

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA: VALIDACIÓN DIAGNÓSTICA DE TIRAS
REACTIVAS URI-QUICK CLINI 10SG[®] Y DEL MÉTODO DIRECTO PARA LA
DETECCIÓN DE ESTERASAS LEUCOCITARIAS

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA:
FÉLIX IGNACIO TÉLLEZ ÁVILA

TUTORA
DRA. FLORENCIA VARGAS VORÁCKOVÁ

DICIEMBRE 07



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia por todo su amor.

A la Dra. Florencia Vargas Vorácková a quien siempre ha estado ahí en los momentos de duda con paciencia y cariño. Formadora de investigadores.

A Sandra, la mujer de mi vida.

**Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Gastroenterología**

**La Maestría en Ciencias Médicas está evaluada como Posgrado de Alto
Nivel en el Programa Nacional de Posgrado del CONACYT.**

**La Maestría en Ciencias Médicas fue apoyada por la beca-crédito otorgada
durante el periodo 2005-2007 por parte de CONACYT con el No. de registro
193593**

COMITÉ TUTORAL

Tutora

Dra. Florencia Vargas Vorácková

Departamento de Gastroenterología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

JURADO

Dr. Alfredo Ulloa Aguirre
Programa de Maestría y Doctorado en ciencias Médicas, UNAM
Unidad de Investigación Médica
Hospital de Gineco-obstetricia No. 4, IMSS

Dr. Juan Calva Mercado
Programa de Maestría y Doctorado en ciencias Médicas, UNAM
CenSida

Dr. Luis Uscanga Domínguez
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Nahúm Méndez Sánchez
Departamento de Investigación
Fundación Clínica Medica Sur

Índice

Resumen	1
Abstract	3
1. Marco teórico	5
1.1. Infecciones y sepsis en pacientes cirróticos	5
1.2. Tratamiento en las primeras 6 horas	5
1.3. Traslocación bacteriana	6
1.4. Peritonitis bacteriana espontánea	6
2. Definición del problema	10
3. Justificación	11
4. Hipótesis	11
5. Objetivos	12
5.1. Principal	12
5.2. Secundarios	12
6. Diseño del estudio	12
7. Material y métodos	13
7.1. Pacientes	13
7.1.1. Criterios de inclusión	13
7.1.2. Criterios de exclusión	13
7.1.3. Criterios de eliminación	14
7.2. Tamaño de muestra	14

7.3. Tiras reactivas	14
7.4. Método directo	15
7.5. Cuenta celular	17
7.6. Costos	17
7.7. Variables	18
7.8. Manejo estadístico	18
8. Resultados	19
8.1. Características de los pacientes	19
8.2. Validez de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG®	20
8.3. Validez del método directo	21
8.4. Costo-beneficio de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG® y del método directo	22
9. Discusión	22
10. Conclusiones	27
11. Bibliografía	28
12. Cuadros	
12.1. Cuadro 1.....	6
12.2. Cuadro 2.....	11
12.3. Cuadro 3.....	22
12.4. Cuadro 4.....	25
12.5. Cuadro 5.....	26
12.6. Cuadro 6.....	27

Resumen

Introducción y Objetivos. Las infecciones en pacientes cirróticos representan el 30-50% de las admisiones hospitalarias y ocasionan el 50% de mortalidad de este grupo de enfermos. Entre ellas, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) representa el 35% de los casos. El uso adecuado y oportuno de antibióticos, puede disminuir la mortalidad hasta en un 50%. En nuestro medio, el diagnóstico de PBE se basa primariamente en la cuenta celular manual en líquido de ascitis, un método laborioso y tardado. El objetivo primario de este estudio fue determinar si las tiras para orina Uri-Quick Clini 10SG[®], disponibles en nuestro medio, y/o un método directo para la determinación de esterasas leucocitarias en ascitis son útiles en el diagnóstico de PBE. Como objetivo secundario se determinó el costo-beneficio de ambos métodos diagnósticos. **Material y Métodos.** De manera prospectiva se incluyeron pacientes consecutivos con ascitis y sospecha de PBE. El diagnóstico de PBE se sustentó con los resultados de la cuenta celular manual. La lectura de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] y del método directo fue realizada en forma ciega por dos médicos, uno de ellos encargado del cuidado de los pacientes. Los resultados de ambos métodos se compararon contra el estándar de la cuenta celular manual y contra las tiras Multistix 10-SG[®]. Se consideraron costos médicos directos. Se calcularon la sensibilidad, especificidad y valores predictivos, con intervalos de confianza al 95% (IC95%). **Resultados.** Se estudiaron 229 muestras de 138 pacientes. Se incluyeron 87 (64%) mujeres y 51 (36%) hombres, con una media (DE) de edad de 52.6 (14.5) años. Se documentaron 49 (22%) episodios de PBE en 40 pacientes. En 14 (28.5%) episodios el cultivo de ascitis fue positivo, y en siete *Escherichia coli* fue el agente causal. La sensibilidad, especificidad, y valores predictivo positivo y negativo de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] fueron de 78% (IC95%: 64-87%), 98% (94-99%), 91%

