

# Trastornos de la osmolaridad. Interpretación y diagnóstico etiológico

► I. Czerkiewicz<sup>1</sup>

---

1. Servicio de Bioquímica y Biología Molecular,  
Hospital Lariboisière, París.

Publicado por la Asociación Española de Farmacéuticos Analistas (AEFA) con autorización de la revista francesa *Biologiste et Practicien*.

Editor: Dr. Camilo Fernández Espina

Asociación Española de Farmacéuticos  
Analistas  
Modesto Lafuente, 3 - 28010 Madrid

AEFA agradece a *Biologiste et Practicien* las facilidades y autorización desinteresada para la traducción al español y la inserción de sus artículos en los Cuadernos de Formación. Los autores de los originales no son, en ningún caso, responsables de la absoluta fidelidad en la traducción de los mismos.

## 1. BOSQUEJO FISIOPATOLÓGICO

### 1.1. Osmolaridad y osmolalidad

### 1.2. Sectores extra e intracelulares

#### 1.2.1. Sector extracelular

#### 1.2.2. Sector intracelular

### 1.3. Regulación del volumen del sector intracelular

### 1.4. Osmolalidad por cálculo

## 2. INTERPRETACIÓN CLÍNICA

### 2.1. Hipoosmolalidad e hiponatremia: hiperhidratación intracelular

### 2.2. Hiperosmolalidad e hipernatremia: deshidratación intracelular

#### 2.2.1. Elementos clínicos

#### 2.2.2. Investigación etiológica

## 3. CONCLUSIÓN

---

Como consecuencia de la política de integración de la Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica –COLABIOCLI– en el área científica, el Comité de Redacción de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* ha concretado la iniciativa creando la Sección Permanente Latinoamericana, con los trabajos más relevantes de las distintas publicaciones de la región. La reimpresión de los mismos ha sido autorizada por el Consejo Editorial de las respectivas publicaciones oficiales.

## 1. Bosquejo fisiopatológico

### 1.1. OSMOLARIDAD Y OSMOLALIDAD

La **osmolaridad plasmática** es la concentración molar de todas las partículas osmóticamente activas en un **litro de plasma**. La osmolalidad plasmática es esta misma concentración pero referida a **1 kilogramo de agua**.

Osmolaridad y osmolalidad son **más o menos equivalentes** para las soluciones muy diluidas (en este caso 1 kg corresponde a 1 litro de disolución) **lo que no es el caso del plasma**, ya que 1 litro de plasma contiene 930 ml de agua (proteínas y lípidos ocupan el 7% del volumen plasmático).

En la práctica, se mide la osmolaridad con los osmómetros, que son instrumentos que miden el **descenso del punto de congelación** de una disolución. Esta propiedad **coligativa** varía de modo lineal con el número de moléculas disueltas con respecto al número de moléculas de agua contenida en el plasma o en la orina. **Por lo tanto, los osmómetros de laboratorio permiten la medida de la osmolalidad, pero no de la osmolaridad** (mal uso del término) y si se quiere obtener la osmolaridad hay que hacer un cálculo correctivo:

---


$$\text{Osmolaridad plasmática} = \text{osmolalidad medida} \times 0,93$$


---

**En la realidad, se dan las cifras obtenidas directamente del osmómetro y se hablará de osmolalidad que será informada mOsm/kg de agua plasmática.**

La osmolalidad eficaz es una magnitud física de las disoluciones que depende del número de moléculas disueltas en el sector vascular y que no difunden libremente en el sector intracelular, siendo independiente de su masa. El 95% de su valor se debe a la **natremia** (ver 2.1).

### 1.2. SECTORES EXTRAS E INTRACELULARES

#### 1.2.1. Sector extracelular

Representa el 20% del peso del cuerpo. Este sector es rico en sodio ( $\text{Na}^+$ ) y cloro ( $\text{Cl}^-$ ) y está dividido en 3 sectores

- ◆ **sector plasmático**
- ◆ **sector intersticial**
- ◆ **otros sectores**

#### 1.2.2. Sector intracelular

Representa el 40% del peso del cuerpo y es rico en potasio,  $\text{K}^+$ , magnesio,  $\text{Mg}^{++}$  e iones  $\text{PO}_4^-$ .

### 1.3 REGULACIÓN DEL VOLUMEN DEL SECTOR INTRACELULAR

El volumen del sector intracelular depende de la osmolalidad del sector extracelular y, por lo tanto, princi-

palmente de la natremia. En efecto, una hiperosmolalidad del sector extracelular conlleva un trasvase de agua de las células hacia el sector extracelular, lo que resulta en una deshidratación del sector intracelular. Una hipoosmolalidad tendrá el efecto inverso. En resumen, el volumen intracelular depende del capital hídrico del organismo, es decir, de la cantidad de agua total que contiene el organismo. El volumen del sector intracelular aumentará en caso de retención hídrica y disminuirá en caso de deplección hídrica.

### 1.4. OSMOLALIDAD POR CÁLCULO

Los métodos de cálculo de la osmolalidad **sólo son aproximados**, por lo que en las situaciones complicadas **no reemplazan a la medida directa con el osmómetro**. Las fórmulas de cálculo más frecuentes en la literatura son las siguientes:

#### ◆ Plasma (P-Osm)

---


$$\text{Osmolalidad (mOsm/kg)} = 2 \times \text{Na}^+ + \text{glucemia} + \text{uremia (expresada en mmol/L)}$$


---

#### ◆ Orina (U-Osm)

---


$$\text{Osmolalidad (mOsm/kg)} = (2 \times \text{Na}^+ + \text{K}^+) + \text{glucosa} + \text{uremia (expresada en mmol/L)}$$


---

Para el plasma, existen otras fórmulas de cálculo, implicando también potasio, calcio, magnesio e incluso factores de corrección en función de la hiperproteinemia o la hiperlipidemia que originan un descenso del agua plasmática. **En la práctica estas fórmulas apenas se emplean.**

Los valores normales son los siguientes

- **osmolalidad plasmática normal = 280 a 295 mOsm/kg**
- **osmolalidad urinaria = 50 a 1300 mOsm/kg**

## 2. Interpretación clínica

### 2.1. HIPOOSMOLALIDAD E HIPONATREMIA: HIPERHIDRATACIÓN INTRACELULAR

La **natremia** normalmente se mantiene en márgenes estrechos, de 138 a 142 mmol/L. Es el principal reflejo de la hidratación intracelular. En el caso de una **hiperhidratación intracelular**, la osmolalidad plasmática es constantemente inferior a 275 mOsm/kg y la natremia inferior a **135 mmol/L**. Esta hiponatremia asociada a una hipoosmolalidad se explica porque el contenido relativo en agua es superior al contenido en sodio.

◆ **Elementos clínicos**

El cuadro clínico de las hiponatremias agudas está dominado por los **síntomas neurológicos de hipertensión intracraneal**. Cuando esta hiponatremia se establece lentamente, es relativamente bien tolerada clínicamente. La hiperhidratación intracelular se manifiesta clásicamente en aumento de peso, aversión al agua y la existencia de mucosas húmedas.

◆ **Investigación etiológica**

Comporta varias etapas sucesivas (**Fig. 1**) e implica una actuación rigurosa. Después de haber eliminado los errores analíticos o las **falsas hiponatremias** ligadas a hiperlipidemia, hiperproteíнемia, diabetes, causas de orden toxicológico o insuficiencia renal, se orientará hacia las **verdaderas hiponatremias**. El diagnóstico se apoya en la valoración del estado de hidratación del volumen extracelular, la función renal y la osmolalidad urinaria.

Las etiologías de las verdaderas hiponatremias son numerosas. Puede tratarse de hiponatremias de **dilución** (sobrecarga hídrica del sector extracelular) o de **depleción** (pérdida de sodio). Estas etiologías, muy numerosas en el medio hospitalario están resumidas en la **Figura 1**. Entre las hiponatremias de dilución figuran el Síndrome de Secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) y la potomanía\* (véase más adelante), a cuya investigación etiológica orienta la **osmolalidad urinaria**.

