

## BIBLIOGRAFÍA

1. Flores-Mireles AL, Walker JM, Caparon M, et al. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol* 2015; 13(5): 269-84.
2. Taganna J, Boer AR, Wuhrer M, et al. Glycosylation changes as important factors for the susceptibility to urinary tract infection. *Biochem Soc Trans* 2011; 39(1): 349-54.
3. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, et al. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): from tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80(4): 338-47.
4. Bleyer AJ, Knoch S. Tamm Horsfall glycoprotein and uromodulin: it is all about the tubules! *Clin J Am Soc Nephrol* 2016; 11 (1): 6-8.
5. Chakraborty J, Below AA, Solaiman D. Tamm-Horsfall protein in patients with kidney damage and diabetes. *Urol Res* 2004; 32(2): 79-83.
6. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, et al. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol* 2012; 77 (1): 40-8.
7. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol and Metabo* 2012; 16 (Suppl 1): S27-36.
8. Nitzan O, Elias M, Chazan B, et al. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr and Obes.* 2015; 8: 129-136.
9. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Díaz D, et al. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014; 103(3): 373-381.
10. Stapleton AE. Urinary tract infection pathogenesis: host factors. *Infect Dis Clin N Am* 2014; 28(1) 149-159.

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO Y MICROBIOLÓGICO

### BIOCHEMICAL AND MICROBIOLOGICAL DIAGNOSIS

Bárbara Arinovich<sup>1</sup>

#### RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario (ITUs) se producen cuando las bacterias y hongos colonizan la uretra y ascienden hacia la vejiga y el riñón, y generan una infección. Se necesitan estudios bioquímicos y microbiológicos para confirmar el diagnóstico y la etiología infecciosa que orientarán la terapéutica antimicrobiana. Existen distintas etapas para estudiar la orina: toma de la muestra, refrigeración y procesamiento con el estudio físico-químico y urocultivo que identifica el organismo causal y cuantifica el número de bacterias por mililitros que se expresan como unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml). En pacientes asintomáticos para diferenciar infección de contaminación, el crecimiento bacteriano debe ser  $\geq 10^5$  UFC/ml. Debe investigarse rutinariamente en embarazadas el estreptococo grupo B y en personas con diabetes los más frecuentes son *Escherichia coli* y enterobacterias. La presencia de *Candida* debe considerarse en pacientes hospitalizados, con uso de sonda vesical, diabéticos, pacientes con neoplasias, antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, uso de esteroides, procedimientos urológicos o vaginitis fúngica. El antibiograma permite conocer la sensibilidad de un germen ante la exposición con un antibiótico.

**Palabras clave:** infecciones del tracto urinario; urocultivo; patógenos; antibiograma.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2019; Vol. 53 (28-50)

#### ABSTRACT

*Urinary tract infections (UTIs) occur when bacteria and fungi colonize the urethra and ascend to the bladder and kidney, by generating an infection. Biochemical and microbiological studies are required to confirm the diagnosis and the infectious etiology that will lead to the antimicrobial therapy. There are different stages to study urine: sample taking, cooling and processing along with the physical-chemical study and urine culture identifying the causing organism and quantifying the number of bacteria per milliliter expressed as colony forming units/ml (CFU/ml). To differentiate infection from contamination in asymptomatic patients, bacterial growth should be  $\geq 10^5$  CFU/ml. Streptococcus group B should be routinely searched in pregnant women and in people with diabetes, the most frequent are Escherichia coli and enterobacteria. The presence of Candida should be considered in hospitalized patients, with urinary catheters, patients with diabetics, patients with neoplasms, history of broad-spectrum antibiotic drugs, steroids, urological procedures or fungal vaginitis. The antibiogram allows knowing the sensitivity of a germ before exposure with an antibiotic.*

**Key words:** urinary tract infections; urine culture; pathogens; antibiogram.

Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2019; Vol. 53 (28-50)

<sup>1</sup> Médica especialista en Medicina Interna y Nutrición.

Contacto de la autora: Bárbara Arinovich  
E-mail: barinovich@intramed.net  
Correspondencia: Agustín Álvarez 2040 (CP1602), Florida, Provincia de Buenos Aires, Argentina  
Fecha de trabajo recibido: 25/03/19  
Fecha de trabajo aceptado: 03/04/19  
**Conflictos de interés:** la autora declara que no existe conflicto de interés.

