U N I V E R S I D A D DE G R A N A D A

FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA

DIAGNOSTICO DE LOCALIZACION EN LAS INFECCIONES URINARIAS

JOSEFA UBEDA CONEJERO

Granada, 1988

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 88 a 19 89 Folio 38 vta Número 77

Reunido en el dia de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D.ª Josefa Ubeda Conejero, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente habia elegido: "Dispositivo de localización en los infectados urinarios".

Terminada la lectura y contestadas la objecciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de Apto con laude por unanimidad.

Granada 20 de Diciembre de 19 88

EL PRESIDENTE,

Fdo.: Mª Teresa Morato Vela

El Secretario del Tribunal,

Fdo.: Carmen Bernal

EL VOCAL,

Fdo: Mª José Linares Siles

EL VOCAL,

Fdo.: Fernando C. Rodríguez Lopez

EL VOCAL,

Fdo.: A. Cueto Espinar

FIRMA DEL GRADUANDO.

Josefa Ubeda

Dpto. de Microbiología.

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CLINICO DE «SAN CECILIO»
Clínica de Pat. Quirúrgica
GRANADA

Servicio Urología

PROF. DR. D. ARMANDO ZULUAGA GOMEZ, PROFESOR TITULAR DE CIRUGIA (UROLOGIA) DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA: Que ha colaborado como co-director de la Tesis Doctoral de Dª JOSEFA UBEDA CONEJERO con el título "Diagnóstico de localización en las infecciones urinarias".

Que una vez revisada considero se encuentra en condiciones de ser presentada ante Tribunal para optar al título de Doctor en Medicina siempre que así lo considere el Tribunal.

Granada, 24 de Noviembre de 1.988

CATEDRA DE MICROBIOLOGIA
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

PROF. G. PIEDROLA
PROF.ª M. C. MAROTO

AVENIDA DE MADRID, 9
TFNO. 956 / 28 01 44
18012-GRANADA

EL PROFESOR DR. D. GONZALO PIEDROLA ANGULO, CATEDRATICO DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Comisión del Doctorado a propuesta del Consejo de Departamento Dª Mª JOSEFA UBEDA CONEJERO, sobre el tema: **Diagnóstico de localización de las infecciones urinarias,** ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas, que la hacen acreedora del titulo de Doctor, siempre que asi lo considere el citado Tribunal.

Granada a 24 de Noviembre de 1.988.

Fdo. Gonzalo Piédrola Angulo

CATEDRA DE MICROBIOLOGIA
DE LA
FACULTAD DE MEDICINA

PROF. G. PIEDROLA
PROF.ª M. C. MAROTO

AVENIDA DE MADRID, 9
TFNO. 958 / 28 01 44
18012-GRANADA

EL PROFESOR DR. D. GONZALO PIEDROLA ANGULO, CATEDRATICO DE MICROBIOLOGIA Y PARASITOLOGIA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA.

CERTIFICA:

Que la Tesis Doctoral que presenta al superior juicio del Tribunal que designe la Comisión del Doctorado a propuesta del Consejo de Departamento Dª Mª JOSEFA UBEDA CONEJERO, sobre el tema: **Diagnóstico de localización de las infecciones urinarias,** ha sido realizada bajo mi dirección, siendo expresión de la capacidad técnica e interpretativa de su autora, en condiciones tan aventajadas, que la hacen acreedora del titulo de Doctor, siempre que así lo considere el citado Tribunal.

Granada a 24 de Noviembre de 1.988.

Fdo. Gonzalo Piédrola Angulo

A mis padres

y

A mi hija

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a los directores de esta Tesis Doctoral, Dr. D. Gonzalo Piédrola de Angulo y al Dr. D. Armando Zuluaga Gómez, por su incansable y generosa ayuda, al igual que por su magistral orientación.

A la Dra. Dª Carmen Maroto Vela quiero agradecerle los consejos y ánimos que de ella he recibido.

Al Dr. D. Antonio Martín Andrés, mi agradecimiento por su amable y eficaz colaboración en el estudio estadístico de esta Tesis Doctoral.

Igualmente quiero expresar mi agradecimiento al Departamento de Histología y a D. Juan Gómez Rodriguez del Servicio de Genética, ambos de la Facultad de Medicina de Granada, por su ayuda en la realización de fotografías al microscopio electrónico de barrido y microscopio de fluorescencia.

Finalmente, manifiesto mi agradecimiento a todo el personal del Departamento de Microbiología, que de una u otra forma me han ayudado, especialmente a la Dra. Dª Mª Carmen Bernal Zamora y a la Dra. Dª Dolores Jurado Chacón.

A todos, gracias.

INDICE

Página

INTRODUCCION

I. CONCEPTO 1

II. TERMINOLOGIA 2

DEFINICIONES CLINICAS Y BACTERIOLOGICAS . . . 2

1. Infecciones del tramo urinario 2

2. Bacteriuria 2

3. Síndrome miccional 3

4. Pielonefritis bacteriana aguda 3

5. Nefritis intersticial crónica 4

6. Persistencia 4

7. Recaída o recidiva 4

8. Reinfección 5

9. Superinfección 5

III. CLASIFICACION 6

1. Según localización 6

2. Clasificación Etiopatogénica 6

3. Clasificación Pronóstica-Evolutiva 6

4. Clasificación Anatomoclínica-Sintomatológica. 7

5. Clasificación de orientación Terapéutica . 8

IV. ETIOLOGIA 10

MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LA INFECCION

DEL TRACTO URINARIO 13

Página

1. Bacterias Facultativas y aerobias 13
2. Bacterias Anaerobias 16
3. Micobacterias 16
4. Protoplastos 17
5. Hongos 17
6. Virus 18
7. Mycoplasma 18
8. Chlamydia 19

V. PATOGENIA 20
1. Virulencia 20
2. Resistencia a la infección 26

ADHERENCIA BACTERIANA EN LA PATOGENESIS DE LAS INFECCIONES URINARIAS 32
A. Adherencia 32
B. Sustancias presentes en la superficie de las bacterias (Adhesinas) 34
C. Receptores en las células epiteliales . . 37
D. Fenómeno de unión 38
E. Mecanismos de anti-adherencia en el tracto urinario 39

MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A LA ADHERENCIA BACTERIANA. 41

Página

VI. CLINICA 44

1. Infecciones agudas 44

2. Infecciones crónicas 47

VII. DIAGNOSTICO 52

I. Criterios de diagnóstico 52

II. Diagnóstico Microbiológico de la infección urinaria 54

1. Obtención de la muestra 54

2. Traslado de la muestra 57

3. Procedimiento de la muestra 57

VIII. LOCALIZACION DE LAS INFECCIONES URINARIAS. 65

1. Datos clínicos orientativos del diagnóstico topográfico 66

2. Análisis del sedimento urinario 69

3. Localización de la infección basado en el cultivo diferencial 75

4. Métodos funcionales 79

5. Examen radiológico 81

6. Enzimuria 84

7. Bacterias recubiertas de anticuerpos . . 86

8. Métodos serológicos específicos: TSAE . . 89

9. Métodos serológicos no específicos . . . 94

10. Otros métodos 95

Página

IX. TRATAMIENTO 97

1. Tratamiento médico 97

2. Tratamiento farmacológico 98

Quinolonas 112

Nuevas Cefalosporinas 115

OBJETIVOS 119

APORTACION PERSONAL 121

1. MATERIAL Y METODOS 122

I. Muestra 123

II. Recogida de la muestra 124

III. Métodos de análisis 125

1-Estudios microbiológicos y serológicos. 125

2-Microscopía electrónica 158

3-Estudio urológico 166

4-Estudio estadístico 166

2. RESULTADOS 167

- Característica de la muestra 168

1. Características de sujeto 168

2. Características microbiológicas . . . 169

3. Pruebas varias 172

- Características de los tests 186

Parámetros estudiados en los tests . . . 186

Página

Estudio estadístico 187

1-Estudio de los tests individuales . . 187

2-Búsqueda de un método conjunto 196

DISCUSION 202

CONCLUSIONES 218

BIBLIOGRAFIA 221

INTRODUCCION

I. CONCEPTO

Se entiende por infección la entrada, establecimiento y multiplicación de microorganismos, en el interior o la superficie de un huésped (PIEDROLA, G.; LIEBANA, J. 1982).

Entre las infecciones bacterianas más frecuentes en el hombre se encuentran las del tracto urinario, predominando E. coli como el agente causal (FREEMAN, B.A., 1986).

En el ser humano normal, los riñones, calices y pelvis renal, uréteres y vejiga urinaria no poseen flora microbiana. Sólo la uretra anterior posee una flora indígena normal, cuya posición varía cualitativamente y cuantitativa con la edad, el sexo, estado de salud de la persona y otros factores. (VELA, R., 1982).

Las infecciones de las vías urinarias engloban una gran variedad de entidades clínicas, cuyo común denominador es la lesión e invasión microbiana de cualquiera de los tejidos del tracto que se extiende desde la corteza hasta el meato uretral (GARCIA, M., 1983).

II. TERMINOLOGIA

Antes de abordar cualquier aspecto de las infecciones urinarias es necesario puntualizar la terminología y aclarar conceptos.

En 1975, el Medical Research Council's Board, de Inglaterra, recomendó que un comité se encargara de definir clínica, bacteriológicamente y en relación a la respuesta al tratamiento, las infecciones urinarias en forma de aclarar conceptos por las dificultades de interpretación, a causa de la confusión terminológica existente.

Como consecuencia de dicho estudio, el Comité designado, elaboró en 1979 las siguientes definiciones:

DEFINICIONES CLINICAS Y BACTERIOLOGICAS

1.- Infecciones del tramo urinario:
Presencia de microorganismos en el tramo urinario.

2.- Bacteriuria
Presencia de bacterias en la orina vesical.

2.1. Bacteriuria significativa
Recuento de colonias igual o superior a 100.000 por ml en orina recién emitida, o cualquier cantidad de colonias si la orina ha sido obtenida por punción suprapúbica.

2.2. Bacteriuria oculta
Bacteriuria significativa detectada por examen de población aparentemente sana. Es preferible este término al de bacteriuria asintomática con el que también se le conoce.

2.3. Bacteriuria vesical

Presencia de gérmenes en la orina obtenida de la vejiga por cateterismo o punción suprapúbica.

2.4. Bacteriuria del tracto urinario superior

Presencia de bacterias en orina recogida directamente de la pelvis renal o uréter. Es indicativo de infección renal si se ha descartado la existencia de reflujo vesiculo-renal.

3. Síndrome miccional

Síndrome clínico caracterizado por polaquiuria y disuria. No es obligado que coexista con bacteriuria vesical. Debe evitarse usar el término de cistitis con este criterio.

3.1. Cistitis bacteriana

Síndrome miccional con bacteriuria vesical a menudo asociada a piuria y, ocasionalmente a hematuria.

3.2. Cistitis abacteriana

Síndrome miccional sin bacteriuria vesical. También se le ha llamado síndrome uretral, pero este término no es recomendable dado que no existe evidencia de enfermedad uretral en la mayoría de los pacientes.

4. Pielonefritis bacteriana aguda

Síndrome clínico caracterizado por dolor lumbar, fiebre, ocasionalmente escalofríos acompañados de bacteriuria, bacteriemia, piuria, y a veces hematuria debida a infección bacteriana renal.

5. Nefritis intersticial crónica (o nefropatía túbulo-intersticial crónica).

Es preferible usar los dos anteriores términos que el de pielonefritis crónica. Enfermedad inflamatoria crónica que afecta al intersticio renal y a los túbulos, ocasionando una progresiva deteriorización renal por fibrosis intersticial, con mayor afectación tubular que glomerular.

Puede deberse a:

Infecciones bacterianas
Factores inmunológicos
Abuso de analgésicos
Irradiación renal
Nefropatía tóxica
Factores no identificados.

PIEDROLA, G. y LIEBANA,J. en su revisión sobre infecciones urinarias en 1982, definen,

6. Persistencia

La continuación de la infección por el mismo agente causal, 48 horas después de un tratamiento antibiótico. En las determinaciones cuanti y cualitativas realizadas antes y después del tratamiento, se obtiene un número de colonias similar de la misma bacteria. Ello demuestra que el tratamiento ha sido inútil, bien porque el antibiótico no ha llegado en concentraciones bactericidas al foco, bien porque la bacteria posee una resistencia cromosómica o extracromosómica.

7. Recaida o recidiva

Es un concepto que conlleva, el que tras el tratamiento el paciente remitió en la infección. Los datos bacteriológicos comprobaron la ausencia de flora en la orina

estudiada, pero tras un cierto tiempo (2 semanas) vuelve a aparecer la posibilidad de los cultivos al mismo microorganismo.

8. Reinfección

La positividad del segundo cultivo, demuestra que es por otra cepa, especie o género bacteriano. Es una nueva infección en el sujeto, tras haber desaparecido la que tenía. Aparece más frecuentemente en las infecciones de vejiga y en las mujeres, mientras que las recaidas y recidivas son más frecuentes en las infecciones renales.

9. Superinfección

Es la recaida en la infección urinaria, con presencia de la misma bacteria que la vez anterior, más una nueva o nuevas bacterias distintas. Es siempre una infección mixta.

III. CLASIFICACION

Es posible clasificar las infecciones del tracto urinario desde varios puntos de vista, así tenemos:

1. Según su localización

La primera clasificación útil de las infecciones urinarias las divide en:

- Superiores
- Inferiores.

Según se localicen en riñón y vías urinarias altas o en las zonas bajas como la uretra o la vejiga urinaria respectivamente.

Esta clasificación, que no siempre es fácil de hacer en la práctica, tiene un gran interés clínico, pronóstico y terapéutico (CARALPS, A. 1985).

2. Clasificación Etiopatogénica

Desde esta base pueden ser divididas en dos grandes grupos:

- Las que suceden de forma espontánea
- Aquellas que se producen como consecuencia de cualquier manipulación del tracto urinario (Yatrogénicas).

El motivo de esta separación tiene gran transcendencia, ya que los mecanismos etiopatogénicos son distintos, así como las consecuencias y las posibilidades terapéuticas. (VELA,R., 1982).

3. Clasificación Pronóstica-Evolutiva

PETERSDORF y PLORDE (1965), ya hicieron su clasificación basándose en el inicio, evolución y pronóstico de la infección, dividiéndola en:

Infección aguda no complicada
Infección aguda complicada
Infección urinaria crónica
Bacteriuria asintomática

a) Infección aguda no complicada

Se incluyen aquellos pacientes que presentan síntomas de infección del tracto urinario superior y/o inferior. No se acompaña de ninguna anormalidad subyacente.

b) Infección aguda complicada

Se diferencia de la no complicada porque aquí sí existen anomalías anatomo-estructurales o funcionales demostrables.

c) Infección urinaria crónica

En estos pacientes la infección se ha mantenido durante meses, incluso durante años. Estos pacientes suelen haber recibido tratamientos antimicrobianos varios.

d) Bacteriuria asintomática

Pacientes con bacteriuria significativa sin historia previa de infección urinaria.

4. Clasificación Anatomoclínica-Sintomatológica

Bacteriuria asintomática
Bacteriuria sintomática

a) Bacteriuria asintomática

Supone un riesgo potencial de infección del tracto urinario sintomática, y debe ser motivo de sospecha para el médico, ya que su hallazgo puede orientar a la detección de importantes alteraciones estructurales o neurológicas del aparato urinario (obstrucciones urinarias,

cálculos, reflujo vesico-ureteral, vejiga neurógena, etc.) (BARRIO, E., 1983).

b) Bacteriuria sintomática

Este término es equivalente a infección urinaria, aplicándosele un calificativo localizador según la clínica que manifieste el paciente.

Así podrá ser:

- Bacteriuria sintomática
  - I.T.U. inferior
    - Cistitis
    - Uretritis
    - Prostatitis
  - I.T.U. superior
    - Pielonefritis aguda.
    - Pielonefritis crónica.

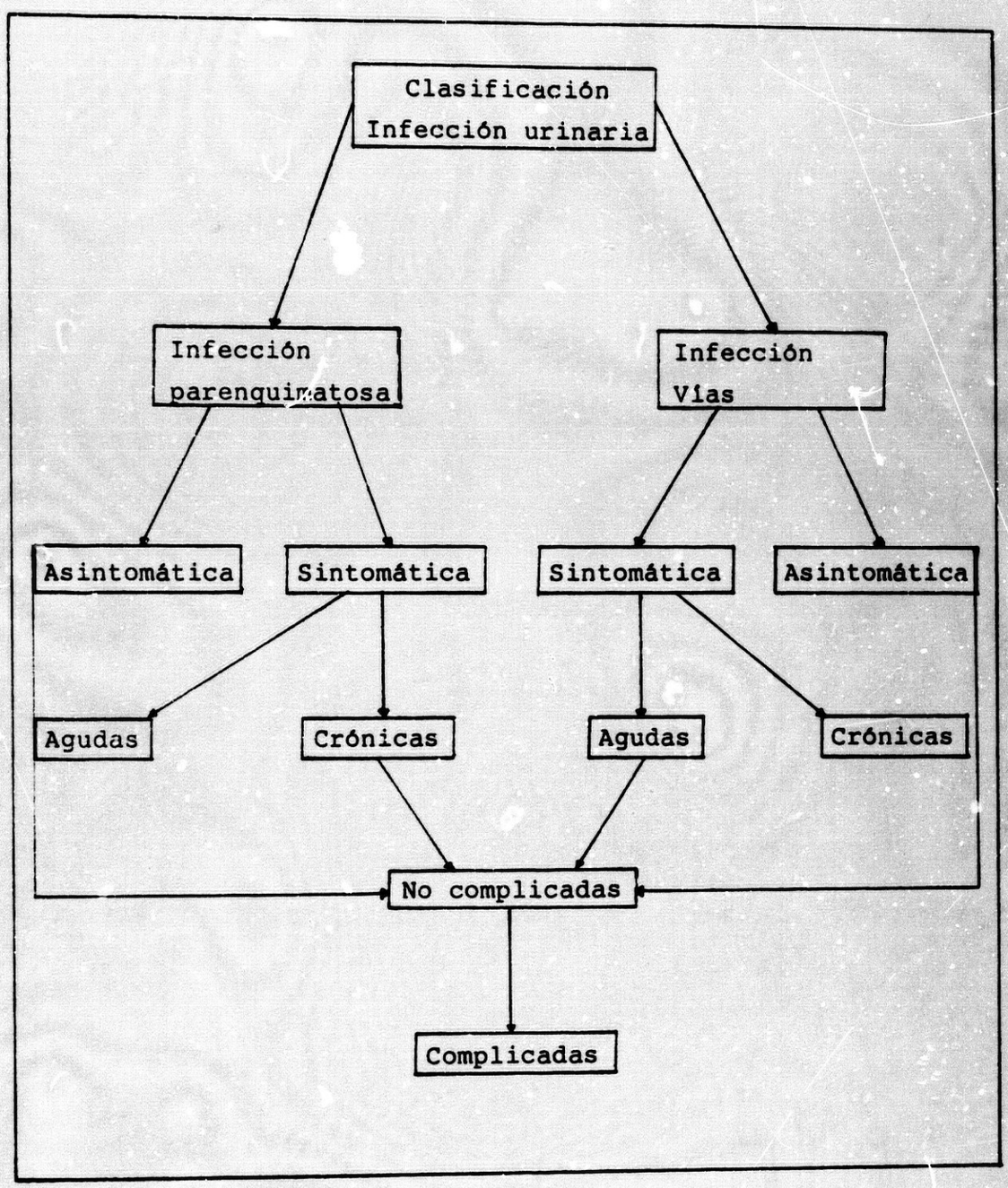
5. Clasificación de orientación terapéutica

Infección urinaria sintomática
Bacteriuria asintomática
Infección urinaria recurrente
Reinfección urinaria

KAYE, D. (1974), al hacer esta clasificación tuvo presente si la infección urinaria era aguda o crónica, si era sintomática o asintomática y si era una recurrencia o una reinfección urinaria. Dependiendo del tipo de infección diagnosticada, se le aplicaría tratamiento.

DEL RIO, G. (1987), ha pretendido recopilar las clasificaciones anteriores resultando la tabla siguiente:

TABLA I



Tomada del Rio, G., 1987.

IV. ETIOLOGIA

Teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones del tracto urinario se originan por vía ascendente, a partir del reservorio constituido por la flora fecal del tubo digestivo, es comprensible que sean los gérmenes pertenecientes a la familia Enterobacteriaceae los más frecuentes implicados (ARNAL, J., 1985).

Las bacterias gram-positivas tienen poca significación y el heterogéneo grupo restante de microorganismos, escasa incidencia (ESCRIBANO, R., 1984).

Comúnmente los microorganismos implicados son bacterias gram-negativas aerobias facultativas o estrictas, pertenecientes respectivamente a las familias de Enterobacteriaceae y Pseudomoneae, Streptococcus, Enterococcus faecalis y Staphylococcus (S. saprophyticus, S. epidermidis y S. aureus).

Según GARCIA-RODRIGUEZ, J.A. (1985), los microorganismos responsables de infecciones urinarias más frecuentes son como vemos en la Tabla 2 los bacilos gram-negativos.

Existe una gran diferencia entre la flora de los pacientes con infección urinaria extrahospitalaria y aquellos cuya infección se ha contraido en el hospital, estas diferencias se indican en la Tabla 3.

TABLA 2

ETIOLOGIA GENERAL DE LA INFECCION URINARIA

	MARRIE y Cols. (%) [a]	H.Clínico Salamanca (%) [b]
S. aureus	1,9	0,4
S. epidermidis	8,8	0,6
S. saprophyticus	0,3	0,4
Ent. faecalis	9,7	3,0
Streptococcus sp	2,1	
Bacilos Gram negativos	66,0	90,4
E. coli		45,1
Klebsiella		8,8
Enterobacter		3,6
Serratia		4,3
Citrobacter		3,1
Proteus		16,6
Morganella		2,6
P. aeruginosa		4,6
Pseudomonas sp		1,7
Hongos	0,3	4,1
Otros		0,8

a Sobre 3544 aisladas b Sobre 1123 aisladas

Tomada de GARCIA-RODRIGUEZ, 1985.

TABLA 3

ETIOLOGIA DE LAS INFECCIONES URINARIAS EN UNA CLINICA UROLOGICA

(Datos en %)

	Ingresados	Ambulatorios
E. coli	23,5	48,3
Klebsiella	10,3	13,5
P. mirabilis	16,2	17,3
P. rettgeri	9	1,7
P. vulgaris	0,6	-
P. morganii	0,3	-
Serratia marcescens	3	-
P. aeruginosa	21,8	12,6
Enterococcus faecalis	10,1	5,1
Candida sp	3,2	1,5
Otros	2	0,5

(Tomado de DEL RIO, G., 1987)

Otras características de las infecciones hospitalarias son la etiología polimicrobiana (2 ó más de gérmenes en el 25-30% de los casos); selección de cepas resistentes; aparición de nuevas especies patógenas; infecciones cruzadas entre enfermos portadores de catéteres o drenajes de heridas; alrededor del 5% de infecciones por hongos oportunistas por lo común del género Cándida.

MICROORGANISMOS RESPONSABLES DE LA INFECCION DEL TRACTO URINARIO

1. Bacterias Facultativas y aerobias

a) Gramnegativas

La mayoría de las infecciones del tracto urinario están producidas por microorganismos que forman parte de la flora microbiana normal del intestino. Es curioso que predominando en esta flora las bacterias anaerobias sobre las aerobias en la proporción 1000 a 1, sean estas últimas las principales causales de la I.T.U. (VELA, R., 1982).

E. coli es la causa más frecuente de infección urinaria, tanto extra como intrahospitalaria, si bien en menor proporción en este último caso (ESCRIBANO, E. 1984).

Según KUNIN (1982), aproximadamente el 80% de las infecciones adquiridas fuera del hospital y no acompañadas de obstrucción al libre flujo urinario, están causadas por E. coli.

De igual forma, según KRUGMAN (1984) y CARVAJAL (1985), las formas agudas no complicadas tienen como respon-

sable destacado a E. coli. Las crónicas y recurrentes incluyen otros organismos de la familia Enterobacteriaceae, cosa que ocurre incluso desde el principio en las formas complicadas, siendo estos microorganismos por orden de frecuencia: Proteus, Klebsiella, Enterobacter , Enterococcus, a los que se les van sumando en ambientes hospitalarios y en sujetos con estado de inmunodeficiencia Pseudomonas aeruginosa , Serratia, Monilia , etc.

Después de E. coli, los microorganismos del género Proteus, causan con más frecuencia infecciones urinarias.

El género Proteus se dividía en Indol-Positivo (P. rettegeri, P. vulgaris, P. morganii) e Indol-negativo (P. miratilis). Recientemente se ha revisado la clasificación de Proteus y la última edición del Bergey's Manual of Systematic Bacteriology (1984) incluye a P. rettegeri en el género Provicencia, P. morganii constituyéndose en género aparte con el nombre de Morganella morganii. P. mirabilis y P. vulgaris permanecen sin cambios.

P. mirabilis es con mucha diferencia el más frecuente en las infecciones urinarias.

Fairley et al. han notado que las especies de Proteus parecen tener una especial predilección por el tracto urinario superior en pacientes con infección aguda (ARNAL, J., 1985).

También, las bacterias del género Proteus, en especial P. mirabilis, son bastante frecuentes cuando existen fenómenos obstructivos de vías urinarias o algún proceso paralítico que afecta a la función vesical (GARCIA RODRIGUEZ, 1985).

Dentro de la familia Enterobacteriaceae el género Klebsiella, Enterobacter, Citrobacter y Serratia son también aunque menos frecuentes causantes de infección urinaria. Así Klebsiella y Enterobacter se aislan con frecuencia algo mayor a partir de infecciones urinarias en ambiente hospitalario frente a los pacientes ambulatorios, mientras que Serratia se aisla casi exclusivamente a partir de enfermos hospitalizados.

Por último hay que mencionar el género Pseudomonas no perteneciente a Enterobacteriaceae por su incapacidad para fermentar azúcares. Dentro de los bacilos gram negativos no fermentadores, Pseudomonas aeruginosa o bacilo pioceánico es la especie que se observa con mayor frecuencia en las infecciones del tracto urinario, en el medio hospitalario. Se caracteriza por su elevada resistencia a los antibióticos y su difícil erradicación.

Con menor frecuencia se aislan otro tipo de Pseudomonas y otros bacilos gram negativos, así podemos citar a géneros como Shigella, Yersinia y Brucella.

b) Gram negativas

Cocos Gram positivos:

Staphylococcus epidermidis (coagula negativo), ha sido considerado tradicionalmente como saprofito, que sólo en condiciones extraordinarias, causaría infecciones urinarias (VELA, 1982).

Sin embargo, su poder patógeno quedó demostrado por los trabajos de BAILEY (1973) y los de SELLIN (1975), entre otros, como causantes de infecciones bajas y agudas

en mujeres jóvenes.

El aislamiento de Staphylococcus aureus, refleja a menudo invasión renal por vía hematógena, dando abscesos intrarrenales o perinefríticos.

Streptococcus y en particular Enterococcus faecalis, predomina claramente sobre el resto de Streptococcus, como causante de infecciones urinarias. Puede producir tanto infecciones urinarias simples, como ser responsable de infecciones yatrogénicas o producir infecciones en pacientes previamente enfermos.

Bacilos Gram-positivos

No se muestranhabitualmente capaces de causar infecciones del tracto urinario, aunque pueden ser aislados frecuentemente como contaminantes de la orina denominándoles difteroides o pseudodiftéricos. Deben aceptarse como causa de infección urinaria sólo en el caso de que aparezcan repetida y aisladamente en los cultivos de orina.

2. Bacterias anaerobias

La orina por su alto contenido en oxígeno, no es un medio favorable para el desarrollo de bacterias anaerobias, por lo que sólo se aisla de forma ocasional en pacientes con patología obstructiva o en abscesos de riñón o próstata (VELA, P., 1982).

3. Micobacterias

La tuberculosis es una causa de infección urinaria

a cualquier nivel. Forma parte de una enfermedad sistemática pues se origina mediante diseminación hematógena a partir de una infección primaria en otro lugar. Se presenta siempre de forma bilateral.

Una piuria "estéril" persistente debe hacernos sospechar la posibilidad de una tuberculosis renal.

Aunque sea Mycobacterium tuberculosis causante de más infecciones urinarias, la mayoría de las veces, en ocasiones aisladas se han demostrado la presencia de otras Micobacterium como el kansasii y el M. avium intracellulare (ARNAL, J., 1985).

4. Protoplastos

Las formas L ó Protoplastos son formas degenerativas producidas por la destrucción total o parcial de la pared bacteriana generalmente inducidas durante el tratamiento de las infecciones urinarias, en particular con los fármacos que interfieren la síntesis de la pared bacteriana. (BOSQUET, E. 1987).

Se ha demostrado que las formas L se asocian en el hombre a recurrencias infecciosas después de un tratamiento aparentemente eficaz ya que pueden revertir a la forma bacteriana original.

5. Hongos

Las infecciones urinarias debidas a hongos se asocian a diabetes, tratamientos con fármacos de amplio espectro o inmunosupresores, portadores de sondas vesical.

Se deben generalmente a distintas formas levaduriformes, siendo el género Cándida y dentro de él la especie albicans la que se aisla con mayor frecuencia.

Se han registrado también infecciones renales producidas por Cryptococcus, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioidomyces, Histoplasma y Mucor (GOODWIN, 1980).

6. Virus

El papel de los virus en las infecciones del tracto urinario no está bien establecido, sin embargo, la viruria constituye un hecho frecuente en las infecciones víricas. Ha sido claramente demostrado en rubeola, infecciones por Citomegalovirus, parotiditis, sarampión, Coxsackie B, herpes simple... (KUNIN, 1982).

Es motivo de especulación el papel posible que desempeñan los virus en enfermedades renales crónicas.

El papel de los virus en la patogénesis de la cistitis hemorrágica está más claro. Autores japoneses han informado sobre la asociación entre la infección por adenovirus tipo 11 con la cistitis hemorrágica aguda en niños, especialmente varones.

La frecuencia de las infecciones por citomegalovirus se ha cifrado en 0,5% y la del virus herpes simple en 3,8% en mujeres que presentan infecciones subclínicas (KNOX, 1979).

6. Mycoplasma

Mycoplasma hominis. Ha sido implicado como agente

causal de uretritis no gonocócicas y pielonefritis crónicas.

Ureoplasma urealyticum. Causante de uretritis no gonocócicas de pielonefritis cronica, vesiculitis seminal aguda, epididimitis y protatitis aguda (TAYLOR-ROBINSON, 1984).

8. Chlamydia

Chlamydia trachomatis está considerada como el agente causal de la mayoría de uretritis no gonocócicas y epididimitis en el varón y de cervicitis y enfermedades pélvicas inflamatorias agudas en la mujer.

V. PATOGENIA

Las infecciones del tracto urinario no poseen una etiología específica, sino que pueden ser causadas por un amplio grupo de microorganismos como ya hemos visto.

La aparición o no de enfermedades infecciosas del tracto urinario, dependen de una serie de factores ofensivos y defensivos que pueden expresarse en forma de fracción, según podemos observar en la Tabla 4, tomada de PIEDROLA, G. y LIEBANA, J. (1982)., como base de estudio.

1. Virulencia

El factor de virulencia (mayor o menor grado de la capacidad de una cepa o especie bacteriana de producir enfermedad) a su vez, puede descomponerse en:
V = c x p x m x i x t (colonización x penetración x multiplicación x invasión x toxinas).

1.1. Colonización

Es llegar al huésped por una puerta de entrada, colonizar el epitelio y resistir los síntomas locales de defensa.
¿Por dónde pueden llegar las bacterias al tracto urinario?

Vía hematógena

Representa una pequeña proporción de causas de pielonefritis. Los gérmenes que utilizan esta vía más frecuentes son, Salmonella spp, Mycobacterium tuberculosis e Histoplasma dubossii y ocurre siempre como fenómeno secundario a una infección por estos gérmenes

TABLA 4

FACTORES DE QUE DEPENDE LA INFECCION URINARIA

$$I.V. = \frac{N \times V}{R} = \frac{N \times (C \times p \times m \times i \times t)}{(e \times i) \times (n \times c)}$$

- Infecciones Urinarias
  - Factores favorecedores
    - Número de bacterias
    - Colonización
    - Penetración
    - Multiplicación
    - Invasión
    - Toxinas
  - Factores defensivos
    - Inespecíficos
      - Defensas Externas
      - Defensas Internas
    - Específicos
      - Humorales
      - Celulares

$$E . I = \frac{N \times V}{R}$$

N es el número de bacterias
V es la Virulencia
R es la Respuesta inmune o Resistencia a la infección.

Tomada de PIEDROLA, G. y LIEBANA, J., 1982.

en otra parte del cuerpo.

También puede observarse en pacientes con sepsis por Cándida , Staphylococcus aureus, Enterobacteriaceae y Pseudomonas . Cuando se produce una infección por Gram-negativos, siempre se ve precedida de una septicemia, ocurriendo con mayor frecuencia en los recién nacidos (SAUER, L., 1978).

Por último también utiliza la vía hematógena los virus para llegar al aparato urinario, en el curso de una enfermedad vírica como el sarampión, paperas, rubeola. (ROMERO, R., 1985).

Vía linfática

Existen conexiones entre la vía linfática intestinal y los riñones, pero la participación de la vía linfática en la producción de infecciones en el tracto urinario es discutible. Se ha supuesto que las bacterias intestinales pueden escapar atravesando la pared intestinal para ser ulteriormente transportadas por vía linfática hasta el tracto urinario, pero las experiencias en este sentido no han sido concluyentes. (O'GRADUY, 1978).

Vía ascendente

La vía ascendente es la forma habitual de llegada y de infección del aparato urinario. Las bacterias que colonizan la uretra distal pueden diseminarse a la vejiga. Se ha demostrado que el masaje de la uretra, la alteración de la dinámica miccional, el coito y la cortedad de la uretra en la mujer, impulsan las bacterias a la vejiga (BURCKLEY, 1978).

En la clínica es frecuente observar cómo la uretri-

tis y cistitis suelen preceder a la pielonefritis aguda, cuando los enfermos no han sido tratados.

Experimentalmente se ha comprobado que las cepas de Proteus vulgaris, altamente patógenas dentro de la vejiga urinaria, conducen a la infección del parenquima renal, mientras que la interrupción del ureter preserva de la infección al riñón ligado no ocurriendo con el contralateral, que mantiene la comunicación íntegra entre el ureter y la vejiga (VIVALDI, 1959).

La capacidad de colonización depende las interacciones a nivel de la mucosa y de la capacidad de adherencia de la bacteria al epitelio.

a) Las interacciones a nivel de la mucosa

Son muy importantes. Factores como el moco de las glándulas caliciformes, la descamación, los cilios, el peristaltismo o la existencia de una flora normal, no aparecen en las infecciones urinarias. La proporción de IgA es muy baja y la riqueza de macrófagos y micrófagos pequeña. Así el sistema urinario es estéril y sólo una acción mecánica de arrastre tiene un valor positivo en la mucosa (PIEDROLA, G. LIEBANA, J., 1982).

b) Adherencia

Capacidad que tienen los microorganismos de fijarse a las células uroepiteliales, constituyendo actualmente uno de los factores más importantes en la colonización de la piel y mucosas y por tanto de la puesta en marcha de los mecanismos de la enfermedad infecciosa.

La adherencia de las bacterias patógenas al epitelio urinario evita su eliminación por los factores mecánicos y facilita su desarrollo y multiplicación, permitiendo alcanzar el número crítico de bacterias o la concentración adecuada de fermentos, antígenos o toxinas para poder iniciar la infección. De este tema se tratará al final de este capítulo.

1.2. Capacidad de penetración

Es la de atravesar la barrera epitelial para alcanzar el conjuntivo y vasos del medio interno. En las infecciones urinarias, las bacterias necesitan penetrar en el epitelio (a diferencia del intestino) parece que gracias a los antígenos superficiales que poseen, estas bacterias suelen ser parásitos extracelulares, donde deben resistir las defensas específicas e inespecíficas, celulares y humorales. En algunos casos, por rotura del epitelio (acción lesiva de sondas, catéteres, etc.) la penetración se ve facilitada (PIEDROLA, 1982).

1.3. Capacidad de multiplicación

Es la que poseen las bacterias al dividirse en los tejidos y desarrollar así la acción patógena. Para ello necesita obtener del huésped los elementos nutritivos para su crecimiento y reproducción; la rapidez del crecimiento puede ser decisiva antes de instaurarse las defensas.

La orina humana permite el crecimiento de bacterias poco exigentes. La orina no es un mal caldo de cultivo. La mayor parte de las bacterias que colonizan la orina, proliferan bien a un pH neutro o alcalino (DEL RIO, G., 1987).

1.4. Capacidad de invasión

Permiten invadir al huésped, gracias a sustancias y fermentos que interfiriendo las defensas, facilitan la difusión. Se denominan impedinas. Pueden ser:

- Factores que interfieren las defensas del huésped, sean humorales, sean celulares. Así, los lipopolisacáridos de los gram-negativos y la coagulasa del estafilococo inhiben las bactericidinas séricas. La cápsula (Klebsiella) el antígeno K (E. coli), otros componentes parietales, tóxicos, etc. inhiben la ingestión fagocitaria y M. tuberculosis impide la descarga de enzimas lisosómicas, permitiéndole vivir en el interior de las células que le fagocitaron.

- Factores que favorecen la invasión: son sustancias solubles, enzimáticas, segregadas, que actuan sobre el tejido conjuntivo (colagenasas, hialuronidasa) polisacáridos (mucinasas) lípidos (lipasas), proteínas (proteasas, nucleasas) y fibrina (fibrinolisinas, quinasas).

Gracias a todas estas impedinas, la bacteria puede difundirse por contigüidad, vía linfática o sanguínea, al resto de las estructuras parenquimatosas, a la sangre (bacteriemia, septicemia) y por ello, a cualquier otra estructura orgánica.