(78-96%) y 94% (89-96%), respectivamente. Para el método directo, los valores de los mismos parámetros fueron de 90% (78-96%), 92% (86-95%), 76% (64-85%) y 97% (93-99%). El costo de la cuenta celular manual por PBE correctamente diagnosticada fue de \$455.00 M.N., el de las tiras reactivas Multistix 10SG[®] de \$29.34 M.N., el de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] de \$28.59 M.N. y el del método directo de \$0.25 M.N.

Conclusiones. Las tiras reactivas para orina Uri-Quick Clini 10SG[®] y el método directo son recursos útiles y costo-benéficos para el diagnóstico de PBE en nuestro hospital.

Abstract

Introduction and aims. Infections in cirrhotic patients represent 30-50% of hospital admissions, with 50% mortality rate. Among these infections, spontaneous bacterial peritonitis (SBP) represents 35% of the cases. Appropriate and timely antibiotic use reduces mortality in about 50%. In our hospital, diagnosis of SBP is established primarily by means of cellular count in ascitic fluid, which is a difficult and time consuming method. The aim of this study was to evaluate the usefulness of Uri-Quick Clini 10SG[®] urine strips, or a direct method for leukocyte esterase determination, for the diagnosis of SPB. A secondary aim was to evaluate the cost-benefit of both diagnostic techniques.

Methods. Consecutive SBP patients were included in the study. SBP diagnosis was established by cellular counting in samples of ascitic fluid. Readings of Uri-Quick Clini 10SG[®] strips and direct method were carried out blindly by two physicians, one of them involved in patient's care. Results of both methods were compared with the standard of cellular counts and with the results of Multistix 10-SG[®] urine strips. Direct medical costs were considered. Sensitivity, specificity, and predictive values, with their corresponding 95% confidence intervals (95%CI) were calculated. **Results.** Two-hundred-twenty-nine samples from 138 patients were studied. Eighty-seven (64%) patients were females and 51 (36%) males, with a mean (SD) age of 52.6 (14.5) years. Forty-nine (22%) SBP episodes were documented in 40 patients. In 14 (28.5%) episodes, ascitis culture was positive, and *Escherichia coli* was the causal agent in seven. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of Uri-Quick Clini 10SG[®] strips were 78% (95%CI: 64-87%), 98% (94-99%), 91% (78-96%) and 94% (89-96%), respectively. For the direct method, values of the same parameters were 90% (78-96%), 92% (86-95%),

76% (64-85%) and 97% (93-99%). Cost of the manual cellular counts per SBP correctly diagnosed was \$455.00 M.N. (Mexican pesos), of Multistix 10SG[®] strips was \$29.34 M.N., of Uri-Quick Clini 10SG[®] strips was \$28.59 M.N. and of the direct method was \$0.25 M.N. **Conclusion.** Uri-Quick Clini 10SG[®] urine strips and the direct method are useful and cost-effective tools for SBP diagnosis in our hospital.

1. Marco teórico

1.1. Infecciones y sepsis en el paciente cirrótico

Las infecciones en el paciente con cirrosis constituyen una complicación grave y frecuente, representan el 50% de la mortalidad en este grupo de pacientes y del 30-50% de las admisiones hospitalarias (Wong, 2005). En estudios que han evaluado la prevalencia de infecciones en pacientes hospitalizados, aquellos con cirrosis presentan una mayor frecuencia de infecciones en comparación con sujetos hospitalizados por otras causas (46% vs 6%) (Fernández *et al*, 2002). La prevalencia de sepsis en enfermos con cirrosis es de 30-50% en los pacientes hospitalizados (Wong, 2005). Al comparar la mortalidad de los pacientes cirróticos infectados contra cirróticos no infectados, el primer grupo presenta una mayor mortalidad (Wong, 2005). Las causas de infección más frecuentes son la peritonitis bacteriana espontánea (PBE), la infección de vías urinarias, la neumonía y las bacteremias espontáneas (Fernández *et al*, 2002).