La vía urinaria está colonizada por microorganismos locales no patógenos, por cuanto la infección del tracto urinario (ITU) ocurre cuando las bacterias u hongos colonizan la uretra y pueden ascender hacia la vejiga y el riñón, y generar una infección. Para confirmar el diagnóstico y la etiología infecciosa de un cuadro clínico y orientar la terapéutica antimicrobiana es necesario realizar estudios bioquímicos y microbiológicos de la orina<sup>1</sup>. A nivel población también son importantes estos estudios para identificar agentes prevalentes, conocer perfiles de sensibilidad antibiótica, detectar la aparición de nuevos patógenos, de cepas resistentes y determinar conductas epidemiológicas a seguir<sup>2,3</sup>.

Se reconocen distintas etapas en el estudio de la muestra de orina:

**1. Toma de muestra.** Una muestra adecuada es fundamental para un diagnóstico confiable porque la orina es proclive a la contaminación con microbiota comensal de la piel y los genitales externos. El *gold standard* es la punción suprapúbica por su mínima probabilidad de contaminación. Es un método sensible y específico, sin embargo no se realiza de rutina en la práctica clínica<sup>1,4</sup>.

La micción espontánea es el método no invasivo más utilizado y aceptado a pesar de saber que puede estar artificialmente contaminado. Para evitarlo se recomienda el lavado de los genitales con agua y jabón, sin antisépticos, separar los labios externos en la mujer y de ser posible la utilización de tampón vaginal. En hombres no circuncidados, retraer el prepucio. La primera porción de la orina debe descartarse ya que los primeros fluidos se contaminan con el contenido uretral, se recoge a partir del chorro medio en un frasco estéril de boca ancha de cierre hermético. La muestra tomada al levantarse presenta una orina más concentrada por lo cual las bacterias de la vejiga tienen tiempo por la noche de multiplicarse. Sin embargo la muestra suele tomarse en el momento del día de la consulta clínica, con una orina más diluida o diuresis múltiples, y generar errores en el diagnóstico, recomendándose al menos 3 h de retención<sup>1,4</sup>.

En quienes no pueda obtenerse una muestra apropiada por micción espontánea, realizar cateterismo vesical; es muy importante una asepsia rigurosa para evitar introducir bacterias en la vejiga, incluso deben descartarse los primeros mililitros de orina para evitar falsos positivos<sup>1,4</sup>.

En personas con sonda vesical permanente, tomar la muestra del puerto de recolección, lim-

piar la superficie para evitar contaminación y nunca tomarla de la bolsa colectora dado que siempre estará contaminada. Nunca desconectar los puertos y conservar siempre un sistema cerrado<sup>1,4</sup>.

**2. Manejo de la muestra.** Debe llevarse de inmediato al laboratorio o refrigerarse entre 4-8°C para evitar la continua proliferación bacteriana<sup>1,4</sup>.

**3. Procesamiento e interpretación.** Test de *screening*: sedimento urinario, tiras reactivas, tinción de gram y urocultivo.

- Análisis bioquímico de la orina completa: determina las características fisicoquímicas, color amarillo, aspecto transparente, densidad 1005-1030, PH 5.0-5.5, proteínas, leucocitos, glucosa, hemoglobina y nitritos negativos<sup>1,4</sup>.

- Examen directo de microorganismos: es la observación microscópica en fresco del sedimento de orina que evalúa la presencia de leucocitos, pirocitos, eritrocitos, células epiteliales, cilindros leucocitarios eritrocitarios granulados y hialinos, cristales y hematíes. La detección de bacteriuria y/o piuria permiten realizar de forma rápida un diagnóstico presuntivo de ITU. La piuria es la presencia de un número de leucocitos  $\geq 10.000/\text{ml}$  y es indicativo de infección. La ausencia de piuria en el microscopio es sugestivo de colonización aún en presencia de bacterias. La piuria estéril o ausencia de infección bacteriana aparente debe tenerse en cuenta en pacientes que han tomado antibióticos, contaminación de la muestra por soluciones utilizadas para esterilizar al paciente antes de la toma de la muestra, contaminación de la muestra con leucocitos de secreción vaginal, nefritis intersticial crónica, nefrolitiasis, cistitis intersticial, procesos inflamatorios adyacentes a la vejiga, infecciones por microorganismos atípicos como clamidia, ureoplasma *urealiticum* y tuberculosos urogenital y tumores uroepiteliales ya que las células malignas son difíciles de diferenciar de los leucocitos<sup>1,2,4</sup>.