1.5. Capacidad de lesión o producción de toxinas

Las bacterias productoras de infecciones urinarias actuan fundamentalmente por sus endotoxinas, que hoy día en los bacilos gram-negativos (los más frecuentes) se identifican con el lipopolisacárido externo de la pared,

asociado con el antígeno O. La patogenia de los fenómenos endotóxicos no se conoce con certeza, pero se sugiere que la fiebre, leucopenia, trombopenia, alteraciones vasculares, shock, C.I.D., etc., se deben a la activación e interacción de diversos sistemas de proteínas plasmáticas en especial de los sistemas del complemento (vía alternativa) coagulación (agregación y lisis plaquetaria, activación del factor XII de Hageman que transforma el fibrinógeno en fibrina), fibrinolisis (activada también por el factor XII) y quininas (a partir de prekalicreina). La endotoxina de los bacilos gram-negativos ha demostrado un efecto antiperistáltico ureteral.

Las leucocidinas (toxinas hemolíticas o citotóxicas) presentarían una acción destructora de los fagocitos, y jugarían un papel importante en las infecciones por cocos gram-positivos.

2. Resistencia a la infección

En el denominador de la fracción infecciosa, podemos también distinguir varios factores:

$R = (E \times I) \times (H \times C)$

(E x I) = Resistencia inespecífica (externa e interna)
(H x C) = Resistencia específica (humoral x celular)

2.1. Defensas externas

2.1.1 Factores mecánicos

La continuidad de la mucosa del sistema urinario normal constituye un factor fundamental en la preservación

de la colonización bacteriana. Aquella puede estar alterada por razones anatómicas congénitas, por razones fisiológicas (alteraciones nerviosas), por traumatismos o por la obstrucción externa o interna de las vías urinarias:

Toda anomalía o malformación congénita del sistema renal predispone a la infección. Así sucede en la displagia, inmadurez de nefronas, anomalías del sistema colector, riñón esponjoso y poliquístico, ausencia de riñón, hipospadias, meatos femeninos abiertos, valvas uretrales, extrofia de la vejiga, estenosis de las uniones ureterovesicales, duplicaciones (renales, de pelvis o de uréteres) divertículos o anomalías arteriales renales, etc.

- Los sujetos parapléjicos o que padecen trastornos neurológicos (vejiga neurógena) se infectan sistemáticamente.

- Sondas o exploraciones técnicamente defectuosas pueden romper la continuidad del epitelio. Así un cateter enclavado, en 6-7 días es un cateter contaminado. ¡Hay que retirar pronto las sondas!.

- Las anomalías y obstrucciones de uretra y uréteres por causa congénita, la comprensión por un adenoma prostático, embarazo, tumores abdominales de cualquier localización y la presencia de cálculos a cualquier nivel del sistema excretor, crean un éstasis o estáncamiento urinario con reflujo, que conlleva sistemáticamente la infección, al ser la orina un excelente medio de cultivo de determinadas especies bacterianas. Otras causas que incrementan la resistencia uretral, frente al tono del músculo detrusor, como el prostatismo, estenosis, pólipos, contracciones del cuello de la vejiga y las fibrosis estenosantes de la uretra, intensifican el riesgo de infección. Además

los cálculos se convierten en reservorios de bacterias, al abrigo de inmunoglobulinas y quimioterápicos. Especies de los géneros Proteus, Klebsiella, Serratia, Pseudomonas, Acinetobacter, Moraxella, Alcaligenes, Staphylococcus, Mycobacterium, Mycoplasma y Cándida son bacterias ureolíticos que producen cálculos, muy ricos en bacterias. Cálculos especialmente de fosfatos (cálcico o apatita, amoniaco-magnésico o estruvita, amorfos). PIEDROLA, G.LIEBANA, J.(1982)

2.1.2. Factores físico-químicos

El pH urinario (5,8 - 6,2) juega un gran papel en las infecciones urinarias. Las bacterias ureolíticas alcalinizan el medio y favorecen la infección, pues el pH ácido, es difícil de colonización. La producción de amoníaco, a partir de la urea, parece producirse principalmente en la médula. Por otra parte, pH inferior a 5,5 reproducen las propiedades bacteriostáticas de la orina. La restricción de agua y la acidosis ($ClNH_4$) experimental en ratas produce pielonefritis aguda, y se anula mediante diuresis; la hiperosmolaridad de la médula es un factor más importante que la acidosis en la inducción de la infección. La acidificación de la orina en infecciones por bacterias ureolíticas es muy importante.

2.1.3. Sustancias bactericidas en las mucosas

La presencia de acidos grasos, lisozima, bilis y polipéptidos, tan importantes en otras localizaciones, aquí no existe. No hay flora bacteriana normal que produzca bacteriocinas. Sólo una baja proporción de IgA específicas podrían actuar a este nivel. Se han detectado sustancias inespecíficas bactericidas en el líquido prostático.

2.2. Defensas internas

El proceso de la inflamación va a producirse en el parenquima o tejido conjuntivo subyacente, a cualquier altura del sistema. La presencia en aquél de factores humorales (sustancias vasoactivas, quimiotácticas y enzimáticas), junto a una respuesta celular (polinucleares, macrófagos, monocitos, eosinófilos, etc.), va a eliminar en muchos de los casos al agente patógeno.

Los factores humorales inespecíficos del tipo de complemento, leuquinas y plaquinas, betalisinas en las gram-positivas, properdina e interferón, vendrán a sumarse a estas defensas internas.

La resistencia inespecífica (defensas externas e internas) puede verse alterada en diversas situaciones:

- Edad: la prematuridad, infancia y senilidad son factores predisponentes bien conocidos.
- Sexo: pues la mujer tiene la uretra más corta.
- Nutrición: Los sujetos mal nutridos, sufren más infecciones (hipoproteinemia).
- Embarazo.
- Enfermedades sistémicas como la gota, la diabetes, otras endocrinopatías, cardiopatías, hepatopatías, hemopatías malignas (agranulocitosis, neutropenias, leucemias, etc.), y todas las neoplasias y deficiencias inmunológicas. La diabetes, juega un papel favorecedor de la infección por diversos mecanismos: Presencia de azúcar en la orina, neuropatía de vejiga, afección renal directa.
- Diversos estudios han demostrado la mayor frecuencia de infecciones urinarias en mujeres que toman contraconceptivos comparadas a poblaciones testigos.

2.3. Resistencia específica

Las bacterias productoras de infecciones urinarias dan lugar a la formación de anticuerpos y a una respuesta de base celular. La más importante es la primera, pero los anticuerpos detectables no tienen valor protector y de ahí la posibilidad de recurrencias, si las bacterias no desaparecen o continua la causa que originó la infección.

Tasas de anticuerpos séricos altas en sujetos infectados, pueden ponerse de manifiesto mediante reacciones de aglutinación, hemaglutinación, inmunofluorescencia, ELISA, etc. (PIEDROLA, G., 1982).

Pueden detectarse anticuerpos contra los antígenos O (somático), H (flagelar), A (lípido), K (capsular) (ASSCHER, A.W., 1983).

En las infecciones agudas predominan anticuerpos IgM y en las crónicas y recurrentes IgG.

Siendo muchas las cepas de E. coli que producen infecciones urinarias, son mínimos los procedimientos de inmunización preventiva (vacunas). Quizás constituyen una excepción la inmunización frente a las fimbrias y la protección frente a la septicemia en la inmunización contra el lípido A o antígeno Re (SILVERBLATT, F., 1979 y ZIEGLER, 1982).

La producción local de IgA secretora parece ser importante y se observa un aumento considerable de la misma en la orina de individuos adultos con infección urinaria. Al contrario, se encuentran concentraciones

bajas en la orina de sujetos con infecciones urinarias recurrentes, independientemente de la presencia o ausencia de bacteriuria en el momento del estudio.

La baja tasa de IgA urinaria podría constituir un factor predisponente a la infección urinaria (RIEDASCH, 1983).

La mayoría de anticuerpos que se detectan en la orina del tipo IgG se asocian con altos niveles de anticuerpos en el suero. En 1974, THOMAS y cols. demostraron que algunos de estos anticuerpos recubrían las bacterias cuando tenían su origen en el área renal, mientras que no sucedía lo mismo cuando las bacterias estaban localizadas en el tracto inferior (VELA, 1982).

En cuanto a la inmunidad de base celular, el papel que juegan los linfocitos T en la infección urinaria debe ser importante, aunque no es bien conocido. Para algunos, ejercerían la acción antimicrobiana por la actividad citotóxica directa. Para otros, sería a través de las linfoquinas producidas, que a su vez activarían a los macrófagos. Lo único claramente demostrable es que en las infecciones renales tanto agudas como crónicas, existe una marcada depresión de los linfocitos timodependientes, depresión asociada a células T supresoras (PIEDROLA, G., 1982).

ADHERENCIA BACTERIANA EN LA PATOGENESIS DE LAS INFECCIONES URINARIAS.

A. ADHERENCIA

Capacidad que presentan las bacterias que les permite su fijación a células epiteliales y fagocitos.

Esta propiedad de adherencia de los microorganismos patógenos está considerada como un importante determinante de la virulencia, siendo la adhesión a las superficies mucosas el primer paso en la patogénesis que conduce a una enfermedad infecciosa, seguido de la colonización, daño al tejido y en algunos casos la invasión y la diseminación (FREEMAN B.A., 1986).

Cada etapa depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los factores de defensa del huésped (BEACHEY, 1981). En la Tabla 5 se indican los factores más importantes de virulencia de las cepas uropatógenas de E. coli.

En la adherencia se estudian las sustancias presentes en la superficie de las bacterias (adhesivas, los receptores celulares y el fenómeno de unión (PIEDROLA, G. y LIEBANA, J., 1982).

TABLA 5

FACTORES DE VIRULENCIA DE CEPAS UROPATOGENICAS DE E. COLI

- Adherencia a células uroepiteliales humanas
- Capacidad para hemaglutinación D-manosa-sensible y D-manosa-resistente.
- Resistencia a la actividad bactericida del suero.
- Posesión de ciertos antígenos K (K_1, K_5, K_{12}, K_{13})
- Aumento del antígeno K (polisacárido capsular extracelular)
- Producción de homolisinas y colicinas
- Posesión de ciertos serotipos O
- Requisitos de opsonización
- Corto tiempo de replicación en la orina
- Producción de siderocromos.

Tomada de REID, G. and SOBER, J., 1987.

B. SUSTANCIAS PRESENTES EN LA SUPERFICIE DE LAS BACTERIAS (ADHESINAS)

Se cree que las fimbrias o pilis bacterianas son unas de las adhesinas más importantes responsables de la fijación del microorganismo a la superficie mucosa (HAGBERG, 1983).

SVANBORG-EDEN et al. en 1976, informaron que E. coli aislado de la orina de niños con pielonefritis aguda se adhiere mejor que E. coli de la orina de los niños con cistitis aguda, los cuales se adhieren mejor que E. coli de los niños con bacteriuria asintomática o E. coli derivado de las heces de niños sanos.

Estos resultados los confirmó en 1981 SVANBORG-EDEN en estudios con mujeres con ITU que no tenían obstrucción ni reflujo subyacente de orina.

Estudios de cepas pielonefritógenas de E. coli revelan la presencia de un limitado número de clones que poseen varios factores de virulencia, tales como fimbrias P, producción de hemolisinas y ciertos grupos O (LOW, D., 1984).

a) Fimbrias:

Podemos distinguir al menos tres tipos de fimbrias (apéndices proteicos que interactuan con receptores de la membrana de las células uroepiteliales) de E. coli uropatógenos basandonos en el estudio de sus receptores específicos.

Fimbria tipo I

Tiene importancia en las infecciones del tracto urinario por fijarse al moco urinario, uno de cuyos componentes es la proteína de Tamm-Horsfall. Son fimbrias de 7 nm x 2 nm que se unen a los grupos D-manopiranosil y su capacidad de hemaglutinación de hematies de cobaya, caballo y aves se inhibe por la D-manosa (manosa sensibles)

Fimbria tipo II

Son manosa resistentes y tienen importancia en las diarreas por E. coli y en las infecciones del tracto urinario infantil. Constituyen un grupo heterogéneo entre las que destacan las fimbrias P (DEL RIO, G., 1987).

Las fimbrias P se llaman así porque se ligan específicamente a los receptores α -D-(1-4) Galactopiranosil -B-D-Galactopiranosid de los Ag presentes en los eritrocitos humanos del grupo de sangre P y en las células uroepiteliales (GANDER, R.M., 1985).

Fimbras X

Se les llama así a un grupo estimado en un 10% de cepas adherentes pielonefritógenas de E. coli manosa resistente diferente a las fimbrias P.

Dentro de este grupo están las fimbrias que se unen a receptores específicos del grupo sanguíneo M (VÄISÄNEN, V., 1982). Recientemente se ha identificado una fimbria X que incluía una adhesina parecida a la hemaglutinina de la cepa 075 de E. coli (VÄISÄNEN-RENN., V 1984).

Los genes que incitan la expresión de fimbrias han sido encontrados en los cromosomas, al contrario de los genes para los adherentes de E. coli enteropatógeno,

los cuales derivan de plásmidos (HULL, R., 1986).

Aunque no todos los estudios acogen el papel de las bacterias fimbriadas en el establecimiento de la pielonefritis (GUZE, L.B. et al., 1983), sin embargo, la evidencia de otros trabajos sugieren que las fimbrias de tipo I facilitan la colonización bacteriana del introito vaginal, periuretral y la superficie de la vejiga, mientras que las fimbrias P y X son más importantes en las infecciones ascendentes hasta el riñón (IWAHI, T., 1983; JACOBSON, S.H., 1985).

b) Antígenos lipopolisacáridos (LPS) de E. coli

Es un componente estructural de la pared de las bacterias, representa el antígeno somático O y está constituido por un componente polisacárido hidrofílico ligado al grupo toxóforo hidrofóbico y al lípido A (FREEMAN, B.A., 1986).

Los serogrupos O de E. coli 1, 2, 4, 6, 7, 25, 50 y 78 se encuentran comúnmente en pacientes con infecciones agudas de las vías urinarias, tienen una adherencia mayor que otros serotipos O.

c) Acidos teicoicos y lipoteicoicos

Estos ácidos de las bacterias gram positivas que colonizan el epitelio urogenital son descritos como importantes para la adherencia de Streptococcus, Staphylococcus y Lactobacillus (TETI, G. et al., 1987).

Las fimbrias de otros microorganismos gram-negativos se han identificado en parte. Algunas cepas de P. mirabilis

aisladas de la orina tienen fimbrias resistentes a manosa, aunque el receptor epitelial no es el mismo que para la fimbria P de E. coli.

Klebsiella aislada de pacientes con cistitis tiene fimbrias tipo I.

C. RECEPTORES EN LAS CELULAS EPITELIALES

Los receptores se encuentran en las glucoproteínas o glucolípidos del glicocálix o de la membrana celular, identificándose sus lugares combinantes con residuos de azúcares, que presentarían una configuración complementaria de las adhesinas (PIEDROLA G., LIEBANA, J., 1982).

Las fimbrias de tipo I se unen a los compuestos que contienen manosa.

Las fimbrias P reconocen en la superficie celular compuestos glucoesfingolípidos neutros que forman parte del antígeno del grupo sanguíneo P.

El tercer tipo de fimbria, la fimbria X, se une también al uroepitelio aunque se sigue investigando la identificación completa de sus receptores.

Las fimbrias P y tipo I, han sido detectadas en células epiteliales obtenidas de la vagina, vejiga, ureter, pelvis renal y riñón, pero no en el glomérulo ni asa de Henle.

Los receptores para la fimbria P se han encontrado en menor frecuencia en el epitelio transicional de la vejiga y el ureter.

El hecho de encontrar mayor número de receptores para la fimbria P en los casos de ITU superior, puede explicar su relación con la pielonefritis, mientras que los receptores epiteliales para la fimbria tipo I son más numerosos en el epitelio vesical.

D. FENOMENO DE UNION

El fenómeno de la adherencia requiere el contacto de la bacteria y la célula, pero ambas superficies son electronegativas, las fuerzas de repulsión deberían evitar la adherencia. Sin embargo, la carga global negativa no impide que existan zonas atractivas en la superficie celular que puedan aparecer con mayor densidad de moléculas hidrofóbicas. Estas fuerzas atractivas presentes en áreas localizadas, pueden permitir el acercamiento de la bacteria a la superficie de la célula del huésped; la unión firme depende de la interacción entre ligandos de la superficie bacteriana y receptores complementarios de la célula del huésped. La participación de gran número de fuerzas atractivas de este tipo, hace posible la unión fuerte entre las células (OFEK, I. and BEACHEY, 1980).

Estudios recientes de FALKOWSKI y cols. (1986), sugieren un dominio de ligaduras hidrofóbicas en la adherencia de E. coli a las cepas uroepiteliales.

La adherencia de las bacterias patógenas al epitelio urinario evita su eliminación por los factores mecánicos y facilita su desarrollo y multiplicación permitiendo alcanzar el número crítico de bacterias o la concentración adecuada de fermentos, antígenos o tóxicos para poder iniciar la infección (PIEDROLA, G., LIEBANA, J., 1982).

E. MECANISMOS DE ANTI-ADHERENCIA EN EL TRACTO URINARIO

Como se ve en la Tabla 6, hay varios mecanismos posibles que pueden prevenir la adherencia bacteriana tales como:

- La flora bacteriana normal del introito vaginal, región periuretral y uretra puede interferir con la adherencia de uropatógenos por varias vías, tales como la competición por los receptores y la inhibición del crecimiento bacteriano. Los lactobacilos adheridos a las células uroepiteliales se han observado que impiden la adherencia de E. coli, K. pneumoniae y P. aeruginosa (CHAN, R.C.Y. et al., 1985).
- Los oligosacáridos urinarios se han descrito como capaces de separar a E. coli pegado al uroepitelio y por tanto, de prevenir la adherencia bacteriana (JÄRVINEN, et al., 1980).
- La uromucosa con proteína de Tamm Horsfall puede prevenir que se adhieran las bacterias fimbriadas tipo I a las células uroepiteliales. Sin embargo, el papel preventivo de esta proteína en el tracto urinario originado por la reducción de la adherencia bacteriana, sigue siendo teórico pues aún no se ha probado.
- Varios autores han propuesto que otro mucopolisacárido que cubre la vejiga, puede tener un importante papel en la prevención de la adherencia bacteriana a la superficie mucosa (RUGGIERI, 1985).
- Las inmunoglobulinas en orina de pacientes con pielonefritis se ha demostrado que inhiben in vitro la adherencia de E. coli a células uroepiteliales. Estudios realizados han demostrado que anticuerpos frente a antígeno O reduce eficazmente la adherencia, mientras que anticuerpos contra las cápsulas son menos eficaces.
  Paralelamente, los anticuerpos preparados en animales

TABLA 6

MECANISMOS DE ANTIADHERENCIA EN EL TRACTO URINARIO

- Flora bacterial normal de vagina, introito y región periuretral y uretra.
- Uromucoide (Tamm Horsfall proteína)
- Oligosacáridos urinarios
- Inmunoglobulinas urinarias (IgG, IgA y S IgA)
- Mucopolisacáridos de vejiga (glicosaminoglicano)
- Efecto mecánico de lavado.

Tomado de REID, G. and SOBEL, J., 1987.

frente a fimbria P purificada, inhiben la adherencia de la cepa de la cual se haya aislado la fimbria según la dosis. (O'HANLEY et al., 1985).

- El efecto mecánico del flujo o lavado durante la micción y el continuo cambio de células en las vías urogénicas, siguen siendo dos de los mecanismos más eficaces de defensa del huésped, y de hecho, podrían servir como sistema de antiadherencia o de separación

MAYOR SUSCEPTIBILIDAD A LA ADHERENCIA BACTERIANA

La mayoría de los niños con infecciones urinarias recurrentes, tienen anormalidades estructurales en el tracto urinario acompañado de obstrucción, estasis y reflujo vesico-ureteral. Los niños que no padecen estos defectos igual que las mujeres jóvenes con una vía urinaria radiológicamente normal, también pueden sufrir infecciones recurrentes. La mayoría de estas UTI recurrentes que ocurren en ausencia de cambios estructurales, se producen en la vía inferior solamente.

Hasta ahora no hay una explicación satisfactoria para este aumento de susceptibilidad en una vía urinaria aparentemente normal. Las teorías existentes incluyen algún grado de obstrucción urinaria, distensión de la vejiga, mecanismos inmunes defectivos y de antiadherencia, y aumento de receptibilidad de las células uroepiteliales a la adherencia bacteriana.

Un aumento de la receptibilidad de la adherencia bacteriana ha sido demostrada en la vagina (SCHEFFER, A. y cols., 1981) y en las células periuretral y uroepiteliales (BRUCE, A.W. y cols., 1983) obtenidas de pacientes

con UTI recurrentes cuando se usaba la cepa propia del paciente.

Un mecanismo postulado para la mayor receptibilidad es la mayor densidad de receptores de superficie.

Recientemente JACOBSON et al. (1986), descubrieron una mayor densidad de receptores para fimbrias P significativamente más alta en células epiteliales de pacientes con infecciones urinarias recurrentes del tracto urinario superior.

Varios investigadores (LOMBERG, H. y cols., 1986), muestran que mujeres del grupo B y AB, tienen un riesgo significativamente más alto de desarrollar infecciones del tracto urinario que otras mujeres con otros grupos de sangre.

MULHOLLAND y cols. (1984), han realizado un estudio de los grupos de sangre en mujeres premenopáusicas propensas a infecciones urinarias recurrentes, mostrando que las pacientes tienen una distribución normal en el sistema ABO pero el 85% era del fenotipo P_2, P_1 negativo, lo cual contrasta con la frecuencia esperada del 21% de la población en general.

La densidad y variedad de los receptores puede depender de la maduración de las células epiteliales o de la vía urogénica, la cual a cambio está influenciada por las hormonas reproductivas especialmente en la mujer.

REID, G. y cols. (1983), han observado una adherencia variable en las células vaginales y células epiteliales en los diferentes tiempos del ciclo menstrual.

En particular, la adherencia aparece máxima en las células obtenidas durante el pico de estimulación estrogénica. Así, FORSLIN y cols. (1980), demostraron que la terapia con estrógenos aumentaba la adherencia bacteriana en mujeres postmenopáusicas. En estudios recientes los altos niveles de adherencia de E. coli han sido obtenidos de células uroepiteliales de mujeres premenopáusicas, y los bajos niveles de adherencia en hombres jóvenes (SOBEL, J.D. y cols., 1984).

Los mecanismos humorales particularmente aquellos que implican IgG e IgA (S IgA), pueden reducir in vitro la adherencia bacteriana Los estudios de STAMEY et al. (1978) propusieron que inmunoglobulinas reducidas en la secreción vaginal podrían resultar de una mayor susceptibilidad a la adherencia, lo cual explicaría el aumento de colonización introital con coliformes en pacientes con riesgo para infecciones del tracto urinario.

Otro concepto interesante desarrollado por TULLU y cols. (1984), consiste en que el aumento de susceptibilidad para ITU en los niños resulta no de las variaciones de densidad en las células receptoras sino más bien de la adquisición de la flora fecal con cepas de E. coli P fimbriadas. En apoyo a esta hipótesis, se comprobó que la flora fecal y periuretral en los niños susceptibles de infecciones urinarias era predominantemente E. coli P fimbriadas.

VI. CLINICA

La sospecha de infección del tracto urinario puede aparecer por una variedad de signos y síntomas, aunque ninguno posee la suficiente especificidad para realizar un diagnóstico correcto sin recurrir previamente al análisis bacteriológico (GARCIA, A., 1984).

El cuadro será más atípico cuanto menor sea la edad si existe cronicidad y dependiendo de la extensión de la lesión. Asimismo, las infecciones recurrentes con frecuencia son asintomáticas, quizás debido a la tolerancia a las endotoxinas o a que estén producidas por protoplastos (KUNIN, 1982).

Las infecciones producidas por bacterias tales como Enterococo, Proteus, Pseudomonas y Stafilococos, suelen causar menor sintomatología que las producidas por E. coli.

Entre los factores que influyen en la sintomatología de la infección urinaria se encuentra la edad, el sexo, la existencia de alteraciones del tracto urinario, la localización de la infección, el número de reinfecciones o recidivas previas y el intervalo entre ellas (GARCIA, A. 1984).

A continuación pasamos a estudiar varios cuadros clínicos diferenciando si son agudos o crónicos.

1. Infecciones Agudas

1.1. Pielonefritis aguda

Es la inflamación infecciosa del parenquima y la

pelvis renal.

Se inicia habitualmente de forma brusca, es frecuente en todas las edades y en ambos sexos, aunque en los varones se presenta con mayor frecuencia por encima de los 60 años, motivado por el agrandamiento del tamaño prostático (ROMERO, R., 1986).

Los síntomas y los signos incluyen los de cistitis, frecuencia de micción, disuria y dolor suprapúbico asociado con fiebre por encima de 39 ºC, escalofríos, náuseas, vómitos , dolor y tumefacción en el ángulo costovertebral y en los costados.

La investigación revela leucocitos, velocidad de sedimentación aumentada, bacteriuria y piuria. En ocasiones, los ataques están asociados con otras anormalidades: obstrucción renal o cálculos, obstrucción ureteral, o cálculos vesicales o tumores. (GOWER, P.E., 1983).

Desde el punto de vista clínico, la presencia de fiebre y síntomas lumbares nos obliga a pensar que el cuadro corresponde a una pielonefritis aguda, pero la presencia sólo del síndrome miccional no descarta de manera absoluta la infección del parenquima renal, pues el diagnóstico en la práctica clínica puede ser difícil y así, para algunos autores, entre el 30 y el 50% de las mujeres con síntomas exclusivos del tracto urinario inferior o síndrome miccional, pueden tener pielonefritis silente, pero quizás importante por su ulterior evolución clínica. Por ello, una infección urinaria nunca se considera una enfermedad banal. (HEINTZ, R. and cols., 1985).

1.2. Cistitis aguda

Es la inflamación, en este caso infecciosa, de la vejiga urinaria.

Su frecuencia es muy elevada, en especial en el sexo femenino, y el microorganismo hallado con más frecuencia es E. coli.

La clínica se inicia por una micción dolorosa, polaquiuria, nicturia, urgencia, tenesmo o deseo continuo, doloroso e ineficaz, estranguria o micción lenta y dolorosa, frecuente hematuria y sensación dolorosa suprapúbica. Por último, la orina suele ser mal-oliente y turbia, y el paciente no suele presentar deterioro del estado general ni temperatura superior a 37,5 ºC. La presencia de síntomas generales con fiebre, tiene que hacernos pensar en la existencia de una pielonefritis aguda y además, en el varón, una prostatitis.

Es preciso en ocasiones diferenciar la cistitis aguda de la cistitis no infecciosa ocurrida en pacientes que toman citostáticos, las cistitis producidas por radioterapia y la cistitis intersticial ulcerativa o úlcera de Hunner y las cistitis eosinófilas, generalmente son procesos crónicos y cuyo diagnóstico suele realizarse tras un estudio histológico (ROMERO, R., 1986).

1.3. Prostatitis aguda.

Es la infección de la glándula prostática.

Se ha sugerido que un 35% de varones de 50 años tienen o han tenido un episodio de prostatitis. El tra-

tamiento no consigue el número de éxitos deseados debido principalmente a dos razones: el bajo índice de aislamiento del agente causal y la dificultad de la mayoría de los antimicrobianos en alcanzar niveles terapéuticos en los acini y conductos prostáticos donde se localiza la infeción (GIMENO, E. 1987). Los síntomas clínicos son dolor en forma de peso perineal y de referencia en sacro; trastornos urinarios: polaquiuria, disuria, y la repercusión general con fiebre, estos síntomas se combinan según la forma clínica o fase evolutiva, orientando el diagnóstico.

Así en las prostatitis congestivas, el paciente aqueja dolor y no trastornos.

En la prostatitis catarral o folicular, al dolor de tipo prostático se le suman los trastornos miccionales. Y en el caso de prostatitis parenquimatosa o intersticial se presenta el dolor, los trastornos miccionales con fiebre y escalofrios; es la forma clínica más severa y puede confundirse esta forma clínica con la pielonefritis; un síntoma clínico que nos puede orientar es que el enfermo acusa dolor intenso en penineo y de referencia sacra y no lumbar como en la pielonefritis. (ROMERO, R., 1986).

2. Infecciones crónicas

2.1. Pielonefritis crónica

Es la infección de la pelvis y el parenquima renal uni o bilateral que evoluciona hacia la atrofia renal llevando al enfermo a la insuficiencia renal crónica si es bilateral.

Ante toda pielonefritis crónica pensaremos en la posibilidad de que exista un obstáculo (litiasis, adenoma de próstata, etc.), o malformaciones (válvula uretral, reflujo, vejiga neurógena).

Cuadro clínico: Puede haber antecedentes previos de infecciones urinarias de repetición, con síndrome cístico o episodios de pielonefritis o de prostatismo, y en ocasiones hay una historia de polaquiuria, polidipsia. A veces una pielonefritis crónica se manifiesta por una enuresis nocturna.

Se expresa por episodios febriles de mayor o menor intensidad con astenia, anorexia, anemia, náuseas y vómitos a medida que progresa la insuficiencia renal. La hipertensión arterial aparece en un 50% de enfermos. Los edemas y el síndrome nefrótico no se observa jamás a no ser que la infección urinaria de lugar a una amiloidosis sobreañadida. La poliuria, la polidipsia y la pérdida de capacidad de concentración son características, y más marcadas a medida que progresa la insuficiencia renal (REVERT, L., 1985).

2.1.1. Formas clínicas: Pielonefritis crónica unilateral con riñón enano o hipogenético.

Con motivo de infecciones urinarias de repetición o al estudiar una hipertensión arterial de la infancia o juventud no es infrecuente descubrir la existencia de un riñón pequeño, de bordes irregulares y características colicilares de pielonefritis. Llama la atención en estos riñones el gran tamaño de las arterias que muestran una gran hiperplasia fibrosa.

Clínicamente puede dar este riñón:
- Historias de infecciones urinarias de repetición
- Piuria con bacteriuria significativa persistente
- Historia de hipertensión arterial.

Frecuentemente esta pielonefritis se debe a un reflujo unilateral.

2.1.2. Pielonefritis xantogranulomatosa

Es una forma de pielonefritis unilateral descrita por Schlagenbauter. Se caracteriza por un gran riñón de tamaño tumoral, constituido por nódulos amarillos peripiélicos o intraparenquimatosos con grandes adherencias perirenales. Se trata de un riñón pielonefrítico y a veces obstruido en el parenquima renal es sustituido por un tejido adiposo con macrófagos.

Clínicamente: aparece con mayor frecuencia en mujeres adultas o ancianas pero también hay casos descritos en niños. Se manifiesta con tumefacción de la fase lumbar. Hay palidez, pérdida de peso, y a la palpación suele encontrarse una masa tumoral. La orina es turbia, el cultivo suele ser positivo para Proteus mirabilis o colibacilos; leucocituria y hematuria.

2.2. Cistitis crónica

La cistitis crónica puede ser asintomática, producir molestias continuas o expresarse con brotes sintomáticos de breve duración.

Se manifiesta en el caso de ser sintomática con dos síntomas principales, la micción dolorosa y la pola-

quiuria y con un signo de leucocituria al que a veces se le une la hematuria. El dolor por cistitis puede sentirse en la región suprapúbica, se puede irradiar hacia el meato uretral y en la mayoría de los casos aparecen al terminar la micción. Otras manifestaciones de cistitis son la urgencia miccional, la enuresis y el tenesmo. La fiebre no suele aparecer.

La exploración física del enfermo con cistitis, no descubre mas que molestias o dolor cuando se presiona el hipogastrio.

Cuando el enfermo presenta manifestaciones de cistitis, las cifras bacteriológicas entre 10^2 - 10^5 deben interpretarse como patológicas en principio. (Anónimo. Lancet, 1985).

2.3. Prostatitis crónica

Se trata de una infección harto difícil de diagnosticar porque su sintomatología clínica es pobre y confusa y el diagnóstico bacteriológico difícil de interpretar (GIMENO, E., 1987).

Los pacientes afectos de prostatitis crónica presentan un cuadro de trastornos urinarios y sexuales. Así, aquejan dolor, gota matinal e impotencia, induración prostática y presencia de pus en el líquido prostático.

El dolor es de referencia a sacro y perineo y se manifiesta como dolor sordo o pesadez, con agudizaciones.

La micción se altera con disuria inicial o total. La gota matinal de secreción en el meato es debida a la

uretritis crónica que también presentan.

La repercusión genital suele ser la impotencia, pero en otros casos son molestias en la eyaculación (PAVONE, 1984). La repercusión general es variable, como en las infecciones crónicas, y en ocasiones hay febrículas no explicables (CARALPS,A. y col., 1986).

VII. DIAGNOSTICO

I. CRITERIOS DE DIAGNOSTICO

Aunque la presencia de una clínica sugestiva y la existencia de leucocituria nos permite sospechar la presencia de una infección urinaria, el diagnóstico cierto, sólo puede establecerse recurriendo al recuento de bacterias en orina (ESCUDERO, G., 1984).

En los años 40, comenzaron a realizarse los primeros recuentos bacterianos en orinas obtenidas mediante sondaje, pero no fue hasta el 1956 cuando KASS y cols. establecieron las bases para el diagnóstico cuantitativo de bacteriuria.

Los estudios de KASS y cols. establecieron que el 95% de los pacientes con clínica de infección del tracto urinario, presentaban un recuento superior a 100.000 colonias por mililitro de orina.

Los recuentos inferiores a 10.000 colonias por mililitro de orina eran considerados como de contaminación.

- Entre 10.000 y 100.000 bacterias por mililitro se diagnosticaban de dudoso siendo aconsejable repetir el estudio.
- Superior a 100.000 bacterias por mililitro era infección probable (BOSQUET, J. 1987).

Estas reglas tienen algunas excepciones, tales como:

- El encuentro periódico y sucesivo del mismo microorganismo, aún en contajes inferiores a 10.000 bacterias por mililitro se consideraba valorable.

- El hallazgo de recuentos bajos, mediante técnicas de punción suprapúbica se consideraba siempre significativo (ESCUDERO, 1984).

- En un estudio de comprobación de curación, un escaso recuento de bacterias iguales a las que produjeron el cuadro, se considerará como significativo.

- Un contaje de 1000 gérmenes por mililitro o inferior podrá considerarse significativo si procede de una mujer joven, sexualmente activa, que presenta un cuadro agudo de disuria (PLATT, 1983).

Estas cifras deben tomarse como orientativas y no al pie de la letra. Las cifras de más de 100.000 col./ml son bastante seguras, pero tremendamente conflictivas las cifras inferiores a éstas.

En la actualidad se están reevaluando los criterios propuestos por KASS y cols., así trabajos recientes de STARK, R.P. (1984); STRAND, D.L. (1985) o MULHOLLAND, S. (1986), han considerado demasiado altos los valores 10^5 para determinar si la bacteriuria es significativa o no.

Igualmente FREDERICK, J. (1986), en sus trabajos ha podido comprobar como el 18% de sus pacientes diagnosticados por otros métodos de infección urinaria, tenían un recuento inferior a 10^5 colonias por mililitro de orina y por tanto con una bacteriuria no significativa según KASS.

También pudo comprobar que el 12% de pacientes con infecciones urinarias tenían un recuento de 10^4 colonias por mililitro de orina. La incidencia de pacientes con menos

de 10^4 col./ml ha sido 5%.

Otro aspecto a considerar es que la mejor técnica de laboratorio puede tener un escaso valor diagnóstico si la muestra no ha sido recolectada apropiadamente y entregada en el laboratorio sin demora, pues sabemos que los gérmenes habituales se multiplican a temperatura ambiente en la orina a razón del doble cada 20 minutos. Esto hace que una orina analizada dos horas después de haberse emitido y a temperatura ambiente, pueda dar positiva.

Es pues necesario conocer los condicionamientos que rigen un correcto estudio bacteriológico de la orina.

II. DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO DE LA INFECCION URINARIA

El diagnóstico bacteriológico de la infecció urinaria comprende: la obtención de la muestra, su traslado y el procesamiento e interpretación.

1. Obtención de la muestra

El objetivo es recolectar una muestra que refleje lo mejor posible las características de la orina presente en la vejiga urinaria.

En la práctica clínica existen cuatro métodos para la correcta recolección de orina:

- Método de micción limpia.
- Por recogida en bolsa de plástico adherida a los genitales.
- Punción vesical.
- Por cateterización.

1.1. Método de Micción Limpia.

Debe usarse siempre que sea posible, en adultos y niños mayores es el método ideal de recolección.

La técnica más adecuada pare recoger orina de la mujer consiste en separar los labios uretrales y lavar cuidadosamente la vulva con esponjas jabonosas neutras y no bactericidas. Los movimientos del lavado irán siempre de delante y arriba, hacia atrás y abajo del meato urinario. Los restos del jabón se eliminarán con una nueva esponga y sobre todo con agua abundante.

La micción se efectua manteniendo los labios mayores separados. Después de despreciar la primera mitad de la micción, se recoge la parte central, en un recipiente estéril apropiado.

Para la toma de muestra del hombre, se retira el prepucio y se lava el glande con una esponja empapada con solución jabonosa no bactericida, durante tres veces consecutivas. Después se lava con abundante agua, y después se seca con una gasa estéril. A continuación manteniendo el prepucio retirado. Se recoge la segunda mitad de la micción matinal (BOSQUET, J. 1987).

1.2. Recogida en bolsa de plástico adherente

Es utilizado para la toma de muestras en niños pequeños. La bolsa se aplicará una vez lavados los genitales sobre este área, fijándola mediante un pañal bien ajustado, y se retirará tras la micción.

El fallo en la toma de la muestra puede deberse

a contaminación fecal, dificultad en la fijación de la bolsa colectora especialmente en hombres, o por fallos de la bolsa (PEDRAZ, M. 1984).

