

Revista

# bi**an**álisis


Año 11 - Número 61

Enero - Febrero 2015

ISSN 1669-8703

Latindex: folio 16126

[www.revistabioanalisis.com](http://www.revistabioanalisis.com)



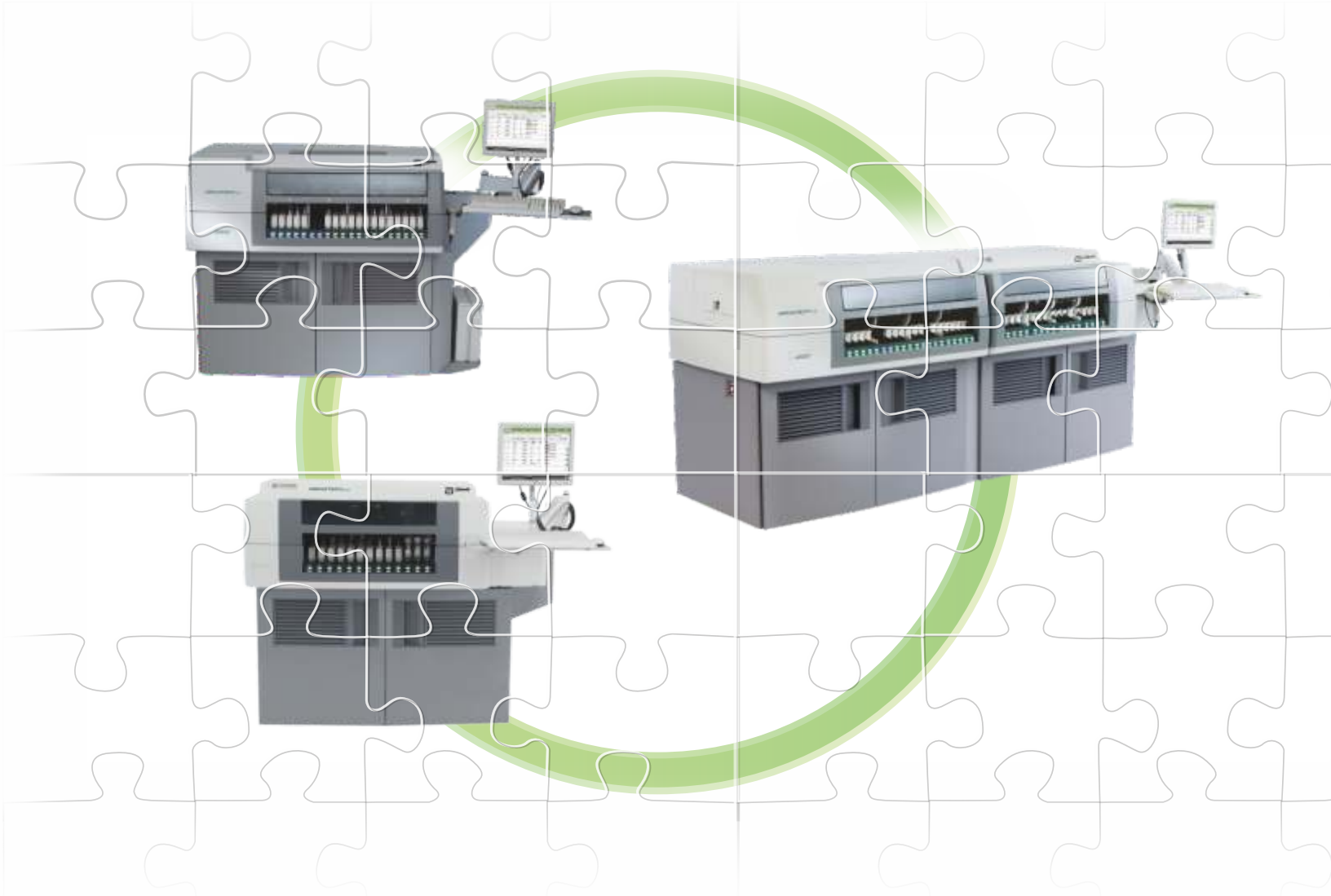
**Pruebas bioquímicas  
tradicionales y de alta resolución  
para identificación  
manual de enterobacterias**





# ARCHITECT®

La mejor calidad  
cualquiera sea el tamaño de su Laboratorio



Architect le ofrece soluciones a su medida, a través de módulos individuales o integrados de Química Clínica e Inmunoensayo con la capacidad de producción que Usted y su Laboratorio necesitan. Architect le asegura resultados de muy alta calidad, equivalentes y confiables.

Verdadera comunidad familiar utilizando en sus diferentes módulos:

- Los mismos reactivos
- Las mismas gradillas
- El mismo software

***Architect: Verdadera integración sin compromiso***



A Promise for Life



SIEMENS

A91DX-9158-A1-7800. No disponible para la venta en EE.UU. ©2011 Siemens Healthcare Diagnostics Inc. ADVIA Centaur y todas las ma

## Sólo agregue vitamina D

El ensayo de Vitamina D Total complementa el amplio menú de Sistemas de inmunoensayo ADVIA Centaur®.

[www.siemens.com/vitamindtotal](http://www.siemens.com/vitamindtotal)

Las pruebas para vitamina D siempre han sido un proceso complicado. Ahora los laboratorios pueden realizar las pruebas para Vitamina D Total 25(OH) (D2 y D3) en 18 minutos o menos utilizando la gama de instrumentos ADVIA Centaur® de manera rápida, precisa y totalmente automática.

Este nuevo ensayo llega justo a tiempo. La demanda de pruebas para vitamina D sigue creciendo, impulsada por una creciente investigación sobre la importancia que tiene la vitamina D para el bienestar del individuo.

Con el nuevo ensayo equimolar Vitamina D Total de Siemens, el proceso para la realización de pruebas se encuentra al alcance de todos los laboratorios. Gracias a ello, médicos y pacientes pueden beneficiarse al obtener en menos tiempo los resultados de las pruebas para vitamina D. Con este sistema, los laboratorios estarán mejor preparados para satisfacer futuras y existentes demandas.

Le invitamos a conocer la documentación técnica del nuevo ensayo para Vitamina D Total de ADVIA Centaur® en [www.siemens.com/vitamindtotal](http://www.siemens.com/vitamindtotal)

Answers for life.

## Editorial

Les acercamos una nueva edición con información renovada y actualizada sobre diferentes campos de la Bioquímica.

En este número les hacemos llegar un trabajo comparativo entre pruebas bioquímicas tradicionales y de alta resolución para la identificación de enterobacterias. También publicamos un artículo destacando la importancia de las infecciones urinarias en pacientes diabéticos. En él determinan la prevalencia, sensibilidad antimicrobiana y los factores de riesgo. De igual manera le presentamos un trabajo para su actualización sobre la metilación del ADN y su implicancia en la carcinogénesis. Igualmente el Área de Infectología Molecular y Filiaciones de laboratorio MANLAB nos cuentan sobre la importancia de la detección de ARN mensajero de algunas oncoproteínas del virus del Papiloma Humano, subrayando la alta especificidad de la técnica y el alto valor predictivo positivo en la detección de lesiones precancerosas. Además un equipo de profesionales de España nos presentan un artículo sobre la utilidad de la procalcitonina como un indicador de daño renal agudo y permanente en niños tras una primera infección del tracto urinario. Por último el Instituto de Salud Pública de Chile nos presenta un artículo sobre la importancia de la vigilancia de los laboratorios clínicos en la enfermedad meningocócica invasora; lo que permitirá monitorear los casos diarios a través de la participación activa de todos los laboratorios del país.

Esperamos transmitirles en esta nueva edición de Revista Bioanálisis información de vanguardia sobre diferentes aspectos del laboratorio bioquímico.

Dr. Gerardo De Blas  
Director de Contenidos  
gdeblas@revistabioanálisis.com

## Sumario

scharvik©istockphoto



### Pruebas bioquímicas tradicionales y de alta resolución para identificación manual de enterobacterias

En el presente trabajo un equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México comparó pruebas bioquímicas tradicionales y de alta resolución para la identificación de enterobacterias. Los estudios demostraron que la serie denominada de alta resolución presentó una capacidad superior a la serie tradicional para la identificación de enterobacterias de importancia médica.



### ARN mensajero de las oncoproteínas E6 y E7 del Virus Papiloma Humano

El Cáncer Cérvico Uterino es el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial. El principal agente etiológico es el virus del Papiloma Humano (HPV). En el siguiente trabajo la Lic. Gabriela García -responsable del Área de Infectología Molecular y Filiaciones y el Bioq. Daniel Pirola -Asesor del Área de Virología- de Laboratorio MANLAB nos detallan la importancia en la detección de ARN mensajero de algunos tipos de HPV de alto riesgo oncogénico. Esta técnica presenta alta especificidad y alto valor predictivo positivo en la detección de lesiones precancerosas.



### Infección de las vías urinarias: prevalencia, sensibilidad antimicrobiana y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Las infecciones urinarias (IU) en pacientes con diabetes pueden ocasionar complicaciones graves. En el siguiente trabajo profesionales de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, de la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado de México nos presentan un estudio en el que determinan la prevalencia de las IU, identifican los factores de riesgo asociados...