Sepsis se define en términos del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) ocasionado por una infección (Bone, 1992). El SRIS y la sepsis representan una secuencia de daño, que se inicia con el SRIS y continúa con la sepsis, sepsis grave, choque séptico, choque séptico refractario y falla orgánica múltiple (FOM). Las definiciones de cada entidad se exponen en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Definiciones de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), sepsis, sepsis grave, choque séptico, choque séptico refractario y falla orgánica múltiple (FOM).

(1) SRIS

- i. Alteraciones de la temperatura corporal (temperatura $< 36^{\circ}\text{C}$ o $> 38^{\circ}\text{C}$)
- ii. Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg
- iii. Frecuencia cardíaca > 90 latidos/min
- iv. Leucocitos séricos $> 12,000/\text{mm}^3$, $< 4000/\text{mm}^3$, o $> 10\%$ de bandas

(2) SEPSIS

SRIS + una infección documentada o sospecha de un foco infeccioso.

(3) SEPSIS GRAVE

Sepsis asociada a hipoperfusión, disfunción de algún órgano o hipotensión. Puede manifestarse como oliguria, acidosis láctica o alteración del estado mental que responde a la administración de líquidos.

(4) CHOQUE SÉPTICO

Sepsis que induce hipotensión sin respuesta a líquidos y que requiere la administración de vasopresores. Presencia de disfunción orgánica e hipoperfusión.

(5) CHOQUE REFRACTARIO

Choque séptico con duración mayor a una hora y que no responde a resucitación con líquidos y vasopresores.

(6) FALLA ORGÁNICA MÚLTIPLE

Disfunción de más de un órgano.

1.2. Tratamiento en las primeras 6 horas

Los costos de atención a consecuencia de episodios de sepsis son altos. En los Estados Unidos de Norteamérica el gasto anual estimado es de 16.7 billones de dólares. En el Reino Unido representan el 46% de los días-cama en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y tiene una mortalidad de 30%-50%. Por lo anterior, el inicio temprano del tratamiento antibiótico es primordial (Gao *et al*, 2005).

En 2003 se desarrollaron las guías de tratamiento antibiótico para enfermos con sepsis grave y choque séptico como parte de un proyecto para la atención adecuada de pacientes con sepsis (Bochud *et al*, 2004). Los objetivos que se plantean en las primeras 6 horas de tratamiento son i) resucitación adecuada con líquidos, ii) medición de presión venosa central, iii) control de la presión arterial media, diuresis adecuada, saturación venosa central, y iv) inicio de tratamiento antibiótico pertinente (Rhodes *et al*, 2004). El impacto del inicio oportuno del tratamiento con antibióticos sobre la mortalidad de los individuos con sepsis se ha documentado desde finales de los sesentas, así como la importancia del uso de medicamentos que cubran los patógenos probables de acuerdo al foco infeccioso. El uso adecuado de antibióticos, de acuerdo a la fuente infecciosa, tiempo y patógeno probable, representa una disminución hasta de 50% de la mortalidad de los pacientes (Mc Cabe *et al*, 1962; Kreger *et al*, 1980; Bochud *et al*, 2004).

1.3. Traslocación bacteriana (TB)

Se define como la migración de bacterias de la luz intestinal hacia los ganglios linfáticos mesentéricos u otros sitios extraintestinales (Almeida *et al*, 2006). Las bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* (como *E. coli* y *Klebsiella spp*), enterococos y algunas especies de estreptococos son los microorganismos que con mayor frecuencia se relacionan con TB. Los estudios que apoyan el papel de la TB como fuente de infección en la cirrosis se han llevado a cabo en estudios experimentales. Se realizaron cultivos de ganglios mesentéricos obtenidos por cirugía, encontrándose una prevalencia de TB hasta en 40% de las ratas cirróticas con ascitis sin evidencia de infección y en el 80-90% de aquellas con proceso infeccioso concurrente, principalmente peritonitis bacteriana espontánea (Guarner *et al*, 1997; García-Tsao *et al*, 1995; Runyon *et al*, 1995). Los factores que predisponen a la TB son: la sobrepoblación bacteriana del tubo digestivo, alteraciones de la permeabilidad de la pared intestinal y alteraciones en el sistema inmune (Almeida *et al*, 2006). El sitio anatómico más probable por el cual se lleva a cabo este fenómeno es el intestino delgado (Almeida *et al*, 2006; García-Tsao, 2004).

1.4. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

La PBE es la infección más frecuente en enfermos con cirrosis (García-Tsao, 2001). Se define como la infección de ascitis en ausencia de foco infeccioso contiguo. Esta complicación tiene una prevalencia de 10% al 30% en sujetos cirróticos hospitalizados. A pesar de nuevos esquemas de antibióticos, la mortalidad es aproximadamente del 20%, así como una recurrencia anual del 70% después del primer episodio (García-Tsao, 2001).

