son influidos por la prevalencia de la infección y, por tanto, es la medida que nos permite comparar con mayor exactitud los métodos de diagnóstico. La RVP para la prueba de recuento de leucocitos en cámara fue de 100,69 y la RVN fue de 0.20, cuanto más alta sea la RVP para una prueba positiva, mejor es la prueba para diagnosticar la enfermedad y, entre más baja sea la RVN para una prueba negativa, mejor es la prueba para excluir la enfermedad. De tal manera que este 100 significa que la probabilidad de un resultado positivo es aproximadamente 100 veces mayor en los pacientes con ITU que en los

pacientes que no tienen ITU. A su vez, el valor 0.20 de la RVN nos indica que la probabilidad de un resultado negativo es 5 veces mayor en los pacientes sin ITU que en los pacientes con ITU.

## VII. CONCLUSIONES

1. Según los datos estadísticos descriptivos la media del recuento de leucocitos en el sedimento urinario fue de 4 por campo, con un intervalo de confianza de un 95% la verdadera media está entre 3 a 5 leucocitos y la media del recuento en cámara de Neubauer fue de 9 leucocitos por  $\text{mm}^3$ , con un intervalo de confianza donde la verdadera media esta entre 7 a 12 leucocitos. Estos valores pueden son tomados como puntos de corte para discriminar entre sano y enfermo.

2. El método de recuento de leucocitos en sedimento urinario es un método eficaz de tamizaje por ser sencillo de bajo costo y tiene una sensibilidad, especificidad del 83%, un valor predictivo positivo de 59% y un valor predictivo negativo de 95%, su valor de razón de verosimilitud positiva es 5 y el valor de razón de verosimilitud negativa 0.2, índice de validez de 83% para el diagnóstico rápido de IU, donde se obtuvo un punto de corte de 4. Donde los sedimentos con número mayor a 4 leucocitos por campo dieron positivo en cultivo y menores de 4 dieron negativo al cultivo.

3. El método de recuento de leucocitos en cámara de Neubauer es un método eficaz de tamizaje por ser un método seguro, económico y rápido que aporta ventajas por sus altos valores de sensibilidad 81% , especificidad 99%, valores predictivos positivo 97% y negativo 95%, por su alto valor de

razón de verosimilitud positiva 80 y bajo valor de razón de verosimilitud negativa 0.3, índice de validez de 95% donde se obtuvo un punto de corte fue 9 y los recuentos de leucocitos mayor a 9 dieron positivo en cultivo y menores a 9 dieron negativo al cultivo.

## **VIII. RECOMENDACIONES**

1. Se recomienda utilizar el método de recuento de leucocitos en cámara como métodos de referencia para el diagnóstico inicial de la infección del tracto urinario por ser métodos rápidos y con elevadas tasas de eficacia. Bajo estas características el punto de corte donde el método alcanza su máxima sensibilidad y especificidad es de 9 leucocitos x mm<sup>3</sup> valores superiores a este pueden ser considerados como una posible infección urinaria. Valores inferiores a 9 pueden ser considerados con alta probabilidad negativos para infección urinaria.

2. Así mismo, se recomienda el método de recuento de leucocitos en el sedimento urinario tomando en cuenta la adecuada toma de muestra es decir para evitar contaminación de la muestra, esta debe ser de orina por por chorro medio y previo aseo genital. Por tanto, en todos los casos, para evitar la contaminación de la muestra por las secreciones vaginales y uretrales, el tipo de muestra para el examen general de orina ante la sospecha de infección urinaria, debe ser previo aseo genital y el método de recolección debe ser del chorro medio en el caso de pacientes adultos y el método del “acecho” en el caso de pacientes pediátricos que no controlan esfínteres.

3. Para minimizar los factores de error, se recomienda que las muestras de orina deben procesarse antes de la hora de haber sido recolectadas, en caso contrario, refrigerar la muestra.

