

Utilidad del citoquímico y la coloración de Gram en muestras de orina en el diagnóstico de las infecciones del tracto urinario en pacientes hospitalizados.

Título corto: Utilidad pruebas tamizaje diagnóstico ITU

JAI ME ALBERTO LÓPEZ VARGAS¹, MÓNICA CECILIA CUARTAS TRUJILLO²,
OLGA LUCÍA MOLINA UPEGUI², ANA CRISTINA RESTREPO CEBALLOS², CLAUDIA YARELY
MAYA CARMONA³, SERGIO JARAMILLO VELÁSQUEZ¹,
JORGE HERNANDO DONADO GÓMEZ⁴

RESUMEN

OBJETIVO: evaluar la utilidad del citoquímico de orina y la coloración de Gram en el diagnóstico de la infección del tracto urinario en pacientes hospitalizados.

DISEÑO Y MUESTRA: estudio de corte transversal; 10.917 urocultivos.

MÉTODOS: se hicieron el citoquímico de orina y la coloración de Gram de la orina sin centrifugar según la solicitud de los médicos tratantes.

.....
¹ Médicos, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
² Bacteriólogas, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
³ Auxiliar de laboratorio, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia
⁴ Médico internista
Nombre de la institución donde se llevó a cabo el trabajo:
Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.
Nombre del autor responsable de la correspondencia:
Jaime Alberto López V. Dirección - Calle 78B No. 69-240. Teléfono - 4459286. Fax - (37) 4417955.
Email - jlopez@hptu.org.co. Medellín, Colombia.

Recibido: agosto 10 de 2005
Aceptado: octubre 18 de 2005

Cuando no se solicitó este último examen, la coloración de Gram se hizo del sedimento urinario. Se compararon los resultados obtenidos con el resultado del urocultivo. Resultados: se obtuvo el resultado del citoquímico de orina en 6.762 de las muestras. Se solicitaron 2.762 coloraciones de Gram de orina sin centrifugar, y en 8.008 orinas se hizo la coloración de Gram del sedimento urinario. En comparación con el urocultivo, el citoquímico de orina presentó sensibilidad del 99%, especificidad del 51%, valor predictivo positivo del 60%, y valor predictivo negativo del 98%. La coloración de Gram de la orina sin centrifugar tuvo sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de 98%, 73%, 82% y 97%, respectivamente. Para la coloración de Gram del sedimento urinario los valores correspondientes a la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo fueron 95%, 78%, 67%, y 97%.

CONCLUSIONES: el citoquímico de orina, bajo los criterios propuestos, y la coloración de Gram tienen un alto valor predictivo negativo, que permitiría utilizarlos como pruebas de tamización para determinar la necesidad de solicitar el urocultivo.

PALABRAS CLAVE

BACTERIURIA

CITOQUÍMICO DE ORINA

GRAM DE ORINA

NITRITOS

UROCULTIVO

SUMMARY

USEFULNESS OF URINALYSIS AND URINE GRAM STAIN IN THE DIAGNOSIS OF URINARY TRACT INFECTION IN HOSPITALIZED PATIENTS

OBJECTIVE: To evaluate the usefulness of urinalysis and of urine Gram stain in the diagnosis of urinary tract infection in hospitalized patients.

DESIGN AND SAMPLE: Urinalysis and Gram stain of non centrifuged urine were carried out according to the requests of physicians, in specimens submitted to the laboratory for urine culture. When this modality of Gram stain had not been requested, it was done with urine sediment. Results were compared with those of the culture.

RESULTS: Ten thousand nine hundred and seventeen urine cultures were carried out, as well as 6.762 urinalyses, 2.762 Gram stains of non centrifuged urine, and 8.008 Gram stains of urine sediments. In comparison with the urine culture, urinalyses had 99% sensitivity, 51% specificity, 60% positive predictive value, and 98% negative predictive value. Gram stain of non centrifuged urine had 98% sensitivity, 73% specificity, 82% positive predictive value, and 97% negative predictive value. Gram stain of urine sediment had 95% sensitivity, 78% specificity, 67% positive predictive value, and 97% negative predictive value.