Los pacientes con menos de 1 gr/dl de albúmina en ascitis, historia de un episodio previo de PBE y sangrado de tubo digestivo tienen mayor riesgo de desarrollar esta infección. Las cifras bajas de albúmina en ascitis se han relacionado con una menor cantidad de complemento y poder de opsonización (García-Tsao, 2001).

Los datos clínicos más comunes de la PBE son dolor abdominal, fiebre, encefalopatía y aparición o aumento de ictericia, aunque un porcentaje importante de enfermos son asintomáticos, por lo cual se recomienda realizar paracentesis a todos los sujetos con ascitis que acuden al hospital sin importar la causa.

Los agentes más frecuentemente informados son los patógenos provenientes del tubo digestivo. La *E. coli* y la *K. pneumoniae* están presentes en más del 50% por ciento de los casos (Sheer *et al*, 2005). Sin embargo, con el uso de profilaxis con quinolonas, las infecciones por bacterias gram positivas han aumentado en frecuencia (Fernández *et al*, 2002). En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se encontró a la *E. coli* en el 47% de los casos, seguida de *K. pneumoniae* (13%), *S. faecalis* (8%) y *S. pneumoniae* (8%) (García-Tsao *et al*, 1987).

El diagnóstico temprano de PBE es clave para su manejo adecuado. Los métodos de cultivo de ascitis en la práctica clínica son negativos en más del 60% de los pacientes con PBE diagnosticada por otro método. Por lo anterior, el diagnóstico de PBE se basa, según consensos internacionales, en la presencia de ≥ 250 PMN/mm³ en la cuenta celular en ascitis (García-Tsao, 2001; Castollote *et al*, 2003).

Desde 1979, se han utilizado tiras reactivas para la detección de esterasas, que son enzimas activas de la respuesta inflamatoria y que están presentes en los PMN (Chan *et al*, 1979). Es un método rápido, de bajo costo y confiable para el diagnóstico de

infección de vías urinarias. Su utilidad diagnóstica se basa en la detección de esterasas leucocitarias por medio de substratos, con los cuales se encuentra impregnada la superficie de las mismas. Levy y cols (1989), demostraron una excelente correlación entre los resultados obtenidos con las tiras reactivas y el estudio de la orina en el laboratorio. Con base en estos resultados, el uso de tiras reactivas para el diagnóstico de peritonitis asociada a catéter de diálisis (Chan *et al*, 1979), meningitis bacteriana (Moosa *et al*, 1995) e infección de líquido pleural (Azoulay *et al*, 2000) se ha evaluado en varios estudios y en todos ha mostrado adecuada correlación con los resultados obtenidos por los estándares de referencia (cuenta celular, cultivo).

El uso de tiras reactivas en el diagnóstico de PBE fue evaluado por vez primera en el año 2000 por Butani y cols. Al momento de iniciar el presente estudio, el número de publicaciones sobre el tema era de cinco (Castellote *et al*, 2003; Butani *et al*, 2000; Butani *et al*, 2004; Vanbiervliet *et al*, 2002; Thévenot *et al*, 2004), siendo resúmenes dos de ellas. En todos estos estudios se observó que el uso de tiras reactivas para el diagnóstico oportuno de PBE es útil, variando la sensibilidad de 70 a 100%, la especificidad de 89 a 100%, el valor predictivo positivo de 91 a 100%, y el valor predictivo negativo de 97 a 99%. Estas variaciones en los resultados podrían ser atribuidas a diferencias en el tipo y número de pacientes incluidos, así como al tipo de tiras reactivas utilizadas en cada estudio. Los resultados por estudio se muestran en el Cuadro 2. En cada estudio se utilizaron las tiras reactivas disponibles en el medio, basándose la lectura de los resultados en escalas colorimétricas recomendadas por los fabricantes. Así, en el caso de las tiras reactivas Multistix[®], la escala recomendada tiene cinco grados (grados 0 a 4), que corresponden a cifras leucocitarias de 0 PMN/mm³ ≡

grado 0, ≥ 15 PMN/mm³ \equiv grado 1, ≥ 70 PMN/mm³ \equiv grado 2, ≥ 125 PMN/mm³ \equiv grado 3 y ≥ 500 PMN/mm³ \equiv grado 4. Para las tiras reactivas Combur[®] la escala es de cuatro grados (grados 0 a 3), donde 0 PMN/mm³ \equiv grado 0, ≥ 25 PMN/mm³ \equiv grado 1, ≥ 75 PMN/mm³ \equiv grado 2 y ≥ 500 PMN/mm³ \equiv grado 3. Los resultados fueron considerados positivos o equivalentes a PBE, cuando las tiras viraron a púrpura (grados 3-4 y 2-3). Con este corte, se buscó detectar PBEs causadas por bacterias gram positivas, cuya presencia se acompaña de cifras de PMN menores a 250/mm³.