## IX BIBLIOGRAFÍA

1. Piedrota G. García JE. Gòmes. Luz ML, Rodríguez F, Torre Blanca A. Procedimientos en Microbiología Clínica. México: SEIMC, 2004.
- 2 Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Enfermedades infecciosas: Infecciones de la vía urinaria. Principios y Práctica. 5. Ed. Buenos Aires: Ed., Panamericana, 2003.
3. Palac DM: Urinary tract infeccions in women a physician´s perspectiva, Washington DC: Lab Med ,2004.17:25.
4. Kunin CM: Infecciones del tracto urinario, Enfermedades Infecciosas. Barcelona:Toray. 2004, 18:1.
5. Campuzano Maya G, Arbeláez Gómez M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. Urol Colomb [Internet]. 2007;(1):67–92. Available from: <http://www.urologiacolombiana.com/revistas/abril-2007/005.pdf>
6. Kass, E. H. 1956. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans. Assoc. Am. Physicians 69:56-63.
7. Stamm, W. E. 1983. Measurement of pyuria and its relation to bacteriuria. Am. J. Med. 75(Suppl. 1B):53-58.
8. Stamm, W. E., K. F. Wagner, R. Amsel, E. R. Alexander, M. Turck, G. W. Counts, and K. K. Holmes. 1980. Causes of acute urethral syndrome in women. N. Engl. J. Med. 303:409-415.
9. Stamm, W. E., G. W. Counts, K. R. Running, S. Fihn, M. Turck, and K. K. Holmes. 1982. Diagnosis of coliform infection in acute dysuric women. N. Engl. J. Med. 307:463-468.
10. Latham, R. H., E. S. Wong, A. Larson, M. Coyle, and W. E. Stamm. 1985. Laboratory diagnosis of urinary tract infection in ambulatory women. J. Am. Med. Assoc. 254:3333-3335.
11. Lipsky, B. A., R. C. Ireton, S. D. Fihn, R. Hackett, and R. E. Berger. 1987. Diagnosis of bacteriuria in men: specimen collection and culture interpretation. J. Infect. Dis. 155:847-854.

12. Marrie, T. J., K. M. Harding, and A. R. Ronald. 1978. Anaerobic and aerobic urethral flora in healthy females. *J. Clin. Microbiol.* 8:67-72.
13. Flores EA, Parra IR, Jiménez AA, Fernández GT. Pruebas presuntivas del análisis de orina en el diagnóstico de infección en vías urinarias entre diabéticos tipo 2. *Salud Pública Mex* 2005; 47(5): 376-380
14. López M, Cortés J. Colonización e infección de la vía urinaria en el paciente críticamente enfermo. *Med Intensiva.* 2012 ;36(2):143-51.
15. Muñoz L, Zorro-Guio D. Infección urinaria en pediatría. *Repert med Cir.* 2009;18(3):182-7.
16. Flórez E, Parra I, Jiménez A, Fernández G. Pruebas presuntivas del análisis de orina en el diagnóstico de infección en vías urinarias entre diabéticos tipo 2. *Salud Pública Méx.* 2005; 47(5):376-80.
17. Shi H, Kang CI, Cho SY, Huh K, Chung DR, Peck KR. Follow-up blood cultures add little value in the management of bacteremic urinary tract infections. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2019 Apr;38(4):695-702.
18. Cruz J, Figueiredo F, Matos AP, Duarte S, Guerra A, Ramalho M. Infectious and Inflammatory Diseases of the Urinary Tract: Role of MR Imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2019 Feb;27(1):59-75.
19. Al Midani A, Elands S, Collier S, Harber M, Shendi AM. Impact of Urinary Tract Infections in Kidney Transplant Recipients: A 4-Year Single-Center Experience. *Transplant. Proc.* 2018 Dec;50(10):3351-3355.
20. Lemoine L, Dupont C, Capron A, Cerf E, Yilmaz M, Verloop D, Blanckaert K, Senneville E, Alfandari S. Prospective evaluation of the management of urinary tract infections in 134 French nursing homes. *Med Mal Infect.* 2018 Aug;48(5):359-364.
21. Taylor RA, Moore CL, Cheung K-H, Brandt C. Predicting urinary tract infections in the 397 emergency department with machine learning. *PLoS One.* 2018;13:e0194085.

21. Gadalla AAH, Friberg IM, Kift-Morgan A, Zhang J, Eberl M, Topley N, et al. Identification of clinical and urine biomarkers for uncomplicated urinary tract infection using machine learning algorithms. *Sci Rep.* 2019;9:19694.
22. Velasco R, Benito H, Mozun R, et al. Using a urine dipstick to identify a positive urine culture in young febrile infants is as effective as in older patients. *Acta Paediatr.* 2015;104:e39-e44.
23. Martín-Gutiérrez, A. Porrás-González, C. Martín-Pérez, J. A. Lepe, and J. Aznar, "Evaluation and optimization of the Sysmex UF1000i system for the screening of urinary tract infection in primary health care elderly patients," *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, vol. 33, no. 5, pp. 320–323, 2015.
24. Butler, C. C. et al. Variations in presentation, management, and patient outcomes of urinary tract infection: a prospective four-country primary care observational cohort study. *Br J Gen Pract* 67, e830–e841, <https://doi.org/10.3399/bjgp17X693641> (2017).
25. Butler, C. C. et al. Point-of-care urine culture for managing urinary tract infection in primary care: a randomised controlled trial of clinical and cost-effectiveness. *British Journal of General Practice* 68(669), e268–e278 (2018).
26. Hullegie, S. et al. Clinicians' interpretations of point of care urine culture versus laboratory culture results: analysis from the four-country POETIC trial of diagnosis of uncomplicated urinary tract infection in primary care. *Family Practice* 34(4), 392–399 (2017).
27. Grabe, M. et al. Guidelines on urological infections, [https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections\\_LR2.pdf](https://uroweb.org/wp-content/uploads/19-Urological-infections_LR2.pdf) (2015).
28. Butler CC, Francis N, Thomas-Jones E, et al. Variations in presentation, management, and patient outcomes of urinary tract infection: a prospective four-country primary care observational cohort study. *Br J Gen Pract.* 2017;67:e830–e41.
29. Cordoba G, Holm A, Sorensen TM, et al. Use of diagnostic tests and the appropriateness of the treatment decision in patients with suspected urinary