1.3. Por punción vesical

Se utiliza principalmente en niños dentro del primer años de vida. Numerosos autores coinciden en señalarlo como el mejor método para decidir si existe o no infección urinaria (MARTIN, J.M. y cols. 1983).

En general está indicada su utilización cuando existen criterios de sospecha de sepsis, cuando no se puede obtener muestra de orina mediante bolsa y en algunos casos para confirmar el crecimiento de microorganismos en orina que sí se han obtenido mediante bolsa.

Esta contraindicado en niños con trombopenia, alteraciones de la coagulación y otras condiciones asociadas a diátesis hemorrágica (PEDRAZ, M., 1984).

1.4. Por cateterización

Se realiza en determinados pacientes en los cuales la orina no sale con suficiente fluidez, o no existe cooperación. El cateterismo uretral no se recomienda para obtener muestras de rutina pues con esta técnica, existe la posibilidad de introducir microorganismos en vejiga mediante el arrastre ejercido por la sonda uretral, provocando una bacteriuria vesical en algunos pacientes con orina de por sí estéril (REGUEIRO, B., 1983).

2. Traslado de la muestra

Recién emitidas las muestras de orina, deben remitirse al laboratorio tan pronto como se pueda. Si por las causas que sean, ello no es posible, y la muestra tiene que permanecer más de una hora esperando, se guardará en nevera a 4 ºC tratando de evitar en lo posible la replicación de las bacterias en la orina durante la espera (el tiempo de duplicación de algunas bacterias de la orina es de 15 min) (PIEDROLA, G. y LIEBANA, J., 1982).

3. Procesamiento de la muestra

Cuando la orina llega al laboratorio debe ser procesada enseguida.

Los pasos a seguir son:

3.1. El sedimento urinario.

El sedimento urinario se obtiene tras centrifugar 10 ml de orina durante 10 minutos a 3000 r.p.m. Con el sedimento se realiza una observación en fresco entre porta y cubre, prestando especial interés a la presencia de leucocitos, y al número de bacterias existentes, su morfología e incluso su movilidad. El tipo de bacteriuria, se puede matizar un poco más mediante una tinción como la de Gram, la cual incluso orienta sobre el tipo de cultivo a usar en el aislamiento.

La piuria, convencionalmente definida como la presencia de 5 ó más leucocitos por campo en el sedimento urinario, (KUNIN, 1982), es un dato orientativo en el diagnóstico de la infección urinaria, pues en ocasiones puede fal-

tar totalmente o aparecer en otros trastornos.

En casos raros, la piuria estéril puede ser indicio de la presencia de microorganismos no usuales. Por ejemplo Haemophilus influenzae puede causar infecciones urinarias en niños y ser sólo detectado por el uso de un medio de cultivo como el agar chocolate (CALVIN y KUNIN, 1982).

La piuria persistente en presencia de orina estéril, debe alertar al médico sobre la posibilidad de una tuberculosis, un tumor o un cuerpo extraño en el sistema genitourinario (ARNAL, M. 1985).

Tienen gran valor diagnóstico la presencia de cilindros leucocitarios (indicativos de inflamación tubular). Cuando se ven células de descamación epitelial, se debe sospechar que se ha producido una contaminación de la muestra y hay que obtener una nueva (SALCEDO, S. y RODRIGO, C., 1986).

3.2. Estudio cuantitativo

Comprende varios tipos de técnicas.

3.2. Tests rápidos

Están basados en métodos físicos y químicos que nos llevan a la evidenciación de la bacteriuria en un tiempo record.

A) Métodos físicos:

- Contaje de partículas
- Fotometría
- Bioimpedometría.

Contaje de partículas: Método para descubrir la presencia de microorganismos en la orina independientemente de su variabilidad y número. El contaje de partículas se realiza en un contador que se encuentra combinado con un analizador de partículas en relación a su tamaño (ALEXANDER, N.K., 1981).

Fotometría: La turbidez producida por el crecimiento de cierta concentración inicial de microorganismos en un líquido de cultivo adecuado, durante un tiempo adecuado, es leida por nefelómetros automáticos que lo traducen en número de microorganismos (HALE, D.C., 1981).

Bioimpedometría: Se fundamenta en el cambio en la composición química del medio líquido en el que crecen los microorganismos y por tanto, en sus variaciones en su conductividad o resistencia eléctrica. Las variaciones que se producen en un determinado período de tiempo, son proporcionales a la cantidad de microorganismos en la muestra (BROWN, D.F. et al., 1981).

B) Métodos químicos:

- Reducción de nitratos
- Producción de catalasa
- Reducción del tetrazolium
- Presencia de glucosa.

Reducción de nitratos: Se fundamenta en la adición a la orina de nitratos que en presencia de gérmenes serán reducidos a nitritos. la reacción se visualiza tras añadir ácido sulfanílico y α-naftilamina; si hay bacterias se pondrá rojo, prueba positiva (SCHEUS, R., 1956).

Producción de catalasa: El ensayo consiste en introducir en la orina problema, una tira impregnada con agua oxigenada, la cual en presencia de bacterias desprenderá gas. El inconveniente de este método sencillo es el de no poder detectar los microorganismos que no tengan catalasa (BRAUDE, A. and BERKOWITZ, N., 1961).

Reducción del tetrazolium: El trifeniltetrazolio es reducido a trifenil formazan rojo claro en presencia de bacterias en la orina (NETER, E., 1965).

Presencia de glucosa: En la orina con bacteriuria no se detectará glucosa, por haber sido consumida por las bacterias La introducción de una tira reactiva debe dar, en caso negativo, un cambio de color al detectar la presencia de glucosa, en caso contrario, significa la existencia de bacterias (SCHERTEN, B. et al., 1968).

En la Tabla 7, tomada de CALVIN Y KUNIN (1982), podemos observar un resumen de los métodos químicos disponibles para la detección de bacteriuria.

3.3. Tests semicuantitativos

Pueden hacerse de muy diversas formas, algunas se basan:

a) En la inoculación en masa o en superficie de diluciones concretas de orina (habitualmente 1/500). Después de la correspondiente inoculación se multiplica el número de colonias crecidas por el inverso de la dilución inicial de orina, y se expresa el resultado en microorganismos o unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra.

TABLA 7: METODOS QUIMICOS DISPONIBLES PARA LA DETECCION DE BACTERIURIA

Método	Principio	Discusión	Sensibilidad	Especificidad
1. Nitrito (Prueba de Griess)	En la orina, las bacterias reducen el nitrato a nitrito. La presencia de nitrito puede medirse por varios métodos colorimétricos	Se necesita un tiempo de incubación vesical para que las bacterias reduzcan el nitrato a nitrito; por lo tanto, es más conveniente usar en la prueba la primera micción de la mañana. Este método es excelente para la detección de las bacterias entéricas gram-negativas, pero pobre para los estafilococos.	+ -	+
2. Glucosa-oxidasa.	La pequeña cantidad de glucosa presente en la orina normal (2 a 10 mg/100 ml) es metabolizada por las bacterias. La ausencia de glucosa puede ser detectada con una barrita de inmersión.	Al igual que con la prueba del nitrito, se necesita un tiempo de incubación vesical, y se requiere una muestra de la primera micción de la mañana. La prueba no se puede utilizar en pacientes con diabetes mellitus. La alta sensibilidad de este método da algunos falsos positivos, y debe ser confirmada por cultivo.	+	+ -
3. Reducción del tetrazolio	El trifeniltetrazolio es reducido a trifenil formazán rojo claro en presencia de bacteriuria significativa.	Se puede usar sólo con fines de detección. Es preferible preparar diariamente una solución fresca de prueba. Todos los resultados positivos de la prueba son confirmados por los cultivos estándar. El hecho de que para completar la prueba se necesitan varias horas limita su utilidad.	+	-
4. Catalasa	La mayor parte de las bacterias contiene la enzima catalasa. Cuando se mezcla una orina que contiene catalasa con peróxido de hidrógeno, se liberan burbujas de oxígeno.	La catalasa también está presente en las células renales, eritrocitos y leucocitos. Por lo tanto, esta prueba no puede diferenciar entre una infección y otras enfermedades inflamatorias renales.	+	-

Tomada de Calvin y Kunin, 1982.

b) Otro método utiliza la siembra rápida y multidireccional del contenido de un asa calibrada. En el momento de la lectura se multiplica el número de colonias crecidas sobre el agar por el inverso de la capacidad del asa (generalmente 0,001; 0,002 ó 0,05) expresando también los resultados en unidades formadoras de colonias por mililitro de muestra. El medio de cultivo utilizado debe permitir el crecimiento de la mayoría de microorganismos, entre otros se usan el agar sangre, agar Mueller-Hinton o el agar CLED (cisteína, lactosa y electrolitos) (BOSQUET, J, 1987).

c) Un tercer método es el laminocultivo o Dip slide. Consiste en un porta de plástico que por un lado lleva pegada una lámina del medio de CLED, y por otro una lámina de agar Mac-Conkey, acompañado en ocasiones por algún otro medio de cultivo el agar cetrimida, selectivo de Pseudomonas. El recuento de gérmenes viables se realiza comparando el número de colonias crecidas en el agar CLED tras su siembra por inmersión en la orina, incubación de 24 h a 37 ºC, con más patrones semicuantitativos que proporcionan las correspondientes casas comerciales. (Este método es el llamado Laminocultivo, Uricult en la descripción del material y método).

d) El cuarto método que es el que se ha utilizado tambien en este laboratorio es el llamado Autobac. Se basa en principios de fotometría y capacidad de dispersión de la luz a través de un medio líquido previamente sembrado, para determinar rápidamente la susceptibilidad cualitativa o cuantitativa antimicrobiana, identificación de bacterias gram-negativas y screening de orina.

De estos métodos podemos decir que:

Autobac tiene: Mayor rapidez de resultados
Menor costo
mayor especificidad

Laminocultivo tiene: Mayor sencillez
Mayor eficiencia

(QUESADA, M. y cc". 1984).

3.4. Estudio Cualitativo

Consiste en determinar la especie o especies microbianas responsables del proceso.

A partir del sedimento, obtenido por centrifugación, se efectua un aislamiento en dos medios simultáneamente, por ejemplo Agar sangre y agar Mac Conkey (si se sospecha infección por Cándida se utiliza además agar Saboureaud). Posteriormente se efectua la identificación de cada una de las colonias diferentes obtenidas mediante pruebas bioquímicas-morfológicas.

La mayoría de las infecciones urinarias son debidas a un solo microorganismo, la presencia de dos y sobre todo de tres o más en una muestra de orina, es un argumento a favor de una contaminación por lo que es aconsejable repetir el análisis. (PIEDROLA y cols., 1988).

3.5. Identificación Microbiana

la identificación del agente productor de las infecciones urinarias es de suma importancia para el clínico,

ya que puede orientarse sobre el conocimiento de la enfermedad y las posibles consecuencias que de ello se deriven.

Entre las razones más importantes que apoyan este punto están:

- Razones taxonómicas. Para su clasificación exacta y para descubrir los mecanismos ofensivos y defensivos de estos microorganismos.

- Razones epidemiológicas. Conocimiento de la infección a nivel del propio enfermo, recaída o reinfección y a nivel general hospitalario para profilaxis y control de las infecciones nasocomiales.

- Razones terapéuticas, ya que se tiene la posibilidad de predicción de los antibióticos sensibles, su dosis y vía de administración (BOSQUET, J. 1987).

La identificación de estos microorganismos se realiza ya desde la tinción de Gram, el crecimiento o no en los medios de aislamiento, su actuación frente a una batería de pruebas bioquímicas (API, Autobax y RIB Tubes entre otros), así como los métodos de tipificación serológicos. Así algunos serotipos de E. coli a saber: O_2:K1; H_4, O_4:K12 , H_5 y O_6: K2 ac. H1 están asociados frecuentemente con pielonefritis aguda. Igualmente los antígenos K (1, 2, 3, 12 y 13) constituyen el 70% de los aislados de pacientes con pielonefritis aguda (CALVIN y KUNIN, 1982).

VIII. LOCALIZACION DE LAS INFECCIONES URINARIAS

En un sentido estricto, la demostración de bacterias en la orina no necesariamente significa que exista invasión hística, ni orienta sobre el órgano que sufre la infección. (VELA 1982).

Así en un paciente en el que se comprueba que tiene sólo colonización urinaria en un punto, con el tiempo bien puede desarrollar una invasión del tejido en otro sitio.

En otras palabras, no se puede afirmar que simplemente porque un paciente tenga una "bacteriuria de la vejiga" durante un estudio, está protegido contra una infección renal posteriormente, o que no haya tenido una infección renal en el pasado (CALVIN y KUNIN, 1982).

Y en las infecciones del tracto urinario que hay invasión renal se puede alterar el crecimiento del riñón con disminución de la cortical, lesión de la médula y distorsión del sistema calicilar (SALAZAR, V.; LORENTE F., 1984).

Por tanto, la valoración de la extensión y localización topográfica de la infección urinaria es importante, debido a que de ella dependerá en gran parte la pauta a seguir y el pronóstico (SALCEDO, S., 1986).

En las dos últimas décadas se han propuesto gran número de métodos clínicos y biológicos que permiten al clínico conocer la topografía de una bacteriuria significativa, (MALAGA, S. et al., 1983). Muchos de estos métodos han sido establecidos primero sobre la base de la compa-

ración entre pacientes con signos clínicos definidos de infección urinaria. Estos pueden variar desde la pielonefritis aguda franca, hasta la bacteriuria asintomática.

Los métodos usados para "localizar" infecciones urinarias tanto para Calvín como para Salazar son los que a continuación veremos en las Tablas 8 y 9.

A continuación se pasa a estudiar los métodos aconsejados por estos autores anteriores.

1. DATOS CLINICOS ORIENTATIVOS DEL DIAGNOSTICO TOPOGRAFICO

Se reflejan los datos clínicos más orientativos de las infecciones urinarias de vias altas (pielonefritis aguda) y de vías bajas (cistitis aguda).

1.1. Pielonefritis aguda (Vías altas)

El cuadro clínico se caracteriza por un inicio agudo con elevación térmica importante, acompañada de escalofríos y sudoración profusa. Los pacientes presentan dolor lumbar espontáneo o a la percusión. Además existe mal estado general de grado variable. Puede existir contractura de los músculos regionales (SALAZAR, V., 1984 y ROMERO, R., 1986).

Por otra parte, puede observarse también pielonefritis agudas subclínicas que además de un síndrome urinario bajo, no se acompañan de afección del estado general ni de dolor lumbar, sólo febrícula, con lo cual la localización de la infección puede ser problemática. Es por lo que HELLERSTEIN (1982), estima que al menos el 20% de los niños con bacteriurias asintomáticas o sintomatolo-

TABLA 8

METODOS USADOS PARA "LOCALIZAR" LA INFECCION DE LAS VIAS URINARIAS

Clínicos	Signos de pielonefritis, absceso perinefrítico, cistitis, prostatitis y uretritis.
Análisis urinario	Depósitos de células de pus sugieren pielonefritis. Partículas de tejido indican necrosis papilar renal.
Cultivo diferencial	Localización de las infecciones prostáticas. Métodos de cateterismo ureteral y lavado de la vejiga para distinguir la infección del tracto inferior y el superior.
Serológicos	Específicos: aumento del cuádruple o mayor, o altas concentraciones, habitualmente al antígeno O de la bacteria infectante, o aumento de las concentraciones al antígeno común. No específicos: altas concentraciones de proteína C reactiva, anticuerpo a la proteína de Tamm-Horsfall, elevada eritrosedimentación.
Bacterias recubiertas de anticuerpos	Indican invasión del riñón, la próstata y otros tejidos por bacterias, acompañada de una respuesta específica de anticuerpo por el huésped.
Funcionales	Pérdida de la capacidad de concentración en pacientes bacteriúricos.
Examen radionuclear	Cambios dinámicos en la distribución de los radioisótopos en el riñón.
Enzimuria	Isoenzimas de la dehidrogenasa láctica.

Tomada de CALVIN, M. KUNIN, 1982.

TABLA 9

METODOS PARA LOCALIZAR LUGAR DE I.T.U.

Directos:

- Cultivo de tejido renal obtenido por biopsia o autopsia.
- Cultivo de orina ureteral.
- Cultivo de orina previo lavado y esterilización de vejiga.

Indirectos:

Clínica.

- Examen de sedimento urinario: Células "brillantes" y cilindros leucocitarios.
- Capacidad máxima de concentración urinaria.
- Anticuerpos séricos circulantes.
- Indice de excreción leucocitaria.
- Bacterias recubiertas de anticuerpo en orina.
- Velocidad de eritrosedimentación.
- Proteína C reactiva.
- Isoenzima urinaria de lácticodeshidrogenasa.
- Proteína de Tamm-Horsfall.
- B_2 microglobulina en orina.
- Determinación adherencia bacteriana al uroepitelio.

Tomado de SALAZAR, V. (1983).

gía sugerente de infección urinaria de vías bajas, presentan en realidad una infección urinaria parenquimatosa.

1.2. Cistitis aguda (Vías bajas)

La clínica se inicia con micción dolorosa, polaquiuria, nicturia, tenesmo, micción lenta y dolorosa, con frecuencia hematuria y sensación dolorosa suprapúbica. No suele cursar con fiebre (KRUGMANS, 1984).

En la Tabla 10, SALAZAR, V. (1984), nos resume los síntomas y signos a valorar en el diagnóstico de la infección urinaria ya sea de vías altas o bajas.

2. ANALISIS DEL SEDIMENTO URINARIO

Consiste en el estudio de los elementos que tiene la orina en suspensión: células, cristales, cilindros, etc.

Para conseguir este estudio es necesario recoger los elementos en suspensión de una cierta cantidad de orina mediante centrifugación y visualización del sedimento al microscopio.

Es necesario en este examen identificar y tratar de reflejar una orientación cualitativa y cuantitativa de los elementos celulares anormales que puedan estar presentes en el sedimento urinario. Así, podemos encontrar glóbulos de pus, hematíes, cilindros, células renales, epiteliales atípicas, etc.

TABLA 10

DIAGNOSTICO DE LOCALIZACION DE LA I.T.U.

Alta (pielonefritis)	Síntomas y signos a valorar	Baja (cistitis)
Fiebre elevada, escalofríos sudoración.	Generales	Ausentes o de poca expresión
Dolor abdominal Dolor lumbar espontáneo	Funcionales	Disuria Polaquiuria Escozor miccional Necesidad imperiosa de micción
Dolor a la presión lumbar Nefromegalia	Físicos	No
Leucocitosis con polinucleosis Vel.sedim. > 30 mm 1ª hora Proteinuria >1 g/24 horas Proteína C react. > 30 ug/ml	Biológicos	Vel. sedim. < 30 mm 1ª hora Proteinuria < 1 g/24 horas Prot. C react. < 30 ug/ml
700 mOsm/kg (585-765) mOs/kg	Osmolaridad urinaria en prueba concentración	> 8 ( ) mOsm/kg (743-1.007 mOsm/kg
Nefromegalia Nefrograma comparado de menor densidad radiológica (menor concentración contraste)	Rx : Urografía	Nefrograma normal
Títulos elevados 1:640	Anticuerpos séricos (diferentes según técnicas)	Bajos títulos de dilución 1:320
(+)	Bacterias recubiertas de anticuerpos	(-)
Lentas 5 y 4	LDH-isoenzimas	Rápidas: 1
Elevada	B_2-microglobulina en orina	Normal
(+)	Prot. de Tamm-Horsfall	(-)

2.1. Células

2.1.1. Células uretrales

Las células de las primeras capas son grandes, ligeramente abarquilladas, cuadrangulares o rectangulares, con núcleos francamente visibles. Pueden aparecer solas o agrupadas, siendo estas últimas disposiciones bastante frecuentes (DANFI , L., 1957).

2.1.2. Células vesicales

- Las células de la capa superficial son anchas, pavimentosas, poligonales con protoplasma granuloso.

Las células de la capa media tienen forma de raqueta o mazo.

- Las células de la capa profunda son irregulares, redondeadas u ovoides.

2.1.3. Células de la vagina

Su forma es poligonal y ancha, con un pequeño núcleo pálido y con protoplasma cargado de microorganísmos (Lactobacillus).

2.1.4. células ureterales

Su observación es rara, tienen forma cuboide o rectangular, son pequeñas a veces ligeramente abarquilladas y de núcleo poco diferenciado.

2.1.5. Células de la pelvis renal

De morfología redondeada o ligeramente ovales, tienen un grueso núcleo y una extremidad afilada en algunas ocasiones.

2.1.6. Células del epitelio renal

Son redondeadas e irregularmente poligonales, pequeñas de tamaño algo superior a un leucocito. El núcleo en ocasiones poco diferenciado y el protoplasma presenta gruesas granulaciones.

2.1.7. Glóbulos rojos

Tienen forma de disco de 6-8 micras con una ligera depresión central (SUAREZ, P., 1966). Pueden presentar alteraciones en la morfología como formas dentadas, propias de la glomerulonefritis aguda o en doble contorno. Normalmente se eliminan de 150 a 300.000 hematíes en 24 horas, por lo que se pueden encontrar 1 ó 2 por campo sin presentar patología. A pesar de ésto, los hematíes en la orina son siempre indicadores de patología a excepción del período menstrual.

2.1.8. Leucocitos

Tienen forma característica y granulosa. La visualización del núcleo se puede realizar utilizando ácido acético diluido. En condiciones normales se pueden eliminar hasta 1 millón en 12 horas, luego no es raro encontrar alguno en el sedimento. Sólo se pueden asegurar el origen renal de los leucocitos cuando están dentro de los cilindros.

2.2. Cilindros urinarios

Son moldes de los tubos secretores del riñón, están constituidos por materia amorfa fundamentalmente, que forma su esqueleto a la que se añaden otros elementos organizados: restos celulares, células epiteliales, pus, hematíes, etc.

En casos patológicos siempre que se encuentran cilindros se debe pensar en una alteración de la filtración y absorción (o ambos) de las proteínas que suelen acompañar a la formación de cilindros.

Se estudian mejor en orina sedimentada que centrifugada para evitar que sufran deformaciones.

La identificación bacteriana en los cilindros renales, observados al estudiar el sedimento urinario, es una prueba concluyente de pielonefritis, ya que sólo en el parenquima renal ha podido el microorganismo incorporarse a la matriz proteica (LINDNER, 1980).

2.2.1. cilindros hialinos

Están formados por material albuminoideo, homogéneo, de bordes limpios y refrigentes. Los cilindros hialinos se pueden encontrar en el individuo normal cuando la orina es muy ácida y concentrada, ya que se disuelven con rapidez en la orina alcalina y diluida. En individuos sanos se pueden encontrar en cifras no superiores a 10.000, después de hacer ejercicio o tras una postura anormal (Catálogo de la Biblioteca de Congresos, nº 73-76601).

2.2.2. Cilindros granulosos

Son gruesos, de contorno definido y superficie sembrada de granulaciones, tienen color amarillento grisáceo e incluso marrón. Terminan en dedo de guante. Pueden estar formados por células epiteliales degeneradas, leucocitos, eritrocitos, albúmina y grasa en proporciones variables.

Parece ser que el cilindro granuloso sigue una evolución desde grupo de células hasta granuloso grueso por degeneración y de éste a granuloso fino, para terminar en cilindro céreo.

2.2.3. Cilindros epiteliales

Son indicativos de lesión tubular. Se encuentran tapizados de células en mosaico.

2.3.4. Cilindros hemáticos

Son significativos de la existencia de hemorragia dentro de la nefrona, así en lesiones del glomérulo, se forman depósitos de hematíes en el túbulo constituyendo cilindros, observándose los hematíes ya en estado intacto, ya en formas alteradas o semidigeridas.

2.2.5. Pseudocilindros

Son masas cristalinas que se forman por depósito de bilirrubinatos, ácido úrico, etc. en el túbulo renal.

2.2.6. Moco

Se observa con mucha frecuencia en los sedimentos urinarios. Se presenta en forma de filamentos que pueden llegar a constituir una malla que ocupe toda la preparación. (DANFI, L., 1957).

2.3. Elementos cristalinos del sedimento

Las formas cristaloides y amorfas del sedimento son muy frecuentes. En las orinas alcalinas se observan frecuentemente cristales de fosfato triple y urato amónico. En las orinas ácidas con mayor frecuencia se presentan cristales de oxalato cálcico, uratos y ácido úrico. La estructura de los cristales es muy variable.

3. LOCALIZACION DE INFECCIONES BASADO EN EL CULTIVO DIFERENCIAL

3.1. Localización de infecciones de las vías urinarias inferiores en el varón

3.1.1. Método de Meares y Stamey (1968).

Permite localizar las infecciones de vías bajas y prostáticas en el varón, partiendo de muestras de orina y secreción prostática.

Técnica: Se toman cuatro muestras consecutivas de orina del modo siguiente: M_1 primera muestra, corresponde a los 5-10 ml primeros de la micción. M_2 son los 5-10 ml de orina de la porción media. M_3 muestra de secreción prostática obtenida por masaje prostático. M_4 los 5-10 ml últimos de orina después del masaje.

Cada muestra rotulada pasará a cultivo posteriormente, se diagnosticará la localización de la infección dependiendo de en qué muestra se encuentre crecimiento positivo.

El paciente debe estar bien hidratado y con la vejiga llena para asegurar recolecciones adecuadas. El prepucio se retrae totalmente, ha de ser mantenido en esta posición por el paciente durante todas las tomas para evitar la contaminación (CALVIN y KUNIN, 1982).

En la mujer también puede hacerse una separación de muestras y recogidas por separado con hisopo del área introital y uretral, pero más con fines de interpretación patológica que de utilidad diagnóstica (VELA, R., 1982).

3.1.2. Otro método para localizar la infección prostática

MOBLEY, D., (1977), ha descrito el uso del cultivo de semen para diagnosticar la prostatitis.

Se lava el glande después de que el prepucio haya sido retraido. la eyaculación se cultiva cuantitativamente de la misma manera que para las secreciones prostáticas exprimidas. La prueba es válida sólo en pacientes con orina estéril.

Mobley encontró que su método es confiable cuando se le compara con el descrito por Meares y Stamey y recomienda su uso como alternativa en pacientes de los cuales no se pueden obtener las secreciones prostáticas por masaje o en las que no toleran el procedimiento (CALVIN y KUNIN, 1982).

3.2. Si se ha establecido que la bacteriuria es propiamente urinaria interesa saber si está localizada en el área vesical o alcanza también zonas supravesicales, para ello se emplean varias técnicas:

3.2.1. Método del lavado vesical

Esta técnica puesta a punto por FAIRLEY y cols. (1967). No precisa exploración citoscópica, y por tanto, tampoco anestesia general, si bien exige sondaje vesical para la introducción del anestésico urinario.

En este método se inserta un cateter en vejiga a través de la uretra y se deja en el lugar. Luego se introduce en vejiga 50 ml de una solución de neomicina 0,1% conteniendo dos ampollas de Elase (1 ampolla contiene 25 U. de fibrolisina bovina y 15.000 U. de desoxirribonucleasa) permaneciendo en vejiga 30 min. Después se lava la vejiga con 2 litros de agua estéril. Las muestras de orina se obtienen del cateterismo vesical inmediatamente después del lavado, cada 10 minutos durante media hora.

Los pacientes con infección localizada en vejiga tendrán una orina estéril durante todos los periodos que siguen al lavado. Los pacientes con infección del tracto superior tendrán microorganismos en cada una de las muestras posteriores al lavado.

HELLERSTEIN y cols. (1982), en un estudio con 100 enfermos con infección urinaria han demostrado como se esperaba que las infecciones urinarias de vías altas se caracterizan por un brusco incremento del número de colonias en las muestras de orina obtenidas tras la esterilización vesical. Al contrario, en las infecciones urina-

rias de vías bajas, se constata un mínimo crecimiento bacteriano en las muestras obtenidas post-lavado vesical.

Este método es comparable con el de STAMEY, GOVAN y PALMER (1965) en cuanto a localización de infección de los tractos superiores o inferiores. Sin embargo, no localiza la infección en un riñón por separado. Tiene la ventaja de no requerir ayuda urológica experta.

3.2.2. Diagnóstico de infección urinaria de vías altas o bajas, diferenciación entre bacteriuria uni o bilateral

STAMEY y cols. (1965), valoran con este método a 95 mujeres y a 26 hombres.

La técnica se inicia con el cateterismo vesical mediante el endoscopio, se obtiene de este modo la primera muestra de orina M_1. Sigue el lavado vesical repetidamente con 1 a 2 litros de líquido estéril, una vez que los catéteres ureterales están colocados dentro del endoscopio pero sin pasar por los orificios ureterales, al final de este lavado se recoge la segunda muestra M_2. Posteriormente se avanzan los catéteres ureterales hasta la altura del ureter lumbar y se recogen muestras por separado M_3 derecha y M_3 izquierda.

Estas muestras son cultivadas y la existencia de bacterias nos va informando sobre la localización y extensión de la bacteriuria pero no nos indica si existe o no invasión hística.

La demostración de bacterias en el tracto urinario superior, nos permite hablar sólo de pielitis o infección

del tracto urinario superior, pero no de infección parenquimatosa, para esto último sería necesario demostrar la presencia de bacterias en el parenquima renal, como habitualmente sucede en los casos de pielonefritis aguda mediante biopsia renal, o antígenos en el tejido renal para establecer la relación causa efecto mediante los títulos de anticuerpos séricos. (VELA, R., 1982).

A pesar de lo anterior, TURCK (1968) u otros autores han observado la correlación global existente entre la presencia de bacterias en la orina de los tractos superiores o los uréteres y las altas concentraciones de anticuerpos, igual que los defectos de concentración urinaria en el lado afectado.

4. METODOS FUNCIONALES

Una disminución en la capacidad máxima de concentración podría ser uno de los síntomas precoces de daño renal. Aunque no se ha establecido claramente una interrelación entre infección del tracto urinario persistente y afectación progresiva del parenquima renal, muchos de los enfermos con bacteriuria son incapaces de excretar una orina muy concentrada. La falta de correlación podría explicarse en muchos casos por estar las infecciones urinarias localizadas en vías bajas.

Así los tests de correlación están destinados al estudio y la estimación de la función renal en pacientes con infecciones del tracto urinario superior, que afecten preferentemente a la médula renal, como ocurre entre otros procesos con la pielonefritis aguda dando lugar a un defecto en el poder de concentración de la orina según VALLO, A. y cols. (1983).

Los tests más útiles de la función renal son los de concentración urinaria máxima y la depuración de creatinina.

4.1. Concentración urinaria máxima

La orina tendrá casi la máxima concentración si el paciente no tomó líquidos después de la cena del día anterior. Un simple test de la densidad específica en la primera muestra de la mañana ha de revelar que la orina está concentrada en un nivel 1020-1030.

Un test más refinado consiste en medir la osmolaridad urinaria, y debe ser de 800 m Osm/kg en pacientes privados de agua con función renal normal.

La deshidratación prolongada debe evitarse en pacientes con azoemia y no debe ser considerado un examen de rutina en estos casos.

En el hospital parece que lo más deseable es obtener un período estricto de 24 horas de privación de líquidos para realizar esta prueba, y recolecciones de orina cada 6-8 horas, tomando el valor más alto como valor máximo, Vmax (osmolaridad máxima de la orina obtenida cuando el paciente está privado de agua) (CALVIN y KUNIN, 1982).

4.2. Depuración de creatinina

El test se basa en el principio de que la creatinina endógena en suero producida por el recambio muscular será constante durante el día. La mayor parte de la creatinina es eliminada por filtración glomerular y no es reabsorbida. La excreción no es afectada significativamen-

te por el flujo urinario. Por lo tanto, la depuración de creatinina será una buena medida de la filtración glomerular. Esta es una de las principales funciones que se alteran en la enfermedad renal.

Los valores normales de depuración de creatinina, teniendo presente que estos valores darían con el tamaño corporal son, generalmente de 97 a 140 ml por minuto en el hombre y 85-125 en la mujer. La disminución de estas cifras nos habla de fallo de las funciones renales (CALVIN y KUNIN, 1982).

Aunque se trata de un método diagnóstico de fácil realización en cualquier medio, su especificidad no es grande, limitando así su valor diagnóstico, según ha podido estudiar VALLO, A. y cols. (1983).

5. EXAMEN RADIOLOGICO

En general, la investigación de la causa subyacente a la infección del tracto urinario se realiza con radiología, especialmente la radiología dinámica y la investigación urodinámica (VELA, R., 1982).

5.1. Urografía intravenosa U.I.V.

Sigue siendo la técnica diagnóstica principal para delinear las vías urinarias (EVANS, B., 1981). Suministra información funcional, estructural y dinámica. Está indicada ante toda nefropatía que pueda ser litiásica, malformativa, infecciosa pielonefrítica.

La aparición precoz de la sombra pieloureteral

indica una función normal. La eliminación tardía o del todo inexistente a las dos horas, indica insuficiencia renal excretora.

En la pielonefritis, el urograma descubre cuando el riñón está ya atrófico y escleroso, una mayor proximidad del borde calicilar al de la sombra renal.

La pielografía unilateral por cateterismo retrógrado se lleva a cabo cuando falla la urografía intravenosa y se sospecha la existencia de una pielonefritis, tumor o tuberculosis sólo unilateral. En general, se evitará por el peligro que conlleva de infección urinaria ascendente (FARRERAS, 1985).

5.2. Cistouretrografía miccional C.U.M.

Está indicada en los casos en que la urografía intravenosa no demuestra anomalías del aparato urinario, pero los pacientes tienen infecciones recurrentes y con historia familiar de enfermedades renales asociadas a infecciones de orina (ESCUDERO, G. y BLAZQUEZ, J., 1984).

Es el procedimiento básico pa. la demostración del reflujo vesico-ureteral y las anormalidades anatómicas y funcionales asociadas (HAYCOCK, G., 1986).

Hay que mencionar la correlación entre reflujo vesicoureteral y aparición de infecciones de las vías urinarias. El reflujo tiende a perpetuar la infección al mantener un remanso residual de orina infectada en la vejiga después de la micción. Los pacientes con reflujo pueden llegar a presentar infecciones de las vías urinarias altas y cicatrización renal (KRUGMANS y KATZ, S 1984).

5.3. Arteriografía renal

Es un método de exploración radiológica muy difundido en los últimos años. Permite obtener una información directa y completa de los vasos renales, mostrando el riñón bajo una nueva faceta.

La utilidad diagnóstica de las imágenes y la inocuidad del método, hacen que esta técnica se haya integrado como rutina.

De entre las múltiples indicaciones de la arteriografía renal están las enfermedades del parenquima renal y por ello se menciona (FARRERAS, 1985).

5.4. Renograma con isótopos radiactivos

La renografía con isótopos radiactivos puede realizarse con I^{131} ortoyodohipurato. El renograma presenta fase vascular parenquimatosa y excretora.

Su utilidad radica en el diagnóstico de trastornos vesiculares, uropatía obstructiva y lesión parenquimatosa renal (GUIGNARD, J., 1982).

5.5. Ultrasonografía

Los estudios ultrasónicos se emplean cada vez más, pues proporcionan una técnica no invasiva, breve y segura para investigar el tracto urinario, que no entraña molestias para el paciente y que no depende de la función renal.

El empleo principal radica en el diagnóstico diferencial de quistes y tumores, investigación del riñón

no funcionante, hidronefrosis uni o bilateral, vejiga distendida, así como para definir tamaño, forma y posición del riñón y vejiga (KELSEY, I., 1980).

6. ENZIMURIA

La prueba ideal diagnóstica sería aquella que indicara la existencia de lesión de las células de los túbulos renales antes de que hubiera alteración de la función renal (KUNIN, G., 1978).

ROSLAKI y WILKINSON (1959), introdujeron la determinación de la actividad enzimática en la orina con fines diagnósticos.

Se ha estudiado el comportamiento de al menos 40 enzimas en orina, tanto en condiciones fisiológicas como en diferentes patologías.

Los criterios de selección de enzimas potencialmente útiles en la detección de enfermedades renales fueron establecidos por GONIK y KRAMER en 1973, al enumerar las cualidades que es preciso que reuna una enzima para tal finalidad. Las más improtantes son:

- Estar presentes en el parenquima renal en concentración elevada y ausente o en concentración bastante inferior en infecciones urinarias.
- Peso molecular elevado.
- La contribución a la actividad enzimática proveniente de los microorganismos y del sedimento urinario debe ser mínimo.
- No debe haber activadores ni inhibidores de la actividad enzimática en la orina.

La más utilizada para el diagnóstico diferencial entre infecciones de las vías urinarias altas y bajas ha sido la lacticodeshidrogenasa urinaria (LDH-U) y más concretamente su isoenzima 5.

CALVAJAL y cols. (1975) y posteriormente LORENTZ y RESNICK (1979), trabajando en acetato de celulosa demostraron valores altos de 5 LDH-U, significativamente diferentes de los hallazgos en los testigos normales y mucho más altos que los testigos con infección urinaria de vías bajas.

CUXART (1981), llega a la conclusión de que la isoenzima 5 de la LDH se halla incrementada en el 97% de las infecciones renales pero no en las infecciones vesicales.

Estos resultados no se ven reproducidos por todos los investigadores, así DUGGAN (1981), ha estudiado el comportamiento de la LDH-U y su isoenzima en pacientes con infección urinaria utilizando electroforesis gel de poliacrilamida. La actividad de la LDH-U total se encontró elevada por encima de los controles, pero no existía diferencia significativa entre las infecciones urinarias de vías altas y los tramos bajos.

Este método había sido ya estudiado anteriormente por DIEQUEZ JUNQUERA (1979), obteniendo resultados idénticos a los de Duggan.

CALVIN y KUNIN (1982) también lo consideran un método inespecífico puesto que cualquier causa de daño renal como la isquemia, las drogas nefrotóxicas, las neoplasias y los rechazos de trasplantes producen enzimuria.