Cuadro 2. Distribución del desempeño diagnóstico de tiras reactivas para orina en la detección de peritonitis bacteriana espontánea por estudio.

Autor	Butani*	Vanbiervliet*	Castellote	Butani	Thévenot
Año	2000	2002	2003	2004	2004
Tira	M10SG	M8SG	Aution sticks	M10SG	M10SG/Combur
n	90	72	228	136	100
Sensibilidad (%)	89	100	89	83	89
Especificidad (%)	99	100	99	99	100
VPP (%)	89	100	98	91	100
VPN (%)	99	100	97	98	99

*Sólo como resúmenes. M10SG: Multistix 10 SG[®]; M8SG: Multistix 8 SG[®]; VPP: valor predictivo positivo;

VPN: valor predictivo negativo.

El tratamiento de la PBE ha evolucionado a la par con el avance de los métodos diagnósticos, y juntos han mejorado el pronóstico de quienes la padecen. A principios de la década de los 60, Conn y Kerr administraban a estos pacientes, tanto por vía intravenosa como intraperitoneal, tetraciclinas, estreptomina y cloramfenicol (García-Tsao, 2004). Con el tiempo se ha hecho evidente que la administración intraperitoneal es innecesaria. A la fecha, el tratamiento recomendado es la aplicación intravenosa de cefalosporinas de tercera generación, amoxicilina/clavulanato y quinolonas (García-Tsao, 2001; García-Tsao, 2004; Sheer *et al*, 2005).

Con la mejoría de los métodos diagnósticos y de las modalidades de tratamiento, la mortalidad por PBE ha disminuido de manera significativa. En los sesentas, la mortalidad en este grupo de pacientes con PBE era del 90%, siendo en la actualidad del 20% (García-Tsao, 2004).

2. Definición del problema

El diagnóstico de PBE en nuestro medio se hace a través del análisis de ascitis por personal de laboratorio experto. La cuenta celular manual es el método diagnóstico utilizado y consiste en extender en una laminilla la muestra de ascitis, cubrirla con un portaobjetos, y analizarla en un microscopio óptico. Con una cámara de Neubauer se cuenta el número de leucocitos en cuatro cuadrantes, multiplicándolo por 16. Para obtener el porcentaje de polimorfonucleares, se realiza tinción de gram. Lo anterior conlleva un retraso importante en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con PBE. Además, no todos los hospitales cuentan con personal capacitado para analizar el líquido de ascitis. En lo que concierne a la utilización de tiras reactivas, ésta no es una práctica aceptada en el diagnóstico de PBE.

3. Justificación

En nuestro medio, la mortalidad por PBE ha mostrado ser tan alta como el 49% (García-Tsao *et al*, 1987). Esta estadística pudiera deberse, en parte, al retraso en el inicio del tratamiento debido al tiempo excesivo que demandan los métodos diagnósticos tradicionales (cuenta celular, cultivo) o, simplemente, por la carencia de los mismos. De aquí que, en este estudio, se evaluó alternativas diagnósticas nuevas, que permitan el diagnóstico y tratamiento oportunos de la PBE. La utilización de tiras reactivas para la orina en la detección de PBE pudiera ser una de estas alternativas, pero no se ha validado adecuadamente en nuestro medio. Más aún, el desarrollo y validación de un método directo para detectar esterasas leucocitarias en ascitis permitiría, en teoría, disponer de un método diagnóstico más accesible, aceptable y de bajo costo.

4. Hipótesis

Hipótesis nula

El análisis de ascitis con tiras reactivas para orina (Uri-Quick Clini 10SG[®]) o el método directo para la determinación de esterasas leucocitarias no son útiles para el diagnóstico de PBE.

Hipótesis alterna

El análisis de ascitis con tiras reactivas para la orina (Uri-Quick Clini 10SG[®]) o el método directo para la determinación de esterasas leucocitarias son útiles para el diagnóstico de PBE.

Para el presente estudio, utilidad se entiende como sensibilidad y especificidad de por lo menos 85% y 95%, respectivamente.