## Staff Revista Bioanálisis

Editorial: Grupo Bio SRL - Rodriguez 8087 - Carrodilla - Mendoza - Argentina - Tel. (54 261) 439-8962 / 436-3473 - Horario de Atención: de 9 a 17 hs.  
 Facebook: <http://www.facebook.com/pages/Revista-Bioanálisis/128632683835651> - Skype: revista.bioanálisis y suscripcion.revistabioanálisis  
 Director: Lic. Fausto Nocera I fnocera@revistabioanálisis.com Directora de Edición y Diseño: Lic. Daniela Lamy I dlamy@revistabioanálisis.com  
 Director de Contenidos: Dr. Gerardo De Blas I gdeblas@revistabioanálisis.com Directora de Marketing: Elda Bordin I mkt@revistabioanálisis.com  
 Departamento Comercial: Ana Paula Pellegrini I apellegrini@revistabioanálisis.com

### Además...

**Pág. 50:** MANLAB junto al Hospital de Clínicas: Premio a mejor trabajo libre de Ginecología FASGO.

**Pág. 52:** Premio ALERE Latinoamericano de POCT.

**Pág. 53:** CALILAB 2014.

**Pág. 55:** Premio al espacio multimedia MANLAB en CALILAB 2014.

**Pág. 56:** BG Analizadores celebró sus 20 años.

**Pág. 57:** Cambio de paradigma en la Prevención del Cáncer Cérvico Uterino.

**Pág. 58:** Agenda de Posgrados, Cursos y Congresos.

**Pág. 63:** Bioagenda de Empresas por rubro.



#### Metilación del ADN: implicaciones en carcinogénesis

En los últimos años el cáncer se ha convertido en uno de los principales problemas de la salud pública mundial. Es una enfermedad compleja tanto en su desarrollo como en la forma en que se manifiesta de un individuo a otro. Se caracteriza por la presencia de alteraciones en los mecanismos genéticos y/o epigenéticos que regulan la división celular, llevando a la proliferación celular descontrolada...



#### Factores predictivos de daño renal en la infección febril del tracto urinario. Utilidad de la procalcitonina

La infección del tracto urinario es una de las infecciones bacterianas más frecuentes en la edad pediátrica. La inespecificidad de los síntomas en los pacientes de menor edad, la asociación frecuente con malformaciones del tracto urinario y la posibilidad de daño renal permanente con llevan en la práctica diaria a la realización de múltiples pruebas complementarias. Se han propuesto distintas moléculas como posibles marcadores de daño renal. En el siguiente trabajo un equipo de profesionales de España ...



#### Vigilancia de laboratorio de enfermedad meningocócica invasora en Chile, 2006-2012

En el siguiente artículo el Instituto de Salud Pública de Chile nos muestra resultados sobre un análisis descriptivo de los casos confirmados de enfermedad meningocócica invasora en Chile entre los años 2006 y 2012. En él destacan una caracterización serológica, un análisis de susceptibilidad antimicrobiana y un estudio del subtipo genético de la cepa. Esta información permitirá monitorear los casos diarios, mediante la participación activa de todos los laboratorios clínicos del país.

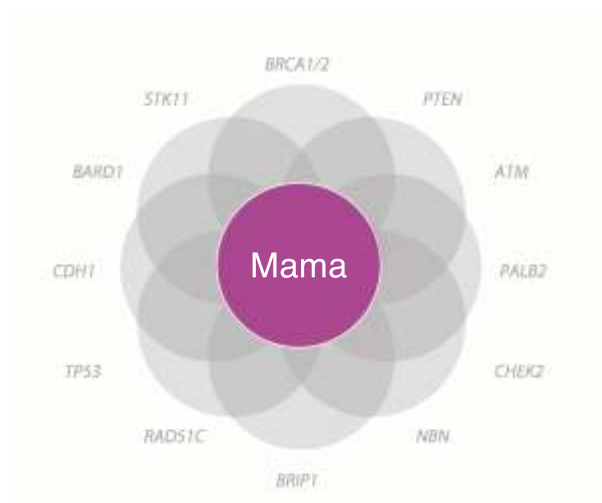
# MYRIAD myRisk™

Hereditary Cancer

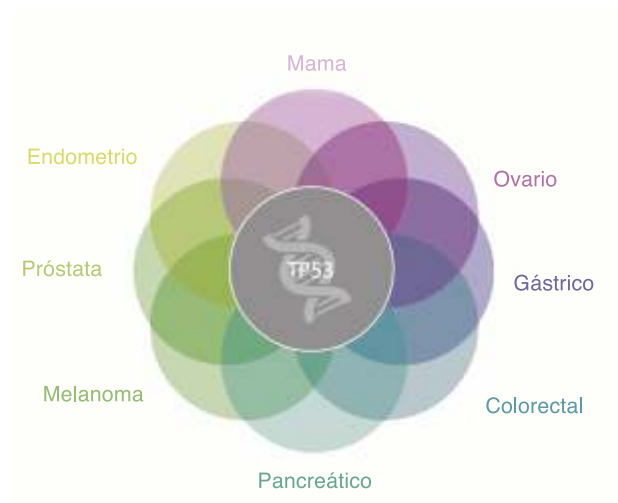
## Estudio de predisposición genética en ~~cánceres~~ hereditarios

Los síndromes de cáncer hereditario poseen una gran heterogeneidad genética y los nuevos genes de susceptibilidad han sido recientemente identificados. Myriad myRisk, es el avance científico que ha revolucionado las pruebas de cáncer hereditario y el manejo del paciente. La identificación de personas con alto riesgo de desarrollar cáncer hereditario permite la detección precoz y la implementación de medidas de prevención temprana con la capacidad de reducir tanto la incidencia como la mortalidad por esta enfermedad.

### Dilema Clínico: Superposición genética



Múltiples genes pueden aumentar el riesgo de desarrollar un tipo de cáncer.



Múltiples cánceres pueden estar asociados a un mismo gen.

El panel MyRisk incluye: APC, ATM, BARD1, BMP1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDKN2A, CDK4, CHEK2, EPCAM, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, PALB2, PMS2, PTEN, RAD51C, RAD51D, SMAD4, STK11 y TP53.

## MANLAB & MYRIAD

*Juntos para mejorar y salvar vidas*



## ¿Tiene Usted una historia familiar de ~~cáncer~~?

### ESTUDIO DE PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Myriad myRisk™: Panel de 25 genes para la identificación de mutaciones clínicamente significativas en los genes involucrados en la herencia de riesgo para ocho cánceres frecuentes: **mama, ovario, colorectal, endometrio, próstata, melanoma, gástrico y pancreático.**

**MANLAB®**

Diagnóstico Bioquímico y Genómico



# Pruebas bioquímicas tradicionales y de alta resolución para identificación manual de enterobacterias

 17 min.



En el presente trabajo un equipo de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México comparó pruebas bioquímicas tradicionales y de alta resolución para la identificación de enterobacterias. Los estudios demostraron que la serie denominada de alta resolución presentó una capacidad superior a la serie tradicional para la identificación de enterobacterias de importancia médica.



Pablo García Blancas<sup>1</sup>,  
Aurelio Mendoza Medellín<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Químico Farmacéutico Biólogo.

<sup>2</sup> Doctor en Microbiología.

\* Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de México. Paseo Toluca esquina Jesús Carranza, Toluca, Estado de México, México. CP 50180.

Acta Bioquím Clín Latinoam 2014; 48 (2): 249-54



Dr. Aurelio Mendoza Medellín  
E-mail: menmeau777@hotmail.com



## Resumen

Se comparó una serie tradicional de pruebas bioquímicas con una de alta resolución para identificar 500 cepas de enterobacterias utilizando un método pro-

babilístico para interpretar los resultados. La serie tradicional estuvo formada por 10 pruebas (producción de ornitina descarboxilasa, lisina descarboxilasa, lisina desaminasa, ácido sulfhídrico, indol y gas, hidrólisis de urea, utilización de citrato y de malonato, y movilidad). La serie de alta resolución, también con 10 pruebas, se integró con las primeras 4 mencionadas en la serie tradicional y 6 de fermentación de hidratos de carbono (adonitol, L-arabinosa, celobiosa, L-ramnosa, rafinosa y sorbitol). Con la serie de alta resolución se asignaron identidades únicas a 445 cepas (351 con probabilidad de 1,0 y 94 con probabilidades entre 0,010 y 0,999), y de las restantes 55 cepas, a 53 y 2 se asignaron dos y tres identidades probables respectivamente. Con la serie tradicional se asignaron identidades únicas a 306 cepas (110 con probabilidad de 1,0 y 196 con probabilidades entre 0,001 y 0,999) y a 179 y 5 se asignaron dos y tres identidades probables respectivamente. Diez cepas no se pudieron identificar. Todos los indicadores analizados revelaron la superioridad de la serie de alta resolución. El método probabilístico permitió la comparación objetiva de ambas series.