CUXART (1981), en base a los datos anteriores concluye su investigación diciendo que la determinación de actividades que tienen su origen en el parenquima renal, tienen valor en el diagnóstico de enfermedades renales, si bien el valor de tales determinaciones es solamente aproximativo. Si los valores se hallan dentro de la normalidad las enfermedades nefrológicas son menos probables, pero si los valores se hallan aumentados no puede afirmarse con seguridad el tipo de enfermedad renal o urinaria de que se trata.

Igualmente hay que tener presente la elevación de 5 LDH-U en suero en ciertos procesos patológicos como infarto de miocardio, septicemia, hepatitis, leucemia, infarto pulmonar y distrofia muscular entre otros (FARRERAS, 1985).

Esta falta de especificidad y la complejidad de la técnica del método según (VALLO, 1983), desaconsejan su empleo en la clínica.

7. BACTERIAS RECUBIERTAS DE ANTICUERPOS

Un enfoque novedoso para la localización de infecciones de las vías urinarias fue ideado por THOMAS (1974), confirmado rápidamente por JONES, S. (1974) y FRIES (1975), quienes comprobaron que la presencia de bacterias recubiertas de anticuerpos guardan una estrecha correlación con la bacteriuria renal.

Tanto los anticuerpos ligados a bacterias (ACB) como los títulos séricos de anticuerpos específicos (TSAE) que se verán posteriormente, se fundamentan en el hecho

de que el tracto urinario es vía externa del organismo, por lo tanto, no está en íntimo contacto con el sistema vascular, y por ende, no lo está con el inmunológico. En esta situación, las bacterias no inducirán la aparición de anticuerpos ni séricos ni en la orina. Todo lo contrario sucede con las infecciones que afectan al parenquima, produciéndose, si la bacteria se encuentra allí localizada. enormes cantidades de anticuerpos específicos (DEL RIO, G., 1981).

Los ACB demuestran la presencia de anticuerpos ligados a bacterias del sedimento por inmunofluorescencia.

Estos anticuerpos, unidos a bacterias en el sedimento urinario de los pacientes, no proceden del suero, como ha quedado demostrado mediante determinaciones de anticuerpos séricos simultáneamente tanto por THOMAS como por JONES y col. (1974).

La metodología es fácil y sencilla, fundamentándose en la demostración de anticuerpos en el sedimento de la orina por adición de un suero anti- γ globulina humana marcado con fluoresceína.

En caso de haber anticuerpos ligados a bacterias, el antisuero pigmentado queda retenido en la superficie de la bacteria (por reacción Ag-Ac) y no es extraido por el lavado posterior con buffer. La observación al microscopio con luz UV. con objetivo seco X40, y en inversión x100, permite observar a las bacterias presentando fluorescencia verde. En este caso, se dice que la reacción es positiva, lo que se interpreta como infección parenquimatosa o de vias altas. En caso contrario, no se produce la fijación del antisuero pigmentado y es extraido

durante el lavado. La observación al microscopio con luz UV. es negativa y se habla entonces de infección de vías bajas.

Dentro de los diferentes métodos que intentan localizar las infecciones del tracto urinario. Los ACB pueden considerarse, por gran parte de los autores, entre los más recomendables por su fácil realización, falta de peligrosidad para el paciente y buenos resultados siempre que se tengan en cuenta los factores que puedan ser causa de resultados falsos.

Falsos positivos.

Aunque no se encuentra una explicación convincente pare los falsos positivos, las causas más frecuentes han sido:

- Prostatitis y cistitis en las que la infección penetra en el uroepitelio, estos enfermos excretan bacterias rodeadas de anticuerpos.
- Contaminaciones bacterianas procedentes de heces o de secreciones cervicovaginales, estas bacterias suelen estar rodeadas de anticuerpos.
- Hematuria y proteinuria intensa. (RIEDASCH, 1978).

Falsos negativos.

Se suelen deber a:

- No haber transcurrido suficiente tiempo entre la infección y la producción local de anticuerpos

- Utilizar un conjugado fluorescente sólo anti-IgG, cuando

la respuesta puede ser sólo de la clase IgA o IgM (DENNIS, 1979 y MUNDT, 1979).

- La existencia de una infección simultánea por dos especies o cepas distintas, una localizada en vías bajas y otra de origen renal, predominando en la orina emitida la primera de ellas (WHITWORTH, J., 1978).
- Infecciones localizadas en la pelvis sin afectar el parenquima, que no estimulan la formación local de anticuerpos, aunque por los métodos de cateterización y orina fraccionada tras lavado vesical, sean clasificadas como de localización alta. (MUNDT, 1979).

En la Figura 1, tomada de DALET, 1981, se puede ver esquemáticamente la técnica de inmunofluorescencia ACB.

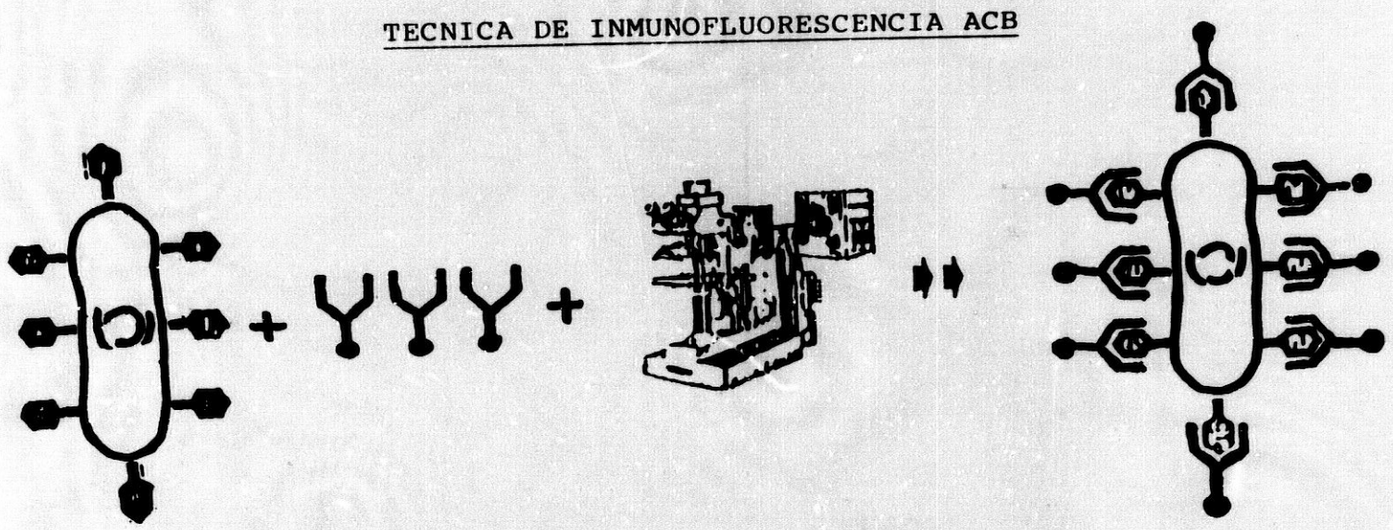
8. METODOS SEROLOGICOS ESPECIFICOS: TSAE

En la pielonefritis al igual que en otras enfermedades infecciosas, ocurre una pronta respuesta serológica en presencia de microorganismos cuando invaden éstos el tejido, frente a los antígenos específicos y frente al antígeno común en el caso de Enterobacteriaceae, así como una mayor excreción urinaria de inmunoglobulinas.

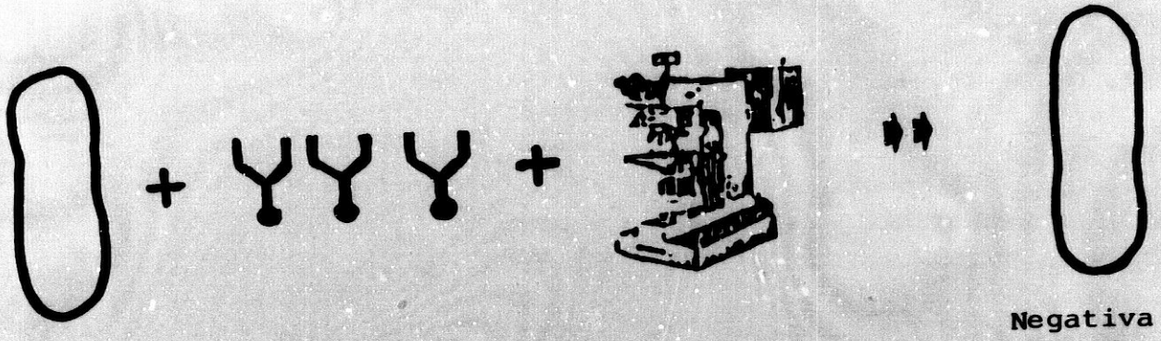
Los principales test usados son los métodos de aglutinación de bacterias totales, similar a los usados para la tipificación serológica y el test de hemaglutinación indirecta en el que el antígeno recubre a los eritrocitos. El test de ELISA también ha sido utilizado. La mayoría de los test miden la respuesta de los anticuerpos a los antígenos O de las Enterobacteriaceae. Los antígenos K y H son menos útiles (CALVIN y KUNIN, 1982).

FIGURA 1

TECNICA DE INMUNOFLUORESCENCIA ACB



Bacteria | Anticuerpos anti γ globulina humana | luz ultravioleta | Positiva



Negativa

Tomada de DALET, F. 1981.

TSAE, título sérico de anticuerpos específicos, se trata del test descrito por NEEDELL en 1955 y ampliamente estudiado por PERCIVAL (1964), BÉGUÉ (1974), FAUCHÈRE, (1980) o DALET (1987), entre otros.

Se fundamenta en la cuantificación sérica de los anticuerpos contra el microorganismo infectante. Se basa al igual que ACB en considerar la vía urinaria externa al organismo y por tanto no en contacto con el sistema inmunológico a no ser que el microorganismo esté afectando al parenquima y por tanto produciendo anticuerpos específicos.

La técnica es también sencilla aunque bastante más engorrosa que la anterior, es una seroaglutinación donde se usa como revelador biológico a los hematíes humanos del grupo O. El último tubo en presentar aglutinación corresponderá al título buscado.

El diagnóstico depende de la elevación en la concentración de anticuerpos por encima de unos determinados títulos. Así los títulos de SAE $\leq$ 1/40 indican infección de vías bajas en el 99,8% de los casos, según la ecuación de Sunderman y Van Soestbergen; al contrario títulos $\geq$ 1/160 indican infección parenquimatosa o de vías altas en el 96% de los casos. Los títulos 1/60, 1/80, 1/120 son los puntos de duda.

Los títulos de 1/160 como se ha mencionado , son significativos de infección de vías altas en E. coli, para P. mirabilis son significativos a 1/120 y para P. aeruginosa a 1/80 (DALET, F., 1987).

Este método permite además de un diagnóstico cuanti-

tativo, seguir la evolución del enfermo, ya que después de haber sido eliminadas las bacterias presentes en la orina, puede controlarse el título congelando la cepa original y en análisis posteriores enfrentarla con nuevos sueros extraidos en cada ocasión. De esta forma, se consiguen diversos objetivos, entre ellos, conocer con precisión la duración que debe tener el tratamiento antibiótico.

En las infecciones parenquimatosas, frecuentemente quedan bacterias secuestradas entre las lesiones, en tanto que los cultivos de orina son negativos. En estas condiciones, el tratamiento antibiótico puede resultar insuficiente al ser retirado prematuramente.

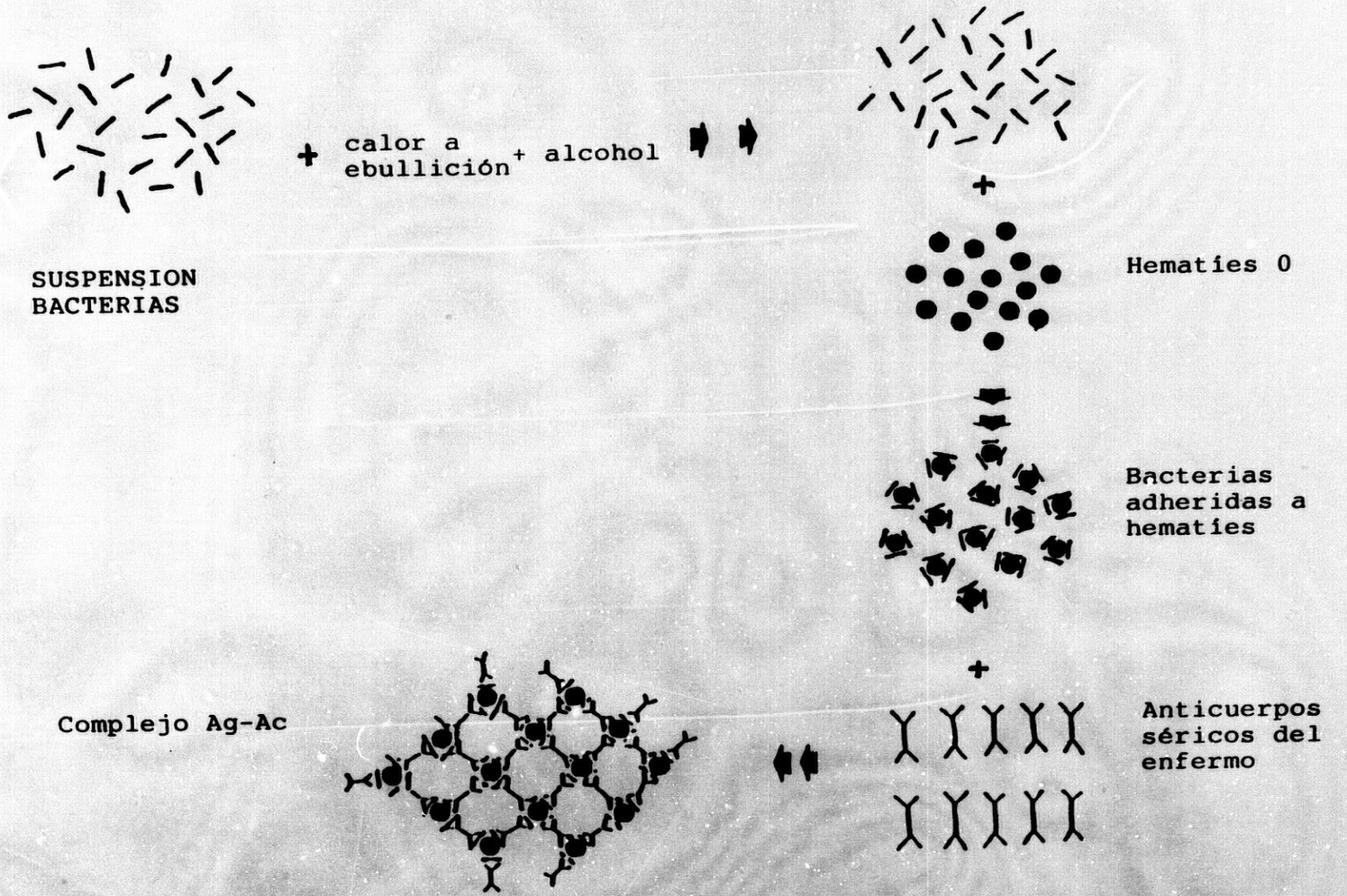
Sólo la observación del descenso de los títulos indicará la ausencia de antígeno y por tanto, el momento en que la terapia antibiótica debe ser interrumpida (DALET, F., 1987).

Para terminar hay que mencionar también que GARAT y cols., (1984), compararon estos dos métodos de localización topográfica, ACB y TSAE, y llegaron a la conclusión de que son similares desde el punto de vista diagnóstico, aunque TSAE se demuestre más eficaz como control evolutivo de la infección.

En la Figura 2, tomada de DALET, F. (1981), se ve una representación gráfica de las técnicas de hemaglutinación TSAE.

FIGURA 2

TECNICA HEMAGLUTINACION TSAE



Tomada de DALET, F. 1981.

9. METODOS SEROLOGICOS NO ESPECIFICOS

9.1. Anticuerpos a la proteína de Tamm-Horsfall

La proteína de Tamm Horsfall, principal constituyente de la matriz de los cilindros renales, se produce en las células del asa de Henle y puede cuantificarse en orina.

HANSON y cols. (1976) estudiaron la producción de anticuerpos frente a la proteína de Tamm Horsfall en un grupo de niños con infecciones urinarias, demostrando que los títulos de anticuerpos (IgA e IgG) frente a la proteína de Tamm Horsfall era significativamente más alta en los pacientes que padecían pielonefritis que en los que sufrían cistitis.

Este método ha sido confirmado posteriormente por FASTH y cols. (1979) y LARSSON y cols., (1978) entre otros.

Permite el diagnóstico, así como seguir la evolución de la enfermedad mediante controles posteriores.

Sin embargo, por no tener una especificidad total (todas las tubulopatías aumentan los niveles de anticuerpos contra dicha proteína) y por la complejidad de su metodología, es reservado sólo para laboratorios especializados (DALET, F. 1987).

9.2. Concentración de proteína C reactiva. Velocidad de sedimentación globular.

La proteína C reactiva (PCR) es un reactante de fase aguda, habitualmente ausente o presente en escasas

cantidades, capaz de jugar un papel significativo en la modulación inflamatoria y respuesta inmunitaria inespecífica, tras la agresión bacteriana tisular.

JODAL y cols. (1975), informaron que tanto la proteína C reactiva como la velocidad de sedimentación globular (VSG) en pacientes que presentaban infecciones urinarias de vías altas, estaban elevadas, superiores a 20 g/ml, mientras que aquellos pacientes diagnosticados de infecciones de vías bajas según criterios clínicos, mostraban cifras inferiores a las citadas.

Estos parámetros adquieren todo su valor cuando la bacteriuria renal se acompaña de sintomatología sistemática orientativa.

Son unos métodos muy inespecíficos pues también aparecen elevados en otros procesos inflamatorios e infecciosos, como en la fiebre reumática aguda, por ejemplo. (PEDRAZ M., 1984).

10. OTROS METODOS

10.1. Biopsia renal

La biopsia renal, tanto percutánea como por cuña, implican siempre algún tipo de riesgo para el enfermo, y su resultado está en relación con la fortuna de lograr una muestra valorable, teniendo en cuenta el carácter focal de la pielonefritis aguda.

Otro tanto puede decirse del cultivo del material obtenido por aspiración percutánea a nivel de la pelvis

renal, que si puede realizarse en algún caso en el adulto, está formalmente contraindicado en el niño (MALAGA, S., 1983).

10.2. Observación de cilindros bacterianos

LINDNER en 1980, identificó con ayuda del microscopio electrónico de scanning a 5000 aumentos, una entidad en el sedimento urinario que es específico para el diagnóstico de pielonefritis: El cilindro bacteriano.

Según los autores, estos cilindros sólo se han encontrado en pacientes con pielonefritis y están formados por bacterias ligadas por hebras fibrilares de proteína, acompañados frecuentemente de leucocitos en varias etapas de degeneración.

Es un método que presenta una alta especificidad asociada a una extraordinaria sencillez en la metodología.

Su principal inconveniente es que no todas las pielonefritis cursan con la formación de cilindros bacterianos, lo que da una fiabilidad muy baja en caso negativo. (DALET, F., 1987).

IX. TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento de la infección urinaria es evitar la afectación renal, por lo que la terapéutica tiene que ir encaminada a conseguir una esterilización de la orina, prevenir y evitar las recidivas o reinfecciones y corregir anomalías estructurales congénitas o adquiridas que puedan actuar como factores predisponentes de la infección del tracto urinario (PRIETO, J., 1984).

El logro de esos objetivos requerirá el seguimiento de un tratamiento médico, un tratamiento farmacológico y quirúrgico en casos necesarios.

1. Tratamiento médico

El tratamiento médico incluye una serie de medidas generales como son:

- Mayor administración de líquidos, a ser posible por vía oral, o por vía parenteral en el caso de que existan vómitos, diarreas o anorexia pertinaz.
- Es conveniente evitar el estreñimiento, el cual puede llegar a una distorsión de presión sobre la vejiga y a la dilatación del colon transverso y descendente, a la vez que favorece o provoca infecciones del tracto urinario (PRIETO, 1984).
- Dieta adecuada.
- Fomentar los hábitos de orinar con frecuencia pues ésto ayudará a disminuir considerablemente la flora bacteriana uretral y vesical (USON, A., 1982).
- Control de la temperatura y el dolor.
- Higiene perineal adecuada, especialmente después de la defecación (KRUGMAN y KATZ, 1984).

2. Tratamiento farmacológico

Los pasos a seguir en esta parte importante del tratamiento son:

2.1. Identificación del microorganismo y antibiograma

Un punto para aplicar el antibiótico adecuado, viene dado por la obtención del diagnóstico correcto del gérmen productor de la infección que queremos tratar. Sólo así se escoge el antibiótico más indicado. De ningún modo es lícito ir probando uno tras otro todos los medicamentos antiinfecciosos de que se dispone en espera de acertar por casualidad con uno de ellos, contando con un medio tan importante para este fín como es el antibiograma.

El antibiograma es una investigación in vitro sobre la sensibilidad de una bacteria concreta a diversos fármacos (VELA, 1982).

En la Tabla 11 y 12 se puede observar la sensibilidad en % de los microorganismos a diferentes fármacos.

El tratamiento se hará de acuerdo con el antibiograma según la siguiente pauta:

- Se tendrán en cuenta todas las sustancias antibióticas y quimioterápicas para las que ha resultado sensible el microorganismo o microorganismos encontrados en el cultivo.
- Se tendrá preferencia por los antibióticos bactericidas frente a los bacteriostáticos.
- No se debe simultanear un bacteriostático con un bactericida.
- Se eligirán los que tengan una mayor eliminación urinaria en estado activo.

TABLA 11

ELECCION DEL ANTIMICROBIANO ORAL EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES URINARIAS NO COMPLICADAS. SENSIBILIDAD ESTADISTICA DE LOS AGENTES CAUSALES (datos en %).

	E. coli	Klebsiella	P.mirabilis	Enterococcus	S.saprophyticus
Incidencia	70	10	10	5	5
Cefalexina	> 90	> 90	90	0	90
Amoxicilina	40	0	60-70	100	40
Amoxicilina + Acido Ac. Clavulanico	> 90	> 90	> 90	100	> 90
Mecillinam	90	90	80-90	0	< 5
Carbenicilina	45	0	> 90	80	10
Cotrimoxazol	45	65	85	40-50	60-70
Nitrofurantoina	85	50	0	> 90	> 90
Fosfomicina	90	20-30	80	50-60	25
Acido pipemidico	65-70	80	85	0	5
Norfloxacina	99	98	100	82	100
Ciprofloxacina	> 90	> 90	> 90	> 90	> 90

Tomado de DALET, F. y DEL RIO, G., 1987.

TABLA 12

SENSIBILIDAD ANTIMICROBIANA DE LOS BACILOS GRAM-NEGATIVOS AEROBICOS Y LOS COCOS GRAM-POSITIVOS AEROBICOS

	% de sensibilidad a (límite de sensibilidad)			
Microorganismo (Nº de cepas)	Norfloxacina (< 16 mg/L)	Acido nalidixico (< 32 mg/L)	Ampicilina (< 16 mg/L)	Cefalexina (< 16 mg/L)
Escherichia coli (128)	100	79	59	70
Klebsiella species (44)	100	43	2	87
Enterobacter species (13)	100	92	16	16
Proteus species (14)	100	100	72	29
Morganella morganii (10)	100	90	0	0
Providencia species (20)	100	80	30	10
Citrobacter freundi (8)	100	100	0	50
Serratia marcescens (6)	100	67	0	0
Acinetobacter species (20)	100	65	50	25
P. aeruginosa (100)	97	6	0	0
P. species (19)	84	69	5	0
S. agalactiae (10)	100	0	100	100
Enterococcus (25)	100	0	100	0
Streptococcus bovis (15)	87	20	100	66
S. aureus (15)	100	6	80	93
S. saprophyticus (15)	100	0	100	94

Tomada de Schaeffer, A. 1987.

- Se tendrá precaución en las dosis y en la duración del tratamiento cuando se empleen antibióticos nefrotóxicos principalmente si existe insuficiencia renal.(Ver Tabla 13)
- Son preferibles las sustancias con un espectro de acción limitado para así modificar al mínimo la flora normal del enfermo.
- Son preferibles los antibióticos activos por vía oral.
- Se tendrá en cuenta que el antibiótico utilizado no favorezca la selección de bacterias resistentes.
- Puede ser aconsejable combinar dos tipos de antibacterianos, uno que actue sobre plasma y tejido renal y otro cuya acción se desarrolle en las vías urinarias.
- En igualdad de indicaciones terapéuticas se tendrá en cuenta el precio del fármaco empleado. (FOZ, A., 1981).

El cumplimiento de los anteriores requisitos, sumado al conocimiento sobre la etiología de la infección urinaria no complicada (alrededor del 90% de los casos el agente causal son bacilos gram-negativos, de los cuales el 70% se deben a E. coli, un 10% a Klebsiella y otro 10% a P.mirabilis. El 10% restante, se deben a cocos gram-positivos, que se reparten entre Enterococcus y S. saprophyticus); más la clínica y localización de la infección, nos permite elegir el fármaco adecuado hasta recibir el informe del laboratorio.

2.2. Elección del quimioterápico más adecuado.

2.2.1. Sulfamidas

Quimioterápicos sintéticos, bacteriostáticos, activos frente a gram-positivos y gram-negativos. Los más utilizados son:

TABLA 13

NEFROTOXICIDAD DE LOS ANTIMICROBIANOS

ANTIMICROBIANOS NO NEFROTOXICOS

Cefamandol	Espectinomicina	Ac. nalidíxico
Cefazolina	Fosfomicina	Ac. oxolínico
Cefoxitina	Isoniacida	Ac. pipemídico
Clindamicina y lincomicina	Metronidazol	Mandelato de hexamina
Cloramfenicol	Minociclina	Nitrofurantoína
Doxiciclina	PAS	
Eritromicina	Vancomicina	5-Fluorocitosina

ANTIMICROBIANOS SOLO RARAMENTE NEFROTOXICOS

Ampicilina	Demetilclortetraciclina	Rifampicina
Carbenicilina	Dicloxacilina	Sulfamidas
Cefalexina	Meticilina	Tetraciclina
Cefalotina	Nafcilina	Ticarcilina
Cefapirina	Oxacilina	Trimetoprim
Cefradina	Oxitetraciclina	
Clortetraciclina	Penicilina G	
Cloxacilina		

ANTIMICROBIANOS NEFROTOXICOS

Aminoglicosidos	Anfotericina B
Cefaloridina	Polimixina y Colistina

Tomado de VELA, R., 1982.

- Sulfisoxazol de acción rápida, alcanza altos niveles en orina.
- Sulfametoxazol de acción intermedia, vida media 12 horas.
- Cotrimoxazol, combinación 1 a 5 de trimetoprim y sulfametoxazol con efecto sinérgico antibacteriano, absorción rápida por vía oral, se excreta sin metabolizar por la orina (VELA, R., 1982).

2.2.2. Nitrofurantoínas y Acido Nalidíxico

Quimioterápicos sintéticos de actividad bacteriostática y bactericida a dosis altas con una amplia actividad antibacteriana. Son activos frente a cocos gram-positivos y frente a enterobacterias y resistentes a Proteus indol positivos y a Pseudomonas aeruginosa, siendo por su aspecto muy útil en el tratamiento de las infecciones urinarias.

Se absorben por vía oral y se excretan sin modificación por la orina en un 50%. Las más utilizadas son:

- Nitrofurantoína
- Acido nalidíxico, oxolínico, pipemídico y todas las quinolonas que posteriormente veremos (ALKOEN,C.E., 1982).

2.2.3. Penicilinas

Antibióticos con actividad bactericida, con alta eficacia y baja toxicidad.

La penicilina G y la penicilina V son penicilinas naturales de amplio espectro (gérmenes gram-positivos, gonococo, neumococo, estreptococo beta hemolítico, Treponema pallidum, clostridios, listeria monocitogenes y algunas especies de bacilos gram-negativos como son algunas cepas

de E. coli, Proteus mirabilis, Salmonella, Shigella y Enterobacter).

Son poco utilizadas en el tratamiento de las infecciones urinarias excepto:

- Ampicilina/Amoxicilina Penicilinas semisintéticas que se absorben por vía oral, un amplio espectro antibacteriano, mayor que el de penicilina G, y de eficacia comprobada en el tratamiento de la infección urinaria.

- Carbenicilina: Sus ésteres como la Carindacilina y Carpecilina se absorben bien por vía oral, se eliminan por vía renal y son utilizadas en el tratamiento de infecciones urinarias (ROMERO, R., 1986).

2.2.4. Cefalosporinas

Antibióticos bactericidas, se eliminan por vía renal. Se pueden esquematizar a las cefalosporinas en tres generaciones, atendiendo a su actividad antibacteriana frente a gérmenes gram-negativas, y al tiempo de aparición.

Las cefalosporinas de primera generación son las originales o clásicas, presentan un espectro bacteriano frente a la mayoría de los cocos gram-positivos, frente a E. coli, Klebsiella pneumoniae y a Proteus mirabilis.

Las de segunda generación son más activas frente a Neisseria gonorrheae, Haemophilus influenzae y los enterobacilos gram-negativos, pero menos activa que las anteriores frente a cocos gram-positivos.

Tercera generación, su espectro posee mayor activi-

dad antibacteriana sobre microorganismos gram-negativos y en especial las últimas encontradas, frente a Pseudomonas aeruginosa.

En general, sólo las cefalosporinas orales están indicadas en el tratamiento de las infecciones urinarias no complicadas mientras que las nuevas cefalosporinas parenterales deben reservarse para las infecciones urinarias producidas por microorganismos con múltiples resistencias bacterianas.

Se absorben bien por vía oral las cefalosporinas siguientes;

- Cefalexina
- Cefradina
- Cefadroxil, que son cefalosporinas de primera generación
- Cefaclor, cefalosporina de segunda generación (Anónimo, 1983).

2.2.5. Aminoglucósidos

Antibióticos bactericidas de amplio espectro.

Son antibióticos importantes en el tratamiento de las infecciones sistémicas. Se absorben mal por lo que se administran por vía parenteral y se eliminan por filtración glomerular. Los más utilizados en clínica son:

- Gentamicina
- Tobramicina
- Netilmicina
- Amikacina
- Kanamicina, debido a su toxicidad ha sido desplazada.

2.2.6. Tetraciclinas

Antibióticos bacteriostáticos, a dosis muy altas pueden ser bactericidas de amplio espectro, activo frente a cocos gram-positivos como estafilococos, estreptococos alfa y beta hemolíticos y anaerobios, neumococos, frente a bacilos gram-positivos, Haemophilus sp., Pseudomonas sp., E. coli, Klebsiella, Enterobacter sp., Serratia sp., Bacteroides, Mycoplasma y Chlamydia.

Se pueden administrar por vía oral no coincidiendo con la comida. Presentan excelente difusión humoral, hística y en células por lo cual es también activa frente a Chlamydia . La eliminación es por vía renal. Las más usadas son:

- Tetraciclina
- Clortetraciclina
- Doxicilina
- Minociclina

2.2.7. Fosfomicina

Antibiótico bactericida de amplio espectro más activo frente a bacterias gram-positivas que a gram-negativas. Se absorbe por vía oral, se elimina por vía renal en forma activa y a altas concentraciones.

2.2.8. Macrólidos

El más conocido, la Eritromicina bacteriostático de espectro medio, no es activa frente a los bacilos gram-negativos que provocan infección urinaria. La absorción es por vía oral. La eliminación renal es en pequeñas cantidades. (ROMERO, R., 1986).

En las Tablas 14 y 15 aparecen las características farmacológicas de los antibacterianos más usuales.

2.3. Vía de administración y dosis

Para elegir la vía más adecuada, se tendrá presente si la infección urinaria es aguda, crónica, complicada o no complicada, y si es recidivante o reinfección.

Así, se utilizará la vía oral en las infecciones no complicadas sobre todo, si es de vías bajas. La dosis al igual que los intervalos y eliminación de los antibacterianos más utilizados hoy están en la Tabla 14, tomada de DALET, F. (1987).

En caso de infección complicada, de vías altas, el antibiótico de elección será administrado por vía parenteral. (Ver Tabla 15, tomada de DALET, 1987).

Si la infección urinaria es complicada y aguda será la vía endovenosa la preferible.

Si por el contrario la infección fuese crónica la vía intramuscular es la que recomienda DALET Y DEL RIO (1987).

La vía oral se utilizará a largo plazo una vez superado el período agudo o bien, finalizado el período de riesgo séptico.

En el recién nacido la mejor vía de administración es la parenteral (intravenosa o intramuscular) (FIGUERAS, J., 1984).

TABLA 14

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIBACTERIANOS ORALES

	Dosis mg	Intervalo horas	Absorción intestinal %	% eliminado inalterado por orina de la fracción absorbida
Amoxicilina	500	6	70	80
Metampicilina	500	6	25-45	40
Talampicilina	250	8	55	80
Pivampicilina	325	6	70	80
Bacampicilina	200	12	80-90	80
Cefalexina	500	6	80-90	90
Cefradina	500	6	80-90	90
Cefadroxilo	500	12	80-90	90
Carbenicilina	500	8	50	90
Carindacilina	1000	6	25	90
Cotrimoxazol	160-800	12	70-90	50-25
Cotrifamol	160-800	12	80	60-35
Mecillinam	200	6	60	35-45
Fosfomicina	500	6	30-40	90
Nitrofurantoína	100	6	90	36
Ac. Nalidíxico	1000	6	80-90	2-3
Ac. Oxolinico	750	8	90-95	17
Ac. pipemidico	400	12	90	45
Norfloxacina	400	12	50	27-34

Tomado de DALET, F. y DEL RIO, G., 1987.

TABLA 15

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS DE LOS ANTIBIOTICOS POR VIA PARENTERAL

	T 1/2 horas	Conjugación proteica (%)	Aclaramiento renal (ml/min)	Excreción renal (%) (0-24 horas)
Amikacina	2,1	20	72	> 95
Ampicilina	0,9	15	210	75
Amoxicilina	1,2	18	200	80
Azlocilina	1,0	30	112	55-65
Aztreonam	1,6	62	66	70-75
Carbenicilina	1,1	50	185	85
Cefalotina	0,5	50-80	274	60
Cafemandol	1,0	67-80	205	85
Cefazolina	2,2	86	50	90
Cefoperazona	2,1	85-90	55	20-35
Cefotaxima	1,1	30-40	173	50-60
Cefonicid	4,6	90-98	24	98
Cefoxitina	0,7	50-60	296	90
Cefsulodina	1,5	30	80-90	81
Cefuroxima	1,1	30	172	92
Ceftazidima	1,8	5-10	90-120	88-92
Ceftizoxima	1,8	30	113	> 95
Ceftriaxona	6-8	90	< 20	60
Cloranfenicol	2,5	45-60	44	6
Cloxacilina	0,5	90-94	100	80
Clindamicina	2,3	94	36	20
Colimicina	3,0	50	98	85
Dibekacina	2,0	< 10	63	> 90
Doxiciclina	23,0	82-93	24	80
Eritromicina	1,4	80	31	15-20
Estreptomicina	3,0	30	30-40	60
Fosfomicina	1,5	0	120	> 95
Gentamicina	2,1	10	80-90	> 90
Kanamicina	3,5	< 5	75	> 90
Ketoconazol	2,1	?	< 5	< 1
Lincomicina	4,1	70-75	57	25
Metronidazol	8,5-10	< 10	10	22
Mezlocilina	0,9	30	120	60-70
Miconazol	21,7	?	5	0,3
Netilmicina	2,2	< 5	65	> 90
Oxacilina	0,5	88-96	~ 90	50
Oxitetraciclina	9,0	27-35		35
Piperacilina	1,4	16	245	60-80
Sisomicina	2,1	< 10	80-90	90
Tetraciclina	8,0	55-64		60
Ticarcilina	1,0	50	132	95
Tobramicina	2,1	< 5	64	90
Trimetoprim	9,0	30	40	60
Vancomicina	5,8	10	110	80

Tomado de DALET, F. y DEL RIO, G. 1987.

2.4. Duración del tratamiento

Hay grandes discrepancias respecto a la duración del tratamiento. Así para una infección urinaria de vías bajas no complicada podemos encontrar a:

CALVIN y KUNIN (1982) proponía un período de tratamiento entre 10-14 días.

BAILEY (1983) en estas mismas circunstancias propone una sola dosis con una alta concentración de antibacteriano como más eficaz.

RICHARD, A. (1987), considera que el tiempo preferible para el tratamiento de estas infecciones no complicadas de vías bajas es un máximo de cuatro días.

La pauta de tratamiento para una pielonefritis aguda o infección de vías altas no complicada ha sido:

BRUMFITT,W.(1965) de 7 a 14 días iniciando el tratamiento por vía intravenosa, pasando después de 4 dias a la vía oral.

GLECKMAN (1985) ha estimado la eficacia de un tratamiento terapéutico de 10 dias y que sólo el 10% de los pacientes necesita un tratamiento más largo.

ROMERO, R. (1986), la duración del tratamiento debe mantenerse durante 14 días, ya que se ha demostrado que con tratamientos más prolongados no se han obtenido mejores resultados.

El tratamiento de las infecciones urinarias complicadas: Se dice, como sabemos, que una infección urinaria es complicada, cuando existe una causa anatómica y/o funcional facilitadora o perpetuante de la misma como puede ser, obstrucción, litiasis, reflujo y el residuo vesical.

En estas situaciones, la antibioterapia sola sea por la vía que sea, es considerada ineficaz, antieconómica y no exenta de potenciales tóxicos (GARCIA, M., 1983).

Una infección urinaria complicada se trata bajo un doble aspecto: un tratamiento antimicrobiano para erradicar la infección y la corrección quirúrgica de la causa complicante.

El tratamiento antibiótico según VELA (1982) sólo debe realizarse en el período inmediatamente anterior a la intervención quirúrgica o a la maniobra desobstructiva. Con este proceder, se consigue la curación de la infección y a la vez la prevención de la sepsis.