CONCLUSIONS: Urinalysis, following well defined criteria, and Gram stain have high negative predictive values, that may allow to use them as screening tests to determine the need to request urine culture.

KEY WORDS

BACTERIURIA

NITRITES

URINALYSIS
URINE CULTURE
URINE GRAM STAIN

INTRODUCCIÓN

LA INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO (ITU) es una de las principales causas de consulta médica. De 20% a 50% de todas las mujeres presentan al menos una vez en la vida una ITU. El costo de las consultas médicas, los exámenes de laboratorio y la formulación de antibióticos es importante.^{1,2} El diagnóstico adecuado y el inicio oportuno de una terapia antibiótica apropiada tienen el potencial de disminuir el riesgo de complicaciones. El diagnóstico de la ITU requiere hallar en el cultivo de orina un número significativo de microorganismos y correlacionarlo con el uroanálisis. Sin embargo, por los sobrecostos que implica el urocultivo debe ser claro el beneficio en relación al costo en el momento de solicitarlo y hacerlo. Se ha investigado sobre el potencial diagnóstico de diversas pruebas como la presencia de esterasas leucocitarias y de nitritos en la orina total y los leucocitos y microorganismos en el sedimento urinario. Nuestro estudio pretende evaluar estas pruebas, al igual que la coloración de Gram (CG) de la orina sin centrifugar y del sedimento urinario en la detección de la ITU, en pacientes hospitalizados por esta u otras causas, con miras a establecer su potencial como pruebas de tamización en Medellín, Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se analizaron todos los urocultivos solicitados en pacientes hospitalizados entre junio de 1997 y ju-

nio de 2004, independiente de la edad y el sexo, en el Hospital Pablo Tobón Uribe (HPTU) de la ciudad de Medellín (Colombia).

Recolección de la información

Se utilizó una base de datos denominada "Seguimiento Microbiológico" empleando el programa Epi Info 6.04, en la cual se registraron las siguientes variables: el resultado de las esterasas leucocitarias y la presencia o no de nitritos en la orina total, el recuento de leucocitos y la presencia o no de microorganismos en el sedimento urinario, el resultado de la CG de la orina sin centrifugar o del sedimento urinario, y el resultado del urocultivo. La solicitud de cada uno de los exámenes dependió del criterio de los médicos tratantes; por lo tanto, fue diferente el número de veces que se hizo cada prueba en las muestras remitidas para urocultivo. Las muestras de orina procesadas tenían menos de dos horas de permanencia a temperatura ambiente, o hasta 24 horas conservadas a temperatura de refrigeración. El proceso de las muestras para urocultivo fue el siguiente: hacer la CG de la orina sin centrifugar, de acuerdo con los estándares establecidos,³ cuando el médico la había solicitado. En caso contrario, centrifugar la orina y teñir el sedimento. Posteriormente, y de acuerdo con los tipos de microorganismos observados, cultivar la orina en los medios apropiados incluyendo los del recuento. El estudio químico de la orina se hizo empleando las tiras reactivas Combur¹⁰ Test y el equipo lector Mditron M (Roche). El sedimento urinario se analizó de manera estandarizada, así: cuando la cantidad de orina era suficiente, se centrifugaron 10 mL a 2.000 rpm por 5 minutos, se descartó el sobrenadante excepto aproximadamente 1 mL con el cual se mezcló el sedimento; posteriormente se depositaron 10 μ L de esta mezcla en la cámara de Neubauer, y se procedió a interpretar el resultado.