**Palabras clave:** identificación manual \* enterobacterias \* método probabilístico \* pruebas bioquímicas

## Introducción

En la actualidad muchas de las infecciones que sufren las personas en diversos ámbitos clínicos son causadas por especies de la familia *Enterobacteriaceae*(1-

3), por lo cual es importante la correcta identificación en cada caso. Aunque existen métodos automatizados y semi-automatizados con los mayores grados de confiabilidad, éstos no se utilizan universalmente por su elevado costo, de tal manera que en muchos laboratorios se siguen usando las pruebas bioquímicas tradicionales para identificar dichas bacterias. Hace poco se realizó una encuesta en laboratorios de la Ciudad de Toluca, Estado de México (incluyendo laboratorios de hospitales y privados), y se encontró que de 25 laboratorios, 16 (64%) utilizaban exclusivamente el sistema de pruebas tradicionales, 7 (28%) utilizaban algún sistema automatizado o semi-automatizado, y 2 (8%) utilizaban el sistema tradicional pero en casos difíciles utilizaban un sistema automatizado (datos no publicados).

Aunque las pruebas bioquímicas tradicionales utilizadas en muchos laboratorios para la identificación de enterobacterias son muy prácticas debido a que con pocos medios de cultivo se pueden realizar cerca de 10 pruebas diferentes, la mayoría de estas pruebas tienen capacidades de resolución bajas que no facilitan la identificación de los cultivos.

Al analizar el poder de resolución de una serie amplia de pruebas bioquímicas utilizadas para caracterizar desde el punto de vista bioquímico la identidad de las enterobacterias, se encontró que solamente 4 de las pruebas tradicionales se hallan entre las de mayor poder discriminador (producción de lisina descarboxilasa, H<sub>2</sub>S, ornitina descarboxilasa e indol). Las



restantes pruebas de la serie tradicional (utilización de citrato y malonato, producción de fenilalanina desaminasa, ureasa y gas, movilidad y fermentación de lactosa) tienen poderes de resolución bajos.

Por lo tanto, se conformó una serie de alta resolución con estas 4 pruebas más 6 pruebas fermentativas que también presentaron elevado poder discriminador en el estudio realizado (adonitol, L-arabinosa, celobiosa, L-ramnosa, rafinosa y sorbitol).

En este trabajo se reportan los resultados obtenidos al comparar la serie de alta resolución y la serie tradicional mencionada, utilizando 500 cepas de enterobacterias obtenidas de un hospital de la Ciudad de Toluca, Estado de México, México y aplicando un método probabilístico para interpretar los resultados de ambas series por ser un recurso que permite su comparación objetiva.

## Materiales y Métodos

### PREPARACIÓN DE LAS SERIES DE PRUEBAS BIOQUÍMICAS

La serie tradicional se preparó de la manera rutinaria, utilizando tubos de ensayo de 13 x 100 mm con 4 mL de medio en cada tubo y dejando solidificar con pico de flauta los medios sólidos. La serie nueva se preparó utilizando tubos de 10 x 75 mm, con 2 mL de medio por tubo, sin pico de flauta en los medios sólidos. Previamente se pudo comprobar que las reacciones se producen sin cambio en medios con y sin pico de flauta.

Todos los medios (Bioxón, excepto el medio OF, Difco) se prepararon de acuerdo con las especificaciones del fabricante. Para el caso de las pruebas de fermentación se utilizó el medio OF suplementado con los hidratos de carbono a una concentración final de 1%.

### PREPARACIÓN DE LOS INÓCULOS E INOCULACIÓN DE MEDIOS

Se aislaron colonias en medio Luria sólido de las cepas por estudiar y en cada caso se eligió una colonia bien aislada para inocular los medios de ambas series. Los tubos inoculados se incubaron de un día a otro antes de leer los resultados.

### INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

La interpretación de los resultados se realizó mediante un *software* que calcula la probabilidad de que una cepa pertenezca a cada uno de los taxones incluidos en la base de datos con los 39 más frecuentemente encontrados en muestras clínicas(5). El programa calcula la probabilidad de que una cepa pertenezca a un determinado taxón comparando cada uno de los resultados de las pruebas bioquímicas (positivo o negativo) de la cepa en estudio, con los porcentajes de positividad de las cepas de

*Mucho más que resultados*

Responsabilidad profesional

Confiabilidad y calidad

Responsabilidad social

Puntualidad y Compromiso



los diferentes taxones, los cuales son datos promedio reportados en la literatura(4).

#### IDENTIDAD ÚNICA, IDENTIDADES PROBABLES Y CONFIABILIDAD

Se consideró que una cepa tenía una única identidad en las siguientes condiciones:

1. La identidad más probable tenía una probabilidad de 1,0 y la siguiente tenía una probabilidad menor a 0,1.
2. La identidad más probable tenía una probabilidad dentro del intervalo 0,1-0,999 y la siguiente tenía una probabilidad menor a 0,01.
3. La identidad más probable tenía una probabilidad dentro del intervalo 0,01-0,099 y la siguiente tenía una probabilidad menor a 0,001.
4. La identidad más probable tenía una probabilidad dentro del intervalo 0,001-0,009. Las identidades así asignadas no se consideraron confiables.

Se consideró que una cepa tenía 2 o más identidades probables en las siguientes condiciones:

1. La identidad con mayor probabilidad tenía una probabilidad de 1,0 pero había otra (s) identidades con probabilidad (es) en el intervalo 0,1 a 1,0.
2. La identidad con mayor probabilidad tenía una probabilidad en el intervalo 0,1-1,0, pero había otra (s) identidad (es) con probabilidad (es) en el mismo intervalo o en el intervalo 0,01-0,1.
3. La identidad con mayor probabilidad tenía una probabilidad dentro del intervalo 0,01-0,1 pero había otra (s) con probabilidad dentro del mismo intervalo.

Se consideró que las cepas con probabilidad máxima igual o menor a 0,001 no eran identificables.

#### Resultados

##### IDENTIFICACIÓN DE CEPAS A TRAVÉS DE LA METODOLOGÍA TRADICIONAL

Aplicando los criterios establecidos en la sección de Materiales y Métodos, 306 cepas pudieron recibir identidades únicas mediante las pruebas tradicionales. La Tabla I muestra la distribución de estas cepas en relación con las probabilidades con que fueron asignadas sus identidades.

Los números de cepas identificadas con probabilidad de 1,0; 0,1 a 0,999 y 0,01 a 0,099 son del mismo rango.

De las restantes 194 cepas, 184 tuvieron 2 o más identidades probables y 10 no fueron identificables de acuerdo con los criterios establecidos.

##### IDENTIFICACIÓN DE CEPAS A TRAVÉS DE LA METODOLOGÍA DE ALTA RESOLUCIÓN

Los resultados obtenidos con la serie de alta resolución indican que 445 (89%) de las 500 cepas fueron caracterizadas con una sola identidad y 55 con 2 o más identidades probables. La Tabla II muestra las identidades únicas asignadas a las 445 cepas, distribuidas de acuerdo con sus niveles de probabilidad.

Puede observarse que, a diferencia de lo encontrado con la serie tradicional (Tabla I), la cantidad de cepas identificadas con los diferentes niveles de



Tabla I. Distribución de cepas con identidades únicas en función de las probabilidades con que se asignaron sus identidades mediante las pruebas bioquímicas tradicionales.

Taxón	Probabilidad de la identificación				Subtotales y total
	1,0	0,1 a 0,999	0,01 a 0,099	0,001-0,009 <sup>1</sup>	
<i>C. amalonaticus</i>	-	-	-	1	1
<i>C. freundii</i>	-	-	4	2	6
<i>E. asburiae</i>	-	-	-	1	1
<i>P. agglomerans</i> <sup>2</sup>	-	11	2	-	13
<i>E. coli</i>	72	18	22	6	118
<i>E. coli</i> inactiva	-	8	-	5	13
<i>E. gergoviae</i>	-	-	1	-	1
<i>E. sakazakii</i>	3	-	-	-	3
<i>E. vulneris</i>	1	-	-	-	1
<i>H. alvei</i>	1	-	1	-	2
<i>K. cryocrescens</i>	-	-	1	2	3
<i>K. oxytoca</i>	1	3	0	2	6
<i>K. ozaenae</i>	3	16	14	8	41
<i>K. pneumoniae</i>	12	0	8	0	20
<i>M. morgani</i>	0	0	9	0	9
<i>P. mirabilis</i>	1	19	11	1	32
<i>P. vulgaris</i>	-	-	-	1	1
<i>Salmonella</i> sp.	16	5	-	1	22
<i>S. enterica</i> Typhi	-	-	3	-	3
<i>S. liquefaciens</i>	-	-	-	1	1
<i>S. marcescens</i>	-	-	1	5	6
<i>S. rubidaea</i>	-	-	-	2	2
<i>Y. enterocolitica</i>	-	-	1	-	1
Subtotales y total	110	80	78	38	306/306

<sup>1</sup> Las identificaciones en este intervalo no se consideran confiables

<sup>2</sup> *Pantoea agglomerans* se conocía antes como *Enterobacter agglomerans*





# PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

- / Biología Molecular
- / Hematología y Hemostasia
- / Microbiología
- / Endocrinología
- / Citometría de Flujo
- / Inmunoserología
- / Química Clínica
- / Virología



Consultar alcance en  
[www.oaa.org.ar](http://www.oaa.org.ar)