- Tiras reactivas: son las más frecuentemente utilizadas para la detección de bacteriuria o piuria. Son pruebas enzimáticas que incluyen la detección de nitritos (prueba de Griess), medida indirecta de la presencia de bacterias en orina, y esterase leucocitaria, presencia de piuria. Son pruebas fáciles de realizar, rápidas y baratas; presentan una sensibilidad muy variable inferior al 80% y no deben usarse como único método de detección. Hay que tener en cuenta los siguientes aspectos: baja concentración de nitratos en orina (por bajos

recuentos bacterianos), ITU por bacterias que no reducen los nitratos (*Enterococcus spp.*, *Acinetobacter spp.*, levaduras, etc.), ausencia de leucocituria como sucede en la bacteriuria asintomática (BA) del embarazo, presencia de sustancias que interfieren en la reacción e interpretaciones erróneas de la lectura. Sin embargo, la prueba de Griess presenta una alta especificidad; un resultado positivo permite establecer un diagnóstico rápido y fiable de ITU. Existen condiciones que generan falsos positivos y negativos de la prueba, como contaminación con flujo vaginal, uso de antibióticos, muestras de pacientes diabéticos con glucosuria o proteinuria importante, y el uso de ácido bórico para conservar la muestra<sup>5,6</sup>.

- Tinción de gram en orina sin centrifugar: es un método rápido y económico que orienta la selección del tratamiento antibiótico empírico. Puede identificar muestras de orina con recuentos bacterianos iguales o superiores a  $10^5$  UFC/ml; no es posible detectar bacteriurias inferiores por examen microscópico directo<sup>1,4</sup>.

- Analizadores automáticos: permiten la detección rápida de bacteriuria y leucocituria mediante citometría de flujo, uso de imágenes digitales o tinción con colorantes fluorescentes, entre otros. Su uso ha mejorado el aislamiento bacteriano; el tiempo para los resultados representa una buena herramienta para la automatización de los laboratorios<sup>7</sup>.

- Cultivo de orina o urocultivo: confirma la presencia de bacterias, identifica el organismo causal y cuantifica el número de bacterias por ml que se expresan como unidades formadoras de colonias/ml (UFC/ml). Cada UFC representa una bacteria viable en la muestra<sup>1,2,4</sup>. En pacientes asintomáticos para diferenciar infección de contaminación, el crecimiento bacteriano debe ser  $\geq 10^5$  UFC/ml. En mujeres sintomáticas con piuria  $< 10^5$  pero  $\geq 10^2$  UFC/ml también indica infección. Un conteo menor de bacterias también es representativo de infección en hombres, pacientes bajo tratamiento antibiótico y en infecciones por microorganismos como *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* y *Moraxella*<sup>1</sup>.

El cultivo debería hacerse siempre ante la sospecha clínica de ITU, excepto en mujeres jóvenes, sanas, no embarazadas, con síntomas típicos de cistitis, afebriles donde el microorganismo causal en estos casos es la *Escherichia coli* y el tratamiento empírico generalmente es efectivo. En pacientes diabéticas y/o con enfermedad renal cró-

nica (ERC) el urocultivo está siempre indicado<sup>2,3</sup>. La decisión acerca de cómo debe procesarse una muestra depende del procedimiento de obtención y de las características del paciente. Esta información deberían facilitarla los clínicos al laboratorio para que el procesamiento de las muestras sea óptimo y mejore la calidad del resultado<sup>4</sup>.

### Interpretación de resultados

- Cultivos sin crecimiento: urocultivos en los cuales no se observa crecimiento alguno.

- Cultivos con crecimiento bacteriano: dan cuenta del tipo de microorganismo y su capacidad uropatógena<sup>1</sup>.

- No debe dejar de investigarse rutinariamente *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas spp.*, *Acinetobacter spp.*, *Cándida spp.*, *Staphylococcus spp.*, estreptococo grupo B (imprescindible en embarazadas) y en personas diabéticas los patógenos más comunes de observar en ITU son *Escherichia coli*, y enterobacterias como la *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* y el enterococo<sup>2</sup>.