Criterios para la interpretación de los resultados

La interpretación de los resultados de los urocultivos se basó en parámetros preestablecidos.⁴ Las esterasas leucocitarias se consideraron como positivas si el equipo lector las detectaba en cualquier cantidad en el análisis de la orina; el resultado de los nitritos se consideró positivo o negativo según lo reportado por el equipo lector. Se determinó como leucocituria la presencia de 6 o más leucocitos por campo de alto poder (40X), y como positiva, la presencia de cualquier cantidad de microorganismos, ya fueran bacterias o blastoconidias. Se estableció como un citoquímico de orina (CO) normal cuando se cumplían las siguientes condiciones: los resultados de las esterasas y los nitritos eran negativos, el recuento de leucocitos era de 5 o menos por campo de alto poder, y no se observaron microorganismos en el sedimento urinario. Se calificó como un CO alterado cuando se cumplió cualquiera de los siguientes criterios: la presencia de esterasas leucocitarias o nitritos, un recuento de leucocitos mayor de 5 por campo de alto poder, y la presencia de bacterias o levaduras en el sedimento urinario. Con respecto a la CG, como ya se mencionó, se hizo en la orina total o en el sedimento. Se interpretó como positiva la presencia de cualquier morfotipo de microorganismo y en cualquier cantidad, de los comúnmente asociados con ITU, esto es: bacilos y cocobacilos gram negativos, cocos gram positivos o blastoconidias. El no observar microorganismos o detectar la presencia de otros morfotipos de bacterias (bacilos o cocobacilos gram positivos), se estableció como una CG negativa.

Análisis estadístico

Se determinaron las características del CO, la CG de la orina y del sedimento frente al resultado del urocultivo como prueba de oro para el diagnóstico de ITU. La sensibilidad de cada prueba se definió como la proporción de pacientes con urocultivo positivo que tuvieron la respectiva prueba posi-

va. La especificidad se definió como la proporción de pacientes con urocultivo negativo que tuvieron la prueba negativa. El valor predictivo positivo (VPP) se definió como la proporción de pacientes con prueba positiva que tuvieron el urocultivo positivo. El valor predictivo negativo (VPN) se definió como la proporción de pacientes con la prueba negativa que tuvieron el urocultivo negativo. En cada caso se estimó el intervalo de confianza del 95% para una proporción mediante la distribución binomial. Igualmente, se calculó la razón de probabilidades (Likelihood ratio) positiva y negativa con base en los valores de la sensibilidad y especificidad.

RESULTADOS

EN TOTAL SE HICIERON 10.917 urocultivos en pacientes hospitalizados entre junio de 1997 y junio de 2004. Se obtuvo el resultado del citoquímico en 6.762 de las muestras. Se solicitaron 2.762 CG de orina sin centrifugar y en 8.008 orinas se realizó la CG del sedimento urinario. Los resultados se resumen en la tabla 1. Los CO, de acuerdo con los criterios de interpretación propuestos, fueron normales en 2.020 (29.9%) de los casos, y esta prueba tuvo sensibilidad del 99%, especificidad del 51%, VPP del 60%, VPN del 98%, razón de probabilidad positiva (LR+) del 2.01 y razón de probabilidad negativa (LR-) de 0.03. De las 2.762 CG de orina sin centrifugar, 951 (34,4%) fueron negativas. Esta prueba tuvo sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- de 98%, 73%, 82%, 97%, 3.71 y 0.02, respectivamente. De las 8.008 CG del sedimento urinario, 4.406 (55%) fueron negativas, y los valores correspondientes a la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, LR+ y LR- fueron 95%, 78%, 67%, 97%, 4.04 y 0.06.

DISCUSIÓN

LA ITU es una de las enfermedades infecciosas más comunes. Se ha estimado que en los Estados

Tabla N° 1
CARACTERÍSTICAS OPERATIVAS DE LAS PRUEBAS: COLORACIÓN DE GRAM (CG) DE ORINA SIN CENTRIFUGAR, COLORACIÓN DE GRAM DEL SEDIMENTO URINARIO Y CITOQUÍMICO DE ORINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE ITU, PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL PABLO TOBÓN URIBE