**STAMBOULIAN**  
LABORATORIO

**PLANTA DE LABORATORIO**  
Av. Scalabrini Ortiz 676

**DPTO. COMERCIAL**  
4858-7061 al 63  
[laboratorio@stamboulian.com.ar](mailto:laboratorio@stamboulian.com.ar)

**Centro de Atención Telefónica**  
5411 4515-3000

[www.stamboulian.com.ar](http://www.stamboulian.com.ar)

**STAMBOULIAN**  
SERVICIOS DE SALUD



Tabla II. Distribución de las cepas que recibieron identidades únicas mediante las pruebas bioquímicas de alta resolución en los diferentes taxones y niveles de probabilidad

Taxón	Probabilidad de la identificación			Subtotales y total
	1,0	0,1 a 0,999	0,01 a 0,099	
<i>C. freundii</i>	16	10		26
<i>E. absuriae</i>	4		2	6
<i>E. aerogenes</i>	12			12
<i>P. agglomerans</i>	12	9		21
<i>E. coli</i>	98	22	5	125
<i>E. coli</i> inactiva	10	1	2	13
<i>E. cloacae</i>	8	11		19
<i>K. oxytoca</i>	4		2	6
<i>K. ozaenae</i>	23	2		25
<i>K. pneumoniae</i>	70	7		77
<i>P. mirabilis</i>	41	1		42
<i>Salmonella</i> sp.	23	1	1	25
<i>S. enterica</i> Typhi	1			1
<i>S. liquefasciens</i>		1	1	2
<i>S. marcescens</i>	28			28
<i>Shigella</i> ABC	1	1		2
<i>S. odorifera</i>			1	1
<i>S. odorifera</i> subgrupo 1		14		14
Subtotales y Total	351	80	14	445



Tabla III. Comparación de la caracterización de 500 cepas mediante las series tradicional y de alta resolución

Criterio	Serie tradicional	Serie de alta resolución
Número de cepas con identidad única	306	445
Número de cepas identificadas con probabilidad de 1,0	110	351
Número de cepas con más de una identidad probable	184	55
Número de cepas con identidad única no confiable	38	0
Número de cepas no identificadas	10	0

probabilidad es muy variable, destacando la gran cantidad de cepas que recibieron la asignación de su identidad con una probabilidad de 1,0 (351 cepas, 78,9% de las cepas caracterizadas con una sola identidad). Es decir, la probabilidad de las identidades únicas en virtualmente 4 de cada 5 cepas fue de 1,0. Con el intervalo de probabilidad 0,1 a 0,999 se identificaron 80 cepas (18%) y con el intervalo 0,01 a 0,099, solamente 14 cepas (3,1%). Ninguna cepa fue identificada con una probabilidad en el intervalo 0,001-0,009, que corresponde a identidades no confiables.

Las restantes 55 cepas se caracterizaron con 2 identidades probables, ex-

cepto en dos casos en que resultaron probables 3 taxones en uno y 4 en el otro.

#### COMPARACIÓN DE PARÁMETROS ESPECÍFICOS ENTRE LAS DOS METODOLOGÍAS

La Tabla III presenta comparativamente los resultados en los diferentes parámetros de la caracterización de las cepas mediante las dos metodologías.

Como puede observarse, todos los parámetros analizados indican que las pruebas bioquímicas de alta resolución constituyen un recurso que aporta resultados notablemente mejores que las

pruebas tradicionales. Destacan las diferencias en el número de cepas con identidades únicas y en el número de cepas con identidades asignadas con probabilidad de 1,0. Asimismo, es evidente que con la metodología de alta resolución se asignaron todas las identidades cubriendo los criterios de confiabilidad, mientras que con la metodología tradicional cerca de 50 cepas (10% de las cepas estudiadas) no fueron identificadas o si lo fueron, dichas identidades se asignaron dentro del criterio de inconfiabilidad.

#### Discusión y Conclusiones

El método probabilístico para la identificación bacteriana mediante pruebas bioquímicas se basa en la comparación de las características de una cepa particular con los porcentajes de cepas positivas a las distintas pruebas bioquímicas en los diferentes taxones. Los sistemas automatizados y semiautomatizados para identificación bacteriana mediante pruebas bioquímicas se basan en el mismo principio. En estos sistemas, sin embargo, se lleva a cabo una cantidad muy importante de pruebas, al menos 20 (Api20E) y comúnmente un número sustantivamente mayor (MicroScan, Vitek, etc). Desde luego esto conlleva un costo necesariamente muy alto y no conveniente desde el punto de vista de la relación costo/beneficio para muchos laboratorios, particularmente en países en desarrollo. Estos laboratorios han seguido identificando enterobacterias en forma manual, naturalmente con una buena cantidad de errores. Estos errores se deben, por una parte, al bajo poder de resolución de las series utilizadas, y por la otra, a la tendencia a sobresimplificar las tablas a través de las cuales muchos operarios interpretan los resultados experimentales. La interpretación de resultados a través de operarios tiene el inconveniente de las omisiones o presunciones que frecuentemente hacen ellos para que los resultados sean congruentes con alguna identidad que consideran es la que corresponde a la cepa en estudio, en un plano claramente subjetivo. Todo esto se evita utilizando el método probabilístico, pues en su implementación el operario no tiene que



# ARN mensajero de las oncoproteínas E6 y E7 del Virus Papiloma Humano

**MANLAB®**

Diagnóstico Bioquímico y Genómico

 8 min.



El Cáncer Cérvico Uterino es el segundo tipo de cáncer más común en las mujeres a nivel mundial. El principal agente etiológico es el virus del Papiloma Humano (HPV). En el siguiente trabajo la Lic. Gabriela García -responsable del Área de Infectología Molecular y Filiaciones y el Bioq. Daniel Pirola –Asesor del Área de Virología – de Laboratorio MANLAB nos detallan la importancia en la detección de ARN mensajero de algunos tipos de HPV de alto riesgo oncogénico. Esta técnica presenta alta especificidad y alto valor predictivo positivo en la detección de lesiones precancerosas.



García, M. Gabriela\*, Pirola Daniel A. \*\*

\* Licenciada en Ciencias Biológicas,  
Responsable Área Infectología Molecular y  
Filiaciones - MANLAB

\*\* Bioquímico, Asesor área Virología -  
MANLAB



E-mail: [gabriela.garcia@manlab.com.ar](mailto:gabriela.garcia@manlab.com.ar)



## Introducción

El cáncer cérvico uterino (CCU) es el primer cáncer reconocido por la Orga-

nización Mundial de la Salud (OMS) que es atribuible a una infección viral, siendo la infección persistente con un genotipo de alto riesgo oncogénico del Virus del Papiloma Humano (HPV-AR) el principal agente etiológico del CCU.

A pesar de los valiosos avances alcanzados en estos últimos años, esta infección es considerada en la actualidad la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo y representa una gran preocupación en materia de salud pública en nuestro país y el resto de Latinoamérica.

La mayoría de los métodos diagnósticos basados en la aplicación de técnicas moleculares involucran la detección de ADN viral. Sin embargo, la presencia del ADN viral en la muestra del paciente solo es indicativa de infección actual y no nos brinda prospectivos.

Por el contrario, la detección de la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 del HPV de algunos genotipos de alto riesgo representa una herramienta diagnóstica de gran valor, principalmente por su valor predictivo positivo en la detección de lesiones precancerosas y sobre todo es de gran utilidad en mujeres con resultados de citología indeterminada.

## Infección por HPV y cáncer cérvico uterino (CCU): Situación actual

Si bien la infección viral es condición necesaria para el desarrollo de esta enfermedad, el CCU es considerado una patología de origen multifactorial ya que

existen otros factores, entre los cuales podemos mencionar co-infecciones con otros patógenos como HIV, Herpes simple, factores genéticos, inmunológicos y otros propios del huésped, que determinan la evolución o la regresión espontánea de una lesión producida por HPV(1).

En la actualidad mueren aproximadamente 266.000 mujeres por año a nivel mundial como consecuencia de esta enfermedad, representando el CCU el cuarto cáncer más frecuente en la población femenina, con una tasa de incidencia de 528.000 casos por año, de los cuales más del 85 % corresponde a países en desarrollo entre los cuales se encuentra la Argentina(2).

En nuestro país ocupa el tercer lugar en orden de frecuencia en mujeres, después del cáncer de mama y colon, con aproximadamente 4.900 nuevos casos por año, de los cuales alrededor de 2.100 mujeres mueren a causa de esta enfermedad(3).

Aunque el CCU es una consecuencia poco frecuente de la infección persistente por el HPV-AR, existen aproximadamente un 5 % de mujeres entre los 35-40 años donde la infección no se resuelve espontáneamente conduciendo al desarrollo del fenotipo maligno. Este grupo constituye el de mayor riesgo para el desarrollo de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) y cáncer cervical(4).

hacer ningún tipo de consideración.

El procedimiento que se presenta puede ser muy útil en muchos laboratorios interesados en mejorar la calidad de sus identificaciones. El utilizar una serie con 10 pruebas con alto poder de resolución permite una calidad en la identificación de enterobacterias superior a la de las series tradicionales, como ha podido observarse en el presente trabajo. El procedimiento para llevar a cabo la asignación de la identidad bioquímica de una cepa no depende de un programa computacional, sino que puede realizarse en forma manual preparando adecuadamente la información para facilitar la comparación entre los resultados de las pruebas y la base de datos. De hecho, antes de realizar este estudio se identificó una cantidad importante de cepas sin el apoyo del programa.