◆ **Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética**

La hiperhidratación intracelular es secundaria a una retención hídrica sin retención sódica. La osmolalidad urinaria **es superior a 100 mOsm/kg** porque **el riñón no diluye suficientemente** la orina. La natriuresis es normal e incluso elevada. Se trata del *síndrome de Schwartz-Bartter* o *Secreción inapropiada de hormona antidiurética*. Sus etiologías son variadas: endocrinopatías, tuberculosis, síndrome paraneoplásico, afecciones neurológicas y medicamentosas...

◆ **Potomanía primaria**

La potomanía verdadera lleva a aportes masivos de agua, compulsivos, a menudo pudiendo superar los 15 l/24h en un contexto psiquiátrico. La hiponatremia se acompaña de una osmolalidad urinaria **inferior a 100 mOsmol/kg**. La diuresis está elevada.

**2.2. HIPEROSMOLALIDAD E HIPERNATREMIA: DESHIDRATACIÓN INTRACELULAR**

Si se exceptúan las falsas hiponatremias (véase 2.1) la principal causa de hiperosmolalidad plasmática son las hipernatremias superiores a **145 mmol/l**.

La deshidratación intracelular siempre es secundaria a una **hiperosmolalidad plasmática eficaz superior a 295 mOsm/kg**.

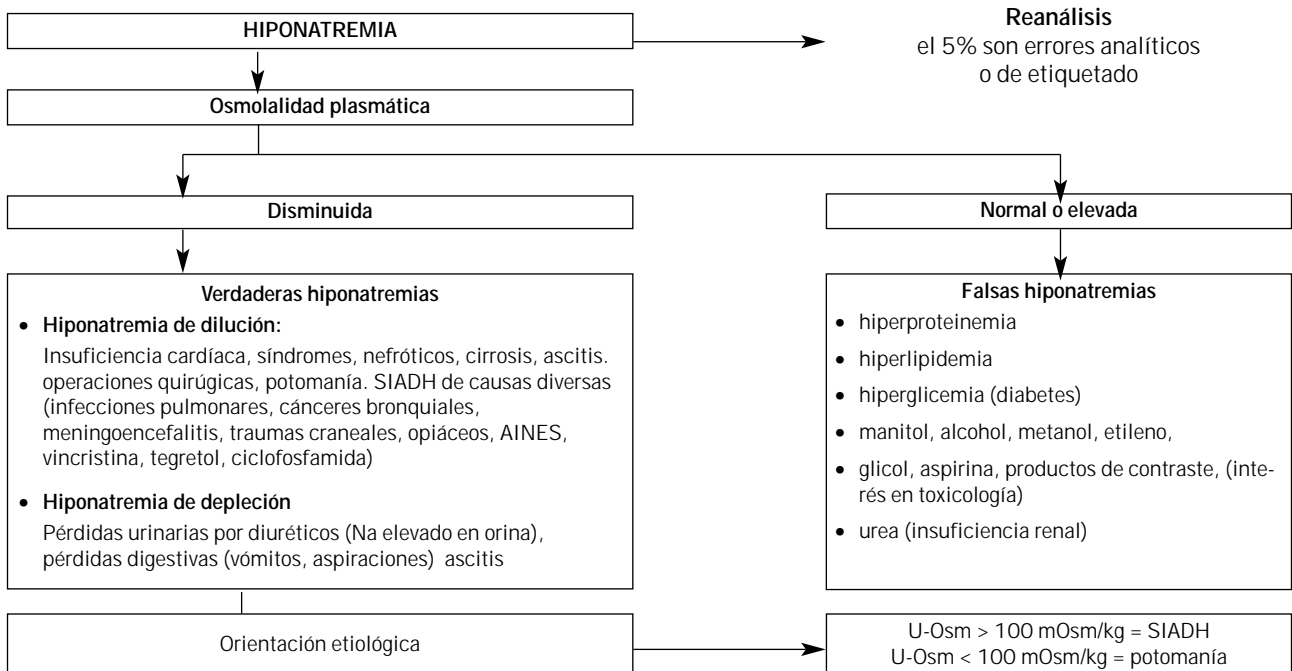


Figura 1. Diagrama del diagnóstico etiológico de una hiponatremia.

\* Impulso incontrolable de causa psiquiátrica que motiva al paciente a beber grandes cantidades de líquido (agua, en la mayoría de los casos). Debe distinguirse de la polidipsia o necesidad de beber grandes cantidades de agua para compensar pérdidas importantes, por ejemplo en la descompensación diabética o en otras descompensaciones orgánicas.

Tabla 1. Etiologías de las deshidrataciones intracelulares.

	<i>Diabetes insípida central</i>	<i>Diabetes insípida nefrogénica</i>	<i>Potomanía</i>
<i>Poliuria</i>	Muy abundante	Moderada	Variable
<i>Nicturia</i>	+++	+	+
<i>Presentación del cuadro clínico</i>	Repentina	Progresiva	Progresiva
<i>Respuesta al DDAVP*</i>	Aumento de la osmolalidad > 50%	Aumento de la osmolalidad >50%	Variable
<i>Prueba de restricción hídrica</i>	+	+	+ / -
*1-deamino-8D-arginina vasopresina: análogo de la ADH. Administración usualmente por vía nasal seguida de una medida de la osmolalidad urinaria para evaluar el poder de concentración de la orina.			

### 2.2.1. Elementos clínicos

La hiperosmolalidad es un potente estímulo de la **sed**. La deshidratación intracelular no aparece pues más que en caso de imposibilidad de satisfacer la sed. Se pueden observar diferentes grados de **sequedad de las mucosas**, disminución de peso, **fiebre**, **polipnea** de origen central y signos neuropsíquicos. Estos signos se observan en particular en las personas confusas, comatosas, abandonadas, operados mal vigilados, viajeros perdidos en el desierto.

### 2.2.2. Investigación etiológica

La búsqueda de la etiología tiene que empezar por un interrogatorio exhaustivo a la búsqueda de diabetes, de la toma reciente de soluciones hipertónicas o de medicamentos que aporten una gran cantidad de osmoles. El examen clínico buscará un síndrome poliurorolidíptico. El diagnóstico debe tener en cuenta el estado del sector extracelular y la osmolalidad urinaria. Esquemáticamente, una hipernatremia debe conllevar una hipersecreción de hormona antidiurética (ADH) con un aumento de la osmolalidad urinaria superior o igual a 850 mOsmol/kg testimoniando una **respuesta renal apropiada**. Eventualmente, una **prueba al DDAVP (Tabla 1)** permitirá orientar hacia una etiología más precisa, diabetes insípida, nefrogénica, potomanía.

#### ◆ Aporte excesivo de sodio

Ingestión de agua de mar, alcalinización demasiado brutal con una sal de sodio, perfusión excesiva de suero salino.

#### ◆ Deshidratación pura

Es consecuencia de una disminución del contenido hídrico sin modificación del contenido sódico. En este tipo de deshidratación se encuentran:

- **diabetes insípida**. La diabetes insípida puede ser de origen central en caso de insuficiencia hipofisaria de secreción de ADH o nefrogénica, secundaria a un defecto de sensibilidad del tubo colector al ADH. Se manifiesta con un síndrome poliurorolidíptico y una osmolalidad urinaria inferior a 300 mOsmol/kg.
- origen **respiratorio** en los enfermos **intubados, traqueotomizados**,

#### ◆ A consecuencia de potomanía

La ingestión masiva y crónica de agua tiene por efecto una disminución de la secreción de ADH. En caso de detención abrupta de la intoxicación por el agua, la poliuria persiste y aparece una deshidratación intracelular.

#### ◆ Deshidratación global

Hay pérdida de agua y sal y la pérdida de agua es superior a la pérdida de sal. La etiología es la deshidratación extracelular, particularmente cuando es prolongada.

## 3. Conclusión

Menos útil en los estados hiperosmolares, la medida directa de la osmolalidad en los estados hipoosmolares proporciona **información importante** que no se puede obtener con la sola medida de la natremia: permite distinguir las natremias verdaderas de las falsas (**Fig. 1**) y así orientar la investigación etiológica.

## 4. Bibliografía

Bruno Dallaporta. Néphrologie. Collection Supervision. *Estem* 1994.