Característica	Estimado puntual (IC 95) de la prueba		
	CG de orina sin centrifugar	CG del sedimento urinario	Citoquímico de orina
Sensibilidad	98% (98-99)	95% (94-96)	99% (98-99)
Especificidad	73% (71-76)	78% (77-80)	51% (49-52)
Valor predictivo positivo	82% (80-83)	67% (66-69)	60% (58-61)
Valor predictivo negativo	97% (96-98)	97% (97-98)	98% (97-99)
Razón de probabilidades (Likelihood ratio) positivo	3.71 (3.38-4.07)	4.40 (4.18-4.63)	2.01 (1.94-2.07)
Razón de probabilidades (Likelihood ratio) negativa	0.02 (0.02-0.03)	0.06 (0.05-0.08)	0.03 (0.02-0.04)
Exactitud	0.87 (0.86-0.88)	0.84 (0.83-0.85)	0.71 (0.70-0.72)

Unidos ocasiona al año más de 7 millones de consultas ambulatorias y 1 millón de consultas a urgencias; es responsable de más de 100.000 hospitalizaciones, y de cerca del 40% de las infecciones nosocomiales.² Aunque el diagnóstico en niños mayores y en adultos se basa en la presentación clínica de polaquiuria, urgencia, o disuria, estos síntomas también pueden presentarse en síndromes tales como la uretritis, la vaginitis y el síndrome uretral agudo. A menudo los síntomas clásicos no están presentes en los niños menores, en quienes se presentan síntomas inespecíficos como irritabilidad, inapetencia, vómito, y diarrea. La fiebre está presente en la mayoría de los lactantes, pero con frecuencia ausente en los neonatos.⁵ Ante este panorama resulta indispensable verificar el diagnóstico de ITU por métodos de laboratorio. Aunque muchas guías médicas y artículos relacionados con el tema recomiendan el tratamiento empírico en casos de cistitis no complicada, se debe

observar que estas recomendaciones provienen de países como los Estados Unidos de América, en donde la sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos, al menos en los pacientes ambulatorios, es muy superior a la encontrada usualmente en países como Colombia. Por ello, de acuerdo con nuestra apreciación, el urocultivo es una herramienta diagnóstica indispensable cuando se sospecha una ITU, para comprobar la impresión diagnóstica y como guía del tratamiento apropiado. Sin embargo, debe haber racionalidad en el momento de solicitar el urocultivo, que establezca una relación costo beneficio, y más si se tiene en cuenta que existen otros exámenes que permiten, de acuerdo con los resultados y determinados criterios, seleccionar los pacientes que en realidad requieren el cultivo.

El CO incluye cuatro de estos exámenes: la presencia de esterazas leucocitarias, nitritos,

leucocitos y microorganismos en el sedimento urinario. La prueba de las esterasas hecha con la tira reactiva demuestra la presencia de piuria por métodos histoquímicos que detectan específicamente estas enzimas en los neutrófilos. Cuando se la ha comparado con los métodos de recuento de leucocitos en cámara, se han reportado tasas de sensibilidad tan altas como del 75% al 96% utilizando un punto de corte de 10 o más leucocitos/mL.^{1,2,5} En cinco años de observación en nuestro laboratorio, la sensibilidad ha variado entre 81% y 88%, considerando un punto de corte de 6 o más leucocitos/mL, y entre el 91 y 95%, estableciendo el corte en 11 o más leucocitos/mL (datos no publicados). La especificidad publicada se ubica entre 94% y 98%.¹ Sin embargo, en nuestra experiencia, la especificidad fue de 49%, 82% y 98%, cuando el valor de las esterasas fue de 25, 100 y 500, respectivamente, y el punto de corte estuvo en 5 o menos leucocitos/mL (datos no publicados). Los falsos positivos son a menudo el resultado de contaminación de la muestra.