Los diferentes criterios que se utilizaron para comparar las dos series en este reporte indican claramente que la serie de alta resolución produce resultados mucho más satisfactorios que la serie tradicional (Tabla III).

El uso de sistemas automatizados tiene sin duda la ventaja de la rapidez en la caracterización bioquímica de los cultivos(6)(7), lo cual puede ser útil en la institución de tratamientos antimicrobianos en pacientes hospitalizados graves, ya que dichos sistemas también aportan el perfil de sensibilidad de la bacteria infectante a una serie de antibióticos. El uso de sistemas automatizados también puede producir beneficios en el tiempo de estancia de los pacientes en los hospitales y en el costo que

esto implica(7). Sin embargo, en diversas circunstancias la identificación sigue haciéndose en la forma manual tradicional, con diversas baterías de pruebas, como la que se utilizó para este estudio, que sigue siendo muy popular en México. En este contexto es que resulta relevante el aporte de este trabajo. Cambiar una serie de pruebas de baja resolución por una de alta resolución es muy viable, y también lo es utilizar el método probabilístico.

Los criterios que se seleccionaron para comparar las dos series de pruebas bioquímicas en lo concerniente a cuándo considerar identidades únicas o identidades no confiables son arbitrarios, dictados solamente por un sentido lógico; sin embargo, son válidos puesto que las dos series de interés se compararon bajo los mismos criterios.

Se concluye que:

La serie denominada de alta resolución presenta una capacidad de resolución para la identificación de enterobacterias de importancia médica claramente superior a la serie tradicional.

El 90% de las 500 cepas analizadas con la serie de alta resolución recibieron una identidad única confiable, en comparación con el 53,6% con la serie tradicional.

Casi el 80% de las identidades únicas obtenidas con la serie de alta resolución se asignaron con una probabilidad de 1,0 en comparación con 41% de las identidades únicas confiables asignadas por la metodología tradicional.

La totalidad de las identidades únicas obtenidas con la serie de alta resolución fueron asignadas dentro de los criterios de confiabilidad establecidos, mientras que 38 identidades únicas resultantes de la metodología tradicional fueron asignadas fuera de dichos criterios y 10 cepas no pudieron ser identificadas con las pruebas tradicionales.

El uso del método probabilístico permitió la comparación objetiva de las capacidades de las dos series en estudio.

### Referencias bibliográficas

1. Castro B, Montesinos I, Foster-Jorge P, Delgado T, Miguel-Gómez MA, Sierra A. Epidemiología de las enterobacterias productoras de bacteriemias en los pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatal. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28 (4): 227-32.
2. Moor CT, Roberts SA, Simmons G, Briggs S, Morris AJ, Sith J, *et al.* Extended-spectrum beta lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factor associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. *J Hosp Infect* 2008; 68 (4): 355-62.
3. Haenle M, Podbiesky A, Mittelmeier W, Bader R, Graninger R, Golwitzer H. Infections after primary and revision total hip replacement caused by enterobacteria producing extended spectrum beta lactamases (ESBL): a case series. *Hip Int* 2010; 20 (2): 248-54.
4. Murray R, Baron J, Pfaller A, Tenover C, Tenover H. *Manual of Clinical Microbiology* 7th edition. Washington DC: American Society for Microbiology; 1999.
5. Analytical profile index *Enterobacteriaceae* and other gram-negative bacteria (Api20E), 10th edition, bioMerieux Vitek Inc. Hazelwood, MO, 1991.
6. Jordá Vargas L, Vila A, Lanza A, Bonvehi P, Nazar J, Mikietuk A, *et al.* Utilidad del sistema VITEK en la identificación bacteriana y estudios de sensibilidad antimicrobiana. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39 (1): 19-25.
7. Barenfanger J, Drake C, Kacich G. Clinical and financial benefits of rapid bacterial identification and antimicrobial susceptibility testing. *J Clin Microbiol* 1999; 37 (5): 1415-*Criterion* 18455380100



## DIAGNOS MED S.R.L.



Conesa 859 (C1426AQR) CABA  
Tel. 011 4552-2929 (Rot.) - Fax 011 4551-5296  
info@diagnosmed.com - www.diagnosmed.com

## EUROIMMUN



- Neurologia
- Endocrinología
- Gastroenterología
- Reumatología

www.euroimmun.com

## RSR

Diagnostics for Autoimmunity  
www.rsrttd.com

- Acetylcholine Receptor Ab
- Steroid 21-Hydroxylase Ab
- Zinc Transporter 8 Ab
- Glutamic Acid Decarboxylase
- IA-2 Ab
- Aquaporin 4 Ab
- TSH Receptor Ab



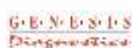
www.zentech.com

- Kits Screening Neonatal
- MSUD, Biotinidasa, G-6-PD, Fibrosis Quística



www.anshlabs.com

- Ultrasensitive AMH -Elisa-
- Inhibina B -Elisa-



www.elisa.co.uk



www.moleculardm.com



www.biovision.com



www.insitus.com



www.alpco.com



www.salimetrics.com



www.guidel.com



www.ebioscience.com



www.diasource-diagnostics.com



www.asuragen.com





# Eritrosedimentación Automatizada

Método Westergren



VES<sup>TM</sup>MATIC  
CUBE



- Utiliza el tubo primario del Hemograma (EDTA)
- Sin manipulación ni consumo de la muestra
- Sin mantenimiento por parte del usuario
- Sin generación de desechos biológicos
- Máxima seguridad del operador
- Conectable al LIS
- 60, 95 o 190 muestras por hora



Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires Argentina Tel./Fax: +54 11 4300-9090

info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar

## Diagnóstico molecular: Detección de ADN vs ARN mensajero.

Debido a que a diferencia de otros virus el HPV no puede propagarse en medios de cultivo, las pruebas para el diagnóstico de la infección se basan en la detección de ácidos nucleicos virales por métodos moleculares.

Se han desarrollado numerosas pruebas moleculares para la detección del HPV, entre ellas podemos mencionar las que detectan ADN viral sin mediar amplificación como la hibridación con sondas específicas (captura híbrida) que permite detectar tipos de HPV de alto y bajo riesgo oncogénico pero no permite su genotipificación. Las que involucran la amplificación del genoma viral mediante la técnica de PCR (reacción en cadena de la polimerasa)/secuenciación y PCR en tiempo real y permiten además identificar el genotipo o la hibridación fluorescente in situ, *FISH* (*fluorescence in situ hybridization*), entre otros.

La detección de ADN por técnicas moleculares poseen una sensibilidad mucho mayor que la citología en la detección de neoplasias intraepiteliales de alto grado (CIN-2 y CIN-3), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma de cuello uterino, y fundamentalmente en resultados de citología indeterminada como ASC-US (células escamosas atípicas de significado incierto), ASC-H (células escamosas atípicas donde no se puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado)(5,6,7).

Sin embargo, la presencia del ADN viral en la muestra del paciente solo es indicativa de infección actual y no nos brinda datos prospectivos.

El evento de integración del genoma viral al genoma de la célula huésped es uno de los procesos que parece estar más involucrado en el origen de las células malignas y el mantenimiento del fenotipo transformado.

Estos eventos de integración, especialmente de HPV 16 ocurren en secuencias específicas del genoma viral,

principalmente en su región E1/E2, interrumpiendo la secuencia y produciendo la desregulación de las actividades de transcripción, conduciendo a la sobreexpresión de las oncoproteínas virales E6 y E7 que normalmente inactivan genes supresores de tumores, como las proteínas p53 y pRb, responsables del control en importantes puntos de chequeo del ciclo celular.

Actualmente el proceso de integración viral, es considerado como una alteración genética importante que caracteriza las displasias malignas, con potenciales aplicaciones como marcador de progresión de lesiones precursoras y herramienta de diagnóstico.

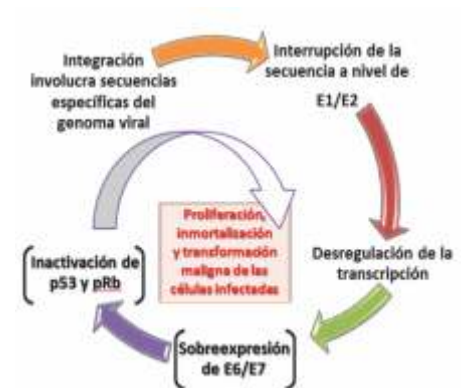
Es por eso que el conocimiento de los eventos moleculares que hacen que una lesión progrese es de suma importancia debido a la necesidad de identificar marcadores moleculares precoces que permitan definir la evolución de una lesión y de esta manera aplicar un tratamiento adecuado al paciente. Esto es aún más relevante en aquella población de mujeres con lesiones precursoras que son frecuentemente curables.

La **detección de ARN mensajero** (ARNm) de los oncogenes E6 y E7 de algunos tipos de HPV de alto riesgo oncogénico representa entonces una herramienta fundamental por su alta especificidad y su **alto valor predictivo positivo** en la detección de lesiones precancerosas y sobre todo es de gran utilidad en mujeres con resultados de citología indeterminada.