# Actuación ante el hallazgo fortuito de una gammapatía monoclonal

► V. Giraudeau<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular, Hospital Lariboisière, París,

## 1. PAPEL DEL LABORATORIO

### 1.1. Hallazgo

### 1.2. Exploraciones complementarias

## 2. CLASIFICACIÓN

### 2.1. Gammapatías malignas

### 2.2. Gammapatías denominadas “benignas”

### 2.3. Criterios de clasificación y de seguimiento

### 2.4. Observaciones

## 3. RECOMENDACIONES DE BUENAS PRÁCTICAS

## 4. BIBLIOGRAFÍA

La exploración más sistemática de los pacientes y la mejora de los métodos electroforéticos en términos de normalización y sensibilidad han hecho que el hallazgo fortuito de una gammapatía monoclonal sea cada vez más frecuente y **sin relación alguna con un contexto clínico que la sugiera**.

Si bien dicha gammapatía se asocia a un mieloma en el 18% de los casos, en al menos el 50% de los casos se trata de una **Gammapatía monoclonal de significado indeterminado (GMSI)**, cuya evolución a hemopatía maligna no es más que de aproximadamente el 1% por año.

La incidencia de las GMSI es del 1 a 5%, aumentando regularmente la frecuencia de los 50 a los 80 años (1). En el 75% de los casos, se trata de un IgG, en el 15%, de una IgM y en el 10%, de una IgA.

La exploración de estas gammapatías es **importante**

porque debe permitir la orientación hacia una gammapatía benigna o no, imponiéndose una vigilancia **periódica y vitalicia**, porque solamente la ausencia de evolución en el tiempo permitirá realmente afirmar la benignidad (2) (3).

## 1. Papel del laboratorio

### 1.1. HALLAZGO

Le corresponde al analista clínico detectar las anomalías cualitativas en la electroforesis: debe realizarse un examen visual atento del gel, concretamente comparando los desarrollos electroforéticos de los diferentes pacientes:

- si bien las bandas localizadas en las gammaglobulinas son fácilmente distinguibles, debe observarse atentamente cualquier **aumento de la fracción beta**: un aumento de las beta 2 globulinas que dé un valor superior a la beta 1 puede sugerir una **IgA monoclonal** (puede tratarse también de un aumento de la fracción C<sub>3</sub> del complemento por la colestasis)
- una hipogammaglobulinemia puede ser el único signo visible en el caso de un mieloma de cadenas livianas libres.

Puede haber falsos positivos

- fibrinógeno residual que se manifiesta bajo la forma de una banda gamma rápida;
- PCR que en un contexto muy inflamatorio, aparece bajo la forma de una banda gamma media

### 1.2. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

La presencia de una gammapatía monoclonal jamás se puede confirmar sólo con la electroforesis de las proteínas.

**Corresponde al analista clínico desarrollar una exploración más profunda del paciente**, previa información al prescriptor, ya sea en la misma muestra, ya sea en otra muestra para eliminar un eventual error de identidad en la etapa preanalítica.

Es aconsejable una cuantificación de las inmunoglobulinas, por una parte para preparar más fácilmente las diluciones para la inmunofijación y por otra, para la ayuda al diagnóstico.

Para tipificar la gammapatía se realiza una **inmunofijación (IF)** o una **inmunolectroforesis (IEF)**. La técnica de la IF tiene la doble ventaja de una interpretación fácil y una gran sensibilidad. La IEF puede ser útil en ciertos casos difíciles.

Una exploración cualitativa de la proteinuria (por IF o IEF) en busca de proteínas de **Bence Jones (PBJ)** completa la exploración sanguínea. La sola cuantificación de la proteinuria es insuficiente.

Estas exploraciones tienen que ser completadas por un hemograma.

El analista clínico tendrá que emitir posteriormente un informe preciso y matizado.

## 2. Clasificación

### 2.1. GAMMAPATÍAS DE ORIGEN MALIGNO

Aproximadamente el 50% de las gammapatías monoclonales son malignas

- Mieloma: la más frecuente de las gammapatías monoclonales malignas, comprendidos el plasmocitoma y el mieloma silente;

- Enfermedad de Waldenström.
- Amiloidosis primaria.
- Linfoma.
- Leucemia linfocítica crónica.

### 2.2. GAMMAPATÍAS LLAMADAS "BENIGNAS"

Aproximadamente el 50% de las gammapatías monoclonales son "benignas".

Ciertas patologías son conocidas por ir acompañadas de gammapatías monoclonales:

- Enfermedades virales como el herpes o el CMV. En este caso las gammapatías a menudo son transitorias,
- Enfermedades autoinmunes: RP, LES, síndrome de Gougerot Sjögren,
- Hepatopatías: hepatitis crónica del VHC, cirrosis,
- Tratamientos inmunosupresores.

Otras gammapatías no se asocian a patología conocida alguna, particularmente en los ancianos: éstas, constituyen las verdaderas GMSI.

### 2.3. CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN Y DE SEGUIMIENTO

Son importantes para las gammapatías monoclonales llamadas benignas ya que **es en el seguimiento** donde algunas, finalmente, se revelarán malignas (**Fig. 1**).

### 2.4. OBSERVACIONES

La concentración inicial de proteína monoclonal es **estadísticamente significativa de la progresión a término** hacia un mieloma. La naturaleza de la Ig también es importante: IgA e IgM son al menos de peor pronóstico (4).

Las concentraciones estables durante cinco años inclinan hacia la benignidad.

Las proteínas monoclonales transitorias desaparecen rápidamente: no está descrita la desaparición a largo plazo.

Los pacientes afectados de GMSI pueden presentar un aumento de los plasmocitos medulares pero estos tienen un **aspecto normal**. En cambio, en la transformación en mieloma aparece una anomalía cromosómica (5). Pero a veces la frontera entre GMSI y mieloma indolente **es difícil de apreciar** (6).

## 3. Recomendaciones de las buenas prácticas

Para poder asegurar la detección de la evolución de la proteína monoclonal, el seguimiento tiene que hacerse siempre **en el mismo laboratorio y con la misma técnica de electroforesis**.