La positividad de los nitritos generalmente significa la presencia de bacterias gram negativas que tienen la capacidad de convertir en nitritos los nitratos presentes en la orina. Como en el caso de las esterasas, también se pueden presentar falsos positivos por contaminación de la orina. Los falsos negativos ocurren cuando la ITU es causada por bacterias que no tienen la capacidad de producir nitritos, en pacientes con dietas bajas en nitratos o por el proceso de orinas con poco tiempo de retención en la vejiga. La especificidad de esta prueba se encuentra por encima del 90%, y la sensibilidad entre 35 y 85%.² Cuando se han combinado los anteriores exámenes los estudios han reportado sensibilidades entre 78% y 92%, y especificidades de 60% a 98%.^{5,6,7}

Las investigaciones que correlacionaron la presencia de leucocitos o la observación de microorganismos en el sedimento urinario, con el resultado del

urocultivo, son más escasas que las relacionadas con las pruebas enzimáticas antes descritas. En un estudio,⁸ la presencia de piuria o bacteriuria y la presencia tanto de piuria como de bacteriuria tuvieron la mayor sensibilidad (95%) y valor predictivo positivo (85%), respectivamente, para identificar urocultivos positivos, en niños con síndrome febril. Otras investigaciones han reportado sensibilidades entre 32% y 100% (promedio 72%) y especificidades entre 45% y 98% (promedio 81%) para la leucocituria, y cifras entre 16% y 99% (promedio 81%) y 11% y 100% (promedio 83%) en el caso de bacteriuria, respectivamente.⁹

Nuestra investigación incluye pacientes de todas las edades y de uno y otro sexo, lo cual establece diferencias en el momento de comparar los resultados con otros estudios que sólo incluyen pacientes de un determinado grupo poblacional. Además, no evaluamos prueba por prueba sino que analizamos en su totalidad el resultado del CO de orina, comparándolo con el del urocultivo, puesto que en nuestro laboratorio siempre se hace a toda orina remitida para análisis tanto el estudio químico como el citológico. La sensibilidad del CO fue muy alta (99% - VPN 98%), cuando algunos de los parámetros presentaba alguna alteración, y de acuerdo con los criterios de normalidad; pero la especificidad estuvo cercana a la mitad, con un 51% (VPP 60%).

La CG también se ha empleado como prueba de tamización en el diagnóstico de la ITU. La técnica utilizada en la mayoría de los laboratorios y estudios es la de la orina total sin centrifugar, en la cual se considera como criterio de positividad el hallazgo de una o más bacterias por campo de inmersión, lo cual se ha correlacionado con urocultivos con más de 10⁵ UFC/mL. La sensibilidad y especificidad de esta prueba varían del 65% al 94%, y del 75% al 98%, respectivamente.^{7, 10-15} En nuestro trabajo consideramos como positivo el observar algún morfotipo microbiano posiblemente asocia-

do con ITU, sin considerar su cantidad, puesto que en muchas situaciones clínicas no es aplicable el criterio de positividad de 10^5 UFC/mL. La sensibilidad encontrada fue del 98% (VPN 97%) y la especificidad del 73% (VPP 82%). Mucho menos reportado en la literatura mundial es el considerar la CG del sedimento urinario como una alternativa de tamización diagnóstica. En nuestro laboratorio a toda orina a la que se le solicita el urocultivo se le hace una CG del sedimento, a menos que se solicite la CG de la orina sin centrifugar y con base en los hallazgos se escogen los medios de cultivo que se van a utilizar.¹⁶ Winquist y cols,¹⁷ empleando la citocentrifugación, reportaron una sensibilidad del 92.3% (VPN 97.7%) que es muy similar al 95% (VPN 97%) encontrado por nosotros utilizando la centrifugación estándar. Si comparamos los resultados obtenidos de la CG de la orina sin centrifugar con la CG del sedimento, la sensibilidad de ambas técnicas fue muy semejante (98% con VPN 97% vs 95% con VPN 97%, respectivamente); y aunque en la especificidad también se demostró igual fenómeno (73% vs 78%), el VPP presentó una diferencia importante (82% vs 67%) a favor de la CG en la orina sin centrifugar.