El gran valor agregado que brinda esta técnica respecto a las pruebas de detección de ADN viral se está difundiendo rápidamente y se la ha incluido en guías clínicas de tamizaje en países como Dinamarca (*Danish National Guidelines for Cervical Cancer Screening*), constituyendo hoy en día la información clínica más importante del riesgo de progresión a cáncer cervical.



Figura 1: Eventos que conducen a la transformación maligna de las células infectadas.



**MANLAB®**  
Diagnóstico Bioquímico y Genómico

## Bibliografía

1. Zur Hausen H. Papillomaviruses in human cancers. Proc. Assoc. Am. Physicians. 1999; 111(6): 581 – 7.
2. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico Uterino. (<http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino>).
3. Harper DM, Williams KB. Prophylactic HPV vaccines: current knowledge of impact on gynecologic premalignancies. Discov Med. 2010; 10(50): 7-17.
4. Zur Hausen H. Human genital cancer; synergism between two virus infections and/or synergism between a virus infection and initiating events? Lancet. 1982; 18; 2(8312):1370-2.
5. Sotlar K, Stubner A, Diemer D, Menton S, Menton M, Dietz K, Wallwiener D, Kandolf R, Bültmann B. Detection of high-risk human papillomavirus E6 and E7 oncogene transcripts in cervical scrapes by nested RT-polymerase chain reaction. J. Med. Virol. 2004; 74(1), 107-16.
6. Lie Ak, Risberg B, Borge B, Sandstad B, Delabie J, Rimala R, Onsrud M, Thoresen S. DNA-versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. Gynecol. Oncol. 2005; 97(3), 908-15.
7. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, Garcia FA, McCormick MK, Mitchell AL, Holladay EB, Kolk DP. A cross-sectional study of a prototype carcinogenic human papillomavirus E6/E7 messenger RNA assay for detection of cervical precancer and cancer. Clin. Cancer Res. 2007; 13(9), 2599-605.

## Infección de las vías urinarias: prevalencia, sensibilidad antimicrobiana y factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

 16 min.



Las infecciones urinarias (IU) en pacientes con diabetes pueden ocasionar complicaciones graves. En el siguiente trabajo profesionales de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, de la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez y del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del

Estado de México nos presentan un estudio en el que determinan la prevalencia de las IU, identifican los factores de riesgo asociados, también determinan el agente etiológico y evalúan la susceptibilidad antimicrobiana en una población de pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



Msc. Alberto González Pedraza Avilés,<sup>1</sup> QBP.

Rocío Dávila Mendoza,<sup>1</sup> Dr. Oscar Acevedo Giles,<sup>1</sup> Enfermera María Elena Ramírez Martínez,<sup>1</sup> Dra. Saret Gilbaja Velázquez,<sup>1</sup> QFB. Claudia Valencia Gómez,<sup>1</sup> Tec. Lourdes Cruz Zamora,<sup>1</sup> Enfermera Araceli Iriarte Molina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> División de Estudios de Posgrado. Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). México DF, México.

 **BD Vacutainer®**

**Líder en Soluciones Preanalíticas**

Calidad y Bioseguridad:  
Su interés y nuestro compromiso

Para contactarse, llámenos al: 0800-444-55BD (23)  
o escribanos a: [vacutainer@bd.com](mailto:vacutainer@bd.com)





"Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez". Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para Trabajadores del Estado (ISSSTE). México DF, México.

Recibido: 17 de diciembre de 2013.

Aprobado: 31 de marzo de 2014.



Alberto González Pedraza Avilés. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Interior. Ciudad Universitaria. Avenida Universidad # 3 000, México Distrito Federal, Delegación Política Coyoacán, CP 04510. México DF, México. Correo electrónico: albamari@unam.mx



## Introducción

**Objetivos:** determinar la prevalencia de infección de vías urinarias, la sensibilidad antimicrobiana y los factores de riesgo asociados en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Métodos:** estudio descriptivo, transversal y prospectivo, a 300 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, seleccionados mediante muestreo no probabilístico. Se aplicó ficha de identificación, y se realizó diagnóstico clínico y microbiológico de infección de vías urinarias. El análisis estadístico se realizó a través de razón de momios, intervalos de confianza y chi cuadrado, con el programa estadístico SPSS versión 17.

**Resultados:** el porcentaje total de infección de vías urinarias fue de 17 %, y se presentó 12,5 % de bacteriuria asintomática y 38,4 % de bacteriuria sintomática ( $p=0,000$ ; OR= 4,38; IC 95 % 2,09-8,99). Se obtuvo una prevalencia de infección de vías urinarias de 6,5 % para hombres y 22,8 % para mujeres ( $p= 0,000$ ; OR= 4,22; IC 95 % 1,78-11,51). *Escherichia coli* se aisló en 68,6 %, seguido de *Klebsiella spp.* en 13,7 %. En relación con la sensibilidad a los antibióticos, *E. coli* presentó 74,3 % de resistencia a la ciprofloxacina y 68,6 % a la ampicilina.

**Conclusiones:** *E. coli* y *Klebsiella spp.* fueron las bacterias de mayor prevalencia, con porcentajes altos de resistencia a la ampicilina y la cefalosporina, 2 de los antimicrobianos mayormente utilizados en estos procesos. De los factores de riesgo analizados, solo el sexo se asoció a infección de vías urinarias en el paciente diabético.

**Palabras clave:** infección de vías urinarias, diabetes mellitus, factores de riesgo, bacteriuria sintomática, bacteriuria asintomática.

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones de vías urinarias (IVU), en pacientes con diabetes pueden ocasionar complicaciones graves como la bacteremia, la necrosis papilar, el absceso perinefrítico, la cistitis o las pielonefritis enfisematosas.(1) Entre los factores de riesgo que favorecen la mayor incidencia de infecciones del tracto urinario en pacientes con diabetes se han mencionado el sexo, la glucosuria, la edad avanzada, la disfunción inmune y la mayor adhesividad del epitelio urinario a las fimbrias tipo 1 de *E. coli*.(2)

Debido a que la etiología de la cistitis es predecible y el espectro antimicrobiano conocido, se ha aceptado su tratamiento de manera empírica.(3) En los sujetos diabéticos el tratamiento debe prescribirse por 7 a 14 días y no están indicados los esquemas cortos. La combinación de trimetoprim sulfametoxazol (TMP-SMX) ha sido por mucho tiempo el tratamiento de primera elección, debido a su espectro antimicrobiano, su toxicidad baja, y su costo.(4) Otros medicamentos recomendados para el tratamiento de la cistitis han sido la ciprofloxacina y la nitrofurantoína. El TMP-SMX y la ciprofloxacina alcanzan niveles altos no solamente en la orina, sino en los tejidos del tracto urinario, por lo que se han preferido en pacientes diabéticos.(5)

Sin embargo, en la última década se ha observado en diversos países un aumento en la resistencia de cepas de *E. coli* y *Klebsiella spp.* a TMP-SMX y a cefalos-

porinas de tercera y cuarta generación.(6) *Yeshitela* y otros, reportan que más del 60 % de sus aislamientos bacterianos fueron resistentes a la ampicilina, TMP-SMX y a la tetraciclina.(7) *Boroumand* y otros, en un estudio desarrollado en Irán en mujeres diabéticas, obtuvieron una alta resistencia al co-trimoxazol, al ácido nalidíxico y la ciprofloxacina en la mayoría de los microorganismos aislados.(8)

Por lo anterior, autores como *Guillausseau* y otros,(9) mencionan que el tratamiento antibiótico sistémico para estos pacientes es obligatorio, y que la búsqueda intencionada de IVU y la determinación de sus patrones de sensibilidad antimicrobiana, deben realizarse, al menos, una vez al año.

Los objetivos de este estudio fueron determinar la prevalencia de la IVU, identificar los factores de riesgo asociados, determinar el agente etiológico y evaluar la susceptibilidad antimicrobiana, en una población de pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prospectivo en el módulo de diabetes de la Clínica de Medicina Familiar (CMF) "Dr. Ignacio Chávez", del ISSSTE, en Ciudad de México. El muestreo fue no probabilístico por conveniencia en pacientes con diagnóstico de DM 2, que aceptaron participar en el estudio mediante la firma del consentimiento informado. El cálculo del tamaño de la muestra para estudios descriptivos fue con nivel de confianza de 95 % y error de 0,06 (N= 266).

Se aplicó una ficha de identificación y registro, para obtener datos como: el sexo, la edad, el tiempo de diagnóstico, el valor de hemoglobina glucosilada y la presencia de sintomatología urinaria. Se consideró paciente controlado, aquel que presentó un valor de hemoglobina glucosilada menor a 7 %. El diagnóstico clínico de IVU sintomática se consideró con la presencia de disuria, y uno o más de los

síntomas siguientes: poliuria, tenesmo y/o urgencia. El diagnóstico microbiológico se realizó por urocultivo, mientras que el aislamiento, la identificación bacteriana y las pruebas de susceptibilidad, se realizaron según estándares establecidos, utilizando para ello el aparato Auto SCAN-4 DADE BEHRING, West Sacramento, California, EE.UU. Se evaluó la susceptibilidad antimicrobiana a los antibióticos siguientes: ampicilina, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol, ceftriaxona, ceftazidima y cefuroxima.