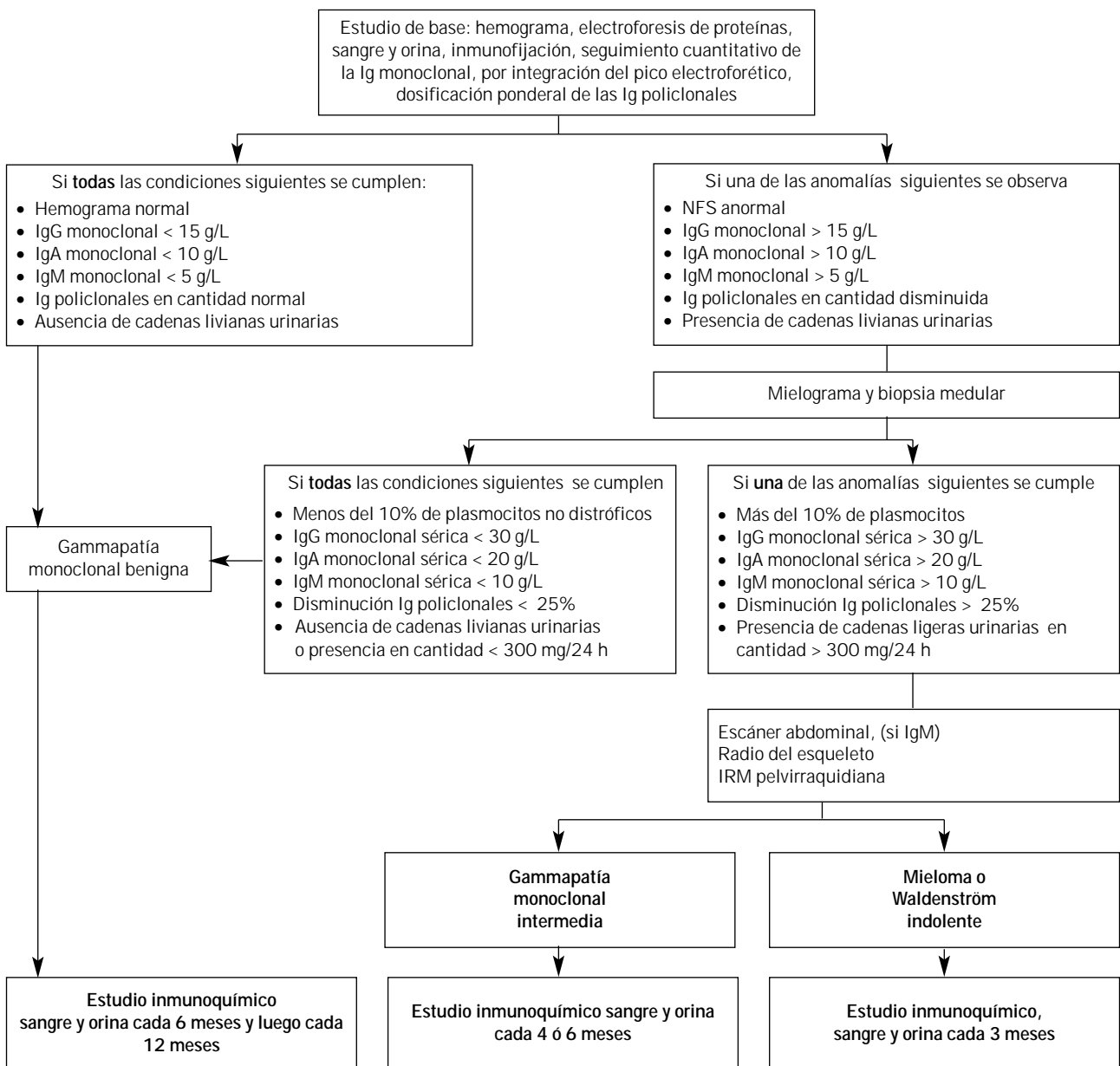


Figura 1. Algoritmo de decisión de las gammapatías monoclonales.

El analista clínico tiene que privilegiar las técnicas sobre gel de agarosa que separa las  $\beta_1$  y las  $\beta_2$  globulinas.

**No es útil hacer la IF del suero, si la electroforesis no presenta modificación cualitativa.**

Las inmunoglobulinas policlonales deben dosificarse por inmunonefelometría o inmunoturbidimetría y los valores normales deben estar **adaptados a la edad y al sexo** (lo ideal es poder visualizar el perfil con la ayuda de un programa informático). En cambio, el seguimiento cuantitativo de las inmunoglobulinas monoclo-

nales tiene que hacerse por **integración precisa del pico electroforético** aislando el resto de las inmunoglobulinas normales (una dosificación ponderal a menudo sobrestima su valor). La proteinuria debe determinarse de preferencia por una **técnica de precipitación** ya que las técnicas colorimétricas subvaloran las cadenas ligeras libres monoclonales de concentración elevada (> de 500 mg/L) (7). Este examen **no exime de la búsqueda de PBJ** para las que deberán preferirse las **técnicas sin concentración**. Es indispensable hacer esta investigación utilizando **antisueros específicos** (por IF

o IEF en los casos difíciles) **de cadenas ligeras libres y también totales** (ciertas formas de cadenas livianas libres monoclonales son mal detectadas por el antisuero anti-cadenas livianas libres).

La calidad de la exploración biopatológica y también del **informe analítico** es muy importante porque las técnicas actuales de exploración por IF permiten poner de manifiesto bandas muy débiles que no deben ser interpretadas sistemáticamente como "picos" de pronóstico peyorativo para el clínico. En cambio, es deber del analista clínico descubrir y explorar las anomalías. Es también importante detectar precozmente una gammopatía maligna.

#### 4. Bibliografía

1. Kile RA, Rajkumar SV. Monoclonal gammopathies of indetermined signifiante. *Hematol Oncol Clin North Am* 1999; 13: 1181-202.
2. Cesana C, Klersy C, Barbarano L, Nosari AM, Crugnola M, Pungoli Gargantini L, Granata S, Valentini M, Morra E. Pronostic factors for malignant transformation in monoclonal gammopathy of undetermined signifiante and smoldering multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002 Mar 15; 20 (6): 1625-34.
3. Decaux O, Cazalets-Lacoste C, Cadot-Rousseau B, Laurat E, Sebillot Bracq J, Leblay R, Grosbois B. Follow-up of monoclonal gammopathy of undetermined signifiante in a population of Si patients older than 70 years. *Rey Med Interne* 2002 Sep; 23 (9): 75 1-8.
4. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Offort JR, Larson DR, Plevak MF, Melton L. A long term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined signifiante. *N Engl J Med* 2002; 346: 564-69.
5. Avet-Loiseau H, Li JY, Morineau N, Harousseau JL, Grosbois B, Bataille R. Monosomy 13 is associated with the transition of monoclonal gammopathy of undetermined signifiante to multiple myelome. *Blood*. 1999 Oct, 15; 94 (8): 2583-9.
6. Zandecki M, Genevieve F, Jego P, Grosbois B. Monoclonal gammopathies of undetermined signifiante. *Rey Med Interne*.2000.
7. Le Bricon T. Exploration biologique de la protéinurie au laboratoire d'analyses: aspects quantitatifs. *Ann Biol Clin* 2001, 59: 701-15.



# Métodos de detección de sangre en heces: interés y problemas

► N. Kapel<sup>1</sup>

1. Laboratoire de Coprologie Fonctionnelle, Grupo Hospitalicia Piedad Salpêtrière, París,

## 1. MÉTODOS DISPONIBLES

### 1.1. Métodos cromogénicos

### 1.2. Métodos inmunológicos

## 2. PRESTACIONES DE LAS PRUEBAS

### 2.1. Pruebas cromogénicas

### 2.2. Pruebas inmunológicas

## 3. CONCLUSIÓN

## 4. BIBLIOGRAFÍA

Una hemorragia gastrointestinal oculta es **una pérdida de sangre en el tubo digestivo sin sangrado visible**. Su etiología es la misma que la de las hemorragias macroscópicas (**Tabla 1**). Esta condición se sospecha ante una prueba de búsqueda de sangre en heces positiva o ante una anemia ferropénica. Habiendo evolucionado en los últimos años las características técnicas de las pruebas de investigación de sangre en heces, es importante comprender bien sus principios para aprovechar sus prestaciones diagnósticas y utilizarlas eficazmente.

Se trata de

- **pruebas cromogénicas** basadas en la detección de la actividad pseudoperoxidásica de la hemoglobina;
- **pruebas inmunoquímicas** basadas en el empleo de anticuerpos policlonales o monoclonales dirigidos contra la hemoglobina humana.

La lista de las pruebas registradas por el AFSSAPS (Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de Productos de Salud) aparece en la **Tabla 2**.

Según una investigación nacional hecha por la AFSSAPS en 1998 en los laboratorios clínicos, el reactante más utilizado por los laboratorios es **una prueba inmunológica de aglutinación de partículas de látex** (Hemollex<sup>®</sup> LA, Fumouze). Le siguen, por orden de menor uso, una prueba inmunocromatográfica (Hem-Check 1<sup>®</sup>, Servibio) y dos pruebas que utilizan un método cromogénico (Hemocult II<sup>®</sup>, Prévention et Biologie y Hematest<sup>®</sup>, Bayer diagnostic)I. El estudio de la distribución de la utilización de estas pruebas mostró que las pruebas inmunológicas fueron con mucho las más utilizadas por los laboratorios privados, mientras que las pruebas cromogénicas fueron algo más utilizadas en los hospitales y mucho más en los centros de medicina preventiva. Finalmente, según este estudio, el 52% de

Tabla 1. *Etiología de las hemorragias digestivas bajas del adulto* (Boudet y Lacaine)

<i>Etiología</i>	<i>Frecuencia (%)</i>
Cólico rectal y anal	95
Diverticulosis cólica	25
Tumores malignos	20
Angiodisplasias	17
Hemorroides	12
Pólipos y tumores vellosos	9
Úlceras termométricas y traumas anorectales	3
Grietas anales	3
Enfermedades inflamatorias criptogénicas del intestino	2
Hemorragias postoperatorias	1,5
Colitis isquémicas	1
Colitis por radiaciones	0,5
Enfermedades de Rendu-Osler	0,5
Hemorragias pospolipectomía	0,5
Intestino delgado	5

las pruebas las realizaron los laboratorios privados, el 27% los laboratorios de hospitales y el 21% los centros de medicina preventiva.