Así se empezará la terapia antibiótica 24 horas antes de la intervención, si la patología agregada ha facilitado la invasión microbiana del parenquima renal, la antibioterapia debe iniciarse 3-4 días antes, y prolongarse después de la intervención una semana, para pasar posteriormente a la vía oral.

Si por el contrario, la infección sólo afecta a la vía urinaria, se proseguirá la farmacología durante 2-3 días después de la maniobra correctora.

El tratamiento de las infecciones crónicas. En el varón, la prostatitis suele ser la causa más común de per-

sistencia de la infección. Para el tratamiento hay que conocer el agente causal, en caso de no disponer de esta información, se pueden administrar tandas terapéuticas de prueba. Tandas terapéuticas largas 10-20 días repetidas cíclicamente. Obtenido el beneficio, se establecerán tandas cortas, 5 días dos veces al mes. Se eligirán medicamentos de eficacia probada en líquido prostático y seminal. Entre las quimioterápicas están el sulfatrimetoprim y la norfloxacina. (PONCE DE LEON, 1986).

La duración de los tratamientos anteriores a pesar de lo indicado, dependerán de que se negativice el cultivo de orina y de que desciendan los anticuerpos antes de ser retirado.

Antes de terminar con este apartado de tratamiento se realizará una breve revisión sobre los nuevos antimicrobianos.

Quinolonas

La denominación de 4-quinolonas, propuesta por SMITH (1984), se ha adoptado de forma genérica para designar toda una serie de compuestos derivados del ácido nalidixico, a pesar de que algunas de ellas como Ofloxacina, Enoxacina o cinoxacina, presentan una estructura mucho más compleja.

Desde el punto de vista terapéutico se caracteriza por su gran actividad antibacteriana y por su amplio espectro, que abarca prácticamente todas las bacterias responsables de la patología infecciosa: Enterobacteriaceae, Pseudomonas , Haemophilus, Neisseria, Stafilococcus, Estreptococcus, bacterias anaerobias, Legionella, Mycobacterium, Rickettsias y Micoplasmas.

Farmacocinética

Absorción: La característica más común de las nuevas quinolonas es su buena absorción a nivel del tracto gastrointestinal, lo que permite su administración por vía oral (JACK, D.B., 1986).

Distribución: Todas las quinolonas estudiadas parecen distribuirse ampliamente en los diferentes órganos y tejidos del organismo, presentando un valor de volumen de distribución superior al volumen corporal total, lo que sugiere una gran afinidad por ciertos tejidos corporales (SMITH, 1984).

Hay que destacar la acumulación en tejido prostático por su indudable interés en el tratamiento de la prostatitis. Así, para la ofloxacina los niveles en tejido prostático son unas tres veces superiores a los correspondientes niveles en plasma.

Metabolismo y excreción: Los procesos metabólicos contribuyen a la disminución de la actividad farmacológica, pues algunos de los metabolitos presentan actividad antimicrobiana, pero en general es inferior a la del producto inalterado (HOOPER, D.C., 1985).

La semivida de eliminación de los derivados quinolónicos oscila entre 3 y 4,5 horas para la ciprofloxacina y norfloxacina, 10-11 horas para pefloxacina y 6-7 para la enoxacina y ofloxacina, lo que permite su administración a intervalos de 12 ó 24 horas.

TABLA 16

NIVELES SERICOS DE QUINOLONAS EN HUMANOS (LOCKEY, M.R., 1984)

	Dosis (µg)	C max (µg/ml)	T max (h)
Norfloxacina	400	1,5	1-2
Ciprofloxacina	500	1,9-2,9	1
Pefloxacina	400	3,8	1-3
Enoxacina	600	3,7	1-3
Ofloxacina	600	10-11	1-2

TABLA 17

PORCENTAJES DE DOSIS EXCRETADAS EN ORINA EN FORMA DE PRODUCTO INALTERADO EN UN PERIODO DE 24 HORAS PARA LAS DIFERENTES QUINOLONAS.

Quinolonas	% excretado en orina inalterado
Ciprofloxacina	30-50
Norfloxacina	30
Pefloxacina	5
Enoxacina	30-50
Ofloxacina	80

Tabla modificada de DOMINGUEZ-GIL, 1988

Nuevas Cefalosporinas

La resistencia de los antibióticos betalactámicos de la mayoría de los microorganismos patógenos es debida a la síntesis de betalactamasas que son el determinante fundamental, aunque no exclusivo de la resistencia (MADEIROS, A., 1987).

Cefotaxima

Es la primera cefalosporina de la tercera generación. La presencia de los grupos aminotiazol y metoxiimino en su molécula le confiere gran estabilidad frente a las betalactamasas de gram-negativos y un amplio espectro de actividad que incluye Enterobacteriaceae, Haemophilus, Neisseria, Staphylococcus, Streptococcus (no enterococo), bacterias anaerobias y algunas especies de bacilos gram-negativos no fermentadores (JONES, R., 1982).

La aparición de estos antimicrobianos a finales de los setenta fue acogida con gran interés, pues se disponía de un antibiótico de amplio espectro y escasa toxicidad para el tratamiento de las infecciones por bacterias gram-negativas, principalmente nosocomiales, que suponía una alternativa terapéutica esperanzadora.

Han pasado siete años desde la introducción de cefatoxina en España y frente a las ventajas potenciales, la inducción de betalactamasas aparecidas, la selección de cepas resistentes, el riesgo de colonización/sobreinfección y los costes del tratamiento, parecen ser los inconvenientes a corto y medio plazo más evidentes (MARTINEZ, J., 1988).

Moxalactam

Posee una actividad in vitro similar a la de la cefotaxima, con actividad ligeramente menor frente a cocos gram-positivos, algo mayor frente a P. aeruginosa, y menor espectro antianaeróbico. La eficacia clínica parecida a la cefotaxima en diversas patologías. Sin embargo, su uso se acompaña de frecuentes alteraciones de la coagulación.-

Ceftizoxima

Tiene un espectro in vitro superior a la cefotaxima, aunque con menor actividad antianaeróbica. La mayor vida media de ceftizoxima respecto a la cefotaxima, permite su mayor intervalo de dosis (MANDELL, G., 1985).

Cefoperazona

Menor actividad in vitro frente a muchas enterobacterias que la cefotaxima.

Cefsulodina

Cefalosporina con acción casi exclusivamente frente a P. aeruginosa.

Ceftriaxona

Posee un espectro frente a aerobios gram-negativos y gram-positivos bastante similar al de la cefotaxima. Ofrece la ventaja de tener la vida media más larga que todas las cefalosporinas de tercera generación. Así, MOELLERING (1984), la considera pieza clave en la nueva antibioterapia.

Constituye una buena opción en aquellas circunstancias donde se contemple el uso de una determinada cefalosporina de tercera generación en régimen ambulatorio. (PORETZ, 1984).

En la Tabla tomada de DOMINGUEZ-GIL (1988) se puede observar los distintos parámetros farmacocinéticos de algunas de estas cefalosporinas.

TABLA 18

PARAMETROS FARMACOCINETICOS MEDIOS DE ALGUNAS CEFALOSPORINAS DE TERCERA GENERACION

(D = 1,0 g ; infusión intravenosa)

	Vd	t 1/2 (h)	Unión a proteínas plasm. (%)	Elimin. renal 24 h.	Elimin. bilis (%)	Metaboliz. (%)
Cefotaxima	25	1	38	60	5-10	20
Ceftizoxima	21	1,7	31	85	< 1	0
Ceftaridima	20	1,8	17	88	< 1	0
Cefsulodina	10	1,8	30	81	-	0
Cefoperazona	11	2	90	25	60-80	< 5
Moxalactam	20	2,3	50	80	20	0
Ceftriaxona	10	7	90	45-60	40-60	0

Tomada de DOMINGUEZ-GIL, 1988

O B J E T I V O S

OBJETIVOS

Partimos en nuestros objetivos de cuatro ideas básicas:

Primera, que la infección urinaria es una de las más frecuentes enfermedades infecciosas que sufre el hombre y que constituye un capítulo muy importante de la patología del aparato urinario por su frecuencia, y por las consecuencias a largo plazo.

Segunda, sabemos igualmente el interés que tiene la localización de la infección, el gran número de métodos orientados a tal fín y sus ventajas e inconvenientes.

La tercera idea irá orientada hacia la valoración de los mecanismos de virulencia utilizados por el microorganismo más frecuente de infección urinaria *E. coli* y el estudio de adhesividad como uno de estos mecanismos.

La cuarta y última idea está relacionada con la trascendencia que tiene el diagnóstico de localización correcto, igual que su correcto tratamiento para poder evitar que una infección urinaria pueda llegar a ser una insuficiencia renal.

Con estas cuatro ideas hemos procedido a formular y realizar nuestros objetivos:

1º. Montaje y puesta a punto de dos tests de diagnóstico de localización de infecciones urinarias para el Hospital Universitario de Granada, con las cuales no contaba hasta ahora y que son TSAE (títulos séricos de anticuerpos específicos) y ACB (anticuerpos unidos a bacterias).

Son unos tests con una alta fiabilidad, inocuos, relativamente fáciles de hacer, rápidos y económicos.

Esto puede dar al clínico mayor seguridad a la hora de su diagnóstico y por tanto de su tratamiento, propósitos que se consiguen con nuestro primer objetivo.

2º. Pretendemos aplicar estos nuevos métodos de localización de la infección urinaria a nuestros pacientes y en nuestro medio.

Y concienciar a los internistas de la necesidad y eficacia tanto de los métodos como de la colaboración con el microbiólogo a la hora de un buen diagnóstico.

3º. Corroborar, con nuestra aportación personal, los trabajos existentes al respecto, con el propósito de encontrarse al día en las técnicas y métodos de localización de infección urinaria.

APORTACION PERSONAL

1. MATERIAL Y METODO

I. MUESTRA

Se estudian 103 muestras de orina y sangre procedentes de pacientes hospitalizados y de consulta ambulatoria, de los diferentes Servicios del Hospital Universitario de Granada, que nos han sido enviadas al Laboratorio de Microbiología y Parasitología, con motivo del estudio de una infección urinaria, en el período comprendido entre Noviembre de 1986, 1987, hasta Marzo 1988.

Han sido seleccionados para estas pruebas de localización de la infección urinaria, aquellos pacientes que cumpliesen una serie de requisitos previos muy importantes a la hora de poder hacer un diagnóstico correcto, tales como:

1 - Que además de tener un urocultivo positivo con recuento superior a 10^5 colonias, se sumen también alguno de los puntos siguientes:
   - Una historia clínica de infección de repetición,
   - Malformaciones urológicas, o
   - Un elevado número de gérmenes en orina aunque no presente clínica manifiesta.

2 - En otros casos en los cuales el número de colonias fue inferior a 10^5, pero la clínica y la historia urológica resultará significativa, también han sido estudiados.

3 - Igualmente se tuvo presente:
   - Si el enfermo tomaba antibióticos en el momento de la recogida de la muestra.
   - Cuanto tiempo llevaba de tratamiento.

- Si tomaba medicación inmunosupresora.
- Tiempo transcurrido desde que empezó la enfermedad.
- Edad del paciente.

II. RECOGIDA DE LA MUESTRA

La toma de orina para el cultivo es importante pues requiere gran cuidado y asepsia.

Se utilizan vasos de boca ancha, estériles, recogiéndose de la porción media de la micción unos 20 cc. directamente, previo lavado cuidadoso de los genitales.

Las muestras obtenidas fueron las primeras de la mañana cuando fue posible, aunque a menudo se recogieran las segundas del día, siendo ésto anotado.

La orina pasaba a ser analizada en un tiempo no superior a 30 minutos, conservándose mientras tanto en frigorífico a 4 ºC.

De cada paciente se obtuvo también una muestra de 5 cm^3 de sangre extraída de vena, que se utilizaría para la determinación de anticuerpos específicos frente al microorganismo productor de la infección.

Esta sangre una vez recogida, es centrifugada y el suero si no se utiliza en el día, pasará al congelador a -20 ºC hasta su estudio.

III. METODOS DE ANALISIS

1. ESTUDIOS MICROBIOLOGICOS Y SEROLOGICOS

A continuación se exponen los pasos y técnicas seguidas desde que la muestra llega al laboratorio hasta su diagnóstico definitivo.

1.1. Análisis del Sedimento Urinario

Técnica:

Se vierten 10 ml de orina en un tubo cónico de centrífuga y se centrifuga durante 3-5 minutos a 2.000 rpm.

Transcurrido este tiempo, se tira el sobrenadante y nos quedamos con el sedimento, una gota del sedimento se coloca sobre porta objetos y cubre estando la muestra preparada para observación con objetivo seco. El criterio para dar un sedimento como positivo, ha sido la presencia de bacterias obvias (preferiblemente más de 20). La piuria, presencia de al menos 5-10 leucocitos por campo, ha sido otra guía para la positividad del sedimento.

1.2. Determinación de anticuerpos unidos a bacterias ACB.

Demuestran la presencia de anticuerpos ligados a bacterias por inmunofluorescencia.

Técnica:

1º) Se utilizan dos tubos, uno para el ACB y otro para el control de especificidad de la fluorescencia con 10 ml de orina cada uno, se centrifugan durante 10 min a 1500 (4000 rpm) (si la orina no ha sido recogi-

da con conservante de Amies, sólo se centrifuga 0,5 ml de orina).

2º) Se observa el sedimento en fresco y se anota el resultado en la hoja de trabajo. Si no se observan gérmenes no se continua con los otros puntos.

3º) Se lava dos veces el sedimento con 2 ml de PBS (pH 7,3) resuspendiendo con un "mezclador paramix" y se centrifuga 10 min a 1500 g.

4º) Se descarta el sobrenadante y se incuba el sedimento del tubo ACB durante 30 min a 35 ºC con 0,25 ml de una dilución al 1/5 de anti Ig humana marcada con isotiocianato de fluoresceína.

Para preparar la dilución de anti Ig, se usan 0,2 ml de solución de Azul de Evans al 1/10.000 en PBS, más dos gotas de anti Ig humana marcada con fluoresceína. Agitar.

Al tubo control se le añade 0,25 ml de una dilución 1/5 en PBS de anti Ig humana sin marcar con fluoresceína. Se incuba a 35 ºC durante media hora.

5º) Se lava dos veces con PBS.

6º) Se descarta el sobrenadante. A partir del tubo ACB se hace una extensión en un porta objetos perfectamente limpio y se deja secar al aire en la oscuridad.

Al tubo de control se le añade 0,2 ml de la solución Azul de Evans al 1/10.000 más dos gotas de anti Ig humana marcada con fluoresceína. Se incuba a 35 ºC

durante 30 min, transcurridos los cuales se lavará dos veces y se hará una extensión en porta.

7º) Se examina con el microscopio de fluorescencia pudiendo observarse indistintamente con objetivo de inmersión o con objetivo seco.

8º) Lectura: la intensidad de la fluorescencia se valora de la siguiente forma: fluorescencia +, débil y negativa cuando no hay fluorescencia.

En el porta objetos del control, el test de fluorescencia ha de ser siempre negativo.

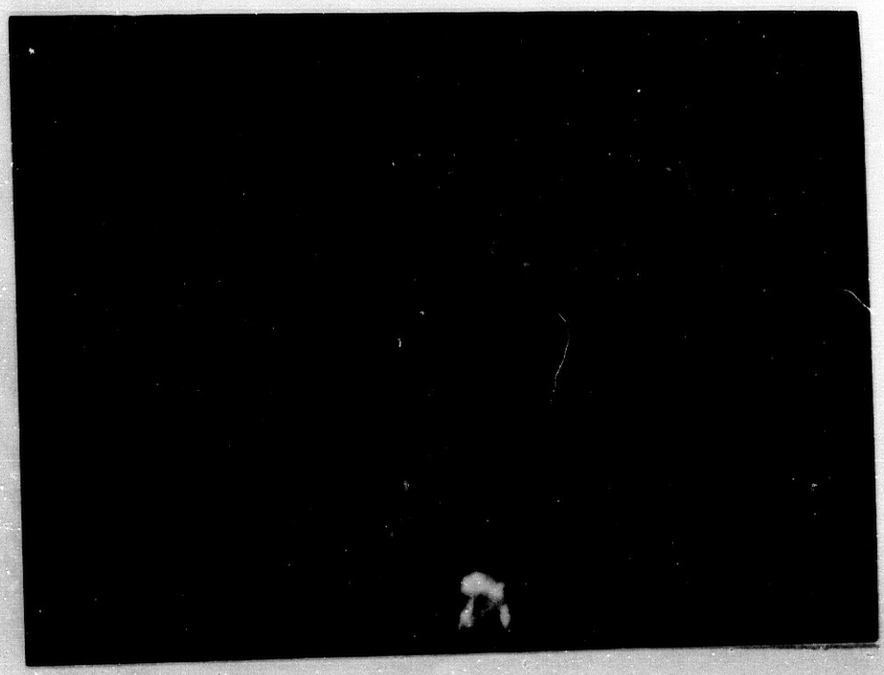
9º) Una vez que se han obtenido la bacteria en el urocultivo, se incuba dicha bacteria (previamente lavada con PBS) con la anti Ig marcada con fluoresceína, para demostrar que dicha anti Ig está libre de anticuerpos contra la bacteria aislada en el urocultivo. Este control jamás presentará fluorescencia.

Medios:

Tampón PBS

ClNa	8 g
ClK	0,2 g
PO_4HNa_2 12 H_2O . . .	2,9 g
PO_4H_2K	0,2 g
Agua destilada (c.s.p.)	1.000 ml
Ajustar pH	7,3

En las fotos siguientes obtenidas del test de ACB realizado a dos pacientes, podemos observar: una prueba positiva apareciendo los microorganismos de verde.



Fotos 1 y 2: Cepas de Enterococcus uropatógenos con test positivo de anticuerpos unidos a bacterias (ACB), observados en microscopio de fluorescencia con objetivo de inmersión (x 100).

Foto 3: Cepas de E. coli uropatógenos positivos en el test de anticuerpos unidos a bacterias (ACB), observadas en microscopio de fluorescencia con objetivo de inmersión (x 100).

1.3. Conservación de muestras

Si tras la realización del ACB éste ha salido positivo, continua el proceso guardando muestras del microorganismo causante de esta infección urinaria, en medio líquido en congelador. El conservar estas cepas causantes de la infección, nos permite poder controlar la evolución de los títulos de anticuerpos específicos del paciente y por tanto, de su curación, aún cuando ya no se encuentren microorganismos en la orina.

Se ha utilizado un medio líquido de conservación ya que hemos podido comprobar a través de microscopía electrónica, que las muestras de E. coli, si son conservadas en medios sólidos pierden los pilis.

Tras estudios repetidos con diversos medios, consideramos más oportuno la siembra directa de la muestra para su conservación en medio líquido, sin agar, de Schaedler.

Composición:
Soja tripsica 10 g
Peptonas tripsicas de casina y pepsina de carne 5 g.
Extracto de levadura 5g
Glucosa 5 g
Hemina 0,01 g
L Cistina 0,4 g
Trishidroximetilamina metanol 3 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7,6

1.4. Recuento de colonias

El recuento de colonias se refiere al número de

éstas por mililitro.

Para este estudio cuantitativo, se han utilizado dos procedimientos: Laminocultivo y Autobac.

1.4.1. Laminocultivo

Método semicuantitativo basado en el propuesto por STAMEY (1978). Se ha utilziado el Uricult (Orión Diagnostica), que consta de un tubo estéril y portaobjetos unido al tapón.

El portaobjetos se encuentra cubierto por una cara con Agar-Mac Conkey y por la otra con el medio de CLED (Cisteína, Lactosa y Electrolitos), la superficie del área de cultivo es de 13 cm^2.

Para su utilización, introducimos el portaobjetos en la orina, se deja escurrir el exceso de orina, y se vuelve a meter en su tubo, se cierra, se deja en posición vertical y se coloca en estufa a 37 ºC durante 24 horas.

Transcurrido este tiempo, se procede a la lectura del número de colonias por mililitro, según la densidad del crecimiento obtenido en las superficies de agar, comparando con unos patrones estandarizados por la casa comercial.

Sobre Mac Conkey crecerán bacilos gram-negativos tipo enterobacterias y similares y en el CLED, crecerán microorganismos gram-positivos.

1.4.2. Autobac

Es un rápido sistema microbiológico estandarizado, proyectado como un instrumento versátil para ser utilizado en el laboratorio de Microbiología.

El Autobac utiliza los principios de la fotometría dispersora de luz para determinar rápidamente la susceptibilidad cualitativa o cuantitativa antimicrobiana, identificación de bacterias gram-positivas y screening de orina.

En esencia el aparato está compuesto por un módulo fotométrico (Nefelómetro) para medir la dispersión de la luz, de un incubador agitador cuya misión es rotar 30 cubetas a una velocidad de 220 revoluciones por minuto, con un margen de más o menos 10 rpm, y mantenerlas a 37 ºC.

Cada cubeta consta de 12 cámaras receptoras, con tapón múltiple que las cierra herméticamente.

El proceso de funcionamiento es el siguiente:

- Se pone 0,1 ml de orina no centrifugada mediante micropipeta estéril en cada cámara.
- Se colocan posteriormente las cubetas en el incubador agitador.
- A los 15 minutos se sacan y se efectua la primera lectura de cada cubeta en el fotómetro.
- Se vuelve a colocar la cubeta en el incubador agitador y se efectuan lecturas a las 4 y 5 horas después.

La fotometría mide la turbidez del medio contenido en cada cámara. la luz se reflecta por los microorganismos en suspensión en el líquido de las cubetas y es leida por una fotocélula. Un mayor número de microorganismos produci-

rá un aumento de la turbidez, el cual se corresponde con un aumento de la dispersión de la luz.

De este modo, tenemos un procedimiento rápido de screening para determinar el número de colonias/ml de orina (QUESADA, M. y cols., 1984).

1.5. Cultivo de orina. Estudio cualitativo bacteriano

Una vez realizado el examen cuantitativo de la muestra, es preciso cultivar e identificar el agente microbiano contenido en ella.

Los cultivos de orina han sido realizados en placas de Agar Mac Conkey y Agar sangre mediante el método de siembra en placa escarificada y permaneciendo en estufa durante 24 horas a 37 ºC.

Una vez crecidas, las utilizaremos para continuar el proceso de identificación y para coger las colonias necesarias en la determinación del título de anticuerpos específicos.

1.5.1. Agar Mac Conkey

Es un medio selectivo para aislar Enterobacterias, lleva inhibidores bacterianos como las sales biliares y cristal violeta.

Composición:
Peptosa 10 g
Lactosa 10 g
Sales biliares 1 g
ClNa 5 g

Rojo neutro 0,03 g
Cristal violeta 0,001 g
Agar 15 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7,1

Interpretación:

Se observa la morfología de las colonias y la distinta coloración que tienen, ésta es debida a la utilización o no de la lactosa del medio por parte de la bacteria.

Cuando la utiliza, cambia el pH y el rojo neutro vira dando distintas tonalidades desde el rojo al rosa.

Cuando no se utiliza la lactosa, no se modifica el pH y las colonias son incoloras.

El desarrollo de Staphylococcus y Enterococcus es inhibido en las placas de Mac Conkey. El medio de agar sangre es útil para el crecimiento de estos microorganismos.

1.5.2. Agar sangre

Composición:
Extracto de carne 5 g
Peptosa 15 g
ClNa 5 g
Agar 20 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7 - 7,5
Sangre de carnero o caballo 10%.

Tras la incubación de 24 horas a 37 ºC en estos medios, se observan las colonias y se pinchan, las crecidas

en agar sangre pasan a un medio de enriquecimiento como el caldo Schaedler, y las crecidas en agar Mac Conkey pasan a Kligler que es un medio de identificación.

Estos nuevos medios se incuban a 37 ºC durante 24 horas transcurridas las cuales se efectua la batería de identificación.

1.6. Identificación

Según el crecimiento obtenido en los anteriores medios se procederá a efectuar la batería de pruebas bioquímicas que nos identifiquen a los microorganismos.

Para ello se sembraran todos y cada uno de los tubos y placas a utilizar inoculando las colonias problema, posteriormente se pasan a estufa de 37 ºC realizándose la lectura de identificación transcurridas 24 horas de la siembra.

Pasamos a estudiar los medios de identificación y su interpretación tras su siembra y crecimiento.

Medios de identificación

1.6.1. Medio de Kligler

Se emplea para la identificación de bacterias gramnegativas basándose en su capacidad fermentadora de la lactosa y la glucosa y la liberación de ácido sulfhídrico.

Composición:
Peptona 20 g
Lactosa 10 g

Glucosa 1 g
ClNa 5 g
Citrato férrico amónico 0,5 g
Tiosulfato sódico 0,5 g
Rojo fenol 0,025 g
Agar 15 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7,4 - 7,6

Por su composición nos da una primera información del tipo de bacteria de que se trata. Obtenemos cuatro tipos de datos:

a) Utiliza la glucosa el microorganismo.

El fondo del tubo vira al amarillo, si no la utiliza es negativo y conserva el color rojo original. Con frecuencia la utilización de este azúcar se acompaña de la formación de gas, que se observa por las burbujas y/o desplazamiento del medio.

b) Actuación sobre la lactosa.

Se lee en la lengüeta, en aerobiosis relativa, la degradación.

Se traduce en la viración del indicador al amarillo.

c) Producción de sulfhídrico.

Si las bacterias utilizan los aminoácidos azufrados de las peptonas, se forman entre otros compuestos ácido sulfhídrico, el cual con el hierro del citrato férrico amónico da sulfuro de hierro de color rojo, como tiene lugar en anaerobiosis, se detecta en el fondo del tubo.

d) Movilidad.

Las bacterias flageladas son capaces de crecer no sólo en la línea de siembra, sino alrededor de ella.

En la Tabla 19, tomada de PUMAROLA y cols. (1987), se puede observar el comportamiento de las Enterobacteriaceae en el medio de Kligler.

Partiendo de este medio se siembran las demás pruebas bioquímicas para la identificación.

1.6.2. Caldo Indol (I)

Es un medio para enriquecer.

Con este medio se pone de manifiesto la capacidad de los microorganismos de producir indol a partir del triptófano del medio, lo que implica la existencia de un enzima, la triptofanasa.

Composición:
Tripticase 30 g
ClNa 10 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:
Para la lectura de este medio es necesario añadir unas gotas del reactivo de Kovacs (Paradimetilamino benzaldehido, alcohol amílico y ClH puro), si se forma un halo rojo-marrón, la prueba es positiva, si no es negativa.

1.6.3. Voges Proskauer (V)

Este medio pone de manifiesto la fermentación de la glucosa por la vía 2-3 butilenglicólica que es específica de algunas bacterias.

Se utiliza el medio líquido de Clark y Lubs.

TABLA 19

Enterobacteriaceae. Reacciones en el medio de Kligler.

		E. coli
		Klebsiella-Enterobacter
Lactosa	+	Citrobacter diversus
Glucosa	+	Citrobacter amalonaticus
Gas	+	Cedecea *
SH_2	-	Kahnella
		Kluyvera
		Buttiauxella
Lactosa	+	
Glucosa	+	
Gas	+	Citrobacter freundii
SH_2	+	
		Shigella
		Serratia
Lactosa	-	Proteus
Glucosa	+	Providencia
Gas	-	Yersinia
SH_2	-	Alkalescens-dispar
		Tatumella
		Xerorrhabdus
		Obesumbacterium
Lactosa	-	Morganella
Glucosa	+	Providencia
Gas	+	Hafnia
SH_2	-	Enterobacter
		Koserella
Lactosa	-	Proteus
Glucosa	+	Salmonella *
Gas	+	Edwardsiella
SH_2	+	Leminorella *
Lactosa	+	Ewingella *
Glucosa	+	Moellerella
Gas	-	
SH_2	-	
Lactosa	-	
Glucosa	+	Budvicia
Gas	-	
SH_2	+	

* S. typhi no produce gas. S. parathyphi A no produce SH_2. Cedecea=lactosa (d). Ewingella=lactosa (d/+). Leminorella= gas (d).

Tomada de PUMAROLA y cols. (1987).

Composición:
Peptona 7 g
Glucosa 5 g
Fosfato potásico 5 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:

Hay que añadir unas gotas de α-naftol al 6% en alcohol de 90 ºC, se calienta a la llama y se agita sin tapón, porque el calor y la aireación favorecen la reacción. Se le añaden unas gotas de potasa al 16% en agua destilada, se agita de nuevo y se vuelve a calentar.

La prueba es positiva cuando el tubo toma el color rojo, si no es negativa.

1.6.4. Rojo de metilo (M)

Nos indica cualitativamente la fermentación ácida en un medio peptonado con glucosa que al llegar a ácido pirúvico en su degradación, forma ácido acético en aerobiosis y acético y fórmico en anaerobiosis.

Composición:
Se utiliza el medio anterior de Clark y Lubs.

Interpretación:

Para su lectura hay que añadir unas gotas del indicador Rojo de Metilo, solución al 0,5% en alcohol de 60º. Si hay formación de ácido el pH del medio desciente y al añadir el indicador se observa color rojo, si es negativo toma color amarillo.

1.6.5. Simmons Citrato (C)

Estudiamos si el microorganismo es capaz de crecer en un medio cuya fuente de carbono es únicamente el citrato sódico.

Composición:
Difosfato amónico 1 g
Fosfato dipotásico 1 g
ClNa 5 g
Citrato sódico 2 g
Sulfato magnésico 0,2 g
Agar 15 g
Azul de bromotimol 0,08 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:
Si la bacteria es capaz de utilizar el citrato es porque posee una citrato permeasa con la cual asimila el ión cítrico, y el Na con el H_2O del medio, forma NaOH con alcalinización del medio al subir el pH el indicador vira al azul, si no tiene la enzima, el medio permanecerá de color verde.

Hasta aquí hemos estudiado las pruebas del IMVIC (Indol, Rojo metilo, Voges Proskauer y Simmons Citrato) conjunto de pruebas de enorme valor en la identificación bacteriana.

1.6.6. Urea

Se detecta la hidrólisis de la urea a través de una ureasa.

Composición:

Urea 20 g
Fosfato monopotásico 9,10 g
Fosfato disódico 9,5 g
Extracto de carne 0,1 g
Rojo fenol 0,01 g
Agua destilada 1000 ml

Interpretació:

Cuando la bacteria hidroliza la urea, hay una alcalinización del medio y el indicador vira a rojo púrpura, en caso negativo permanece de color original, rosado.

1.6.7. Catalasa

Se detecta en la bacteria la presencia de la enzima catalasa, el medio que se necesita es el agar nutritivo.

Composición:

Peptona 5 g
Extracto de carne 3 g
Agar 15 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:

Añadir al cultivo en placa unas gotas de agua oxigenada y observar si se forman burbujas, en caso afirmativo, la bacteria tiene el enzima y ha desdoblado el agua oxigenada en agua y oxígeno naciente, en caso contrario, se forman burbujas, es negativo.

1.6.8. Oxidasa

Se ve la producción de oxidasa por el microorganismo.

Composición:

Discos de papel que contienen para-aminodimetil amilina.

Con un asa de platino limpia, se extiende un poco de cultivo joven sobre el disco.

Interpretación:

Si en los primeros 10 segundos aparece un color azul oscuro, la prueba es positiva.

1.6.9. Movilidad SIM

Es un medio empleado para ver la movilidad de las bacterias.

Composición:

Peptona 26,1 g
Sulfato amónico férrico 0,2 g
Tiosulfato sódico 0,2 g
Agar 3,5 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:

Se observa si hay crecimiento fuera de la línea de siembra, si difunde es porque la bacteria es móvil, si sólo hay crecimiento en la línea de siembra, la bacteria es inmóvil.

1.6.10. ONPG

Se utiliza para detectar los microorganismos que en principio se consideran no fermentadores de lactosa y sobre todo para los fermentadores lentos.

Composición:

Son discos de papel impregnados en O-nitrofenil-beta-D-galactopiranosidasa.

Se pondrá el disco en 2 cc de solución salina isotónica previa siembra del tubo.

Interpretación:

Algunas bacterias poseen una enzima intracelular, la B galactosidasa, que descompone la lactosa en glucosa y galactosa, no utilizan o lo hacen lentamente el disacárido. En estos microorganismos otra enzima, la permeasa, que permite la entrada de la lactosa en la célula, está ausente o no funcional. La molécula de ONPG más pequeña, no requiere permeasa y es metabolizada también por la beta-galactosidasa, pudiendo degradarla y poniendo de manifiesto aquellas bacterias potencialmente lactosa positivas (carecen solamente de enzima de transporte), y distinguirla de las verdaderas lactosa negativas (carecen de las dos enzimas) y que lógicamente tampoco metabolizarán el ONPG.

Las bacterias pueden metabolizar el ONPG que es incoloro y gracias a la beta-galactosidasa, originar orto-nitrofenol de color amarillo.

Se utiliza para distinguir las bacterias lactosa negativas verdaderas de las que son potencialmente positivas y aparentemente no aparecen como tales.

1.6.11. Arabinosa

Se busca la capacidad fermentadora de la bacteria sobre este azúcar.

Composición:
Necesita un caldo base o caldo azúcar.
Peptona 30 g
ClNa 10 g
Rojo fenol 14 cc
Agua destilada 100 ml
pH 7

Interpretación:
Si hay utilización de azúcar se produce ácido, el pH desciende y el indicador vira al amarillo. Si permanece rojo es negativo.

1.6.12. Nitratos

Se busca la producción por parte de la bacteria de una enzima, la nitrato reductasa, que reduce los nitratos a nitritos.

Composición:
Peptona 20 g
Fosfato disódico 2 g
Nitrato potásico 1 g
Glucosa 1 g
Agar 1 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:

Se le añaden unas gotas de ortotolidina (reactivo específico de los nitratos) y después potasa, si da color rojo marrón es que hay reducción de los nitratos, si queda incoloro es negativo.

1.6.13. Fenil-alanina-desaminasa (F.D.A.)

Se detecta la presencia de la enzima fenil-alanina-desaminasa que transforma la fenil-alanina en fenil pirúvico.

Composición:

Extracto de carne 3 g
D L-fenilalanina 2 g
Fosfato dipotásico 1 g
ClNa 5 g
Agar 12 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:

Hay que añadirle unas gotas de una solución al 10% de cloruro férrico en agua destilada, si el microorganismo ha formado fenilpirúvico, aparecerá un color verde, si no toma el color del reactivo, amarillo, pues el medio es incoloro.

1.6.14. Gelatina

Se utiliza para estudiar la actividad proteolitica de los microorganismos

Composición:
Extracto de carne 3 g
Peptona 5 g
Gelatina 120 g
Agua destilada 1000 ml
pH 7

Interpretación:
Hay que dejar que se enfrie después de sacarla de la encubación de la estufa, después si permanece líquida es positiva, si se solidifica es negativa.

1.6.15. Lisina-decarboxilasa, Arginina dehidrolasa y Ornitina-decarboxilasa (LAO)

Se busca la presencia de decarboxilasas.

Composición"
Se utiliza el medio de Møller decarboxilasa
Peptona 5 g
Extracto de carne 5 g
Púrpura bromocresol 0,01 g
Rojo cresol 0,005 g
Glucosa 0,5 g
Pindoxal 0,005 g
Agua destilada 1000 ml
pH 6

Se hacen cuatro lotes:
a) Adicionando L-lisina al 1%
b) Añadiendo L-arginina al 1%
c) Ponemos L-ornitina al 1%
d) Testigo sin aminoácidos.

Interpretación:

Se lee cada 24 horas durante 4 dias, si existe decarboxilación, aparece un color violeta o rojo violeta, en caso contrario aparece amarillo por la acidificación a partir de la glucosa, o de color ligeramente violeta.

El tubo testigo deberá permanecer igual que en el caso de la prueba negativa.

En la Tabla 20 aparecen las reacciones de los principales especies de la familia Enterobacteriaceae ante las diferentes pruebas bioquímicas. Esta Tabla está tomada de PUMAROLA y cols. (1987).

Las pruebas de identificación para cocos gram-positivos utilizados en este servicio son:

Manitol en medio de Chapman

Sirve para detectar si una bacteria es capaz de multiplicarse en este medio hipersalino, lo que se traduce en la aparición de masa microbiana en la zona de la inoculación.

Otros microorganismos además de crecer, son capaces de metabolizar el manitol, producir ácidos, descender el pH y virar el indicador al amarillo.

Composición:

Tejidos animales de digestión péptida 5 g
Caseína de digestión pancreática 5 g
Extracto de carne 1 g
D-manitol 10 g

TABLA 20

CLASIFICACION BIOQUIMICA PRESUNTIVA DE LOS GENEROS Y PRINCIPALES ESPECIES DE LA FAMILIA ENTEROBACTERIACEAE

	Gas en G	Lactosa	ONPG	SH_2	LDC	ODC	Movilidad	Manitol	Ureasa	TDA ó FADA	Indol
Escherichia coli	+	+	+	-	(+)	d	(+)	+	-	-	+
E. coli inactivo	-	(-)	d	-	d	(-)	-	+	-	-	(+)
S. dysenteriae	-	-	d	-	-	-	-	-	-	-	d
S. boydii, S. flexneri	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	d
S. sonnei	-	-	(+)	-	-	+	-	+	-	-	-
Salmonella I	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
Salmonella II	+	-	d	+	+	+	+	+	-	-	-
Salmonella III (S.arizonae)	+	d	+	+	+	+	+	+	-	-	-
Salmonella IV	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-	-
S. typhi	-	-	-	+	+	-	+	+	d	-	-
C. freundii	+	d	+	(+)	-	(-)	+	+	(+)	+	+
C.diversus y C.amalonaticus	+	d	+	-	-	+	+	+	-	-	+
Edwardsiella tarda	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	-
P. mirabilis	+	-	-	+	-	+	+	-	+	+	+
P. vulgaris	(+)	-	-	+	-	-	+	-	+	+	+
M. morganii	(+)	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+
P. rettgeri	d	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
P. stuartii	-	-	-	-	-	-	(+)	(-)	d	+	+
P. alcalifaciens	(+)	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+
K. p. pneumoniae	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	-
K. oxytaca	+	+	+	-	+	-	-	+	+	-	+
K. p. ozaenae	d	d	(+)	-	d	-	-	+	-	-	-
K.p. rhinoscleromatis	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
E. aerogenes	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-
E. cloacae	+	+	+	-	-	+	+	+	d	-	-
E. agglomerans	(-)	d	+	-	-	-	(+)	+	(-)	(-)	(-)
Serratia spp.	d	-	+	-	+	+	+	+	(-)	-	-
H. alvei	+	-	+	-	+	+	+(22ºC) d(37ºC)	+	-	-	-
Y. enterocolitica	-	-	+	-	-	+	+ 22ºC - 37ºC	+	(+)	-	d
Y.pseudotuberculosis	-	-	d	-	-	-	+ 22ºC - 37ºC	+	+	-	-
Cedecea lapagei	+	d	+	-	-	-	(+)	+	-	-	-
Kluyvera ascorbata	+	+	+	-	d	+	+	+	-	-	(+)
Obesumbacterium proteus	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-
Rahnella aquatilis	(+)	+	+	-	-	-	-	+	-	+	-
Tatumella ptyseos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	(+)	-
Xenorhabdus nematophilus	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	d
Ewingella americana	-	d	+	-	-	-	d	+	-	-	-
Buttiauxella agrestis	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
Moerella wisconsensis	-	+	+	-	-	-	-	d	-	-	-
Budvicia aquatica	-	-	+	+	-	-	+	-	+	-	-
Koserella trabulsi	+	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-
Leminorella grimontii	(+)	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
L. richardii	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-

Tomado de PUMAROLA y cols. 1987.