En conclusión, en la población estudiada y en los tres exámenes diagnósticos evaluados, la sensibilidad y el VPN no tuvieron diferencias importantes y fueron lo suficientemente altas como para recomendar cualquiera de ellos como prueba de tamización, y como estrategia para mejorar la pertinencia del urocultivo. Por su baja especificidad, el CO requiere el complemento de una prueba como la CG, en nuestro caso, de la orina sin centrifugar, que presentó un VPP mayor que la CG del sedimento. Actualmente recomendamos a los médicos que hacen uso de nuestros servicios que soliciten inicialmente el CO y la CG de la orina sin centrifugar y, de acuerdo con los resultados, sugerimos en el reporte hacer el urocultivo; para tal caso conservamos la muestra de orina en refrigeración durante 24 horas, con el propósito de evitar retrasos en el diagnóstico.

Declaración de conflicto de intereses del manuscrito

La presente investigación se realizó como parte del proceso del día a día del laboratorio de microbiología y por propia iniciativa; por tanto, no subyace ningún interés que pudiera haber intervenido en la metodología o en las conclusiones del trabajo.

Financiación

Este estudio no contó con financiación pública o privada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BACHELLER CF, BERNSTEIN JM. Urinary tract infections. *Med Clin N Am* 1997; 81: 719-731.
2. MCLAUGHLIN SP, CARSON CC. Urinary tract infections in women. *Med Clin N Am* 2004; 88: 417-429.
3. CLARRIDGE JE, PEZZLO MT, VOSTI KL. En : Weissfeld AS, ed. *Cumitech 2A. Laboratory diagnosis of urinary infections*. Washington: American Society for Microbiology; 1987.
4. PEZZLO M, YORK MK. Urine cultures. En: Isenberg HD, ed. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*, 2da ed. Washington: American Society for Microbiology; 2004. p. 3.12.1-12.31.
5. GIL H. Urinary tract infections in children. *Pediatric Urology* 1997; 44: 1.133-1.169.
6. SEMENIUK H, CHURCH D. Evaluation of the leukocyte esterase and nitrite urine dipstick screening tests for detection of bacteriuria in women with suspected uncomplicated urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3.051-3.052.
7. GORELICK MH, SHAW KN. Screening tests for urinary tract infection in children: A meta-analysis. *Pediatrics* 1999; 104: 54-60.
8. HOBERMAN A, WALD ER, REYNOLDS EA, et al. Is urine culture necessary to rule out urinary tract

- infection in young febrile children? *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 304-309.
9. CHON CH, LAI FC, SHORTLIFFE LMD. Pediatric urinary tract infections. *Pediatr Clin N Am* 2001; 48: 1.441-1.459.
 10. ARSLAN S, CAKSEN H, RASTGELDI L, et al. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in childhood. *Yale J Biol Med* 2002; 75: 73-38.
 11. BENITO J, GARCIA A, TREBOLAZABALA N, et al. Gram stain and dipstick as diagnostic methods for urinary tract infection in febrile infants. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 561-566.
 12. HUSSAIN R, CHAUDHRY NA, ANWAR MS, et al. Evaluation of dipstrips, direct gram stain and pyuria as screening tests for the detection of bacteriuria. *J Pak Med Assoc* 1996; 46: 38-41.
 13. LOCKHART GR, LEWANDER WJ, CIMINI DM, et al. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in infants. *Ann Emerg Med* 1995; 25: 31-35.
 14. CARROLL KC, HALE DC, VON BOERUM DH, et al. Laboratory evaluation of urinary tract infections in an ambulatory clinic. *Am J Clin Pathol* 1994; 101: 100-103.
 15. PFALLER MA, BAUM CA, NILES AC, MURRAY PR. Clinical laboratory evaluation of a urine screening device. *J Clin Microbiol* 1983; 18: 674-679.
 16. OKHUSU K. Cost-effective and rapid presumptive identification of Gram-negative bacilli in routine urine, pus, and stool cultures: evaluation of the use of CHROMagar orientation medium in conjunction with simple biochemical tests. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 4.586-4.592.
 17. WINQUIST AG, ORRICO MA, PETERSON LR. Evaluation of the cytocentrifuge Gram stain as a screening test for bacteriuria in specimens from specific patient populations. *Am J Clin Pathol* 1997; 108: 515-524.