La primera razón de prescripción de estas pruebas es el **cribado del cáncer colorrectal, (CCR)** que repre-

senta una de las primeras causas de mortalidad por cáncer en Francia con más de 33.000 nuevos casos por año, de los que el 65% se localizan en el colon. La supervivencia a 5 años se estima en un 35%. La filiación adenoma-cáncer no ofrece duda, aunque solamente una pequeña proporción de los adenomas desarrollarán un cáncer. Muy pocos datos permiten estimar sin embargo, la duración de la filiación adenoma-cáncer si bien el estudio de registro de los pólipos en Costa de Oro lo evalúa en 9 años. Sea como fuere, dado que la historia natural del cáncer a menudo empieza por un adenoma benigno, es lícito pensar que una **detección precoz pueda reducir la mortalidad** tanto más, cuanto que el pronóstico depende mucho del estadio de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La investigación de una hemorragia oculta representa la prueba de elección y será seguida obligatoriamente, en una segunda fase, de un examen de detección si la primera prueba es positiva. Esta aproximación ha sido validada por bastantes ensayos controlados randomizados, tanto americanos como europeos (ingleses y daneses), que han mostrado la eficacia teórica de la práctica bienal de una investigación de sangre en heces con la prueba Hémocult II, basándose en la mortalidad específica inducida por el CCR en el intervalo de edad de 50-74 años (Mandel 1993, Hardcastle, 1996, Kronborg, 1996). Según estos estudios de cohortes, después de un seguimiento de 10 años dicha mortalidad se estima en un 18%. Sin embargo, en este caso es necesario también, conocer bien los límites de

Tabla 2. *Listas de los reactivos registrados en la AFSSAPS conforme al decreto 96-351 del 19 de abril de 1996 para la detección de sangre en heces.*

<i>N° AFSSAPS</i>	<i>Nombre del reactivo</i>	<i>Distribuidor</i>
<i>Métodos cromogénicos</i>		
Y 38660	Hematest	Bayer Diagnostics
Y 01163/73	Tiras Colo-test	Enteris
Z 80030/40/50	Coloscreen	Hélène Francia
Z 55590	Fecatwin-Sensitive	Konelab
Y 47932	Hemocheck	Matara
Z 52750	Hemocult II	Prevention et y Biologie
Z 11520	Hemofec	Roche Diagnostics
<i>Métodos Inmunológicos</i>		
S 71342	Hemotop	All Diag
M 10202	Prueba Bio-Hem	Biomedix
Y 97440/330	Hemolex LA	Fumouze
C 46010	Prueba Feca-EIA	Konelab
T 77362	Hemostick	PBS Organics Francia
N 25922	Hem-Check 1	Servibio
R 60482	Hem-Sign-2	Servibio
R 55792	Flexsure OBT	SKO

estas pruebas de despistaje. En efecto, su tasa de positividad en las diferentes campañas de cribado es alta (hasta el 2,4% en el estudio de Mandel, 1993) y también una muy alta proporción de estos resultados son falsos positivos en términos de despistaje de cáncer, o sea, un resultado positivo en ausencia de toda afectación neoplásico colo-rectal (adenoma o cáncer). Así, el análisis comparativo de los datos de los estudios inglés y danés muestra que por cada 100 personas a las que se les practicó un despistaje bienal durante 10 años, se evita una muerte por CCR (Gotshe) 1997.

## 1. Métodos disponibles

### 1.1. MÉTODOS CROMOGÉNICOS

El principio de estas pruebas es simple. Se basa en la aparición de una coloración azul en un papel reactivo impregnado de resina de guayaco o de ortotoluidina en presencia de una sustancia con actividad pseudo-peroxidásica como el hemo, después de añadir algunas gotas de una solución alcohólica de agua oxigenada. Su sensibilidad se estima entre 2 y 10 mg de hemoglobina por gramo de heces. Estas pruebas tienen la ventaja de ser **simples, rápidas y poco onerosas**. Sin embargo, la coloración azul que indica la positividad de la prueba puede ser **discreta** y hay cierta subjetividad en su interpretación, por lo que la lectura requiere personal con experiencia. Además, **las pruebas débilmente positivas pueden negativizarse si es demasiado largo el lapso entre la realización de la prueba y su lectura**. Este inconveniente se palia con la rehidratación de la prueba, utilizada en algunos estudios americanos, aunque este procedimiento tiene el inconveniente de conllevar una tasa de positividad muy alta generando un número de falsos positivos demasiado elevado. Finalmente, hay que saber que las pruebas cromogénicas son no sólo positivizadas por la **hemoglobina humana, sino también por las hemoglobinas animales**, las moléculas emparentadas presentes en la carne de animales o las que tienen propiedades peroxidásicas, de suerte que se recomienda un régimen alimenticio adecuado en las 48 horas que precedan a la prueba (**Tabla 3**).

Sin embargo, en el marco de los estudios de cohortes, un metanálisis ha mostrado que la ausencia de restricción alimenticia permite aumentar la tasa de respuesta durante las campañas de despistaje del CCR, sin alteración significativa de la tasa de positividad. Si el **hierro** es clásicamente descrito como generador de falsos positivos *in vitro*, no parece que la ingestión por los pacientes de terapéuticas a base de hierro perturbe los resultados. Al contrario, se tendrá en cuenta la toma de **antiinflamatorios no esteroideos (AINES), de aspirina o de anticoagulantes**. Aunque en circunstancias normales, estas moléculas sólo inducen sangrados

Tabla 3. Sustancias que pueden inducir falsos positivos y falsos negativos en las pruebas cromogénicas\*

<i>Falsos positivos</i>	Alimentos: Carnes rojas (hemoglobina, mioglobina) Pescados Chacina Ciertas frutas y legumbres ricas en peroxidases Lentejas Brócoli, coliflor Espinaca Rábano Nabo Plátano Medicamentos con hierro AINES Aspirina
<i>Falsos negativos</i>	Vitamina C > 250 mg/24h,
* En todos los casos, hay que evitar la realización de esta prueba en período de menstruación y dar a conocer toda exploración digestiva reciente: endoscopia, biopsia...	

menores, es difícil valorar actualmente su influencia en la positividad de las pruebas. Igualmente, las sustancias con actividad antioxidante, tipo la **vitamina C (>250 mg/día)**, pueden inducir falsos negativos. En nuestra experiencia, fue bastante frecuente observar falsos negativos (en comparación con las pruebas inmunológicas) en período invernal.

### 1.2. MÉTODOS INMUNOLÓGICOS

Estas pruebas se han desarrollado hace una decena de años para paliar los inconvenientes de las pruebas cromogénicas. Se basan en el empleo de **anticuerpos policlonales o monoclonales específicos de la hemoglobina humana** y utilizan diferentes tecnologías (ELISA, aglutinación de partículas de látex sensibilizadas, inmunocromatografía). Su sensibilidad analítica, medida con una disolución de hemoglobina humana, es **mayor** que la de las pruebas cromogénicas, del orden de 0,04 a 1 mg de hemoglobina por gramo de heces y de ahí su interés en el cribado de las poblaciones con riesgo elevado. Tienen el inconveniente de ser **más caros** que los métodos cromogénicos, pero tienen la **ventaja de sólo ser sensibles a la hemoglobina humana digerida**. Las interferencias analíticas con las hemoglobinas no humanas o las moléculas emparentadas son eliminadas de suerte que **no es necesario considerar restricciones alimenticias** para su realización. Son **mucho menos sensibles a los sangrados de origen alto** porque la hemoglobina que proviene del tracto digestivo

alto, por lo general está desnaturalizada y tiene destruidos los epitopos reconocidos por los anticuerpos (Harewood y al., 2002). Finalmente, la lectura de estas pruebas se ha mejorado progresivamente. Siendo delicada en ciertos casos en las pruebas de aglutinación de partículas de látex, la lectura ha sido facilitada mediante la generación de las pruebas inmunocromatográficas y la automatización. **Estas pruebas sin embargo, no han sido todavía objeto de evaluaciones en cohortes importantes.**

## 2. Prestaciones de las pruebas

Cualquiera que sea la prueba considerada, las nociones de sensibilidad y especificidad son difíciles de interpretar y comparar en la medida en que **no existe una técnica de referencia fiable al 100%**. La sensibilidad de todas las pruebas parece excelente para la detección de la sangre no degradada de origen cólico. Sin embargo, **la sangre procedente del tracto gastrointestinal alto puede positivar las pruebas cromogénicas** a diferencia de las pruebas inmunológicas, por lo que cuando se usan hará falta prestar atención antes de atribuir un resultado positivo a un sangrado (Favennec *et al.*, 1992). Sin embargo, es necesario que el sangrado sea importante, ya que un estudio ha mostrado que una ingestión de 20 ml de sangre durante 3 días no dio positivo el Hémocult II® más que en el 16% de los voluntarios sanos (Rockey *et al.*, 1999).