Se calculó *odds ratio* o razón de momios, con intervalos de confianza al 95 %. Se realizó estadística descriptiva y estadística inferencial, y prueba de chi cuadrado con nivel de significación de 0,05. El programa estadístico fue SPSS versión 17. El trabajo fue aprobado por el Comité de Investigación y Ética de la CMF "Dr. Ignacio Chávez", y fue registrado en la Dirección Médica del ISSSTE con el número 206-2012.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio a 300 pacientes con diagnóstico de DM 2, y la edad promedio fue de  $59,2 \pm 10,3$  años. La prevalencia total de IVU fue del 17 %. Se presentó 12,5 % de bacteriuria asintomática (BA) y 38,4 % de bacteriuria sintomática (BS), con diferencia significativa entre ambas ( $p= 0,000$ ;  $OR= 4,38$ ;  $IC\ 95\ %\ 2,09-8,99$ ). Para el sexo, se obtuvo una prevalencia de IVU de 6,5 % para hombres y 22,8 % para mujeres, con significación estadística ( $p= 0,000$ ;  $OR= 4,22$ ;  $IC\ 95\ %\ 1,78-11,51$ ). Para el control glucémico, el 20 % de los pacientes descontrolados presentaron IVU contra el 14,3 % de los pacientes controlados, sin diferencia significativa entre ambas ( $p= 0,196$ ;  $OR= 1,49$ ;  $IC\ 95\ %\ 0,78-2,87$ ) (tabla 1).

Con relación al cuadro etiológico, *E. coli* fue la de mayor prevalencia con 35 de los aislamientos (68,6 %), seguido de *Klebsiella spp.* con 7 (13,7 %). Se presentaron

5 bacterias Gram positivas (9,7 %) y 2 *Candida spp.* (3,9%) (tabla 2).

Con respecto a la sensibilidad antimicrobiana por género, *E. coli* presentó 74,3 % de cepas con resistencia a la ciprofloxacina y 68,6 % para la ampicilina; mientras que para *Klebsiella spp.*, se obtuvo 100 % de resistencia para la ampicilina, 28,6 % para cefuroxima y 0 % para trimetoprim-sulfametoxazol (tabla 3). Para la totalidad de las 44 cepas de bacterias Gram negativas, se obtuvo una resistencia de 72,7 % para la ampicilina, 65,9 % para la ciprofloxacina y 50 % para el trimetoprim-sulfametoxazol, además de un 13,6 % para la cefuroxima, 6,8 % para la ceftriaxona y 4,5 % para la ceftazidima.

## DISCUSIÓN

Diferentes estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar infección es mayor en los pacientes con diabetes, y que las vías urinarias es el sitio



# BECKMAN COULTER

### Quimioluminiscencia



 <b>Reproductive</b> AFP (ONTD) DHEA-S Estradiol hFSH hLH Inhibin A PIGF (preeclampsia)* sVEGF R1 (preeclampsia)* Progesterone Prolactin Testosterone Total (hCG) Unconjugated Estriol SHGB (sex hormone binding globulin)	 <b>Thyroid</b> Free T3 Free T4 HYPERSensitive hTSH (3rd generation) Thyroglobulin Thyroglobulin Ab Total T3 Total T4 TPO Ab	 <b>Anemia</b> Vitamin B12 Erythropoietin Ferritin Folate Intrinsic Factor Ab RBC Folate Soluble Transferrin Receptor	 <b>Tumor Markers</b> AFP BPH-A* CEA CA 15-3 Antigen CA 19-9 Antigen CA 125 Antigen Hybritech®PSA Hybritech® free PSA [-2]proPSA*	 <b>Skeletal</b> <b>Bone Metabolism</b> Intact PTH (Routine / Intra-Operative) Ostase® Bone Alkaline Phosphatase Ultrasensitive hGH Vitamin D*	 <b>Infectious Disease</b> Toxo IgM Toxo IgG Rubella IgM Rubella IgG CMV IgM* CMV IgG*
	 <b>Specialty</b> Diabetes Ultrasensitive Insulin Allergy Total IgE Inflammation Interleukin-6	 <b>Cardiac</b> AccuTni® Troponin I B2-Glycoprotein 1 Ab* CK-MB Myoglobin	 <b>Adrenal/Pituitary</b> Cortisol (Serum and Urine)	 <b>Blood Virus</b> HAV IgM HAV Ab HBs Ag HBs Ag Confirmatory HBs Ab HBc IgM HBc Ab HCV Ab HIV 1/2 Ab*	

\* Consultar disponibilidad



## BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" C1107APB - Buenos Aires - Argentina - Tel./Fax: +54 11 4300-9090  
 info@biodiagnostico.com.ar www.biodiagnostico.com.ar



**Tabla 1.** Factores de riesgo asociados a la infección de las vías urinarias (IVU)

Factores de riesgo	Diagnóstico microbiológico			Valor de p	OR	Límites de confianza	
	Negativo	Positivo	Total			Inferior	Superior
<b>Sexo</b>							
Masculino	100	7	107	0,000*	4,22	1,78	11,51
Femenino	149	44	193				
<b>Edad</b>							
Hasta 59 años	127	19	146	0,074	1,75	0,91	3,46
60 o más años	122	32	154				
<b>Tiempo de diagnóstico</b>							
Hasta 10 años	155	29	184	0,472	1,25	0,64	2,40
Más de 10 años	94	22	116				
<b>Control glucémico</b>							
Controlado	137	23	160	0,196	1,49	0,78	2,87
Descontrolado	112	28	140				
<b>Diagnóstico clínico de IVU</b>							
Negativo	217	31	248	0,000*	4,38	2,09	8,99
Positivo	32	20	52				

\*Significación estadística



**Tabla 2.** Etiología de la infección de vías urinarias

Microorganismo	Frecuencia	%
<i>Escherichia coli</i>	35	68,6
<i>Klebsiella spp.</i>	7	13,7
<i>Enterobacter spp.</i>	2	3,9
<i>Streptococcus agalactiae</i>	2	3,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	3,9
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	1,9
<i>Candida spp.</i>	2	3,9
Total	51	100



**Tabla 3.** Susceptibilidad antimicrobiana por género

Antibiótico	<i>E. coli</i>		<i>Klebsiella spp.</i>	
	n*	%**	n	%
Ampicilina	24	68,6	7	100
Ciprofloxacina	26	74,3	3	42,9
Trimetoprim-sulfametoxazol	20	57,1	0	0
Ceftriaxona	2	5,7	1	14,3
Ceftazidima	1	2,9	1	14,3
Cefuroxima	4	11,4	2	28,6

\*Número de cepas resistentes  
\*\*Porcentaje de cepas resistentes

principal para ello.(5,10) En este estudio se obtuvo una prevalencia de 17 % en total (12,5 % de BA y 38,4 % de BS). *Yeshitela* y otros,(7) en su estudio con 413 diabéticos, obtuvieron una prevalencia de 10,9 % en total, con 10,4 % de BA y 13,6 % de BS. *Al-Rubeaan* y otros(11) obtuvieron una prevalencia total de 25 %. Otros autores, como *Renko* y otros,(12) realizaron un metaanálisis con 21 artículos sobre BA, y encontraron un promedio de prevalencia de 12,2 %. La mayoría de los autores coinciden que es más común la BS que la BA; y en el nuestro, no solo se concuerda con ello, sino que, además, la diferencia entre ambas fue estadísticamente significativa. De acuerdo con lo aquí reportado, el paciente diabético con sintomatología urinaria tiene más

de 4 veces la posibilidad de presentar una IVU, que un paciente sin síntomas.

De los factores de riesgo referidos para desarrollar IVU, el sexo tal vez sea el mayormente reconocido. En este estudio se obtuvieron diferencias estadísticas significativas y un OR= 4,22. *Al-Rubeaan* y otros (11) obtuvieron 7,2 % para hombres y 41,1 % para mujeres (RR= 6,1; IC 95 % 4,3-8,5). *Hammar* y otros, por su parte,(13) obtuvieron un RR de 3,4 (IC 95 % 2,3-5,1), y en el mencionado metaanálisis de *Renko* y otros,(12) obtuvieron 2,3 % en hombres y 14,2 % en mujeres (OR= 2,6; IC 1,6-4,1).

Otro factor involucrado es la edad. En el estudio se dividió la población en 2 grupos sobre la base de la definición de adulto mayor de la OMS para países en vías de desarrollo -menores y mayores de 60 años- y se obtuvo prevalencias de 13,0 y 20,7 % respectivamente, sin diferencias significativas. *Al-Rubeaan* y otros,(11) y *Turan* y otros, (10) tampoco la asocian con la edad. El mismo resultado fue obtenido por *Renko* y otros,(12) al realizar un análisis multivariado ajustado en su metaanálisis.

De las variables propias de la DM, el tiempo de diagnóstico también ha sido referido como un factor de riesgo para el desarrollo de IVU. En este estudio no se obtuvo significación estadística. *Boroumand* y otros,(8) tampoco obtuvieron relación entre estas variables, al igual que *Renko* y otros(12) después de su análisis multivariado.