tract infection in primary care in Denmark - observational study. *BMC Fam Pract.* 2018;19:65.

30. Holm A, Cordoba G, Sorensen TM, et al. Clinical accuracy of point-of-care urine culture in general practice. *Scand J Prim Health Care.* 2017;35:170–177.

31. Diagnostic et antibiothérapie des infections urinaires bactériennes communautaires de l'adulte. Recommandations de la Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (spilf) 2015.

32. Gieteling E, van de Leur JJ, Stegeman CA, Groeneveld PH. Accurate and fast diagnostic algorithm for febrile urinary tract infections in humans. *Neth J Med.* 2014; 72(7): 356- 62.

32. Marques AG, Doi AM, Pasternak J, Damascena MDS, França CN, Martino MDV. Performance of the dipstick screening test as a predictor of negative urine culture. *Einstein (Sao Paulo).* 2017; 15(1): 34-39.

33. Demilie T, Beyene G, Melaku S, Tsegaye W. Diagnostic accuracy of rapid urine dipstick test to predict urinary tract infection among pregnant women in Felege Hiwot Referral Hospital, Bahir Dar, North West Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2014; 7: 481.

34. Mambatta AK, Jayarajan J, Rashme VL, Harini S, Menon S, Kuppusamy J. Reliability of dipstick assay in predicting urinary tract infection. *J Family Med Prim Care.* 2015; 4(2): 265- 8.

35. Butler C, Francis N, Thomas-Jones E et al. Variations in presentation, management, and patient outcomes of urinary tract infection: a prospective four-country primary care observational cohort study. *Br J Gen Pract.* 2017; 67 (665): e830–e841.

36. Riley RS, McPherson RA. Basic examination of urine. In: McPherson RA, Pincus MR, eds. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods.* 23rd ed. St Louis, MO: Elsevier; 2017:chap 28.

37. Bantar C, Vay C (ed.). *Microbiología Clínica: identificación de bacterias gram-negativas y gram-positivas.* Asociación Argentina de Microbiología,

Colegio de Bioquímicos de Entre Ríos y Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la Universidad Nacional del Litoral. 1996.

38. Bantar C., Fernández Canigia L , Díaz C y col. Estudio clínico, epidemiológico y microbiológico de infección urinaria en pacientes con trasplante renal en un centro especializado de Argentina. Arch. Esp. Urol. 1993; 46: 473-478.

39. Lopardo H. El diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. p.163-195. En: Argeri N., H. Lopardo (Ed). Análisis de orina. Fundamentos y Práctica. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires. 2017.

40. Lopardo H Pinheiro JL Rubeglio E. Urocultivos: experiencia de un año en el uso de CLDE y agar chocolate en un hospital pediátrico de alta complejidad. III Jornadas Rioplatenses de Microbiología, Buenos Aires, octubre de 1997.

41. Lopardo H, Pinheiro J., E. Rubeglio. Comparación de la observación de leucocitos en el sedimento urinario con el recuento en cámara de Neubauer. Acta Bioquim Clín Latinoam 2008; 42: 47-51.

42. Delgado Campos L., Rojas Jiménez M, Carmona Robles M, Análisis de una muestra de orina por el laboratorio. 2011. [Internet] Disponible en: [https://libroslaboratorio.files.wordpress.com/2011/09/analisis\\_orina\\_en\\_lab.pdf](https://libroslaboratorio.files.wordpress.com/2011/09/analisis_orina_en_lab.pdf)

43. Lozano Triana CJ. Examen general de orina: una prueba útil en niños. Rev la Fac Med [Internet]. 2016;64(1):137–47. Available from: <http://www.revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/50634>.