5. Objetivos

Primario

Determinar si el uso de las tiras reactivas para orina Uri-Quick Clini 10SG[®], ampliamente disponibles en nuestro medio, y/o el método directo para la determinación de esterasas leucocitarias en ascitis son útiles para el diagnóstico de PBE al correlacionarse con los resultados de la cuenta celular manual y las tiras reactivas para orina Multistix 10-SG[®].

Secundario

Determinar el costo-beneficio del uso de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®] o el método directo para la determinación de esterasas leucocitarias.

6. Diseño del estudio

Estudio observacional, transversal, comparativo, prolectivo y a ciegas (se desconocía el resultados de los estándares de referencia), con determinación de costos médicos directos. Los resultados de las tiras reactivas para orina Uri-Quick Clini 10SG[®] y el método directo se compararon contra los estándares de cuenta celular manual y tiras reactivas para orina Multistix 10-SG[®]. El protocolo del estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Institucional de Investigación Biomédica en Humanos del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

7. Métodos

7.1. Pacientes

Se incluyó a todos los pacientes que acudieron consecutivamente al servicio de Urgencias del INCMNSZ en el periodo de marzo/2005 a febrero/2007 con cuadro clínico

sugerente de PBE y a quienes se realizó paracentesis diagnóstica. Cuadro clínico sugerente de PBE se definió como la presencia de ascitis con uno o más de los siguientes signos o síntomas: fiebre, dolor abdominal, datos de irritación peritoneal, choque séptico, deterioro de la función hepática, deterioro de la función renal, aparición o aumento de encefalopatía, aparición o aumento de ictericia, leucocitosis, otro(s) dato(s) de respuesta inflamatoria sistémica, íleo paralítico y/o sangrado de tubo digestivo. El diagnóstico de PBE se basó en una cuenta celular manual de ≥ 250 PMN/mm³, u obtención de coloración púrpura en las tiras reactivas para orina Multistix 10-SG[®] (equivalente a un intervalo de ≥ 125 PMN/mm³ a ≥ 500 PMN/mm³).

7.1.1. Criterios de inclusión

Pacientes adultos, de ambos sexos, que acudieran al servicio de Urgencias del INCMNSZ con cuadro clínico sugerente de PBE, que fueran sometidos a paracentesis, cuenta celular y cultivo de ascitis, sin importar la etiología. Firma de consentimiento informado por el paciente o familiar.

7.1.2. Criterios de exclusión

Muestras de ascitis de aspecto sanguinolento, coaguladas o ascitis quilosa.

7.1.3. Criterios de eliminación

Pacientes cuyas muestras no contaran con todos los análisis: Uri-Quick Clini 10SG[®], cuenta celular, Multistix 10-SG[®], y método directo.

7.2. Tamaño de muestra

Considerando que la sensibilidad de las tiras reactivas y del método directo estuviera dentro del intervalo de lo publicado, es decir 83-100%, para detectar una sensibilidad

ponderada* de 89% con un intervalo de confianza al 95% de $\pm 10\%$, se requeriría estudiar un mínimo de 45 muestras de pacientes con PBE. En cuanto a la especificidad, el intervalo publicado está entre el 99-100%; para detectar una especificidad ponderada* de 99% con un intervalo de confianza al 95% de $\pm 5\%$, se requeriría estudiar un mínimo de 100 muestras de pacientes sin PBE. Dado que en nuestro medio de 100 pacientes con sospecha clínica de PBE, aproximadamente 80 no la tienen, para detectar 45 episodios se requirieron estudiar por lo menos 225 muestras. Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó el método exacto (distribución binomial).

7.3. Tiras reactivas

Las muestras de ascitis fueron analizadas con tiras reactivas para orina Uri-Quick Clini 10SG® y Multistix 10-SG®, con el método directo y con los estudios habituales (estudio citológico, diferencial, cuenta celular, citoquímico y cultivo). Las tiras Multistix 10-SG® tienen una disponibilidad más limitada en nuestro medio. Su validez es conocida, ya que son las tiras que fueron utilizadas en los estudios previos. En este estudio, las tiras Multistix 10-SG® se utilizaron como referencia para evaluar el desempeño de las tiras Uri-Quick Clini 10SG®.