Agar 15 g
Rojo fenol 0,025 g
ClNa 75 g
Agua destilada 1000 ml
Ajustar pH 7,4 - 7,5

Interpretación:
Se pueden presentar tres posibilidades:
- Lengüeta amarilla y crecimiento bacteriano
- Lengüeta roja y crecimiento bacteriano
- Lengüeta roja con ausencia de crecimiento.

Se utiliza para establecer diagnóstico diferencial entre diversas especies bacterianas.

Bilis-Esculina

Se investiga la facultad de un microorganismo de hidrolizar el glucósido esculina, en esculetina y glucosa en presencia de bilis al 40%.

La esculetina reacciona con la sal de hierro para dar un compuesto coloreado.

Composición:
Extracto de carne 3 g
Peptona 5 g
Esculina 1 g
Oxgall 40 g
Citrato férrico 0,5 g
Agar 15 g
Agua destilada 1000 ml
pH 6,6 - 6,8

Interpretación:
Prueba positiva: color castaño y negro en la lengüeta
Prueba negativa: Lengüeta incolora.

Pruebas de los discos optoquina y bacitracina

Son discos comercializados impregnados con 5 microgramos con clorhidrato de etilhidrocupreína (optoquina) y de bacitracina con 0,04 unidades.

Se depositan los discos mencionados sobre la placa de agar sangre previamente sembrada en superficie, tras 24 horas de incubación a 37 ºC se interpreta.

Interpretación:
La prueba será positiva. Inhibición apreciable del crecimiento 10 ó más mm alrededor del disco.

Será negativa cuando no exista inhibición del crecimiento.

Prueba de la Catalasa

Ya está descrita anteriormente.

TABLA 21

RESUMEN DE LAS DIFERENTES REACCIONES DE LOS MICROORGANISMOS MAS FRECUENTES, DIAGNOSTICADOS CON ESTAS PRUEBAS Y SUS RESPUESTAS BIOQUIMICAS.

	Manitol	Catalasa	Bacitracina	Optoquina	Bilis esculina
Staphylococcus aureus	F	+	-	-	-
Staphylococcus epidermidis	C	+	-	-	-
Streptococcus grupo A	-	-	+	-	-
Streptococcus pneumoniae	-	-	-	+	-
Enterococcus	-	-	-	-	+
Streptococcus viridans	-	-	-	-	-

Modificada de PUMAROLA (1987)

1.7. Antibiograma

La técnica que normalmente se realiza es la de disco placa, empleando discos de concentración única y sobre medios adecuados como es el Mueller Hinton.

La transferencia del inóculo se hace por medio de una torunda. La inoculación no debe ser muy intensa, pero debe ser lo suficiente para dar crecimiento a numerosas colonias pequeñas, perfectamente separadas entre sí.

Se ha de realizar un antibiograma por cada bacteria aislada.

La selección de los discos debe basarse en general en la tinción de Gram y en los resultados de las pruebas de identificación.

La interpretación de los resultados se hará de forma cuidadosa. El procedimiento del disco es esencialmente cualitativo y está proyectado para la percepción de la susceptibilidad, pero las respuestas al tratamiento reales dependen no sólo de la sensibilidad del agente o agentes infecciosos, sino también de la fisiología y tipo de enfermedad del paciente, de la localización de la infección y especialmente de los datos farmacológicos que permitan niveles tisulares adecuados del antibiótico frente a la bacteria productora.

La lectura de los antibiogramas se hace según las tablas que relacionan los halos de inhibición y las concentraciones de las sustancias probadas. Estas tablas son realizadas por las casas fabricantes de discos.

Los microorganismos que muestran zonas amplias de inhibición, se interpretan como susceptible al agente de prueba y se valora como 2. El citado antibiótico es efectivo a las dosis habituales.

Las zonas de inhibición de tamaño moderado, indican un grado moderado de resistencia y se valora como 1. Este antibiótico para que ejerza acción eficaz frente a la bacteria estudiada debe emplearse a dosis mayores de las habituales.

Las bacterias con zonas de inhibición pequeña o sin ellas, se clasifican como resistentes y se valoran como cero. Indican antibiótico ineficaz.

1.8. Determinación de Títulos Séricos de Anticuerpos Específicos. TSAE

Esta es otra prueba importante en la determinación de la localización de infecciones urinarias, midiendo el ascenso de los anticuerpos específicos en suero durante el curso de una infección.

Debe recordarse que los anticuerpos para todos los serotipos de E. coli son detectables en bajas concentraciones en personas sanas. Por consiguiente, el diagnóstico dependerá de la presencia de una alta concentración o mejor aún, de la demostración de un aumento en dos tubos en la concentración de anticuerpos (CALVIN, M. 1982).

Esta técnica es una seroaglutinación, se usa como revelador biológico a los hematíes humanos del grupo O.

En efecto, el agente causal de la infección urinaria

se suspende pesadamente en suero fisiológico, se homogeniza con un mezclador y se inactivan los microorganismos (que han sido cogidos del crecimiento de la placa de agar sangre o de agar Mac Conkey) por ebullición durante 1 hora y 30 mintos, adicionándole alcohol etílico al tubo de la suspensión una vez esté frio. La suspensión así inactivada es mezclada a partes iguales con una suspensión de hematíes humanos del grupo 0. Se incuban a 37 ºC en baño maria durante 1 hora y se lava después con suero fisiológico para eliminar el exceso de bacterias que no se han adherido a la superficie del hematíe.

De esta suspensión, se va añadiendo en igual volumen a una batería de tubos que contienen dilución progresiva del suero del enfermo. Se incuba al baño maria 30 minutos a 37 ºC y se observa la presencia de aglutinación. El último tubo en presentar aglutinación corresponde al título de anticuerpos específicos. (Ver fotos 4 y 5).

Para cada enfermo debe utilizarse su propio suero y la suspensión del agente causal.

Este método permite además de un diagnóstico cuantificado, proseguir la evolución del enfermo, ya que aún después de haber sido eliminados los microorganismos presentes en la orina, puede controlarse el título de anticuerpos específicos, congelando la cepa original y en análisis posteriores enfrentándola al suero extraído en cada ocasión.

Sólo la observación del descenso de los títulos indicará el momento en que la terapia antibiótica debe ser interrumpida.

Igualmente, hay que considerar que según el microor-

ganismo infectante hay diferencias en los títulos de anticuerpos séricos que son significativos de infección de vías altas o de vías bajas. Así:

E. coli con títulos 1/160 es significativo de Inf. vías altas.
P.mirabilis con títulos 1/120 es indicativo de Inf. vías altas.
P.aeruginosa sus títulos de vías altas son de 1/80 .
(DALET,1981)

Técnica

1º) Preparación del antígeno.
Hacer una suspensión bacteriana lechosa con el microorganismo aislado por cultivo en 5 ml de suero fisiológico, mantenerla durante 1 hora y 30 minutos en ebullición. Dejar enfriar a temperatura ambiente y mezclar 1,9 ml de la suspensión con 0,1 ml de etanol del 95%.

2º) Test de hemaglutinación.
Lavar eritrocitos del grupo O (tres veces) y mezclarlos a partes iguales con el antígeno preparado en el apartado 1. Incubar durante 1 hora en baño maria a 37 ºC. lavar tres veces. Tenemos así una suspensión a la que llamamos A. Diluir el suero problema 1/5. Hacer un banco de diluciones.

BANCO DE DILUCIONES

Tubos número	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Blanco
Suero fisiológico (ml)	-	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Suero problema (ml)	0,2	0,2 →	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2 →	Tirar
Suspensión A (ml)	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2

Los 10 tubos se incuban durante 30 minutos en baño maria a 37ºC, Centrifugar (1 min) y leer la hemaglutinación.

Tubos nº	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Títulos	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640	1/1280	1/2560

La lectura se hace en el momento o puede demorarse incluso hasta 72 horas.

Títulos séricos de anticuerpos específicos realizados a dos enfermos afectos de infección urinaria por E. coli.

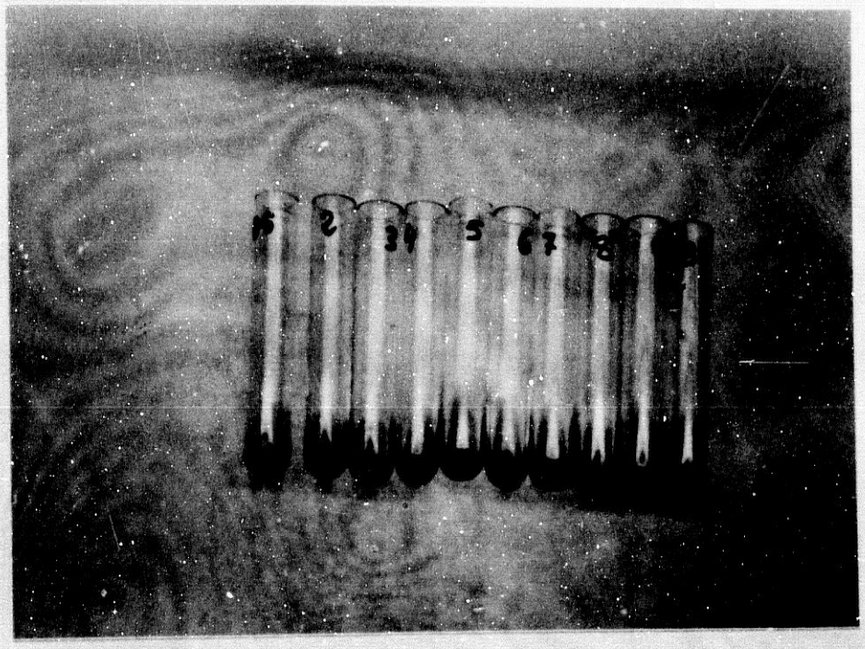


Foto 4: Muestra escasa aglutinación, no sobrepasando el tubo nº 4 con títulos 1/80. Con estos títulos TSAE es negativo.

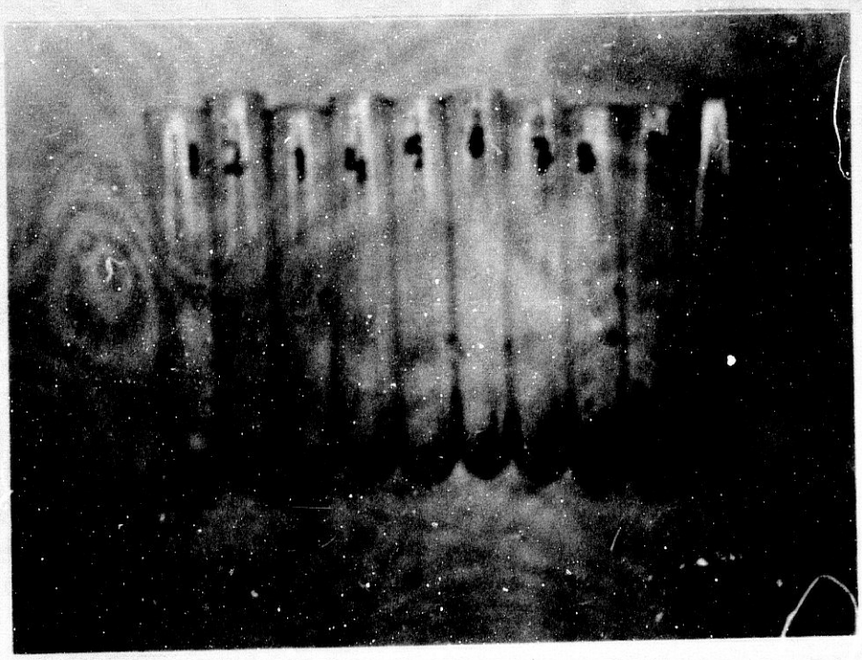


Foto 5: Aglutinación masiva en los tubos. El título será 1/2560. TSAE es positivo.

2. MICROSCOPIA ELECTRONICA

2.1. Tinción negativa

2.1.1. Muestra observada

La preparación de la muestra observada se hizo de dos formas distintas:

a) Del medio sólido.

La muestra que queremos estudiar la sembramos en medio sólido, agar sangre o agar Mac Conkey, de estas placas una vez crecida dicha muestra, cogemos unas cuantas colonias y se siembran en caldo Sheadler incubándose a 37ºC durante 24 horas. Al dia siguiente, se centrifuga a 6000 g durante 25 minutos. El sedimento resultante es lavado dos veces con 20 ml cada vez de tampón PBS a pH 7,2 durante 10 minutos.

Una vez terminado el lavado, resuspendemos el sedimento restante en 30 ml de tampón PBS y de aquí se coge una muestra de 100 µl para la microscopía electrónica.

b) Del medio líquido.

La muestra que se obtiene para microscopía electrónica ha sido sembrada directamente en caldo Sheadler sin agar, incubada durante 24 horas a 37 ºC.

Al dia siguiente se centrifuga a 6000 g durante 25 minutos y se lava dos veces como en el caso anterior.

Al hacer esta división del medio de crecimiento de la muestra en sólidos y líquidos, nos ha sido muy útil para poder comprobar cómo los pilis de bastantes microorganismos se pierden en el medio sólido o tras varias resiem-

bras. Así de una misma muestra sembrada en medio sólido y en medio líquido y vista al microscopio electrónico se ha mostrado en la primera preparación sin pilis y con pilis en la segunda preparación, la del medio líquido.(Fotos 6,7,8)

2.1.2. Tinción

Se han seguido técnicas generales para la preparación del soporte, el montaje de las muestras sobre las rejillas y la tinción. Esta última se ha realizado por "tinción negativa", la cual se basa en que las partículas a estudiar se adhieren en una película de material denso a los electrones, cuando se observan al microscopio electrónico, aparecen como objetos claros sobre un fondo oscuro, de ahí su nombre de "tinción negativa" (MERCER, 1974; WRIGGLESWORTH, 1983).

Técnica

Se utilizan rejillas de cobre de 400 mallas cubiertas de una fina película de Formvar (polivinil-formol) al 0,2% en cloroformo o de colodión (nitrocelulosa) al 0,8% en acetato de isoamilo; la película de Formvar fue la más empleada.

Sobre una gota de la muestra a estudiar se coloca la rejilla y se mantiene flotando de 1 a 2 minutos, se lava a continuación con una gota de agua destilada y se tiñe colocando la rejilla sobre una gota de la solución de tinción (ácido fosfotúngstico al 2% ajustado el pH 6,5 con KOH al 20%) o acetato de uranilo al 1% (ajustado el pH a 6 con hidróxido amónico) manteniéndose así durante 45 segundos a 1 minuto. Se retira el exceso de solución con un papel de filtro y se deja secar. De esta forma que-

Foto 6: Cepas de E. coli uropatógenas cultivadas en medio líquido. Obsérvese la presencia de pili peritricos. (Microscopio electrónico de transmisión a 30.000 aumentos, con tinción negativa).

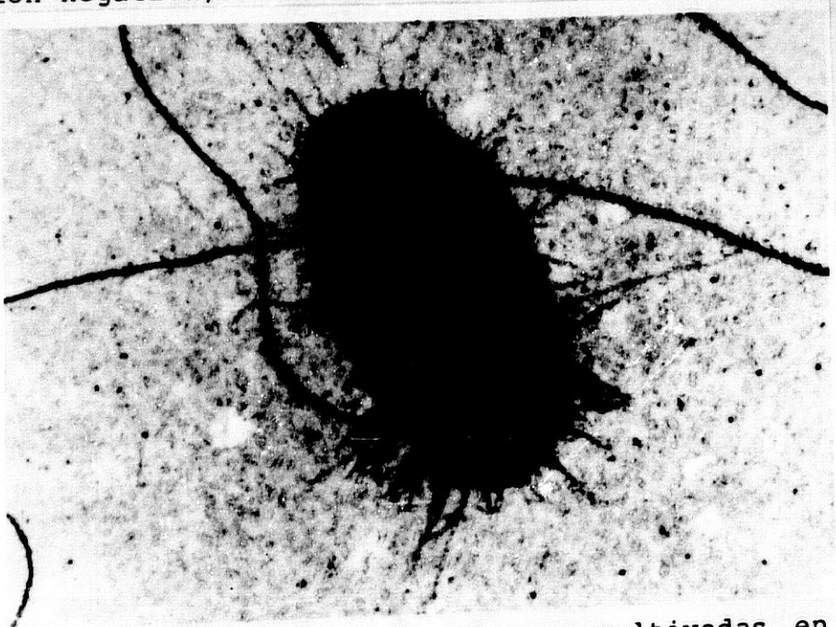


Foto 7: Cepas de E. coli uropatógenas cultivadas en medio líquido. Obsérvese la presencia de pili peritricos y flagelos. (Realizada en microscopio electrónico de transmisión x 30.000 con tinción negativa).

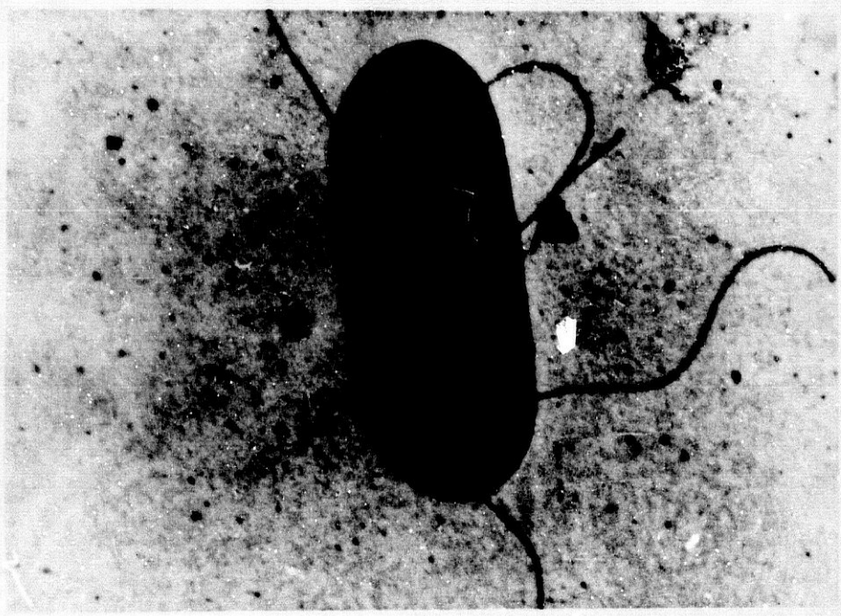


Foto 8: Cepas de E. coli uropatógeno cultivadas en medio sólido, aisladas del mismo enfermo que en el caso de las fotos anteriores. Se observa la pérdida de pili.
(Realizada en microscopio electrónico de transmisión x 30.000 aumentos).

dan preparadas las rejillas para su observación.

Las observaciones al microscopio electrónico se realizaron en un ZEISS EM 10 C/CR, para lo cual contamos con la eficaz ayuda del personal de la Sección de Microscopía Electrónica de los Servicios Técnicos de la Universidad de Granada.

2.2. Microscopí electrónica de barrido

2.2.1. Muestra observada

La muestra observada procedía del medio sólido y el procedimiento de aislamiento, crecimiento y centrifugación ha sido el mismo que para las muestras a las que se les realizó tinción negativa.

2.2.2. Técnica

Hay distintas fases por las que tiene que ir pasando la muestra y son:

- Fijación: glutaraldehido al 2,5%
- Tres lavados sucesivos de 5 min c/u en tampón (se puede dejar hasta 15 días)
- Pasar a tetróxido de osmio al 2% durante 90 min.
  Una ampolla en 25 ml de tampón.
- Tres cambios de tampón de 10 min c/u.
- Deshidratación:

Acetona 30%	1	cambio	15 min
Acetona 50%	2	"	15 min
acetona 70%	2	"	15 min
Acetona 90%	2	"	15 min
Acetona 95%	2	"	15 min

Acetona 100% 2 cambio 30 min
Acetona 100 deshidratado - sulfato cobre 2 horas
Acetato amilo 2 cambios 10 min

- Punto crítico
- Montaje con plata coloidal
- Recubrimiento con oro
- Observación al microscopio de barrido.

Medios

1. Tampón fosfato

Ponemos 160 ml solución A más 840 ml de solución B.

Solución A:

Fosfato potásico 0,1 M
Agua destilada 1000 ml

Solución B:

Fosfato sódico bibásico (2 H_2O) 0,1 M
Agua destilada 1000 ml

Ajustar pH a 7,4.

2. Glutaraldehido en tampón fosfato

Glutaraldehido puro	100 ml
Tampón fosfato	900 ml

2.2.3. Observación

En la foto 9, original, podemos ver a 5000 aumentos formas bacterianas ligadas por una red fibrilar de proteínas. Dichas bacterias solamente se han encontrado en pacientes con pielonefritis.

Estas formas bacterianas también han sido observadas por LINDER, L.E. en 1980, causantes de pielonefritis y no observándose en pacientes del tracto urinario bajo.

La microscopía electrónica de barrido ha sido realizada gracias a la colaboración de la Cátedra de Histología de la Facultad de Medicina de Granada: en un SEM 505.

Foto 9: Cepas de e. coli uropatógenas, ligadas por una red fibrilar de proteínas. Estas formas sólo se observan en pacientes con pielonefritis (Microscopio electrónico de barrido x 5.000).

3. ESTUDIO UROLOGICO

El estudio urológico ha sido llevado a cabo en el Servicio de Urología del Hospital Universitario de Granada por el Dr. Zuluaga.

La base del diagnóstico ha sido la clínica, en el 50% de los casos se le ha sumado el informe radiológico y en todos los casos se contaba con el diagnóstico microbiológico.

4. ESTUDIO ESTADISTICO

El análisis de los datos y sus resultados ha sido realizado en la Cátedra de Bioestadística de la Facultad de Medicina de Granada, por el Prof. Martin Andrés.

Los parámetros estudiados han sido:

- Sensibilidad de los tests. Falsos negativos
- Especificidad. Falsos positivos
- Valor predictivo positivo
- Valor predictivo negativo
- Proporción de aciertos
- Se le ha aplicado el test de independencia
- Y se ha realizado la razón del producto cruzado.

RESULTADOS

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

1. Características de Sujeto

Nuestro estudio de localización de infecciones urinarias ha sido realizado con 103 pacientes, hospitalizados y de consulta ambulatoria, de los diferentes Servicios del Hospital Universitario de Granada.

1.1. Sexo

De los 103 pacientes estudiados, 27 casos correspondían a hombres, es decir el 26,2%, mientras que 76 casos corresponden a mujeres, el 73,7%, por tanto la razón mujer/hombre es de 2,8.

1.2. Edad

La edad media de la muestra está en 51 años, con una σ de 24,5 ya que hay extremos desde 87 años a 1 año, siendo sólo un caso el de un año, y otro caso de 2 años.

La edad de mayor incidencia de infección urinaria en nuestro estudio corresponde para el hombre en la década de los 60-69 años con un 8,75%, seguida de la década de los 70-79 años con un 7,75% y con un 3,83% para los 80-89 años. Esto suma un total de 20,39% de incidencia en edades superiores a los 60 años en el hombre del 26,2% que corresponde a todas las edades estudiadas de su vida.

La mayor incidencia de infección urinaria para la mujer está comprendida entre los 20-29 años, 60 a 69 años y 70 a 79 años con un 12,62% en cada una de las décadas

mencionadas, sumando un 37,86% de un total de 73,77% que corresponde a toda su vida, lo cual nos indica la incidencia más alta de infección urinaria en la mujer que en el hombre. Ver Tabla 22 y Figura 3.

1.3. Tratamiento

El 46,6% de los pacientes, es decir 48 casos, estaban tomando algún tratamiento antimicrobiano desde las 24 a 48 horas previas a la toma de la muestra; dato que también se tuvo presente en el momento del diagnóstico.

1.4. Antecedentes

Igualmente mencionar que más del 60% de los pacientes presentan antecedentes de patología urología o infecciones urinarias frecuentes, recidivantes o crónicas, y con largos períodos de enfermedad comprendidos entre 1 mes y varios años.

Menos 40% restante corresponden a procesos agudos, bacteriurias asintomáticas o casos sin antecedentes urológicos diagnosticados.

Estos datos han sido recogidos en el protocolo original sirviendo de base tanto para seleccionar la muestra como para orientar en el diagnóstico.

2. Características Microbiológicas

2.1. Piuria

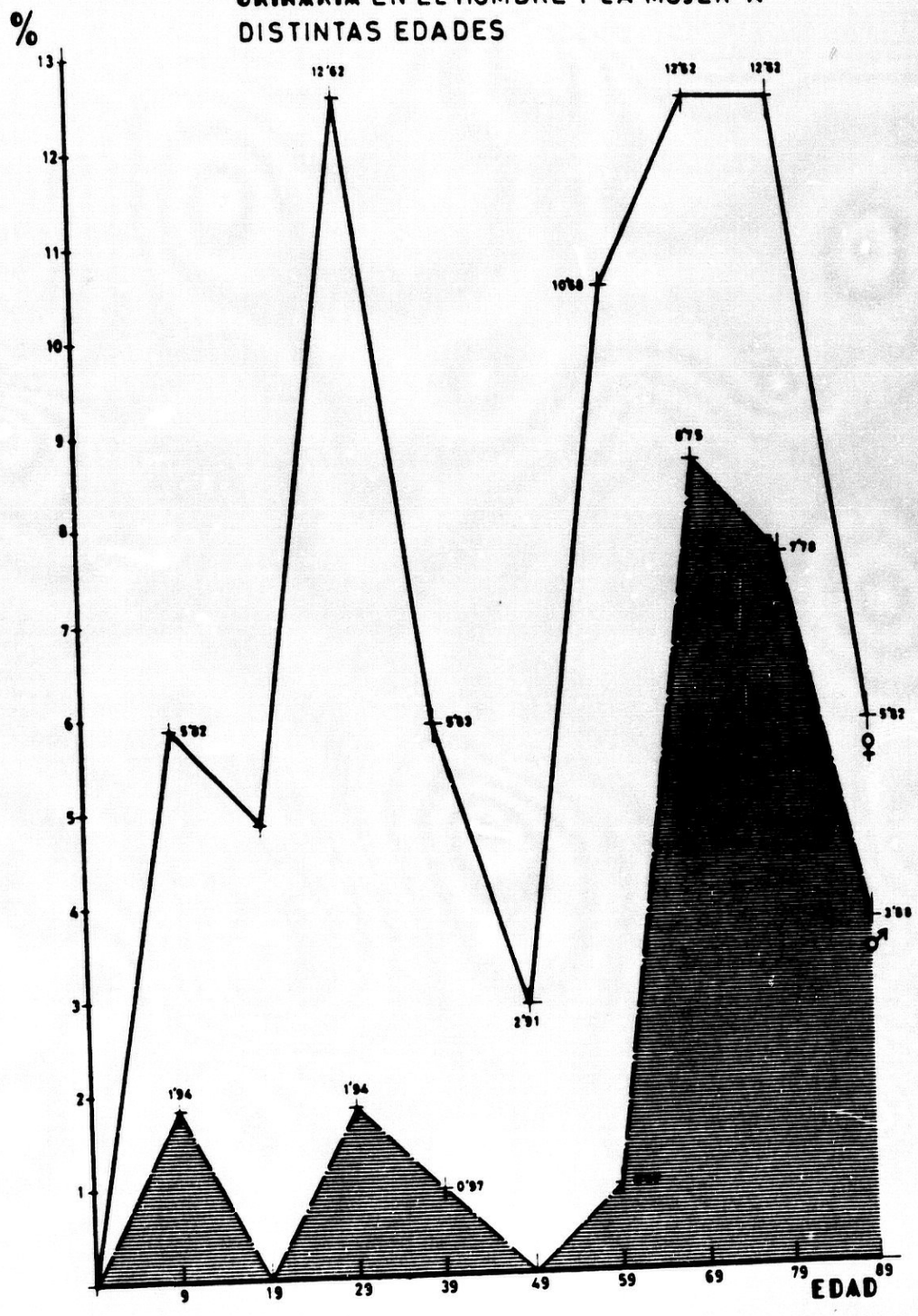
De los exámenes microbiológicos realizados a las 103 orinas de piuria ha sido un dato presente en el 91,3% de los casos.

TABLA 22

RELACION DE LA INFECCION URINARIA CON LOS PARAMETROS EDAD Y SEXO.

EDAD (años)	FRECUENCIA	%	HOMBRE (%)	MUJER (%)
0 - 9	8	7,76	1,94	5,82
10 - 19	5	4,85	-	4,85
20 - 29	15	14,56	1,94	12,62
30 - 39	7	6,80	0,97	5,83
40 - 49	3	2,91	-	2,91
50 - 59	12	11,65	0,97	10,68
60 - 69	22	21,37	8,75	12,62
70 - 79	21	20,4	7,78	12,62
80 - 89	10	9,7	3,88	5,82
TOTAL	103	100	26,23	73,77

FIGURA 3: COMPARACION DE INCIDENCIA DE **INFECCION URINARIA** EN EL HOMBRE Y LA MUJER A DISTINTAS EDADES



2.2. Microorganismos aislados

Los microorganismos identificados en las infecciones urinarias de la muestra, por orden de frecuencia son: E. coli seguido de P. aeruginosa, Enterococcus, Proteus, Staphylococcus, Klebsiella, Enterobacter cloacae, Streptococcus viridans.

Las infecciones producidas por más de un microorganismo han sido frecuentes, así el 10,5% están bajo este concepto siendo las bacterias más frecuentes causantes de estas infecciones urinarias múltiples o polibacterianas: E. coli más Klebsiella, E. coli más Proteus y E. coli con Staphylococcus aureus.

En la Tabla 23 se puede observar la frecuencia de dichos microorganismos expresados en valor absoluto y en %.

3. Pruebas varias

El protocolo original recoge otra serie de pruebas realizadas a los pacientes como son:

3.1. Radiografías

Aproximadamente el 50% de estos pacientes se les ha realizado una radiografía para estudio urológico, base del diagnóstico clínico.

TABLA 23

MICROORGANISMOS CAUSANTES DE INFECCIONES URINARIAS EN LA MUESTRA

MICROORGANISMOS	Nº CASOS	PORCENTAJE %
E. coli	60	63,16
Pseudomonas	8	8,42
Enterococcus	5	5,26
E. coli + Proteus	4	4,21
E. coli + Klebsiella	4	4,21
Klebsiella	3	3,16
Proteus	3	3,16
Staphylococcus	3	3,16
Enterobacter cloacae	2	2,10
E. coli + Staphylococcus	2	2,10
Streptococcus viridans	1	1,05

3.2. Otras pruebas

Las pruebas de velocidad de sedimentación globular (VSG), la determinación de densidad a la orina y la proteína C reactiva (PCR), al igual que el pH también han sido recogidas, aunque no se han llegado a utilizar a la hora del diagnóstico.

3.3. Servicio de procedencia de la muestra

Los servicios de los que proceden fundamentalmente nuestros pacientes son por orden de frecuencia:

Urología con 42 pacientes, seguido de Médica 18, Pediatría 9, Ginecología 8, Patología general 7, Quirúrgica 3, Dermatología, Oncología y Vascular con 2 y con un paciente por Servicio está Neurología, UVI, Oftalmología, Urgencias Pediátricas, Cardiología, Respiratorio, ORL, Reumatología, Digestivo y Urgencia Interna.

A continuación se expone un resumen de los datos que se han considerado más básicos del protocolo original, suprimiendo otros que hemos creido reflejados en el diagnóstico clínico, ya que han servido como base para realizar éste.