44. Delgado, L. Rojas, M. Paz M. Análisis de una muestra de orina por el laboratorio [Internet]. 2011. 76 p. Available from: [https://libroslaboratorio.files.wordpress.com/2011/09/analisis\\_orina\\_en\\_lab.pdf](https://libroslaboratorio.files.wordpress.com/2011/09/analisis_orina_en_lab.pdf)

45. Análisis Rdemy. Marcadores clínicos de enfermedad renal . Indicación e interpretación de las pruebas complementarias . 2014; Available from:

[https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01\\_marcadores\\_enf\\_renal.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/01_marcadores_enf_renal.pdf)

46. Campuzano Maya G, Arbeláez Gómez M. El Uroanálisis: Un gran aliado del médico. Urol Colomb [Internet]. 2007;(1):67–92. Available from: <http://www.urologiacolombiana.com/revistas/abril-2007/005.pdf>
47. D. Pineda Tenor D, Cabezas Martínez A, Ruiz Martín M. El Laboratorio Clínico 3: Análisis de las Muestras de orina. Editor: LABCAM.2011.
48. Cámara de Neubauer. (2018, 27 de marzo). Wikipedia, La enciclopedia libre. Fecha de consulta: 04:10, junio 23, 2019 desde es.wikipedia.org
49. Marín León 1, Pozo Rodríguez F. Validez de las pruebas diagnósticas y de detección: la incertidumbre en la práctica clínica. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massón J, editors. Medicina Interna. Barcelona: Masson, 1997; p. 628-34.
50. Bolumar Montrull F, Gómez López LI. Cribado. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massón J, editors. Medicina Interna. Barcelona: Masson, 1997; p. 3382-91.
51. Ruiz A, Ruiz JG. Estrategias Diagnósticas: Aproximación a su Uso Racional, Part I, Ver Col Cardiol 1988;2(5):402-409.
52. Sackett DL, et al. Clinical Epidemiology: A Basic Science for Clinical Medicine. Little Brown 2004.
53. Hernández Aguado 1, Porta Serra M, Miralles M, García Benavides F, Bolúmar F. La cuantificación de la variabilidad en las observaciones clínicas. Med Clin (Barc) 1990;95: 424-9.
54. Latour J, Abaira y, Cabello JB, López Sánchez J. Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. Rev Esp Cardiol 1997; 50: 117-28.
55. Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J. Estudio de las pruebas diagnósticas. En: Piédrola Gil, editor. Medicina Preventiva y Salud Pública. 1ª ed. Barcelona: Masson. 2004; p. 45-55.

56. Kramer MS, Feinstein AR. Clinical biostatistics. LIV. The biostatistics of concordance. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 29(1): 11-23.
57. Shoukri MM. Agreement, Measurement of. En: Armitage P, Colton T, editores. *Encyclopaedia of Biostatistics*. Vol 1. Chichester: John Wiley & Sons, 2003; p. 103-17.
58. Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Programas estadísticos para análisis de datos en Internet. *Cuadernos de Atención Primaria* 2001; 8:265-7. Disponible en: [www.fisterra.com](http://www.fisterra.com).
59. Greenberg RS, Daniels SR, Flanders WD, Eley JW, Booring III JR. *Medical epidemiology*. 3rd ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2003; p. 77-89.
60. Salleras L. Los Métodos de la Medicina Clínica Preventiva (III). Cribados. *Med Clin (Barc)* 2002; 102 (Supl): 26-34.
61. *Ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos. S.A., 2000.
62. Brummfirt W: Urinary cell counts and their value, *J Clin Pathol* 18:550, 1965.
63. Kurup R, Leich M. Comparación del análisis de orina usando el método manual y el método de sedimentación. *West Indian med. j.* [revista en la Internet]. 2012 [citado 20 enero 2018]; 61(3): 240-244. Disponible en: [http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0043-31442012000300007&lng=es](http://caribbean.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0043-31442012000300007&lng=es)
64. Lopardo Horacio Ángel, Pinheiro José Luis. Comparación de la observación de leucocitos en el sedimento urinario con el recuento en cámara de Neubauer. *Acta bioquím. clín. latinoam.* [Internet]. 2008 Mar [citado 2016 Ago 30]; 42(1): 47-51.
65. Lujan Roca, Daniel Ángel y Pajuelo Camacho, Giovanni Rodolfo. Piuria en examen microscópico de orina no centrifugada: su asociación a infección de tracto urinario. *Rev. Med Hered* [online]. 2006, vol.17, n.2 [citado 2017-08-28], pp. 68-73.

66. Fernández M. Estudio sobre la recogida de muestra y urocultivo en mujeres, para diagnóstico de la infección urinaria.[Tesis Doctoral]. Granada: Departamento de Microbiología hospital virgen de las Nieves; 2004.

---