Los procedimientos de uso y lectura de ambos tipos de tiras reactivas fueron idénticos. Inmediatamente después de la paracentesis, se separaron 5 ml de ascitis en un recipiente limpio y seco. Se impregnaron con este líquido las tiras, limpiando el exceso con el borde del recipiente. El cambio de color fue interpretado a los dos minutos por un médico que no tenía conocimiento del resultado de la cuenta celular manual. El viraje de color de las tiras Uri-Quick Clini 10SG® se interpretó de acuerdo a la escala

* Ponderada al tamaño de muestra de cada estudio.

colorimétrica proporcionada por el productor, donde $0 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ negativo, $\geq 15 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ trazas, $\geq 70 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ bajo, $\geq 125 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ moderado y $\geq 500 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ alto. El viraje de color de las tiras Multistix 10-SG[®] se interpretó en forma similar ($0 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ grado 0, $\geq 15 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ grado 1, $\geq 70 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ grado 2, $\geq 125 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ grado 3 y $\geq 500 \text{ PMN/mm}^3 \equiv$ grado 4). Se tomó como resultado positivo o indicativo de PBE, cuando las tiras viraron a color púrpura (grados moderado y alto, o 3 y 4, respectivamente).

La lectura de las tiras reactivas fue realizada en forma ciega por dos médicos, uno de ellos encargado del cuidado del paciente. Así, el primero desconocía el resultado emitido por el médico encargado y viceversa. Asimismo, ambos desconocían los resultados de la cuenta celular y del método directo.

7.4. Método directo

Se utilizó una modificación del método propuesto por Srivastava y cols. para la detección de esterasas leucocitarias en líquido cefalorraquídeo. Originalmente, el método directo fue diseñado para detectar ≥ 5 leucocitos en líquido cefalorraquídeo, por lo cual la concentración final del sustrato de esterasas leucocitarias (naftil AS-D cloroacetato) se redujo 80 a 0.5 mg para disminuir la sensibilidad. Las concentraciones finales utilizadas en el presente estudio fueron:

1. 0.5 mg de naftil AS-D cloroacetato en 10 ml de alcohol
2. 160 mg de ácido sulfanílico en 50 ml de agua destilada + 50 ml de alcohol + 1 ml de HCl
3. 138 mg de nitrito de sodio en agua destilada

4. Amortiguador TRIS acetato a pH 8.0

La forma para llevar a cabo la prueba fue la siguiente:

Se mezclaron 300 microlitros de ascitis con 300 microlitros de Tris amortiguador y se agregaron 30 microlitros de la solución de naftil AS-D cloroacetato (tubo 1). En un tubo separado, se mezclaron 150 microlitros de la solución con ácido sulfanílico y 150 microlitros de la solución de nitrito de sodio (tubo 2). Después de cinco minutos, se agregó el contenido del tubo 2 al tubo 1, y después de dos minutos se leyó el resultado.

Al inicio del estudio, se estandarizó la cantidad necesaria de naftil AS-D cloroacetato para detectar ≥ 250 PMN/mm³. Se utilizaron muestras de ascitis con concentraciones conocidas de neutrófilos (cero, 100, 250 y 500 PMN/mm³) determinadas previamente por cuenta celular manual. Un resultado positivo se manifestó con un cambio de color de amarillo claro (por la ascitis) a rosa.

Para evaluar la reproducibilidad intra- e inter-ensayo, así como inter-observador del método directo, cuatro muestras diferentes se analizaron en tres ocasiones diferentes por dos observadores independientes. La reproducibilidad resultó del 100% en todos los casos.

Las muestras de ascitis fueron analizadas con el método directo inmediatamente después de la paracentesis como se describió en el apartado anterior. La lectura del método directo fue realizada en forma ciega por dos médicos, uno de ellos encargado del cuidado del paciente. Así, el primero desconocía el resultado emitido por el médico encargado y viceversa. Asimismo, ambos desconocían los resultados de la cuenta celular y las tiras reactivas.

7.5. Cuenta celular

Los resultados de la cuenta celular manual se obtuvieron del laboratorio central del Instituto de manera habitual.

No se realizó paracentesis alguna para fines exclusivos de este estudio. Los resultados de las tiras reactivas y del método directo no fueron tomados en cuenta para el tratamiento del paciente, que se estableció con base a criterios convencionales y fue asignado por el médico tratante.

7.6. Costos

Se consideraron costos médicos directos de los procedimientos diagnósticos. Para ello, se consideró la clasificación socioeconómica “6” del Instituto, que refleja los costos reales de cada procedimiento. Así, el costo por prueba de la cuenta celular es de \$100.00 M.N., el de las tiras reactivas de \$5.00 M.N. y el del método directo de \$0.05 M.N. (el costo de 100 mg de naftil AS-D cloroacetato es de \$310.00 M.N., que alcanzan para analizar 6,000 muestras).

Se calcularon las razones de costo-beneficio para cada procedimiento diagnóstico, expresándose como costo por PBE correctamente diagnosticada y como costo por diagnóstico correcto.