- Aislamiento de patógenos infrecuentes: *Corynebacterium urealyticum* debe sospecharse en pacientes con urolitiasis, manipulación urológica o trasplante renal. *H. influenzae/parainfluenzae* debe sospecharse en niños con anomalías estructurales del árbol urinario, con cultivos negativos o fallas terapéuticas. *S. aureus* puede significar bacteriemia o absceso renal.

- Piuria estéril con urocultivo negativo puede hacer sospechar una infección por bacterias anaerobias o microorganismo de crecimiento lento, también puede significar infección por micobacterias *Chlamydia* y *Ureaplasma spp.*

- Estreptococos beta-hemolíticos del grupo B: las muestras de pacientes embarazadas deben considerar la probabilidad de colonización vaginal por *S. agalactiae*. Se sugiere además rotular las muestras de pacientes gestantes para facilitar que el laboratorio haga la búsqueda de estos microorganismos en el urocultivo.

- Aislamiento de especies de cándida: su hallazgo en muestras de orina en pacientes sin factores de riesgo es inusual, sin embargo, en pacientes hospitalizados debe ser considerado, especialmente con sonda Foley, diabéticos, pacientes con neoplasias, antecedente de uso de antibióticos de amplio espectro, esteroides, procedimientos urológicos o vaginitis fúngica<sup>4</sup>.

- **Antibiograma:** permite conocer la sensibilidad de un germen ante la exposición con un antibiótico. Se realiza haciendo uso de placas de Petri, las cuales tienen impregnado un tipo de antibiótico y se colocan unidades formadoras de colonias para evaluar cómo reaccionan ante este antibiótico. El antibiograma se deberá cultivar al menos por 18 h para poder dar un resultado confirmatorio; resultados preliminares entre 6-8 h no deben tomarse en cuenta para elegir el tratamiento. Del análisis del antibiograma, se conoce la concentración inhibitoria mínima (CIM) que hace referencia a la cantidad mínima de antibiótico que es capaz de inhibir el crecimiento de un germen. Se comparan con cepas control de *S. aureus*, *E. coli* y *Pseudomona*, de las cuales se conocen sus CIM. Después del cultivo se analizan las placas de Petri para valorar el crecimiento de las UFC de los distintos antibióticos, se evalúa un halo alrededor de la misma, medido en milímetros, dando los resultados de acuerdo al antibiótico<sup>1,4</sup>.

- **Sensible:** cuando un germen se ve inhibido en la placa de Petri con una concentración de antibiótico, la cual se relaciona con alta tasa de éxito.

- **Resistente:** cuando un germen aislado es inhibido en la placa de Petri por una concentración de antibiótico la cual se relaciona con fracaso.

- **Indeterminado o intermedio:** cuando un germen aislado es inhibido *in vitro* por una concentración de antibiótico que se asocia a resultado incierto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cueto M. Diagnóstico microbiológico de la infección del tracto urinario. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; 23 (Supl 4):9-14.
2. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2015; 8:129-136. Doi:10.2147/DMSO.S51792.
3. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clinical Nephrology* 2012; 77 (1):40-48. Doi 10.5414/CN10721.
4. Esparza GF, Motoa G, Robledo C, Villegas MV. Aspectos microbiológicos en el diagnóstico de infecciones del tracto urinario. *Infectio* 2015; 19(4):150-160.
5. Little P, Turner S, Rumsby K, et al. Dipsticks and diagnostic algorithms in urinary tract infection: development and validation randomised trial, economic analysis, observational cohort, and qualitative study. *Health Technol Assess* 2009; 13(19). Doi.org/10.3310/hta13190.
6. Akmal-Hasan SK, Naveen-Kumar T, Radha-Kishan N, Neetha K. Laboratory diagnosis of urinary tract infections using diagnostic tests in adult patients. *Int J Res Med Sci* 2014 May; 2(2):415-421. Doi: 10.5455/2320-6012.ijrms20140508.
7. Bustamante V, Meza P, Román JC, García P. Evaluación de un sistema automatizado de siembra de orinas para urocultivos. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (6): 670-675. Doi.org/10.4067/S0716-10182014000600005.