### 2.1. PRUEBAS CROMOGÉNICAS

**Lo esencial de los datos de la literatura sobre el cribado del CCR y particularmente todos los estudios de**

**cohortes, se han obtenido con el empleo de estas pruebas con guayacol, a menudo con el Hémocult II®.** En el marco de estas investigaciones, la tasa de positividad de las investigaciones de sangre oculta en heces se encuentra en alrededor del 2% (Tabla 4). Para el diagnóstico de las lesiones digestivas, **estas pruebas presentan una sensibilidad bastante mediocre** debido a la ausencia de sangrado de ciertas lesiones, el carácter intermitente de éstas cuando existe y el reparto no homogéneo de la sangre en heces. Varía mucho según los estudios. Se la puede estimar en alrededor del 50% para la detección del CCR con el empleo de la prueba Hémocult II® no rehidratado y del 10 al 20% para los pólipos adenomatosos de más de 1 cm. Un trabajo realizado a partir de los datos recogidos en la región de Calvados estima la sensibilidad de la prueba Hemocult II® no rehidratado en 48% (30% - 66%) ligeramente superior para el colon proximal (55%) que para el colon distal (49%) y el recto (50%) (Launoy *et al.*, 1997). Es muy importante resaltar que la existencia de una investigación de sangre oculta negativa no permite excluir la presencia de pólipos adenomatosos e incluso de cáncer (Towler, 1998; Simón, 1998; Souques, 2000). La gran mayoría de los estudios publicados muestran una especificidad superior al 95%.

De manera general, los **valores predictivos positivos** de estas diferentes pruebas de detección de un CCR son débiles, del orden del 5 al 10% (Tabla 4), debido a la multiplicidad de las etiologías susceptibles de provocar un sangrado digestivo (Mandel 1993; Hardcastle, 1996; Kronborg, 1996). Así, en Francia, 5 campañas de cribado de masa se hicieron en Saona y Loira entre 1988 y 1996 sobre la base de una búsqueda bienal utilizando la prueba Hémocult II®. En estos estudios, el valor predictivo positivo medio de una prueba positiva

Tabla 4. Resultados de las principales campañas de cribado utilizando la prueba Hémocult II® sin rehidratación.

	Mandel, 1993,	Hardcastle, 1996,	Kronborg, 1996,	Tazi, 1999,
<i>Población estudiada</i>	Minnesota, EE.UU., Voluntarios de 50 a 80 años (n = 47.000)	Nottingham, GB, Sujetos de 45 a 74 años (n = 153.000)	Funen, Dinamarca, Habitantes de 45 a 75 años (n = 62.000)	Saona y Loira Habitantes de 45 a 74 años (n = 46.000)
<i>Período de estudio</i>	1975 - 1982 después 1986 - 1992	1981 - 1995	1985 - 1995	1988 - 1996
<i>Frecuencia de la prueba</i>	Bienal	Anual / Bienal	Bienal	Bienal
<i>Pruebas positivas</i>	2,4%	2,1 luego 1,2%	0,8 a 1,8%	2,1 luego 1,3%
<i>Sensibilidad de la prueba para el CCR *</i>	81%	64%	46%	ND
<i>Valor predictivo positivo para el CCR *</i>	5,6%	9,9 luego 11,9%	8,4 al 17,7%	11,4%
* Cáncer colorrectal.				

fue del 11,4% para un cáncer, el 17,1% para un adenoma  $\geq 1$  cm y el 11,1% para un adenoma  $< 1$  cm (Tazi, 2000). Así, incluso con una buena especificidad de las pruebas, **el número de colonoscopias realizadas se revela injustificado**. Inversamente, del 40 al 50% de los cánceres se diagnostican más o menos tardíamente con una prueba Hémocult II® negativa (Hardcastle 1996; Kronborg, 1996). La sensibilidad de estas pruebas para otras lesiones digestivas no es conocida. Si bien la técnica de rehidratación del Hémocult II® utilizada en bastantes estudios realizados en Estados Unidos permite aumentar claramente esta sensibilidad, esto se consigue a costa de la especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba deviene entonces inaceptable.

## 2.2. PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

**Pocos estudios importantes se han hecho con las pruebas inmunológicas**, pruebas que no están siendo utilizadas actualmente a gran escala más que en Japón. Además, la mayoría de los trabajos publicados en la literatura hacen referencia a pruebas no comercializadas en Francia, particularmente la prueba Immudia-HemSP basada en el principio de la hemaglutinación pasiva. El estudio realizado por Favennec, en 1992, evaluó la prueba inmunológica (Hemolex®) en 165 pacientes hospitalizados que no siguieron régimen particular alguno, comparándola con 3 pruebas cromogénicas; la especificidad y el valor predictivo positivo de las pruebas inmunológicas se revelaron netamente mejores, aunque a costa de una disminución moderada de la sensibilidad. La especificidad y el valor predictivo positivo de la prueba inmunológica fueron, respectivamente, 98% y 92%, incluidas todas las patologías digestivas, mientras que para las pruebas cromogénicas fueron, respectivamente, 71% y 44%. Resultados similares se obtuvieron en un estudio más reciente hecho en colaboración con el servicio de gastroenterología del Hospital Louis Mourier de Colombes. Las pruebas utilizadas fueron, de una parte, las pruebas inmunológicas Hemolex® y Hemcheck® y de otra parte, las pruebas cromogénicas Hémocult II® y Hemofec®. El valor predictivo positivo, incluidas todas las patologías digestivas potencialmente hemorrágicas, fue del 78 al 89% en esta población, para las pruebas inmunológicas y del 66 al 71% para las pruebas cromogénicas (Jouet 2000). La mejor especificidad de las pruebas tiene que ser considerada como crucial en la medida en que induce un aumento del valor predictivo positivo, lo que tiene como corolario una reducción del número de colonoscopias. Sin embargo, esta ganancia no debe hacerse a costa de la sensibilidad de las pruebas que ya es relativamente baja. Las pruebas inmunológicas comercializadas se caracterizan por una sensibilidad analítica muy variable y lo importante

actualmente, es hacer estudios de cohortes a gran escala para evaluar las prestaciones en términos de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos.

## 3. Conclusión

La investigación de sangre oculta en heces se prescribe frecuentemente, pero sus características son mal conocidas. Si bien está demostrado que una estrategia de cribado a gran escala del CCR con una prueba cromogénica bienal puede disminuir la mortalidad que le es imputable, este hecho queda muy aminorado por las prestaciones relativamente modestas de las pruebas utilizadas, lo que comporta un número importante de colonoscopias inútiles. Es por lo tanto importante tratar de mejorar las prestaciones de las pruebas, lo que ha llevado al desarrollo de las pruebas inmunológicas. Sólo las pruebas inmunológicas deben utilizarse en los laboratorios clínicos franceses ya que son las únicas reconocidas por la *Nomenclatura de actos de biología médica*.

Gracias a su mayor especificidad, en la práctica médica permiten confirmar o excluir la existencia de una hemorragia digestiva en el marco de un paciente particular y en un contexto clínico definido. Sin embargo, su costo es más elevado que el de las pruebas cromogénicas. Igualmente, su practicabilidad no es tan buena, aun a pesar de los progresos importantes que se han realizado en este campo. Finalmente, hay un gran déficit en la literatura internacional en lo que se refiere al cribado del CCR. Sea como fuere, no hay que olvidar que todo paciente con una prueba de investigación de sangre positiva, cualquiera que sea la metodología utilizada, deberá ser objeto de exámenes complementarios del tipo de la colonoscopia o, en su defecto, de enema con sales de bario.