Un factor de riesgo que ha generado controversia en la literatura internacional, es el valor de hemoglobina glucosilada (HbA1C) asociada a IVU.(8,13) En este estudio se obtuvo una prevalencia de 14,3 % para pacientes con HbA1C, por debajo de 7 % y de 20,0 % para pacientes con HbA1C con 7 % y más, sin diferencias significativas.

La mayoría de autores como *Boroumand* y otros,(8) *Al-Rubeaan* y otros(11) y *Renko* y otros,(12) no encontraron relación entre ambas variables. Por lo anterior, parece poco claro que el control glucémico de la DM se relacione con la presencia de IVU.

Con relación al cuadro etiológico, 68,6 % de nuestros aislamientos correspondieron a *E. coli* y 13,7 % al género *Klebsiella spp.* *Turan* y otros,(10) obtuvieron el mismo porcentaje para *E. coli*, pero 23 % para *Klebsiella spp.* *Chávez* y otros(14) mencionan a *E. coli* como el microorganismo más frecuentemente aislado, seguido de *Enterococcus spp.* y *Klebsiella pneumoniae*. *Gallardo Luna* y otros(15) refieren 93,7 % de aislamientos de *E. coli*. Es claro que, independientemente de los porcentajes de prevalencia, *E. coli* es la bacteria mayormente aislada en las IVU.

En este estudio se determinó la resistencia de *E. coli* y *Klebsiella spp.* a los fármacos más comúnmente empleados en el tratamiento de IVU en pacientes diabéticos, y se obtuvieron porcentajes de resistencia de 68,6 y 100 % respectivamente para la ampicilina, 74,3 y 42,9 % para la ciprofloxacina, así como 57,1 y 0 % para el trimetoprim-sulfametoxazol; además de porcentajes de



resistencia que variaron desde 2,9 hasta 28,6 % para las cefalosporinas. Para *E. coli* vs. ciprofloxacina, los resultados consultados presentan una fluctuación que va desde el 52,9 % de *Petrovici* y otros,(16) el 19 % de *Karlowsky* y otros,(17) hasta el 60,5 % de *Mandal* y otros(18) y el 64,3 % de *Boroumand* y otros.(8) Para trimetoprim sulfametoxazol vs. *E. coli*, destacan los trabajos realizados en México por *Chávez* y otros,(14) con 55 % de cepas resistentes, y el de *Gallardo Luna* y otros,(15) con 82,8%.

Los altos porcentajes de resistencia obtenidos en nuestro trabajo y que concuerdan en buena medida con los reportados internacionalmente, corroboran lo ya mencionado y conocido, que se está frente un problema serio de salud, sobre todo, si se considera que los 3 antibióticos comentados son los indicados en las guías de práctica clínica,(19) y por lo mismo, los de mayor disponibilidad en las instituciones de salud pública.

Las cefalosporinas se presentan como alternativa a lo anterior, sobre todo, en los pacientes diabéticos. Los porcentajes de resistencia obtenidos en este trabajo, y en los referidos en la literatura, permiten considerarlo así. Ello, sin dejar de ponderar la disponibilidad que de ellos se tenga, y los reportes de considerable resistencia, como el 13,6 % total obtenido en este trabajo para cefuroxima, o el 15 % para la ceftazidima y la ceftriaxona contra *E. coli* reportado por *Yeshitela* y otros.(7)

El conocimiento de la susceptibilidad local de los microorganismos, es un punto crucial al elegir un tratamiento empírico para las IVU en pacientes ambulatorios, ya que la mayoría de clínicos no realiza un urocultivo antes de iniciar el tratamiento, o lo inicia antes de tener el resultado. Esto cobra particular importancia en pacientes diabéticos y sus complicaciones renales conocidas.

*E. coli* y *Klebsiella spp.* fueron las

bacterias de mayor prevalencia, con porcentajes altos de resistencia a la ampicilina y la cefalosporina, 2 de los antimicrobianos mayormente utilizados en estos procesos. De los factores de riesgo analizados, solo el sexo se asoció a la IVU en el paciente diabético.



## CUANDO ELEGÍS UN LABORATORIO DE ANÁLISIS CLÍNICOS, ELEGÍS MUCHO MÁS QUE ESO.



 Resultados en 24 hs.

 Análisis confiables.

 Atención y soporte personalizados.

 Acreditación  
NM ISO 15.189:2010\*

\* Consulte alcance de acreditación en [oaa.org.ar](http://oaa.org.ar)

ELEGÍ CUIDARTE.



labmedicina.com  
Teléfono: 0810-888-4421

Más de 30 Años de  
excelencia diagnóstica.



LABORATORIO DE MEDICINA  
ANÁLISIS CLÍNICOS | Dr. Raul Gutman

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fünfstück R, Nicolle LE, Hanefeld M, Naber KG. Urinary tract infection in patients with diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2012 Jan; 77(1):40-8.
2. Geerlings S, Fonseca V, Castro-Diaz D, List J, Parikh S. Genital and urinary tract infections in diabetes: impact of pharmacologically-induced glucosuria. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014 Mar; 103(3):373-81.
3. Dalal SH, Nicolle L, Marrs C, Zhang L, Harding G, Foxman B. Long-Term *Escherichia coli* Asymptomatic Bacteriuria among Women with Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis.* 2009 Aug 15; 49(4):491-7.
4. Parasca OM, Gheață F, Pânzariu A, Geangalău I, Profire L. Importance of sulfonamide moiety in current and future therapy. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2013 Apr-Jun; 117(2):558-64.
5. Nicolle LE. Urinary tract infection in diabetes. *Curr Opin Infect Dis.* 2005 Feb; 18(1):49-53.
6. Leal AL, Cortés JA, Arias G, Ovalle MV, Saavedra SY, Buitrago G, et al; GREBO. Emergence of resistance to third generation cephalosporins by Enterobacteriaceae causing community-onset urinary tract infections in hospitals in Colombia. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013 May; 31(5):298-303.
7. Yeshitela B, Gebre-Selassie S, Feleke Y. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections (UTI) in patients with diabetes mellitus in Tikur Anbessa Specialized University Hospital. Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J.* 2012 Jul; 50(3):239-49.
8. Boroumand MA, Sam L, Abbasi SH, Salarifar M, Kassaian E, Forghani S. Asymptomatic bacteriuria in type 2 Iranian diabetic women: a cross sectional study. *BMC Women's Health.* 2006; 6:4.
9. Guillausseau PJ, Farah R, Laloi-Michelin M, Tielmans A, Rymer R, Warnet A. Urinary tract infections and diabetes mellitus. *Rev Prat.* 2003 Oct 31; 53(16):1790-6.
10. Turan H, Serefhanoglu K, Nur Torun A, Kulaksizoglu S, Kulaksizoglu M, Pamuk B, et al. Frequency, Risk Factors, and Responsible Pathogenic Microorganisms of Asymptomatic Bacteriuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Jpn J Infect Dis.* 2008; 61(3):236-8.
11. Al-Rubeaan KA, Moharram O, Al-Naqeb D, Hassan A, Rafiullah MR. Prevalence of urinary tract infection and risk factors among Saudi patients with diabetes. *World J Urol.* 2013 Jun; 31(3):573-8.
12. Renko M, Tapanainen P, Tossavainen P, Pokka T, Uhari M. Meta-analysis of the Significance of Asymptomatic Bacteriuria in Diabetes. *Diabetes Care.* 2011; 34(1):230-5.
13. Hammar N, Farahmand B, Gran M, Joelson S, Andersson SW. Incidence of urinary tract infection in patients with type 2 diabetes. Experience from adverse event reporting in clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010 Dec; 19(12):1287-92.
14. Chávez-Valencia V, Gallegos-Nava S, Arce-Salinas CA. Bacterial drug resistance and etiology of non-complicated urinary tract infections. *Gac Med Mex.* 2010 Jul-Aug; 146(4):269-73.
15. Gallardo Luna MG, Magaña Aquino M, Andrade Rodríguez HJ, Jiménez de la Torre MJ, Sánchez Álvarez K, Fragoso Morales LE. Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una Unidad de Medicina Familiar del IMSS. *Enf Inf Microbiol.* 2008; 28(1):13-8.
16. Petrovici CG, Dorobăț C, Matei M, Teodor A, Luca V, Miftode E. Aspects of the antimicrobial resistance profile in infections with *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in diabetic patients. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2011 Jul-Sep; 115(3):769-75.
17. Karlowsky JA, Lagacé-Wiens PR, Simner PJ, DeCorby MR, Adam HJ, Walkty A, et al. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011 Jul; 55(7):3169-75.
18. Mandal J, Acharya NS, Buddhapriya D, Parija SC. Antibiotic resistance pattern among common bacterial uropathogens with a special reference to ciprofloxacin resistant *Escherichia coli*. *Indian J Med Res.* 2012; 136(5):842-9.
19. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Infección Aguda, no Complicada del Tracto Urinario en la Mujer [página en Internet]; Número de Registro IMSS-077-08, México [citado 2 de agosto de 2013]. Disponible en: [http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/077\\_GPC\\_InfAg\\_nocompdeltractourinariomujer/GPCRAPID\\_Atractourinario.pdf](http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/077_GPC_InfAg_nocompdeltractourinariomujer/GPCRAPID_Atractourinario.pdf)