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
1	E.M.S.	19/M	Urología	N.L.	Proteus mirabilis	No tto.	ACB - TSAE 1/40	Parenqui-matosa
2	I.M.O.	10/M	Pediatría	10-12L	E. coli	No tto.	TSAE - ACB +	ITU
3	A.V.D.	6/M	Pediatría	2-3L	E. coli	No tto.	TSAE 1/160 ACB +	Parenqui-matosa
4	M.C.M.	33/M	Urología	5-6L	E. coli + Staphylo-coccus	Tto.	TSAE (no se puede) ACB +	Parenqui-matosa
5	J.F.R.	70/M	Urología	3-5L	E. coli	Tto.	TSAE (no se puede) ACB +	Parenqui-matosa
6	F.R.M.	4/V	Urología	N.L.	-	Tto.	TSAE (no se puede) ACB + débil	ITU
7	M.J.G.A	12/M	Urología	N.L.	-	Tto.	TSAE (no se puede) ACB -	ITU
8	E.L.M.	76/M	Urología	25-30L	-	Tto.	TSAE (no se puede) ACB +++	Parenqui-matosa
9	E.M.S.	20/M	Urología	N.L.	-	Tto.	TSAE (no se puede) ACB +	Parenqui-matosa

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
10	J.B.R.	35/M	Urología	8-10L	-	No tto.	TSAE (no se puede) ACB -	ITU
11	C.J.R.	51/M	Urología	6-8L	E. coli	No tto.	TSAE (no se puede) ACB +++	Parenqui-matosa
12	A.F.P.	24/M	Urología	5-6L	Staphylo coccus	No tto.	TSAE - ACB +	Parenqui-matosa
13	J.L.L.	27/M	Urologia	N.L.	E. coli	No tto.	TSAE 1/40 ACB +	ITU
14	A.V.M.	33/M	Urología	4-5L	E. coli	No tto.	TSAE 1/640 ACB +	Parenqui-matosa
15	M.G.G.	24/M	Urología	6-8L	E. coli	No tto.	TSAE 1/20 ACB +	Parenqui-matosa
16	D.D.C.	23/M	Urología	N.L.	E. coli + klebsiella	Tto.	ACB + TSAE -	ITU
17	R.S.L.	22/V	Urología	30-40L	Entero-coccus	Tto.	ACB + TSAE -	Parenqui-matosa
18	M.C.M.	67/V	Urología	35-40L	Entero-coccus	No tto.	ACB + TSAE 1/160	ITU
19	H.R.C.	70/M	UVI	+ 100L	Staphylo-coccus	Tto.	ACB ++ TSAE -	ITU

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
20	A.B.G.	52/M	Urología	5-6L	-	No tto.	TSAE - ACB -	ITU
21	A.G.F.	42/M	Urología	S.L.	E. coli + Proteus	No tto.	TSAE (no se puede) ACB +	Parenqui-matosa
22	E.S.G.	57/M	Urología	N.L.	-	Tto.	TSAE (no se puede) ACB +	Parenqui - matosa
23	M.L.A.	60/V	Urología	3-4L	-	Tto.	TSAE (no se puede) ACB + débil	ITU
24	J.M.M.	5/V	Pediatría	N.L.	E. coli	Tto.	TSAE 1/80 ACB -	Parenqui-matosa
25	M.C.D.	72/V	Urología	+ 100L	E. coli	Tto.	TSAE 1/1280 ACB +	ITU
26	P.H.C.	54/M	Patología General	4-5L	E. coli	Tto.	TSAE - ACB +	ITU
27	A.G.F.	83/M	Ginec.	12-15L	E. coli	No tto.	TSAE 1/1280 ACB +	Parenqui-matosa
28	E.L.P.	7/M	Pediatría	+ 100 L	E. coli	No tto.	TSAE 1/1280 ACB +	Parenqui-matosa

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
29	P.M.M.	26/M	Neurol.	8-10L	Enterobacter	Tto.	TSAE 1/20 ACB -	ITU
30	M.E.G.	55/M	Urología	2-4L	Klebsiella	Tto.	TSAE 1/1280 ACB +	Parenqui-matosa
31	A.V.B.	83/V	Urología	90-100	Proteus	No tto.	TSAE 1/2560 ACB +	Parenqui-matosa
32	E.LH.F.	75/M	Urología	15-20L	E. coli	Tto.	TSAE 1/1280 ACB +	Parenqui-matosa
33	A.M.C.	32/M	Ginec.	5-6L	E. coli	Tto.	TSAE - ACB -	Parenqui-matosa
34	C.L.R.	29/M	Urología	3-4L	E. coli	No tto.	TSAE - ACB -	ITU
35	J.G.M.	79/V	Urología	30-40L	E. coli	TTO	TSAE - ACB -	ITU
36	E.G.P.	1/M	Pediatría	3-4L	E. coli	No tto.	TSAE 1/2560 ACB +	Parenqui-matosa
37	E.J.A.	11/M	Pedriatría	10-12L	E. coli	No tto.	TSAE 1/40 ACB +	ITU
38	D.G.M.	81/M	Patología General	4-5L	E. coli	Tto.	TSAE 1/320 ACB +	Parenqui-matosa

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
39	M.S.P.	64/M	Médica II	+ 100L	E. coli	No tto.	TSAE 1/40 ACB -	ITU
40	C.B.R.	72/M	Médica I	6-7L	E. coli	No tto.	TSAE 1/40 ACB -	ITU
41	D.M.G.	64/M	Medicina Interna	5-6L	E. coli	-	TSAE 1/40 ACB + débil	ITU
42	C.V.R.	60/M	Oftalmol.	8-10L	E. coli	-	TSAE 1/40 ACB + débil	ITU
43	F.B.L.	82/V	Urología	+ 80L	E. coli	-	TSAE 1/80 ACB -	ITU
44	S.G.M.	5/M	Preesco-lares	50-60L	E. coli	Tto.	TSAE 1/20 ACB -	ITU
45	A.G.V.	50/M	Dermatol.	70-80L	E. coli	-	TSAE 1/640 ACB +	Parenqui-matosa
46	A.R.M.	9/M	Urgencia pediatría	40-50L	E. coli	Tto.	TSAE - ACB -	ITU
47	A.G.R.	70/M	Medicina Interna II	5-6L	E. coli	Tto.	TSAE - ACB +	ITU
48	V.J.M.	50/M	Ginecol.	4-5L	E. coli	-	TSAE 1/320 ACB +	ITU

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
49	J.G.P.	56/V	Urología	15-20L	Pseudomonas aeruginosa	-	TSAE 1/640 ACB +	ITU
50	V.B.A.	65/V	Médica I	+ 100L	Enterob. cloacae	-	TSAE 1/640 ACB +	Parenqui-matosa
51	A.R.G.	8/M	Escolares	20-25L	E. coli	No tto.	TSAE - ACB -	ITU
52	F.G.V.	87/M	Cardiol.	5-6L	E. coli	No tto.	TSAE 1/2560 ACB +	ITU
53	S.R.C.	20/M	Urología	50-60L	E. coli	Tto.	TSAE 1/320 ACB +	Parenqui-matosa
54	J.G.L.	60/V	Respirat.	40-50L	E. coli	Tto.	TSAE - ACB -	ITU
55	J.H.M.	70/M	O.R.L.	6-8L	E. coli	Tto.	TSAE 1/640 ACB +	ITU
56	A.R.G.	62/M	Reumat.	80-85L	E. coli		TSAE 1/320 ACB +	Parenqui-matosa
57	J.P.L.	60/V	Patología General	+ 100L	E. coli	Tto.	TSAE 1/80 ACB -	ITU
58	J.M.M.	78/V	Urología	70-80L	Entero-coccus	-	TSAE 1/160 ACB	ITU

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
59	A.L.D.	85/M	Vascular	10-12L	E. coli		TSAE 1/20 ACB -	ITU
60	J.S.B.	69/V	Urología	+ 100L	Pseudomonas aeruginosa		TSAE 1/2560 ACB +	Parenqui-matosa
61	E.C.A.	76/M	Urología	70-80L	E. coli	Tto.	TSAE 1/160 ACB +	Parenqui-matosa
62	L.M.O.	52/M	Quirurg.II	7-8L	E. coli		TSAE 1/40 ACB	ITU
63	F.P.L.	69/V	Urología	+ 100L	Pseudomonas		TSAE - ACB -	ITU
64	J.A.M.	69/V	Urología	20-25L	Pseudomonas	Tto.	TSAE 1/160	ITU
65	F.C.M.	73/V	Urología	35-40L	Pseudomonas	Tto.	TSAE 1/1280	Parenqui - matosa
66	A.G.R.	70/V	Urología	9-10L	Pseudomonas		TSAE - ACB	ITU
67	D.G.S.	80/M	Patología General	6-8L	E. coli		TSAE 1/640	ITU
68	A.G.P.	83/M	Patología General	4-5L	E. coli		TSAE 1/2560	ITU

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
69	C.P.M.	38/M	Urología	4-5L	E.coli + Staphylo-coccus	–	TSAE 1/2560	ITU
70	A.N.G.	84/V	Digestivo	70-80L	E. coli	–	TSAE 1/1280	ITU
71	E.L.P.	10/M	Pediatría	+ 100L	E. coli	No tto.	TSAE 1/40	ITU
72	T.V.L.	62/M	Urgencia Interna	40-50L	E. coli	Tto.	TSAE 1/40	ITU
73	J.S.B.	73/V	Urología	+ 100L	Strepto-coccus	Tto.	TSAE 1/20	Parenqui-matosa
74	D.M.Y.	51/M	Oncología	+ 100L	E. coli + klebsiella	Tto.	TSAE 1/160	Parenqui-matosa
75	M.P.A.	71/V	Urología	25-30L	Pseudomonas	Tto.	TSAE 1/20	ITU
76	C.	45/M	Urología	80-90L	E. coli	No tto.	TSAE 1/10	ITU
77	J.C.C.	69/M	Medicina Interna	5-6L	E. coli	No tto.	TSAE 1/1280	Parenqui-matosa
78	E.B.G.	76/M	Medicina Interna	5-6L	E. coli	No tto.	TSAE 1/80	ITU
79	R.L.C.	67/M	Ginecol.	70-80L	E. coli	No tto.	TSAE 1/640	Parenqui-matosa

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
80	A.E.B.	28/M	Dermatol.	45-50L	E. coli + Klebsiella	–	TSAE 1/640	Parenqui-matosa
81	E.R.R.	60/M	Médica I	35-40L	Klebsiella	No tto.	TSAE 1/2560	ITU
82	J.G.P.	71/V	Urología	35-40L	Entero-coccus	–	TSAE 1/40	ITU
83	R.C.C.	67/V	Urología	80-90L	Pseudomonas aeruginosa	No tto.	TSAE 1/1280	Parenqui-matosa
84	R.M.L.	58/M	Patología General	+ 100L	E. coli	Tto.	TSAE 1/20	ITU
85	L.C.G.	27/M	Médica I	25-30L	E. coli	Tto.	TSAE 1/320	Parenqui-matosa
86	T.L.R.	61/M	Médica I	6-8L	E. coli	Tto.	TSAE 1/1280	Parenqui-matosa
87	A.V.B.	30/V	Médica II	4-5L	E. coli	Tto.	TSAE 1/20	ITU
88	M.R.M.	66/M	Médica II	8-10L	Klebsiella	–	TSAE 1/160	ITU
89	T.B.L.	76/M	Ginecol.	10-12L	E. coli	Tto.	TSAE 1/320	ITU

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
90	I.M.R.	39/M	Ginecol.	6-8L	E. coli	Tto.	TSAE -	ITU
91	E.G.P.	75/M	Medicina Interna	75-80L	E. coli	Tto.	TSAE 1/40	ITU
92	C.O.S.	22/M	Quirurg.I	70-80L	E. coli	Tto.	TSAE 1/1280	Parenqui-matosa
93	A.L.M.	24/V	Médica II	+ 100L	Proteus mirabilis	Tto.	TSAE 1/640	Parenqui-matosa
94	A.G.Z.	28/M	Ginecol.	4-5L	E. coli + Proteus	—	TSAE 1/640	ITU
95	E.B.L.	77/M	Oncolog.	30-40L	E. coli	—	TSAE 1/320	Parenqui-matosa
96	M.R.C.	54/M	Médica I	5-6L	E. coli	Tto.	TSAE 1/1280	ITU
97	J.G.P.	80/V	Médica II	8-10L	Staphylo-coccus	—	TSAE -	ITU
98	M.F.R.	45/M	Ginecol.	10-12L	E. coli	Tto.	TSAE 1/80	ITU
99	M.M.R.	66/M	Urología	+ 100L	Entero-coccus	Tto.	TSAE 1/2560	Parenqui-matosa

(Continuación)

Nº	NOMBRE	EDAD SEXO	CLINICA	LEUCOCITOS	IDENTI-FICACION	TRATA-MIENTO	ACB TSAE	D. CLINICO
100	T.S.B.	75/M	Vascular	+ 100L	E. coli	Tto.	TSAE 1/320	ITU
101	C.P.G.	64/M	Médica II	15-20L	E. coli	Tto.	TSAE 1/320	Parenqui-matosa
102	A.R.V.	64/M	Patología General	15-20L	E. coli	-	TSAE 1/40	ITU
103	L.C.G.	27/M	Médica I	3-5L	E. coli	-	TSAE 1/80	ITU

Cada uno de estos parámetros ha sido aplicado a cada uno de los tests por separado y después a la unión de ambos tests con el fín de comparar si sus resultados individuales son mejores o no que sus resultados en conjunto.

ESTUDIO ESTADISTICO

Recogidos los resultados de los tests ACB y TSAE y del diagnóstico clínico, se ha procedido a tabular los datos.

Se ha utilizado para el estudio de cada caso una tabla 2 x 2 en la cual hemos enfrentado el diagnóstico clínico a cada uno de los tests o el diagnóstico de un test frente al otro, según lo que pretendiesemos estudiar.

1. Estudio de los tests individuales

Para el estudio de los tests individuales, se asume que la "verdad" la da el diagnóstico clásico, el clínico.

En la Tabla 24 se indica la relación entre diagnóstico clínico y el tests ACB realizado a 61 pacientes.

En la Tabla 25 se expresan los valores de los parámetros estudiados para ACB, destacando su gran sensibilidad 88% y su alto valor predictivo negativo 87%.

En la Tabla 26 se expresa lo que sucede entre el diagnóstico clínico y TSAE para una muestra de 92 pacientes.

De igual modo la Tabla 27 nos da los valores de interés obtenidos en los parámetros estudiados para TSAE. Destaca la sensibilidad del test, la especificidad y el valor predictivo negativo.

CARACTERISTICAS DE LOS TESTS

Pasamos a estudiar el número de pacientes a los que se le ha diagnosticado la localización de la infección urinaria por uno u otro test o por ambos.

El test ACB se realizó a 61 pacientes, correspondiendo al 59,22% de la muestra, resultando el 62,3% positivos, es decir, infección de vías altas, y el resto negativo, diagnosticándose infección de vías bajas.

TSAE se aplicó a 92 pacientes, al 89,3%, con unos resultados del 51% de infección de vías altas y el 49% estaba localizada la infección en vías bajas.

A 50 pacientes se les realizó el test ACB y TSAE simultáneamente, en este caso, el 72% de la muestra fue diagnosticada como positiva por el test TSAE frente al 64% que diagnosticó positivo el test ACB.

1. Parámetros estudiados en los tests

1. Sensibilidad del test
2. Falsos negativos
3. Especificidad
4. Falsos positivos
5. Valor predictivo positivo
6. Valor predictivo negativo
7. Proporción de aciertos
8. Razón del producto cruzado
9. Igualmente se les ha aplicado el test de independencia con un valor de $p < 1\%o$.

El método ACB es algo más sensible que TSAE pero algo menos específico. En la Figura 4 quedan reflejados estos datos.

Lo más importante son los valores predictivos negativos. El test ACB es un poco mejor 87% que TSAE 82,2 %.

Igual sucede con la medida de asociación (razón del producto cruzado), que ACB es un poco mejor que TSAE.

TABLA 24

RELACION ENTRE DIAGNOSTICO CLINICO Y EL TEST ACB

Clinico / ACB	Altas	Bajas	Total
Altas	22	16	38
Bajas	3	20	23
TOTAL	25	36	61

TABLA 25

VALORES DE INTERES PARA EL TEST ACB

Concepto	ACB
Sensibilidad (%)	88,0
Falsos negativos (%)	12,0
Especificidad (%)	55,6
Falsos positivos (%)	44,4
Valor predictivo positivo (%)	57,9
Valor predictivo negativo (%)	87,0
Proporción de aciertos (%)	68,9
Test de independencia	11,89
Significación: Valor P	< 1 ‰
Razón del producto cruzado (O)	9,17

TABLA 26

RELACION ENTRE DIAGNOSTICO CLINICO Y TSAE

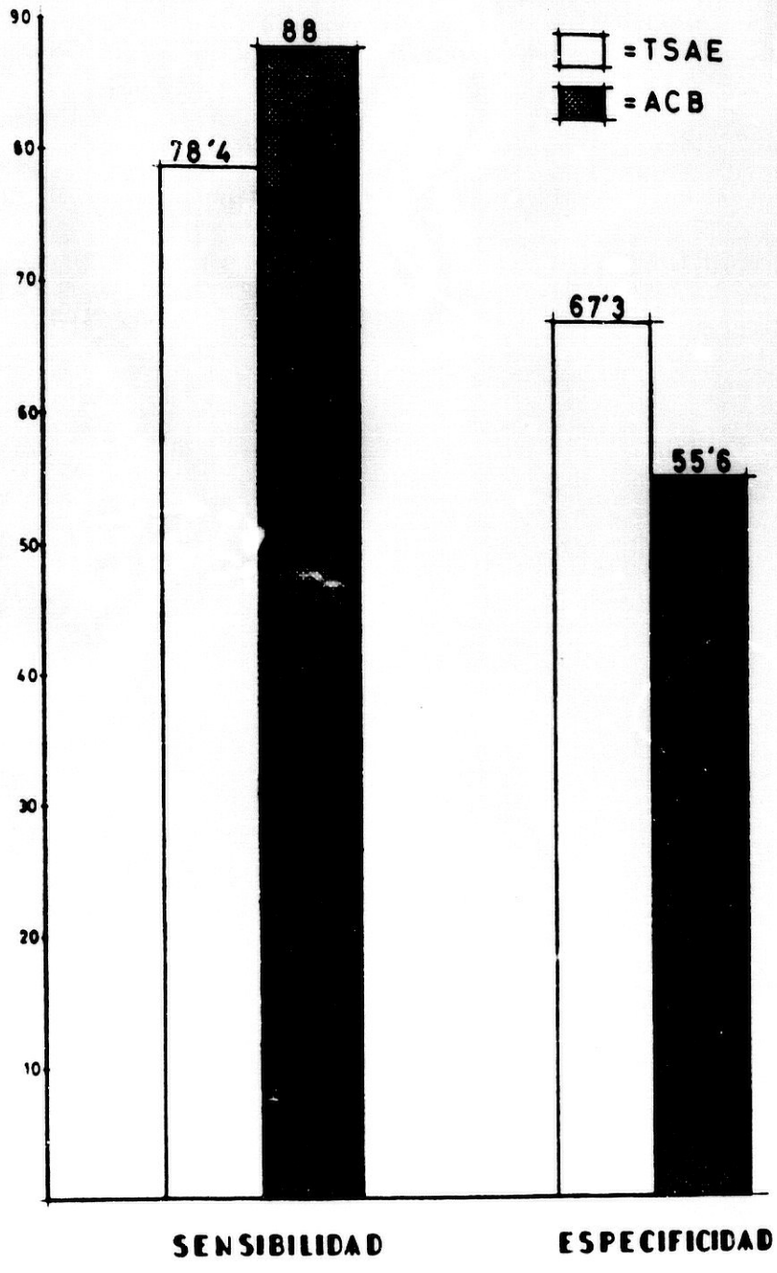
Clínico / TSAE	Altas	Bajas	Total
Altas	29	18	47
Bajas	8	37	45
TOTAL	37	55	92

TABLA 27

VALORES DE INTERES EN LA EVALUACION DEL TEST TSAE

Concepto	TSAE
Sensibilidad (%)	78,4
Falsos negativos (%)	21,6
Especificidad (%)	67,3
Falsos positivos (%)	32,7
Valor predictivo positivo (%)	61,7
Valor predictivo negativo (%)	82,2
Proporción de aciertos (%)	71,7
Test de independencia	18,43
Significación: valor P	p < 1 %o
Razón del producto cruzado	7,45

FIGURA 4: REPRESENTACION DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE AMBOS **TEST**



A una muestra de 50 pacientes se les realizó ambos tests ACB y TSAE.

En la Tabla 28 se enfrentan los aciertos con uno u otro método.

Ambos métodos discrepan en 12 casos (un 24%), lo que puede ser importante.

La asociación entre sus aciertos (χ^2exp=10,55 para un valor $p < 0,01$) es significativa pero moderada. ($\Theta = 8,75$).

La comparación de sus porcentajes de aciertos (t exp = 1 01) no es significativa, esto nos lleva a aceptar que ambos métodos son iguales.

La Tabla 29 presenta la asociación entre sus decisiones (χ^2exp = 16,82, p <1 %o, Θ = 32,45 muy fuerte).

Su principal discordancia es que ACB diagnostica 11 infecciones altas que para TSAE son bajas, de ahí que el primero supere al segundo en valor predictivo negativo.

TABLA 28

ACIERTOS CON UNO U OTRO METODO

ACB / TSAE	SI	NO	TOTAL
Si	28	8	36
NO	4	10	14
TOTAL	32	18	50

χ^2 exp = 10,55

$p < 0,01$; Significativa

$\Theta = 8,75$

Porcentaje de aciertos (t exp = 1,01) no significativa.

TABLA 29

ASOCIACION ENTRE SUS DECISIONES

ACB / TSAE	Altas	Bajas	Total
Altas	21	1	22
Bajas	11	17	28
TOTAL	32	28	50

$\chi^2_{exp} = 16,82$

$p < 1$ ‰

$\Theta = 32,45$ muy fuerte

2. Búsqueda de un método conjunto

Con deseo de mejorar la capacidad predictiva, mezclamos la información de ambos métodos mediante el:

Criterio I: La infección está en vías altas si algún test lo declara.

Criterio II: La infección está en vías altas si ambos tests lo declaran.

En las tablas siguientes pasamos a estudiar estos criterios.

La Tabla 30 y 31 presentan los nuevos datos y las últimas columnas de la Tabla 34 los analiza.

Criterio II. Como era de esperar, es el más específico pero el menos sensible. Su valor predictivo positivo es excesivo y debe descartarse. Su porcentaje de aciertos es más alto que en los demás casos.

El Criterio I es prácticamente equivalente al ACB, de modo que TSAE no mejora mucho los casos al suplementarselo al ACB. De hecho ACB y criterio I son prácticamente equivalentes como muestra la Tabla 32. Los resultados son dispares sólo en 1 de los casos.

El Criterio I y TSAE, no ocurre igual que en el caso anterior, pues la disparidad ocurre ahora en 12 casos (Ver Tabla 33).

TABLA 30

RELACION ENTRE DIAGNOSTICOS CLINICO Y CRITERIO I

Clinico / Criterio I	Altas	Bajas	Total
Altas	38	28	66
Bajas	5	32	37
TOTAL	43	60	103

TABLA 31

RELACION DEL DIAGNOSTICO CLINICO Y EL CRITERIO II

Clinico / Criterio II	Altas	Bajas	Total
Altas	15	6	21
Bajas	6	23	29
TOTAL	21	29	50

TABLA 32

RELACION ENTRE ACB Y EL CRITERIO I

ACB / Criterio I	Si	No	Total
Si	32	1	33
No	0	17	17
TOTAL	32	18	50

TABLA 33

RELACION ENTRE TSAE Y EL CRITERIO I

TSAE / Criterio I	Si	No	Total
Si	21	11	32
No	1	17	18
TOTAL	22	28	50

TABLA 34

VALORES PARA EVALUAR LA BONDAD DE CADA TEST

Concepto	ACB	TSAE	Criterio I	Criterio II
Sensibilidad (%)	88,0	78,4	88,4	71,4
Falsos negativos (%)	12,0	21,6	11,6	28,6
Especificidad (%)	55,6	67,3	53,3	79,3
Falsos positivos (%)	44,4	32,7	46,7	20,7
Valor predictivo positivo (%)	57,9	61,7	57,6	71,4
Valor predictivo negativo (%)	87,0	82,2	86,5	79,3
Proporción de aciertos (%)	68,9	71,7	68,0	76,0
Test de independencia	11,89	18,43	18,91	12,83
Significación: Valor P	p < 1‰	p < 1‰	p < 1‰	p < 1‰
Razón del producto cruzado (θ)	9,17	7,45	8,69	9,58

DISCUSION

La pielonefritis y las infecciones asociadas a las vías urinarias, aunque son menos frecuentes como causantes de insuficiencia renal, producen considerable morbilidad (particularmente entre mujeres jóvenes) y representan una importante complicación en el embarazo, asociadas con lesiones estructurales o neurológicas de las vías urinarias en cualquier edad, conducen a menudo a una severa incapacidad y a la muerte.

La pielonefritis es la causa de que una importante proporción de individuos requieran trasplante renal. Esto es un motivo de preocupación especial, puesto que no sólo implica un alto costo en vidas y cuidados costoso, sino que en parte puede ser evitado (CALVIN, M., 1982).

Actualmente se disponen de medidas que permiten el disgnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico y quimioterápico eficaz de las infecciones de las vías urinarias, que evitarían correctamente aplicadas, tan dramáticas consecuencias.

En nuestro estudio de localización de la infección urinaria hemos trabajado con una muestra de 103 pacientes, de los cuales el 26,2% eran hombres y el 73,7% mujeres, porcentajes que se encuentran dentro de los límites descritos en la literatura (ROMERO, R., 1985), siendo por tanto un dato epidemiológico orientativo en relación con el riesgo de contraer por parte de las mujeres infecciones urinarias más frecuentes. Se explica como consecuencia de poseer la mujer una uretra más corta y ancha, que facilita el paso de microorganismos del introito al aparato urinario (PEREZ, M.L., 1986).

La edad es otro factor predisponente de infección urinaria, así para la mujer existen varias etapas en su vida en las cuales se acentúa el riesgo de infección, tales como edad escolar, la década de los 20-29 años (cistitis de la luna de miel y las pielitis del embarazo).

A partir de los 50 años también hay una mayor incidencia, que permanece superior a la del hombre a lo largo de toda su vida.

Para el hombre, en la infancia (primer año) y en la juventud, aparece un pequeño aumento de infecciones. A partir de la sexta década, el hombre cuenta con un factor predisponente de infección urinaria, la hipertrofia prostática que eleva significativamente la incidencia de infección.

CALVIN, M. (1982), obtiene unos resultados en relación con la edad, el sexo y los factores predisponentes, equivalentes a los obtenidos en nuestro trabajo. En el hombre aparece un aumento de la incidencia de las infecciones urinarias a partir de los 60 años, causado fundamentalmente por prostatismo. para la mujer, presenta igual que nuestros resultados, varios picos a lo largo de su vida, siendo no obstante siempre mayor la incidencia que para el hombre.

Otro factor de sorprendente correlación, es el reflujo vesico-ureteral, y la aparición de infecciones de las vías urinarias.

BUSCH (1984), descubrió realizando un test de localización de infección urinaria, que el 27,1% de los pacientes, tenían reflujo.

KRUGMAN (1984), nos dice que el reflujo tiende a perpetuar la infección al mantener un remanso residual de orina infectada en la vejiga después de la micción.

No sólo el reflujo, sino cualquier tipo de anomalía urológica ha tenido mayor incidencia en pacientes portadores de infecciones urinarias parenquimatosas que en las que sufrían infecciones urinarias de vías bajas (60% versu 45%) (MALAGA, S., 1983).

Estos datos de patología urológica asociada a la infección urinaria, han sido recogidos en nuestro estudio en aquellos pacientes que estaban diagnosticados, sirviendo de gran utilidad a la hora de confirmar el diagnóstico.

El criterio cuantitativo de bacteriuria de KASS (1960), no ha sido utilizado estrictamente en nuestro trabajo. Una gran mayoría de los pacientes sí presentaban una bacteriuria $\geq$ 100.000 colonias/ml, pero existían otra parte menos numerosa que aún sin tener estas cifras los hemos considerado positivos apoyándonos en su historia.

El criterio solamente de las 100.000 colonias necesarias para valorar positiva una orina, nos ha parecido a nuestro juicio al igual que a FREDERICK, J. (1986) demasiado alto y rígido si se quiere aplicar por igual a todos los casos, sin tomar en cuenta los hallazgos clínicos y del laboratorio.

Con respecto a la piuria, podemos añadir que el 91,3% de nuestros pacientes presentaban piuria asociada a su proceso infeccioso, coincidiendo con los descritos por otros autores como GARAT, J.M. (1984) o NICOLLE (1987).

Antes de terminar esta parte de la discusión relacionada con la infección urinaria, citaremos los microorganismos más importantes causantes de dicha infección.

En nuestro estudio hemos obtenido que 63,16% de los casos, el microorganismo causante de la infección urinaria ha sido E. coli. Las bacterias que le han seguido en frecuencia han sido Pseudomonas, Enterococcus, Proteus y Klebsiella.

Para ESCRIBANO (1984), igualmente E. coli es la causa más frecuente de infección urinaria tanto extra como intrahospitalariamente, si bien menor en este último caso.

Para CARVAJAL (1985), las formas agudas no complicadas tienen como responsable destacado a E. coli. Las crónicas y recurrentes otros microorganismos de la familia Enterobacteriaceae.

De igual forma el microorganismo aislado más frecuentemente en las infecciones urinarias ha sido E. coli para GUTIERREZ MARCOS (1986) o FREDERICK, J. (1986), entre otros. Una vez más coinciden nuestros datos sobre infección urinaria con los obtenidos por otros autores.

Igualmente en este trabajo se demuestra la presencia de pili y flagelos coexistentes en una misma cepa uropatógena. Cómo dichas cepas pueden perder los pili si la muestra es sembrada en medio sólido, no ocurriendo tal pérdida si el medio de crecimiento es líquido, como hemos comprobado con microscopía electrónica.

Estos datos coinciden con los obtenidos muy recientemente por SOUSA y cols. (1988).

La discusión se desarrollará de forma separada para cada uno de los métodos estudiados, continuándose con consideraciones relativas a los parámetros de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), y valor predictivo negativo (VPN). de los tests aplicados en la localización de la infección urinaria: anticuerpos unidos a bacterias (ACB) y títulos séricos de anticuerpos específicos (TSAE).

Así, la sensibilidad de un test se refiere a la capacidad de detectar una elevada proporción de casos clínicamente verdaderos de infección urinaria, es decir, que arroje poco falsos negativos (BARKER, D.J.P., 1983).

La especificidad es la proporción de sujetos indemnes a infecciones urinarias que responden negativamente (AUBERT, G., 1983).

Aunque la sensibilidad y la especificidad son variables que nos permiten ver la posible utilidad de una prueba diagnóstica, posiblemente tenga un carácter más práctico el conocer el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN).

Valor predictivo positivo (VPP) es la probabilidad de que una orina en la que el test ha dado como positivo, sea realmente positiva.

Valor predictivo negativo (VPN) es la probabilidad de que una orina en que el test ha dado como negativo, sea realmente negativa (QUESADA, M., 1984).

Los valores encontrados para estos parámetros, son muy diferentes, debido fundamentalmente a la laxitud de

criterios existentes a la hora de valorar estos tests como positivos o negativos. A continuación pasamos a estudiar algunos de ellos.

Así MERRIT, J. (1982) y GARGAN, R. (1983), consideran positivo un test ACB, si más del 1% de las bacterias presentes son fluorescentes, siendo negativo si es menor.

Para AUBERT, G. (1983), será el test ACB positivo si el 20% de las bacterias en un campo microscópico son fluorescentes.

MALAGA, S. (1983), necesita un 25% de fluorescencia por campo, siendo para ANDRÈ (1980) un 40% la cantidad de bacterias fluorescentes para que pueda considerar positivo el test.

Al contrario hay autores que como DALET (1987), consideran positivo el test ACB con la mera presencia de bacterias fluorescentes, ya que consideran este hecho suficientemente significativo de infección de vías altas sin necesidad de marcar un determinado número. No obstante, si existen unos criterios relativos de fluorescencia que irían desde débil a muy positivo, pasando por moderadamente positivo.

Nuestro criterio ha sido el mismo que utiliza Dalet, así el hecho de encontrar algunas bacterias fluorescentes por campo, (4 ó 5), nos ha servido para dar positivo el test, independientemente del número de bacterias totales.

Con respecto a la otra prueba diagnóstica TSAE, ocurre lo mismo que con ACB, es decir, también posee unos límites muy amplios dentro de los cuales el mismo test puede ser positivo o negativo.

Así, para VIRGINIA THOMAS (1974) quien descubrió el método por inmunofluorescencia para detectar la presencia en la orina de anticuerpos ligados a bacterias, considera positivo el TSAE, y por tanto indicador de infección de vías altas, cuando los títulos séricos de anticuerpos específicos son $\geq$ 512, y será la infección de vías bajas cuando los títulos sean $\leq$ 256.

FAUCHÈRE (1980), considera a TSAE positivo cuando los títulos séricos de anticuerpos sean superiores a 1/200.

AUBER, G. (1981) ya refiere en sus trabajos, las diferencias existentes entre los distintos autores en relación a los títulos séricos de anticuerpos específicos necesarios para que el test diagnostique infección de vías altas o bajas. Así, indica cómo estos títulos pueden oscilar entre 1/64 frente a otros autores que necesitan títulos 1/1280.

Otros autores como GARAT, J.M. (1984), AUBERT, G. (1983) y DALET (1987) coinciden en dar como positivos y por tanto, diagnóstico de vías altas a los tests con títulos 1/160.

Nuestro criterio de positividad de TSAE ha sido el propuesto por estos últimos autores, por lo cual, los títulos $\geq$ 1/160 los hemos dado como indicadores de infección de vías altas, siendo los títulos inferiores considerados como infección de vías bajas.

Otro aspecto importante a la hora de valorar y comparar resultados, es tener presente el tiempo de evolución de la enfermedad considerado óptimo para el autor, antes de ser tomada la muestra para que ésta sea representativa

del lugar donde se encuentre el proceso infeccioso localizado.

En la literatura podemos recoger autores como ROCH y cols. (1980) que consideran, que el tiempo que debe transcurrir desde que comienza el proceso infeccioso hasta que se les hacen las pruebas de ACB en sedimento de orina a pacientes con pielonefritis, puede oscilar entre 24 horas y 14 días, el márgen considerado como bueno para este autor. El hecho de haber transcurrido 21 días, para Roch no es bueno, ya que según su experiencia, al esperar ese tiempo se corre el riesgo de que más del 30% de los pacientes hayan bajado sus anticuerpos, o incluso desaparecido totalmente de la orina las bacterias tras un correcto tratamiento y por lo tanto la no posibilidad de diagnóstico topográfico.

Para MALAGA, S. y cols. (1983), basándose en la pielonefritis experimental, consideran que ACB solo se detecta a partir del séptimo día de enfermedad, por lo cual, será a partir de este día el tiempo óptimo de toma de la muestra.

Por el contrario, DALET (1987), comprueba que todos los casos con pielonefritis de evolución inferior a 21 días, los títulos eran significativamente más bajos, siendo a menudo erróneos.

En nuestro estudio, a todos los pacientes se les preguntaba el tiempo transcurrido desde el comienzo de la enfermedad hasta el momento de la toma, dato que quedaba reflejado en su hoja de protocolo original, y presente para dar el diagnóstico.

Podemos decir que más del 60% de los enfermos, pre-

sentaban antecedentes urológicos, infecciones urinarias frecuentes, lo que conducía a que el tiempo de evolución en la última exacerbación, fuese superior a una semana, encontrándonos con procesos crónicos de duración comprendida entre un mes y hasta años. Estos casos de cronicidad tan prolongada, pueden ser causa de errores diagnósticos frecuentes..

El 40% restante, se correspondían con procesos agudos bacterianos a los cuales se les pidió también que tuviesen una evolución superior a una semana antes de realizar TSAE. No obstante, el test ACB se realizó en la primera semana de evolución, anotándose el tiempo mínimo transcurrido. En nuestra experiencia, el test ACB realizado a enfermos que tenían una evolución de más de 72 horas, ha dado resultados muy satisfactorios al compararlos posteriormente con el diagnóstico clínico y radiológico.

La explicación que tenemos para realizar ACB a partir de 72 horas y no esperar hasta la semana como hacemos para TSAE, se basa en el hecho de que casi la totalidad de los pacientes toman antibióticos en estas fechas con lo cual, baja la bacteriuria y nos impide la realización correcta del diagnóstico de fluorescencia, sin que la disminución de la bacteriuria conlleve siempre la curación. No ocurre lo mismo para TSAE, ya que en esta prueba seguirán subiendo los anticuerpos mientras exista algún microorganismo en parenquima renal, aunque disminuya la bacteriuria por el tratamiento antibiótico, permitiéndonos su correcta detección y diagnóstico.

Por tanto, a la hora de estudiar unos resultados y fundamentalmente, a la hora de comparar este tipo de resultados hay que tener presente las consideraciones ex-

puestas anteriormente.

En orden a conocer la fiabilidad de los tests estudiados, se realizó un estudio estadístico cuyos resultados pasamos a ver.

a) Predicciones sobre ACB en nuestros datos:

Sensibilidad 88% . Falsos negativos 12%
Especificidad 55,6% . Falsos positivos 44,4%
Valor predictivo positivo 57,9%. Valor predictivo negativo 87%.

Coinciden estos datos con los de THOMAS, V. (1974), al decir que ACB es más sensible que TSAE. Efectivamente, el test ACB es muy sensible, detecta la localización de una muy elevada proporción de infecciones urinarias. Sus defensores como GARGAN y BRUMFITT (1983), ROCH (1980) entre otros, le atribuyen a este método la mayor precisión en el diagnóstico topográfico.

Revisando la literatura más reciente relacionada con el tema, podemos encontrar a autores como FRIES (1982), quién analizó los resultados de este test diagnóstico aplicado a 632 enfermos hallando una sensibilidad del 82% y una especificidad del 93%.

AUBERT y cols. (1983) realizaron una estimación de la sensibilidad de ACB con unos resultados igual a 86,4% y una especificidad 95,7% (considerando positivos a partir del 20% de bacterias fluorescentes por campo).

No obstante, según el mismo AUBERT (1981) y otros autores, la sensibilidad del método varía entre 60 a 100%

en adultos y del 25-100% en niños, mientras la especificidad estaría entre 39% a un 98% en niños y de un 55% a un 100% en adultos.

También en 1983, encontramos los resultados de MALAGA, S. que obtiene una sensibilidad 48% y una especificidad del 66% en sus trabajos realizados en niños.

Los discrepantes resultados entre adultos y niños, estarían en relación a juicio de THOMAS y FORLAND (1982), con la dificultad para la recogida de muestras de orina no contaminadas en niños, y la posibilidad de que sea preciso un período de latencia más largo en las pielonefritis para desarrollar las ACB.

En estudios con adultos, GARCIA RODRIGUEZ y cols. (1985), obtiene para este método una sensibilidad 83% y una especificidad 76%.

De igual modo en estudios recientes de NICOLLE y cols. (1987), sobre localización de infección urinaria en mujeres mayores con bacteriuria asintomática, encontró unos valores para ACB de sensibilidad igual a 58% y de especificidad 71%, con un VPP 82% y un VPN 43%.

Nuestros datos como podemos observar están dentro de los referidos en la literatura. Con una sensibilidad para ACB del 88% y unos falsos negativos del 12%, superan a todos los valores expresados por los autores anteriores. La alta sensibilidad obtenida para ACB en nuestro trabajo, nos permite valorar positivamente los criterios mantenidos a la hora de seleccionar nuestra muestra.

Por lo que respecta a la especificidad de ACB, nues-

tros datos quedan dentro del margen establecido aunque con un valor algo bajo, conllevando por tanto un valor de falsos positivos elevado.

Aunque no se encuentra una explicación convincente para los falsos positivos, la que damos en nuestro caso, está basada en la preocupación por no diagnosticar como negativos a pacientes con infección de vías altas, ya que en este caso, las repercusiones son de mayor gravedad que en el contrario. Esto nos ha llevado a tomar unos amplios márgenes de positividad del test, y posiblemente sea la causa por la cual obtengamos un valor de falsos positivos algo elevado.

Las causas más frecuentes para otros autores a los cuales nos sumamos, de falsos positivos son:

- Prostatitis y cistitis en las que la infección penetra el uroepitelio, estos enfermos excretan bacterias rodeadas de anticuerpos (RIEDASCH, 1978).

- Para ANDRÈ (1980) otra causa de falsos positivos está en un porcentaje elevado de infecciones crónicas aparentemente de vías bajas en las cuales existen factores favorecedores de la propagación de la infección en vías altas (litiasis vesical, sonda permanente, etc.). Por lo cual, ante un test ACB positivo, sin signos clínicos que evoquen una infección alta, hay que buscar otros métodos diagnósticos complementarios a fín de precisar la causa de esta positividad, pues no siempre son falsos positivos, sino un mal diagnóstico clínico por solapamiento de los síntomas de infección.

- Por contaminación de la muestra con bacterias del tracto intestinal (ROCH, 1980).

- GARAT y cols. (1984), han comprobado cómo la "micción vaginal" es una causa frecuente de falsos positivos.

Aunque se les pedía a los pacientes un perfecto lavado de la zona genito-anal, no obstante hay que contar con estas posibles contaminaciones expresadas por los autores anteriores y que nos hayan podido falsear algunos de nuestros resultados.

Como hemos podido comprobar, en las citas bibliográficas anteriores, aparecen criterios de positividad para ACB que oscilan entre algunas bacterias fluorescentes hasta el 40%, implicando por tanto, una amplitud de resultados dificilmente comparables entre sí.

b) Predicciones para TSAE.

Los datos obtenidos en la literatura para TSAE al igual que en el caso de ACB son variados, siendo las causas entre otras: Los diferentes criterios respecto al tiempo considerado válido desde que comienza la enfermedad hasta que se toma la muestra; y el valor de los títulos de anticuerpos específicos concretos el cual se considera como positivo el test, como ya hemos mencionado anteriormente.

Haciendo una búsqueda bibliográfica de los pocos autores que últimamente trabajan el método TSAE, hemos comprobado la ausencia de un estudio estadístico amplio con respecto a este método, reflejando en sus trabajos sólo porcentajes de aciertos del test a determinados títu-

los de anticuerpos séricos, como es el caso de GARAT (1984) y DALET (1987).

El punto de referencia que tenemos ha sido el de AUBERT (1983), quién realizó en adultos un serodiagnóstico basandose en la clínica sobre el sitio de la infección. Obtiene una sensibilidad del 59,5%, una especificidad del 96,3%. Los valores predictivos positivos 89,3% y un valor predictivo negativo 81,9%.