## 4. Bibliografía

- Boudet MJ, Lacaine E Diagnostic et traitement des hémorragies coliques et ano-rectales. *Rey Prat* 1995; 45: 2307-23 12.
- Favennec L, Kapel N, Meillet D, Chochillon C, Gobert JG. Detection of occult blood in stools: comparison of three gaiac tests and a latex agglutination test. *Ann Biol Clin* 1992; 50: 311-3 13.
- Gotzshe P. Correspondance. *Lancet* 1997; 349: 356.
- Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348 1472-1477.
- Harewood GC, McConnell JP, Harrington JJ, Mahoney DW, Ahlquist DA. Detection of occult upper gastrointestinal

- tract bleeding: performance differences in fecal occult blood tests. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 23-28.
- Jouet P, Kapel N, Andant C, Gorbatchef C, Gobert JG, Soule C.** Tests immunologiques de détection de sang dans les selles: un progrès par rapport aux tests au gaïac ?. *Gastroenterol Clin Biol*, 2000; 24: A129.
- Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O.** Randomised study of screening for colorectal cancer with faecaloccult-blood test at Funen in Denmark. *Lancet* 1996; 348: 1467-1471.
- Launoy G, Smith TC, Duffy SW, Bouvier V.** Colorectal cancer mass screening: estimation of fecal occult blood test sensitivity taking into account cancer mean sojourn time. *Int J Cancer* 1997; 73: 220-224.
- Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer E.** Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*. 1993; 328: 1365-1371.
- Rockey DC, Auslander A, Greenberg PD.** Detection of upper gastrointestinal blood with fecal occult blood tests. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 344-350.
- Simon JB.** Fecal occult blood testing: clinical values and limitations. *Gastroenterologist* 1998; 6: 66-78.
- Souques M, Zummer K.** Le test Hémoccult II®: résultats de 16 ans de pratique dans le Service de Prévention et Dépistage des Tumeurs de la Ville de Paris. *Presse Med* 2000; 29: 983-986.
- Towler B, Irwig L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C.** A systematic review of the effect of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *BMJ* 1998; 317: 559-565.

# Implicancias del *Staphylococcus saprophyticus* en la patología infecciosa urinaria de lamujer

► W. Hirzel<sup>1</sup>

1. Laboratoire d'Analyse de Biologie Médicale LZ4NS, 93140 Bondy Article issu des "Feuilles de Biologie", vol. n° XXXXIII-N° 247 (2002) éditions Orion, avec l'aimable autorisation du Pr. B. Bousquet.

1. PODER PATÓGENO SOBRE EL TRACTO URINARIO FEMENINO
  - 1.1. Perfil de la mujer afectada
  - 1.2. Frecuencia
  - 1.3. Edad de predilección
  - 1.4. Características de las infecciones urinarias por *S. saprophyticus*
  - 1.5. *S. saprophyticus* y litiasis urinaria
  - 1.6. Problemas ligados a la cuantificación
2. PODER PATÓGENO SOBRE EL TRACTO URINARIO MASCULINO
3. ANTIBIÓTICOS Y *S. SAPROPHYTICUS*
4. BIBLIOGRAFÍA

El término "*saprophyticus*", atribuido a esta especie de estafilococo por los taxonomistas no ha contribuido probablemente a admitir su papel patógeno. En la literatura, sólo algunos equipos de Europa del Norte, británicos, alemanes y norteamericanos están interesados en esta bacteria.

Existen dos subespecies de *S. saprophyticus*: *S. sa-*

*prophyticus* subespecie *bovis* concerniente a la medicina veterinaria y *S. saprophyticus* subespecie *saprophyticus* en patología humana. Este artículo está dedicado a la especie *saprophyticus*.

Como todos los estafilococos, *S. saprophyticus* pertenece a la familia de los *Micrococcaceae*. Se trata de una bacteria Gram positiva, anaerobia facultativa, inmóvil,

no esporulada, no encapsulada, de forma esférica, de 0,5 a 1 mm de diámetro. En el plano bioquímico, esta especie posee una **actividad ureásica** y **carece de coagulasa**, por oposición al *Staphylococcus aureus*, se trata pues de un **estafilococo denominado "blanco"**.

## 1. Poder patógeno sobre el tracto urinario femenino

### 1.1. PERFIL DE LA MUJER AFECTADA

Se trata en general de una mujer joven, no hospitalizada (30, 10, 25, 17, 7), libre de toda uropatía (21, 14).

### 1.2. FRECUENCIA

Los autores acuerdan una frecuencia del 5 al 10% de aislamiento de *S. saprophyticus* en las infecciones urinaria de la mujer joven, lo que le hace ser el **segundo agente después del *E. coli*** (29, 30, 14, 2, 20, 9, 18, 23, 12).

### 1.3. EDAD DE PREDILECCIÓN

La edad es un parámetro importante ya que el máximo de aislamientos de *S. saprophyticus* tiene lugar entre los 18 y 25 años, en las personas que tienen actividad sexual (19, 14, 5, 30, 8, 12, 6, 7, 27). Más allá de los 25 años, se nota una disminución de la frecuencia no observándose más que raros casos después de los 60 años (19, 30, 7, 27).

### 1.4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES URINARIAS QUE TIENEN *S. SAPROPHYTICUS*

Parece que las infecciones urinarias a *S. saprophyticus* son más frecuentemente sintomáticas que las causadas por las enterobacterias (7). Se observa piuria ( $>10$  leucocitos/ $\text{mm}^3$ ) y una hematuria microscópica, en aproximadamente el 95% y el 70% de los casos, respectivamente (19, 30, 10, 23, 12, 1, 17).

En el plano clínico, existe una sintomatología que asocia escozores miccionales y polaquiuria y más raramente un ascenso térmico, correspondiendo en general a un febrícula (30, 25, 18, 8).

El resto de signos de infección urinaria alta (dolores lumbares o dolores de las caderas) están presentes de modo bastante variable (30, 10, 14, 18, 7) pero más frecuentemente por *S. saprophyticus* que por *E. coli* (13). Además, diferentes estudios han revelado que las infecciones por *S. saprophyticus* a menudo se acompañan de una disminución de la función de concentración de la orina, (50-90%) orientando hacia una afec-

ción renal (19, 1). El empleo de anticuerpos antibacterianos revela claramente una afección de la parte alta del aparato urinario en cerca del 40% de los casos contra el 16% por *E. coli* (10, 18). A pesar del carácter algo febril y una elevación moderada de los parámetros de la inflamación como VS, PCR, a la menor duda se deberá investigar la afectación de la parte alta del árbol urinario (10, 18, 1). Se han publicado muchos casos de **auténtica pielonefritis por *S. saprophyticus***, a veces complicados de afecciones agudas del parénquima renal (26). Sin embargo, es relativamente raro hallar bacteriemias por *S. saprophyticus* salvo cuando la infección sobreviene en un contexto de obstrucciones de las vías excretoras (22).

### 1.5. *S. SAPROPHYTICUS* Y LITIASIS URINARIAS

Algunas observaciones han revelado la presencia de *S. saprophyticus* en la orina de pacientes que presentan obstrucciones litiasicas, lo que explicaría sus recidivas o las persistentes infecciones urinarias de este germen (10, 3). Como en los casos de las enterobacterias que poseen una ureasa (*Proteus* sp, *Providencia* sp, *Morganella morganii*, *Klebsiella* sp, ...), el papel de la ureasa de *Staphylococcus saprophyticus* ha sido claramente demostrado (4). Además de la génesis de litiasis urinaria, parece que la ureasa es un factor de mayor virulencia del *S. saprophyticus* (4).