Nuestros datos para TSAE al igual que para ACB son más altas en sensiblidad que los encontrados por otros autores, siendo de 78,4% frente al 59,5% de AUBERT (1983). De igual forma nuestro valor predictivo negativo también es más alto (82,2%). Por el contrario, nuestros valores de especificidad 67,3% y VPP del 61,7% no son tan brillantes.

El hecho de que tanto para ACB como para TSAE hayamos obtenido resultados de sensibilidad y VPN más altos que los referidos en la literatura, y unos valores de especificidad menos buenos, nos lleva a pensar en que además de la validez del test, se les une el buen criterio de selección de la muestra.

Con respecto a la especificidad, podíamos añadir que estos datos podrían haber sido más altos si los estudios estadísticos hubiesen estado realizados diferenciadamente en niños, en la edad de madurez y en la vejez, ya que en los extremos de la vida, es decir, en la infancia y la vejez, los resultados de este método son más bajos como han podido comprobar VALLO, A. (1983), AUBERT (1983), DOLET (1987), NICOLLE (1987) entre otros.

Otro factor que también hay que mencionar, es que entre nuestros pacientes, 2% se encontraban ingresados en la Sala de Oncología, sometidos a tratamiento inmunosupresor causante de la disminución de defensas, produciendo algún falso negativo explicable por dicha causa.

El estudio estadístico efectuado sobre nuestros datos, presentaba otros parámetros como son: proporción de aciertos de cada uno de los tests y de los dos tests razón del producto cruzado y test de independencia.

Así, el método ACB tiene una proporción de aciertos del 68,9% frente al 71,7% que tiene TSAE. La proporción de aciertos de los dos tests realizados al mismo paciente es mayor que si se le realiza uno sólo y es del 76%, quedando clara la conveniencia de realizar los dos métodos diagnósticos al mismo paciente. No obstante, al comparar entre sí sus porcentajes de aciertos, la t exp = 1,01, no significativa, y concluye la hipótesis diciendo que ambos métodos son iguales. Efectivamente a estos mismos resultados han llegado también otros autores como DALET (1987).

La razón del producto cruzado, como medida de asociación que es, nos informa de ésto, de la ligazón existente entre los aciertos dados por cada uno de los tests, con un valor de $p < 0,01$, nos sale significativo, es decir, si hay relación entre lo que diagnostica y acierta el uno y lo que acierta el otro test. Esto es importante puesto que los dos métodos tratan de diagnosticar lo mismo, es decir, el sitio de localización de la infección urinaria y lo consiguen como queda reflejado estadísticamente.

CONCLUSIONES

1ª. Es muy importante unificar los criterios sobre la localización de la infección urinaria, de forma que las divergencias no se deban a discrepancias metodológicas.

2ª. Con respecto al test de anticuerpos unidos a bacterias ACB, se deduce de nuestro estudio que es muy sensible, aunque exclusivamente diagnóstico, y no marca la evolución del proceso.

3ª. La determinación de los títulos séricos de anticuerpos específicos TSAE, es un método más específico que los anticuerpos unidos a bacterias ACB, mostrándose más eficaz en el control evolutivo del enfermo.

4ª. El estudio estadístico de cada uno de los tests, demuestra que con ambos métodos se obtienen resultados similares desde el punto de vista diagnóstico.

5ª. La utilización de los dos tests conjuntamente, proporcionan mayor número de aciertos que por separado, según se deduce estadísticamente.

6ª. El "máximo" de utilidad de estas pruebas se obtiene en el diagnóstico de localización de las infecciones crónicas o recidivantes.

7ª Se ha comprobado la importancia de la demostración de pili de E. coli como índice de la capacidad de adherencia al urotelio, mediante técnicas de microscopía electrónica de transmisión.

8ª. Las condiciones de cultivo influyen en la expresión o supresión de pili por E. coli

BIBLIOGRAFIA

ALEXANDER N K. Rapid screening for bacteriuria using a particle - counter pulse - height analyser and computer. J. Clin. Pathol. 1981; 34: 194-8.

ALKEN C E, SÖKELAND J. Urología. Editorial Salvat, S.A. Barcelona. 1982.

ANDRÉ J, ARNAUD B, PILONCHERY G, LERICHE A. Intérêt de la recherche des anticorps fixés sur les bacteries dans la localisation et la surveillance des infections urinaires chroniques. Ann. Biol. Clin. 1980; 38: 111-114.

ANONIMO. Chronic Intersticial cystitis. Lancet. 1985; 2: 134-5.

ANONIMO. Elección de cefalosporinas. Medical Letler (ed. esp.) 1983; 5: 73-76.

ARNAL MILLAN J. Etiología. En Romero R, Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona, 1985; 1: 38-46.

ASSCHER A W. Las infecciones de las vías urinarias. Manual Moderno. México, 1983: 54.

AUBERT G. Diagnostic topographique de l'infection urinaire par les méthodes immunologiques. Recherche des anticorps revêtant les bactéries urinaires. Serodiagnostics. Thèse d'état Pharmacie. Lyon. 1981.

AUBERT G, ADELEINE P, ANDRÉ J, DENIS M, DORCHE G. Stragégie d'utilisation des examens immunologiques dans le diagnostic topographique des infections urinaires. La Presse Médicale. 1983; 12: 2741-5.

BAILEY R R. Significance of coagulase negative Staphylococcus in urine. J. Infect Dis. 1973; 27: 179-182.

BAILEY R R. Single dose therapy of urinary tract infection. Adir Health Science Press, Sydney. 1983: 109.

BARKER D J P, ROSE G A. Epidemiología en la práctica médica. Salvat Editores, S.A. Barcelona. 1983; 42-44: 140-143.

BARRIO E. PROVENCIO E. Concepto, clasificación y epidemiología. Pathos. 1983; 56: 15-26.

BEACHEY E H. Bacterial adherence: adhesin-receptor interactions mediating the attachment of bacteria to mucosal surfaces. J. Infect Dis. 1981; 143: 325-45.

BÉGUÉ P, LASFARGUES G, LAPLANE R. Evolution des anticorps sériques au cours de l'infection urinaire de l'enfant. Nouv Presse Med. 1974; 3: 789-793.

BOSQUET JIMENEZ E. Etiología y diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. En Dalet F. y del Rio G. Infecciones urinarias. Ediciones Pulso S.A. Barcelona 1987: 35-55.

BRAUDE A I, BERKOWITZ N. Detection of urinary catalase by disk flotation. J. Lab. Clin. Med. 1961; 57: 490-4.

BROWN D F J. Impedance and conductivity methods for detecting bacteriuria. In R C Tilton. Rapid methods and automation in Microbiology. Washington. 1981.

BRUCE A W, CHAN R C Y, PINKERTON D, MORALES A, CHADWICK P. Adherence of gram-negative uropathogens to human uroepithelial cells. J. Urol. 1983; 130:293-8.

BRUMFITT W, WILLIAMS J D, LEINGH D A, PERCIVAL A. Variation in response to treatment of patients presenting with urinary tract infection. En Kass E H. ed., Progress in pyelonephritis. Davis Co. Philadelphia. 1965; 1: 706-19.

BURCKLEY R M, GUCKIN M, GREGOR R R. Urine bacterial counts following sexual intercourse. N. Engl. J. Med. 1978; 298:321.

BUSCH R, HULAND H. Correlation of symptoms and results of direct bacterial localization in patients with urinary tract infection. J. Urol. 1984; 132: 282-5.

CALVAJAL M F, PASSEY R B, BERGER M, TRAVIS L B, LORENTZ W B. Urinary lactic dehydrogenase isoenzyme 5 in the differential diagnosis of kidney and bladder infections. Kidney Interm. 1975; 8: 176-184.

CALVIN M, KUNIN. Diagnostico, prevención y tratamiento de las infecciones de las vías urinarias. Editorial Panamericana. Madrid. 1982.

CARALPS A, PONCE DE LEON I, ROMERO R. Formas clínicas de la infección urinaria: Infección crónica del tracto urinario. En Romero R. Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona. 1986; 3: 87-109.

CARALPS A, ROMERO R. Concepto y definición. En Romero R. Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona. 1985; 1: 34-37.

CARVAJAL H F, TRAVIS L B. Infecciones de las vías urinarias. En Rudolf A M. Hoffman J I. Ed. Pediatría. Ed. Labor. Madrid. 1985; 2:1287-1292.

CATALOGO DE LA BIBLIOTECA DE CONGRESOS nº 73-76 601. La orina al microscopio. División de Hoffman. La Roche inc. Publicaciones de Rocom-Press. Nuttley.

CHAN R C Y, REID G, IRVIN R T, BRUCE A W, COSTERTON J W. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by Lactobacillus whole cells and cell wall fragments. Infect Immun. 1985; 47: 84-9.

CLARK H, RONALD A R, CUTLER R E, TURCK M. The correlation between site of infection and maximal concentrating ability in bacteriuria. J. Infect. Dis. 1969; 120: 47.

CUXART A, VILARDELL M, GARCIA-BRAGADO F. Utilidad diagnóstica de las enzimas urinarias. Med. Clin. 1981; 77: 175-177.

DALET F. Localización de las infecciones urinarias: Procedimientos no invasivos. En Dalet F, del Rio G. Infecciones urinarias. Ediciones Pulso S.A. Barcelona. 1987: 71-87.

DALET F. Valoración de los títulos de anticuerpos específicos en la localización de la infección urinaria. Actas del XXV Congreso Brasileiro de Urología. Curitiba (Brasil). 1980.

DALET F. Valor de la determinación de anticuerpos específicos en las infecciones urinarias. En 14º Curso de Nefrología para Post-Graduados. Fundación Puigvert. 1981: 151-161.

DANFI MORESO L. PETRO ALBAJES F. El sedimento urinario. Ed. Científico Médica. Barcelona. 1957.

DENNIS R, DE MEUTER F, VANACHTER H, BUTZLER J P. Localization of urinary tract infection in children: value of the antibody-coated bacteria technique and of the serum antibody response. J. Infect. 1979; 1: 67-76.

DIEGUEZ JUNQUERA Mª A. Lacticodehidrogenasa urinaria y sus factores isoenzimáticos en el niño sano y con infección urinaria. Tesis Doctoral. Oviedo. 1979.

DOMINGUEZ-GIL H A, SANCHEZ N A. Cefotaxima: aspectos farmacológicos. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. (Suppl. 1). 1988; 6: 25-31.

DOMINGUEZ GIL H A, SANCHEZ N A. Farmacocinética de nuevas quinolonas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 1988; 6: 208-12.

DUGGAN E. UTI in girls: Comparison of bladder Washout localization technique with urinary LDH activity abstracter. Pediatric, 1981; 15: 692.

ESCRIBANO R, ALVAREZ E. Etiología de las infecciones del tracto urinario (I.T.U.). Pediatría. 1984; 10: 12-15.

ESCUDERO G, BLAZQUEZ J. Diagnóstico de las infecciones del tracto urinario. Pediatría. 1984; 10: 28-33.

EVANS B B. Uropatía obstructiva en el neonato. Clin. Perinatol. 1981; 2: 273-285.

FAIRLEY K F, BOND A G, BROWN R y cols. Simple test to determine the site of urinary tract infections. Lancet 1967; 2: 427-8.

FALKOWSKI W, EDWARDS M, SCHAEFFER A J. Inhibitory effect of substituted aromatic hydrocarbons on adherence of Escherichia coli to human epithelial cells. Infect Inmun. 1986; 52: 863-6.

FANG L S T, TOLKOFF-RUBIN N E, RUBIN R H. Localization and antibiotic management of urinary tract infection. Ann. Rev. Med. 1979; 30: 225-239.

FARRERAS ROZMAN. Medicina Interna. Editorial Marín, S.A. Barcelona. 1985.

FASTH A, HANSON L A, JODAL V, PETERSON H. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein associated with urinary infections in girls. J. Pediatr. 1979, 95: 54-60.

FAUCHÈRE J L, ROSENBAUM M, BERCHE P, KREIS H, VÉRON M. Recherche des anticorps homologues an cours des infections urinaires cher les malades porteurs ou non d'allogrelles rénales. Ann. Biol. Clin. 1980; 38: 105-110.

FIGUERAS J, JIMENEZ R. Antibioterapia en el período neonatal. Arch. Pediat. 1984; 35: 305-313.

FORSLIN L, DANIELSSON D, FALK V. Adherence in vitro of Neiseria gonorrhoeae, Escherichia coli and group B Streptococci to vaginal epithelial cells of post-menopausal women. Gynecol. Obstet. Invest. 1980; 11: 341-9.

FOZ A, DROBNIC L, GUDIOL F. Infecciones del tracto urogenital: La infección urinaria. E, Foz A. Drobnic L. Gudiol F. Patología Infecciosa básica, enfermedades bacterianas. IDEPSA 1981: 230-40.

FREDERICK J, ROBERTS M D. Quantitative urine culture in patients with urinary tract infection and bacteremia. Brief Scientific Reports. 1986; 85, 5: 616-8.

FREEMAN A B, Ph D. Microorganismos patógenos y enfermedad. En: Freeman A B. Ph D. Microbiologia de Burrows. Ed. EMALSA, S.A.. Interamericana. Madrid, 1986: 355-96.

FRIES D. Diagnostic topographiques des infections urinaires par la tecnique de fixation des anticorps contre la bacterie urinaire. Nouv Prense Med. 1982; 11: 3339-43.

FRIES D, KREMBEL Ch, DELFRAISSY J F, JACQUES L, DELAVELLE F, ARVIS G. Etude en immunofluorescence de la bactérieurie. La Nouvelle Presse Medicale. 1975 ; 4: 2179-82.

GANDER R M, THOMAS V.L, FORLAND M. Mannose-resistant hemagglutination and P receptor recognition of uropathogenic Escherichia coli isolated from adult patients. J. Infect. Dis. 1985; 151: 508-13.

GARAT J M, VILADOMS J M, DALET F. Diagnóstico de las infecciones urinarias infantiles. Ac. Fund. Puigvert. 1984; 3: 165-172.

GARCIA A, PAYO R. Clínica de las infecciones del tracto urinario. Pediatría. 1984; 10: 16-20.

GARCIA M, y PEREZ E. Infecciones del tracto urinario. En Perea E. Enfermedades Infecciosas: Patogénesis y diagnóstico. Salvat Editores. S.A. Barcelona. 1983: 439-475.

GARCIA-RODRIGUEZ J A, GOMEZ-GARCIA A C. Aspectos microbiológicos de la infección urinaria. Laboratorio. 1985; 79: 131-144.

GARGAN R A, BRUMFITT W, HAMILTON-MILLER J M T. Antibody-coated bacteria in urine: Criterion for a positive test and its value in defining a higher risk of treatment failure. The Lancet, 1983; 24: 704-6.

GIMENO E. Prostatitis. En Dalet F. y del Rio G. Infecciones urinarias. Ediciones Pulso S.A. Barcelona. 1987: 145-156.

GLECKMAN R, BRADLEY P, ROTH R, HIBERT D, PELLETIER, C. Therapy of symptomatic pyelonephritis in women. J. Urol. 1985; 133: 176-8.

GONIK H C, KRAMER H J, SCHAPIRO A E. Urinary beta-glucuronidase activity in renal disease. Arch. Intern. Med. 1973; 132: 62-69.

GOODWIN R A, SHAPIRO J L, THURMAN G M, THURMAN S S, DES PREZ RM. Disseminated histoplasmosis: Clinical and pathological correlations. Medicine (Baltimore) 1980; 1: 59.

GOWER P E, ROBERTS A P. Upper urinary tract infections, aspects, and mechanisms. In: Francois B. Perrin P. ed. Urinary Infection: Insights and Prospects. London Butterwrth and Co. Ltd. 1983: 57-69.

GUIGNARD J P. Función renal en el neonato. Clin. Pediatr. North. Am. 1982; 4: 753-766.

GUTIERREZ MARCOS F M, PALAU BEATO E, GOMEZ DELGADO A, GEIJO MARTINEZ M P, ANDRES MONTES M E. Infección urinaria hospitalaria. Aspectos epidemiológicos. Medidas de prevención. Rev. Clin. Esp. 1986; 179: 472-475.

GUZE L B, SILVERBLATT F, MONTGOMERIE J Z, ISHIDA K, KALMANSON G M. Lack of significance of pili in experimental ascending Escherichia coli pyelonephritis. Scand J. Infect. Dis. 1983; 15: 57-64.

HAGBERG L, HULL R, HULL S, FALKOW S, FRETER R, SVANBORG EDEN C. Contribution of adhesion to bacterial persistence in the mouse urinary tract. Infect. Immun. 1983; 40: 265-72.

HALE DEVON C, THRUPP L D, MATSEN J M. Evaluation of urine culture screening by light scatter photometry. Am. J. Clin. Pathol. 1981. 76: 208-211.

HANSON L A, FASTH A, JODAL V. Autoantibodies to Tamm-Horsfall protein: A tool for diagnosing the level of urinary-tract infection. Lancet. 1976; 1: 226-8.

HAYCOCK G B. Investigation of urinary tract infection. Archives of Disease in Childhood. 1986; 61: 1155-8.

HEINTZ R, BRASS H, KREMLING H. Pielonefritis. En: Kremling H. Lutzeyer W. Heintz R. ed. Patología del riñón y vías urinarias en ginecología. Ediciones Doyma. Barcelona. 1985.

HELLERSTEIN S. Urinary tract infections in children: Localization of the site of UTI. Year Book Medical Publishers. Chicago. 1982.

HELLSTEIN S, DUGGAN E, WELCHERT E, GROSSMAN H, SHARMA P. Localization of the site of urinary tract infection with the bladder washout test. J. Pediatr. 1981; 98: 201-6.

HOOPER D C, WOLFSON J S. The fluoroquinolones: pharmacology clinical uses and toxicities in humans. Antimicrob Agents Chemoter. 1985; 28: 716-21.

HULL R, BIELER S, FALKOW S, HULL S. Chromosomal map position of genes encoding P adhesins in uropathogenic Escherichia coli. Infect Immun. 1986; 51: 693-5.

IWAHI T, ABE Y, NAKAO M, IMADA A, TSUCHIRYA K. Role de type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by Escherichia coli in mice. Infect Immun. 1983; 39: 1307-15.

JACK D B. Recent advances in pharmaceutical Chemistry. The 4 quinolone antibiotics. J. Clin. Hosp Pharmacy. 1986; 11: 75-93.

JACOBSON S H, CARSTENSEN A, KALLENIUS G, LINS L E, SVENSON S B. P-fimbriae receptor accesibility in patients with renal scarring. In: Abstracts of the 4 th International Symposium on Pyelonephritis. Goteborg, Sweden. June 1986: 89.

JACOBSON S H, LINS L E, SVENSON S B, KÄLLEMUS G. P. fimbriated Escherichia coli in adults with acute pyelonephritis (Letter). J. Infect. Dis. 1985; 152: 426-7.

JÄRVINEN A K, SANDHOLON M. Urinary oligosaccharides inhibit adhesion of E. coli onto canine urinary tract epitelium. Investigative Urology. 1980; 17: 443-5.

JODAL V, LINDBERG V, LINCOW K. Level of diagnosis of symptomatic urinary tract infection in childhood. Acta Pediatr. Scand. 1975; 64: 201-8.

JONES R N, THORNSBERRY C. Cefotaxime: a review of in vitro antimicrobial properties and spectrum of activity. Rev. Infect. Dis. (Suppl.). 1982; 4: S300-S315.

JONES S, SMITH J, SANFORD J P. Localization of urinary tract infections by detection of antibody-coated bacteria in urine sediment. New Engl. J. Med. 1974; 290: 591-3.

KÄLLENIUS G, SVENSON, S B, MÖLLBY R, CEDERGREN B, HULTBERG H, WINBERG J. Structure of carbohydrate part of receptor on human uroepithelial cells for pyelonephritogenic Escherichia coli. Lancet. 1981; 2: 604-6.

KASS E H. Asymptomatic infections of the urinary tract. Trans Assoc. Am. Physicians. 1956; 69: 56-64.

KAYE D. Clinica y tratamiento de las infecciones urinarias. Ed. Toray. Barcelona. 1974.

KELSEY I. Estudio radiológico de las alteraciones del tracto urinario. Medicine 1980; 45: 27-44.

KNOX G E, PASS R F, REYNOLDS D W, STAGNO S, ALFORD Ch A. Comparative prevalence of subclinical cytomegalovirus and herpes simplex virus infections in the genital and urinary tracts of low-income urban women. J. Infect. Dis. 1979; 140: 419-22.

KRUGMAN S, KATZ S L. Enfermedades infecciosas. Editorial Interamericana. 1984.

KUNIN C M. Infecciones urinarias: diagnóstico profilaxis y tratamiento. Toray Ed. Barcelona. 1977.

KUNIN C M. Infecciones de las vías urinarias (diagnóstico, prevención y tratamiento). Ed. Medica Panamericana. Madrid. 1982.

KUNIN C M, CHESNEY R W, CRAIG W A, ENGLAND A C, DE ANGELIS C. Enzymuria as a marker of renal injury and disease: studies of N-acetyl-beta-glucosaminidase in the general population and in patients with renal disease. Pediatrics 1978; 62: 751-760.

LARSSON P, FASTH A, JODAL V, SOHL AKERLUND A, SVANBORG EDEN C. Urinary tract infections caused by Proteus mirabilis in children. The antibody response to O and H antigens and Tamm-Horsfall protein and bacterial adherence to uroepitelium. Act Pediatr. Scand. 1978; 67: 591-596.

LINDNER L E, JONES R N, Haber M H. A specific urinary cast in acute pyelonephritis. Am. J. Clin. Pathol. 1980; 73: 809-11.

LOCKLEY M R, WISE R, DENT J. The pharmacokinetics and tissue penetration of afloxacin. J. Antimicrob. Chemother 1984; 14: 647-52.

LOMBERG H, HELLSTROM M, JODAL U, SVANBORG-EDÉN C. Bacterial adherence and secretor state in girls with recurrent pyelonephritis with and withour renal scarring. In: Abstracts of the 4 th International Symposium on Pyelonephritis. Goteborg. Sweden. June 1986: 59.

LORENTZ W B, RESNICK M I. Comparison of urinary lactic dehydrogenase with antibody coated bacteria in the urine sediment as a means of localizing the site of urinary tract infection. Pediatrics. 1979; 64: 672.

LOW D. DAVID V, LARK D, SCHOOLNIK G, FALKOW S. Gene clusters governing the production of hemolysin and mannose-resistant hemagglutination are closely linked in Escherichia coli serotype O_4 and O_6 isolates from urinary tract infections. Infect Immun. 1984; 43: 353-8.

MACALOSO M P, DITRAPANI D. Prostatitis crónicas. Arch. Esp. Urol. 1984; 37: 689-700.

MADEIROS A A, JACOBY Ga. Beta-lactamase-mediated resistance. en Queener S F. Webber J A. Queener S W, eds. Beta-lactam actibiotics for clinical use. Nueva York. Marcel Dekker. 1987: 49-84.

MALAGA S, SANTOS F, SUAREZ M D. Importancia clínica de la localización de la infección urinaria en la infancia. Anales Españoles de Pediatría. 1983; S19: 31-34.

MANDELL G L. Cephalosporins. En: Mandell G L. Douglas R G. Bennett J E, eds. Principles and practice of infectious disease. Nueva York. John Willey and Sons. 1985: 180-186.

MARTIN J M, BLAS A, MASEQUER M A, CASTRO J M. Punción vesical en neonatos pretermino con bacteriuria en orina recogida mediante bolsa. An. Esp. Pediatr. 1983; 19: 279-286.

MARTINEZ-BELTRAN J, BUZON R L. Cefotaxima. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica (Suppl). 1988; 6: 1-3.

MEARES E M, STAMEY T A. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis. Invest Urol. 1968; 5: 492.

MEDEIROS A A, JACOBY Ga. Beta-lactamase-mediated resistance. En: Queener S F. Webber J A. Queener S W, eds. Betalactam actibiotics for clinical use. Nueva York. Marcel Dekker. 1987; 49-84.

MEDICAL RESEARCH COUNCIL BACTERIURIA COMITTE. Recomended terminology of urinary tract infection. Br. Med. J. 1979; 2: 717.

MERCER E H, BIRBECK M S C. Manual de Microscopía Electrónica para biólogos. Blume. Barcelona. 1974.

MERRITT J L, KEYS T F. The antibody-coated bacteria test. Reply to letter. JAMA. 1982; 248: 1450.

MOELLERING R C. Ceftriaxone a long acting cephalosporin. Am. J. Med. 1984; 77 (4C): 1.

MULHOLLAND S. Controversies in management of urinary tract infection. Urology (Suppl) 1986; 27: 3-8.

MULHOLLAND S G, MOOREVILLE M, PARSONS C L. Urinary tract infections and P blood group antigens. Urology 1984; 24: 232-5.

MUNDT K A, POLK B F. Identification of site of urinary tract infections by antibody-coated bacteria assay. Lancet 1979; 2: 1172-5.

NEEDELL M, METER E, STAUBITZ W, BINGHAM W. The antibody (hemagglutinin) response of patients with infections of the urinary tract. The J. of Urol. 1955; 74: 674-682.

NETER E. Evaluation of tetrazolium test for diagnosis of significant bacteriuria. JAMA 1965; 192: 769-770.

NICOLLE L E, MUIR P, HARDING G K M, NORRIS M. Localization of urinary tract infection in elderly, institutionalized women with asymptomatic bacteriuria. The Journal of Infectious Diseases. 1987; 157: 65-70.

OJEK I, BEACHEY E H. General concepts and principles of bacterial adherence in animals and man. In: Chapman and Hall Bacterial Adherence. London 1980: 1-29.

O'GRADY F. Initiation and ascent of urinary tract infection. En Williams D I. Chisholm G D. Scientific Foundations of Urology. William Heineman Medical Books, Londres 1976.

O'HANLEY P, LARK D, FALKOW S, SCHOOLNIK G. Molecular basis of Escherichia coli colonization of the upper urinary tract in BALB/C mice: Gal-Gal pili inmunization prevents Escherichia coli pyelonephritis in the BALB/C mouse model of human pyelonephritis. J. Clin. Invest. 1985; 75: 347-60.

PAVONE MACALUSO M, DITRAPANI D. Prostatitis crónicas. Arch. Esp. Urol. 1984; 37: 689-700.

PEDRAZ M C, BENITO M F. Infección urinaria del recién nacido. Pediatría. 1981; 10: 21-7.

PERCIVAL A, BRUMFITT W, LOUVOIS J. Serum-antibody levels as an indication of clinically inapparent pyelonephritis. The Lancet 1964: 1027-1033.

PEREA E J. Enfermedades infecciosas patogénesis y diagnóstico. Salvat Editores. Barcelona. 1983.

PEREZ JURADO M L. Infecciones urinarias en pediatría. Rev. San. Hig. Publ. 1986; 60: 991-6.

PETERSDORF R G, PLORDE J J. A classification of bacteriuria. En Kass E H ed.: Progress in pyelonephritis. F.A. Davis Co Philadelphia 1965: 720-7.

PIEDROLA G, LIEBANA J. Infecciones de las vías urinarias (diagnóstico prevención y tratamiento). Laboratorio. 1982; 73: 507-528.

PIEDROLA G, MAROTO M C, PECO J, y cols. Normas generales para estudios bacteriológicos, micológicos y parasitarios. En: Piedrola G. Maroto M C. PECO J. y cols. eds. Cuadernos de consulta de Microbiología y Parasitología. Granada. 1988.

PLATT R. Quantitative definition of bacteriuria. Am. J. Med. (Suplemento 1B). 1983; 75: 71-8.

PONCE DE LEON. I. Tratamiento de las prostatitis. En: Romero R. Caralps A. eds. Infección urinaria. Ed. Doyma S.A. Barcelona 1986; 5: 202-3.

PORETZ D M, WOOLARD D, EROM L J, y cols. Outpatient use of ceftriaxone: a cost-benefit analysis. Am. J. Med. 1984; 77 (4C): 77-83.

PRIETO J, GARCIA J I, DE MANUELES J. Tratamiento de las infecciones del tracto urinario. Pediatría 1984; 10: 53-59.

PUMAROLA A, RODRIGUEZ-TORRES A, GARCIA-RODRIGUEZ J.A, PIEDROLA-ANGULO G. Microbiología y Parasitología Médica. Editorial Salvat S.A. Barcelona. 1987.

QUESADA M M. Estudio comparativo entre diversos métodos para el despistaje de infecciones urinarias. Tesina de Licenciatura. Facultad de Medicina. Granada. 1984.

QUESADA M, PARRAS L, ROMAN J, PIEDROLA G. Sistema rápido autobac para el despistaje de bacteriurias. Comparación con otros métodos. Laboratorio 1984; 77: 453-64.

REGUEIRO B, REGUEIRO B J. Técnicas de diagnóstico bacteriológico de las infecciones urinarias. Pathol. 1983; 56: 102-11.

REID G, BROOKS H J L, BACON D F. In vitro attachement of Escherichia coli to human uroepithelial cells: variation in receptivity during the menstrual cycle and pregnancy. J. Infect. Dis. 1983; 148: 412-421.

REID G, SOBEL J D. Bacterial adherence in the pathogenesis of urinary tract infection: A Review. Reviews of Infectious Diseases 1987; 9: 470-87.

REVERT L. Infecciones urinarias. En Farreras R. Medicina Interna. Ed. Marín S.A. Barcelona. 1985; 1: 869-76.

RICHARD A. GLECKMAN . Treatment duration for urinary tract infections in adults. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 1987; 31: 1-5.

RIEDASCH G, HECK P, RAUTERBERG E, RITZ E. Does low urinary SIgA predispose to urinary tract infection?. Kidney Inter. 1983; 23: 759.

RIEDASCH G, RITZ E, MOHRING K, BOMMER J. Antibody coating of urinary bacteria. Relation to site of infection and invasion of uroepithelium. Clin. Nephrol. 1978; 10: 239-244.

RIO G. del. Infecciones urinarias. Introducción. 14 Curso de Nefrología para Post-graduados. Instituto de Urología, Nefrología y Andrología. Fundación Puigvert. 1981: 148-161.

RIO G. del. Concepto y etiopatogenia de las infecciones urinarias. En Dalet F. del Rio G. Infecciones urinarias. Ediciones Pulso S.A. Barcelona 1987: 11-22.

ROCH P, VELEMINSKÝ M, SALÁK J. Detection of Antibody-Coated Bacteria in Children with Urinary Tract Infections. Infection 1980; 8: 293-6.

ROMERO R, CARALPS A. Epidemiología. En Romero R. Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona 1985; 2: 47-52.

ROMERO R, y CARALPS A. Patogenia de la infección urinaria En: Romero R. y Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona. 1985; 2: 53-66.

ROMERO R, CARALPS A. Formas clínicas de la infección urinaria: Historia natural de la bacteriuria asintomática y de la infección urinaria. En: Romero R. Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona 1986; 3: 87-90.

ROMERO R, CARALPS A. Tratamiento. En Romero R. Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona 1986: 178-201.

ROMERO R, PONCE DE LEON I. CARALPS A. Formas clínicas de la infección urinaria: Infección aguda del tracto urinario. En: Romero R. Caralps A. Infección urinaria. Ediciones Doyma S.A. Barcelona 1986; 3: 87-98.

ROSLAKI S B, WILKINSON J H. Urinary lactic dehydrogenase in renal disease. Lancet 1959; 2: 327-8.

RUGGIERI M R, HANNO P M, LEVIN R M. Further characterization of bacterial adherence to urinary bladder mucosa: comparison with adherence to anion exchange resin. J. Urol. 1985; 134: 1019-23.

SALAZAR V, LORENTE F. Diagnóstico de localización de las infecciones del tracto urinario. Pediatría 1984; 10: 34-9.

SALCEDO S, RODRIGO C. Expresión clínica de la infección urinaria en la primera infancia. En Romero P. Caralps A. Infección urinaria. Ed. Doyma S.A. Barcelona 1986; 3: 110-120.

SAUER L V. Neonatal pyelitis. En Stamey T.A. Infecciones urinarias. Ed. JIMS. Barcelona. 1978.

SCHAEFFER A. Infección del tracto urinario. En: Decisiones diagnósticas. World Health Communications. New York 1987: 2-11.

SCHAEFFER A.J, JONES J.M, DUNN J.K. Association of in vitro Escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary-tract infections. N. Engl. J. Med. 1981; 304: 1062-1066.

SCHERSTEN B, DAHLQUIST A, FRITZ H, y cols. Screening for bacteriuria with a test paper for glucose. JAMA 1968; 204: 205-208.

SCHEUS R. Griess nitrite test in diagnosis of urinary infection. JAMA 1956; 161: 528-9.

SELLIN M, COOKE D I, GUILLESPIE W.A, SYLVESTER D G M. Micrococcal urinary tract infections in young women. Lancet 1975; 2: 570.

SILVERBLATT F, COHEN S. Antipili antibodies afford protection against experimental ascending pyelonephritis. J. Clin. Invest. 1979; 64: 333.

SMITH J T. Awakening the slumbering potencial of the 4 quinolone antibacterials. Pharmaceutical J. 1984; 233: 299-305.

SOBEL J D, MULLER G, KAYE D. Pathogenesis of bacteriuria in the elderly. Susceptibility to bacterial adherence as a host risk factor. (abstract) Clin. Res. 1984; 32: 228 A.

SOUSA J C F, CARNEIRO G, PINTO M A, PINTO R A, DALET F. Gel filtración: método para la separación de pili y flagelos coexistentes en células de E. coli uropatógenas. Enf. Infec. y Microbiol. Clin. 1988; 6: 136-139.

STAMEY T A. Infecciones urinarias. Editorial JIMS. Barcelona. 1978.

STAMEY T A, GOVAN D E, PALMER J M. The localization and treatment of urinary tract infections: the role of bactericida urine levels as apposed to serum levels. Medicine, 1965; 44:1.

STARK R P, MAKI D G. What quantitative level of bacteriuria is relevant? N. Engl. J. Med. 1984; 311: 560-4.

STRAND C L, BRYANT J K, SUTTON K H. Septicemia secondary to urinary tract infection with colony counts less than 10^5 CFU/ml. Am. J. Clin. Pathol. 1985; 83: 619-21.

SUAREZ PEREGRIN E. Manual técnico de análisis clínico. Ed. Prieto. Granada. 1966.

SVANBORG-EDÉN C, ANDERSSON B, HAGBERG L y cols. Receptor analogues and anti-pili antibodies as inhibitors of bacterial attachment in vivo and in vitro. Ann NY Acad. Sci. 1983; 409: 580-92.

SVANBORG-EDÉN C, HAGBERG L, HANSON L Å, KORHONEN T, LEFFLER H, OLLING S. Adhesion of Escherichia coli in urinary tract infection. Ciba Found Symp 1981; 80: 161-87

SVANBORG-EDÉN C, HANSON L Å, JODAL V, LINDBERG U, SOHL ÅKERLUND A. Variable adherence to normal human urinary-tract epithelial cells of Escherichia coli strains associated with various forms of urinary-tract infection. Lancet 1976; 2: 490-2.

TAYLOR-ROBINSON D. Mycoplasma infections of the human urogenital tract with particular reference to non-gonococcal urethritis. Ann Microbiol. (Inst Pasteur) 1984; 135 A: 129-134.

TETI G, CHIOFALO S, TOMASELLO F, FAVA C, MASTROENI P. Mediation of Staphylococcus saprophyticus adherence to uroepithelial cells by lipoteichoic acid. Infect Immun 1987; 55: 839-42.

THOMAS V L, FORLAND M. Antibody-coated bacteria in urinary tract infections. Kidney Intern. 1982; 21:1-7.

THOMAS V, SHELOKOV A, FORLAND M. Antibody-coated bacteria in the urine and the site of urinary tract infection. N. Engl. J. Med. 1974; 290: 588-593.

TULLUS K, HÖRLINK, SVENSON S B, KÄLLENIUS G. Epidemic out breaks of acute pyelonephritis caused by nosocomial spread of P fimbria ted Escherichia coli in children. J. Infect Dis. 1984; 150: 728-736.

TURCK M, RONALD A R, PETERSDOF R C. Relapse and reinfection in chronic bacteriuria. The correlation between site of infection and pattern of recurrence in chronic bacteriuria. New Eng. J. Med. 1968; 278: 422.

USON C A. Antibioterapia en las infecciones urinarias. En Belmonte V A. Terapeutica Antibiotica 1982: 239-53.

VÄISÄNEN-REHN V. Fimbria-like hemagglutinin of Escherichia coli 075 strains. Infect Immun. 1984; 46: 401-7.

VÄISÄNEN V, KORHONEN T K, JOKINEN M, GAHMBERG C G, EHNHOLM C. Blood group M specific haemagglutinin in pyelonephritogenic Escherichia coli (Letter). Lancet 1982; 1: 1192.

VALLO A, ELORS J, MOYA E, ARAMBURU N. Avances en la terapéutica de las infecciones del tracto urinario. Mesa redonda An Esp. Pediatr. 1983; 195: 31-44.

VELA NAVARRETE R, ALES REINLEIN J.M. Infección urinaria de alto riesgo. Ed. Salvat. Barcelona. 1982.

VIVALDI E, COTRAN R, ZANGWILL D P, KASS E H. Ascending infection as a mechanism in pathogenesis of experimental non obstructive pyelonephritis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1959; 102: 242-4.

WHITWORTH J A, FAIRLEY K F. Tests for localization of urinary infections. N. Engl. J. Med. 1978; 299: 312-13.

WRIGGLESWORTH J M. Electron Microscopy. En Wriggles-Worth. biochemical Research Techniques. Wiley and Sons. London. 1983: 148-176.

ZIEGLER E J, Mc CUTCHOR J A, FIERER J, y cols. Treatment of gram negative bacteriuria and shock with human antiserum a mutant E. coli. New Engl. J. Med. 1982; 10: 186.