### 1.6. PROBLEMAS LIGADOS A LA CUANTIFICACIÓN

No es raro observar bacteriurias inferiores a  $10^5$  UFC/ml en las infecciones urinarias por *S. saprophyticus*. La explicación podría ser la siguiente: la observación del sedimento urinario permite poner de manifiesto los agregados de cocos y una muy frecuente adherencia de estos últimos a las células exfoliadas del epitelio urogenital (10). La cuantificación a partir del cultivo podría pues subestimar la bacteriuria real. Esta observación hay que tenerla en cuenta respecto al concepto de bacteriuria significativa cuando ésta es superior a  $10^5$  UFC/ml admitido para los bacilos Gram negativos (15). Así Hovelius (1980) ha reportado que 12 orinas de 22 infectadas por *S. saprophyticus* y obtenidas por punción subpúbica contenían menos de  $10^5$  UFC/ml. Otros estudios también lo han mostrado (30, 10, 18). La presencia de *S. saprophyticus* en una muestra de orina raramente es sinónimo de contaminación, como han reportado ciertos autores (10) comparando muestras de orina de la mitad de la micción y por punción subpúbica. ¿Se trata del carácter transitorio de la presencia de la bacteria en el tracto genitourinario y rectal (14) o de la baja frecuencia de aislamiento de *S. saprophyticus* en la flora cutánea normal?



## 2. Poder patógeno en el tracto urinario masculino

En el hombre, el *S. saprophyticus* está poco implicado en la patología urinaria, afectando sobre todo a personas de edad madura, con antecedentes de uropatías, obstructivas o no, o portadoras de cateterismo de las vías urinarias (16).

## 3. Antibióticos y *S. saprophyticus*

Los beta-lactámicos parecen tener una buena actividad sobre *S. saprophyticus*: en efecto, pocas cepas producen una betalactamasa (28) y la resistencia a la metilicina está limitada a algunos casos esporádicos (24, 28). La resistencia a las sulfamidas y a los furanos es igualmente muy débil. En cambio, *S. saprophyticus* es la única especie de estafilococos que resiste al mismo tiempo a la novobiocina y a la fosfomicina. Se trata de una resistencia natural. Existen muy pocos estudios que aborden la actividad de las quinolonas sobre *S. saprophyticus*. Sin embargo, un estudio personal sugiere una buena actividad de la pefloxacina, de la ofloxacina, de la ciprofloxacina y de la esparfloxacina, en ausencia de cualquier otro tratamiento. La norfloxacina parece tener una actividad inferior.

## 4. Bibliografía

1. Abrahamsson, K., Hansson, S., Jodal, U., and Lincoln, K.: *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections in children. *EurJPediatr* 152 (1): 69-71, 1993.
2. Anderson, J. D., Clarke, A. M., Anderson, M. E., Isaac-Renton, J.L., and McLoughlin, M. G.: Urinary tract infections due to *Staphylococcus saprophyticus* biotype 3. *Can Med Assoc J* 124 (4): 415-8, 1981.
3. Fowler, J. E., Jr.: *Staphylococcus saprophyticus* as the cause of infected urinary calculus. *Ann Intern Med* 102 (3): 342-3, 1985.
4. Gatermann, S., John, J., and Marre, R.: *Staphylococcus saprophyticus* urease: characterization and contribution to uropathogenicity in unobstructed urinary tract infection of rats. *Infect Immun* 57 (1): 110-6, 1989.
5. Gillespie, W. A., Sellin, M. A., Gill, P., Stephens, M., Tuckwell, L. A., and Hilton, A. L.: Urinary tract infection in young women, with special reference to *Staphylococcus saprophyticus*. *J Clin Pathol* 31 (4): 348-S0, 1978.
6. Goldenring, J. M.: Urinary tract infection with *Staphylococcus saprophyticus*. *J Adolesc Health Care* 7 (6): 4 17-8, 1986
7. Hedman, P., and Ringertz, O.: Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*. A matched case control study. *J infect* 23 (2): 145-53, 1991.
8. Hovelius, B., and Mardh, P. A.: *Staphylococcus saprophyticus* as a common cause of urinary tract infections. *Rev Infect Dis* 6 (3) 328-37, 1984.
9. Hovelius, B., and Mardh, P.-A.: Pivmecillinam in the treatment urinary tract infections with *Staphylococcus saprophyticus*. *Läkartidningen* 79: 2965-67, 1982.
10. Hovelius, B., Mardh, P. A., and Bygren, P.: Urinary tract infections caused by *Staphylococcus saprophyticus*: recurrences and complications. *J Urol* 122 (5): 645-7, 1979.
11. Hovelius, B.: *Staphylococcus saprophyticus*. Characteristics, laboratory diagnosis and involvement in urinary tract infections. PhD diss, Studenlitteratur. Lund, Sweden: University of Lund, 1980.
12. Hunter, P. R., and Ribeiro, C. D.: *Staphylococcus saprophyticus* as a urinary pathogen *Br Med J (Clin Res Ed)* 291 (6510) 1724, 1985.
13. Jellheden, B., Norrby, R. S., and Sandberg, T.: Symptomatic urinary tract infection in women in primary health care. Bacteriological, clinical and diagnostic aspects in relation to host response to infection *Scand J Prim Health Care* 14 (2): 122-8, 1996.
14. Jordan, P. A., Iravani, A., Richard, G. A., and Baer, H.: Urinary tract infection caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *J Infect Dis* 142 (4): 510-5, 1980.
15. Kass, E. H.: Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Assoc Am Physicians* 69: 56-63, 1956.
16. Kauffman, C. A., Hertz, C. S., and Sheagren, J. N.: *Staphylococcus saprophyticus*: role in urinary tract infections in men. *J Urol* 130 (3): 493-4, 1983.
17. Kunin, C. M., and Steele, C.: Culture of the surfaces of urinary catheters to sample urethral flora and study the effect of antimicrobial therapy. *J Clin Microbiol* 21(6): 902-8, 1985.
18. Latham, R. H., Running, K., and Stamm, W. E.: Urinary tract infections in young adult women caused by *Staphylococcus saprophyticus*. *Jama* 250 (22): 3063-6, 1983.
19. Mabeck, C. E.: Significance of coagulase-negative staphylococcal bacteriuria. *Lancet* 29: 1150-52, 1969.
20. Marrie, T. J., Kwan, C., Noble, M. A., West, A., and Duffield, L.: *Staphylococcus saprophyticus* as a cause of urinary tract infections. *J Clin Microbiol* 16 (3): 427-31, 1982.
21. Mitchell, R. G.: Classification of *Staphylococcus albas* strains isolated from the urinary tract. *J Clin Pathol* 21: 93-96, 1968.
- Olafsen, L. D., and Melby, K.: Urinary tract infection with septicaemia due to *Staphylococcus saprophyticus* in a patient with a ureteric calculus. *J infect* 13 (1): 92-3, 1986.
- Pead, L., Maskell, R., and Morris, J.: *Staphylococcus saprophyticus* as a urinary pathogen: a six year prospective survey. *Br Med J (Clin Res Ed)* 291 (6503): 1157-9, 1985.

22. Price, S. B., and Flournoy, D. J.: Comparaison of antimicrobial susceptibility patterns among coagulase-negative staphylococci. *Antimicrob Agents Chemother* 21: 436-40, 1982.
23. Prigogine, T., Wiliquet, C., and Yourassowsky, E.: Infection urinaire à *Staphylococcus saprophyticus*: aspects microbiologiques et cliniques. *Nouv Presse Mcd* 9 (48): 368 1-3, 1980.
- Rizen, B. K.: Urinary tract infection due to *Staphylococcus saprophyticus*: a clinical presentation mimicking a renal stone in a male adolescent. *South Med J* 89 (3): 324-6, 1996.
- Schneider, P. F., and Riley, T. V.: *Staphylococcus saprophyticus* urinary tract infections: epidemiological data from Western Australia. *EurJEpidemiol* 12(1): 5 1-4, 1996.
24. Schneider, P. E, and Riley, T. V.: Susceptibility of urine isolates of *Staphylococcus saprophyticus* to antimicrobial agents. *Pathology* 23 (2): 135-8, 1991.
25. Sellin, M., Cooke, D. I., Gillespie, W. A., Sylverster, D. G. H.: Micrococcal urinary-tract infections in young women. *Lancet*' 27 570-72, 1975.
26. Wallmark, G., Arremark, I., and Telander, B.: *Staphylococcus saprophyticus*: a frequent cause of acute urinary tract infection among female outpatients. *J Infect Dis* 138 (6): 79 1-7, 1978.
27. Williams, D. N., Lund, M. E., and Blazevic, D. J.: Significance of urinary isolates of coagulase-negative Micrococcaceae. *J Clin Microbiol* 3 (6): 556-9, 1976.