7.7. Variables

Datos demográficos: Edad, sexo, fecha de diagnóstico y causa de ascitis.

Datos de laboratorio: Cuenta celular con diferencial y cultivo de ascitis, resultados de tiras reactivas (Uri-Quick Clini 10SG[®] y Multistix 10-SG[®]), polimorfonucleares séricos, creatinina sérica, bilirrubina total, bilirrubina directa e indirecta.

Datos clínicos: Dolor abdominal (presente o ausente), encefalopatía (acorde con las recomendaciones de Gitlin N.), fiebre (presente o ausente, definida como temperatura axilar de ≥ 38.3 °C en una sola determinación o igual a 38° por más de una hora), hemorragia de tubo digestivo y tiempo de duración de los síntomas.

Presencia de PBE: Cuenta celular manual con presencia de ≥ 250 PMN/mm³ u obtención de coloración púrpura en las tiras reactivas para orina Multistix 10-SG®.

Costos médicos directos: De las tiras reactivas, de los reactivos utilizados en la prueba directa y de la cuenta leucocitaria en ascitis.

7.8. Manejo estadístico

Los datos se resumieron en términos de medias, desviaciones estándar, frecuencias absolutas y relativas.

Tomando como estándares ideales la cuenta celular manual y las tiras reactivas para orina Multistix 10SG®, se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. Se determinó el índice de concordancia Kappa entre las tiras reactivas y el método directo. Los costos directos de las tiras reactivas, método directo y cuenta leucocitaria con diferencial en ascitis se relacionaron con el número de diagnósticos de PBE certeros.

8. Resultados

8.1. Características de los pacientes

En el periodo de marzo/2005 a febrero/2007 se obtuvieron 229 muestras de 138 pacientes. Se eliminaron seis muestras por no contar con cuenta celular manual. De los 138 pacientes evaluables, la distribución de características demográficas, clínicas y de laboratorio acorde con la presencia o ausencia de PBE (determinada por la cuenta celular manual) se muestran en el cuadro 3.

Cuadro 3. Características demográficas, clínicas y de laboratorio de pacientes con o sin PBE†.

Característica	PBE presente	PBE ausente	Valor de p
	<i>n=40 pacientes</i>	<i>n=98 pacientes</i>	
Sexo femenino*	27 (67.5)	59 (60)	0.34
Edad, años***	54 (23-74)	54.5 (18-87)	0.36
PBE previa*	9 (22)	18 (18.3)	0.11
Profilaxis para PBE*	3 (7.5)	2 (1.8)	0.02
Child C*	24 (70.5)	104 (63)	0.73
Encefalopatía, episodios*	29 (67.4)	103 (62.4)	0.61
grado ≥ 2, episodios*	19 (44)	61 (37)	0.39
	<i>n=49 episodios</i>	<i>n=174 episodios</i>	
Dolor abdominal*	39 (79.6)	119 (72.1)	0.48
Sangrado de tubo digestivo*	12 (24.5)	35 (21.2)	0.61
Fiebre, ≥ 38.3 °C*	8 (16.3)	10 (6.1)	0.02
Duración de síntomas, días***	2 (1-15)	2 (0-60)	0.12
Leucocitos séricos, x mm ³ ***	10.1 (6.6)	7.5 (4)	0.001
Creatinina sérica, mg/dL**	1.7 (1.3)	1.5 (1.1)	0.26
Bilirrubina total, mg/dL***	3.8 (0.5-30.2)	3 (0.3-41)	0.13
directa, mg/dL***	2.4 (0.1-14.2)	1.7 (0.1-23.5)	0.07

† PBE: peritonitis bacteriana espontánea. *Resumidas como n (%). ** Resumidas como media (desviación estándar). *** Resumidas como mediana (intervalo).

El diagnóstico de cirrosis en este grupo de pacientes fue realizado por medio de datos clínicos, laboratorio, imagen y/o biopsia hepática. La etiología más frecuente de cirrosis correspondió a infección por virus de hepatitis C (VHC) con 41 casos (29.7%), hepatopatías autoinmunes (hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria y síndrome de sobreposición) con 18 pacientes (13%) y cirrosis criptogénica con 16 pacientes (11.6%). Causas menos frecuentes de cirrosis fueron el etanol (n=9), virus de hepatitis B (n=5), cirrosis biliar secundaria (n=2) y hemocromatosis (n=1). En 27 pacientes (19.6%) la etiología de la cirrosis estaba aún en estudio y en 19 pacientes (13.7%) la presencia de ascitis no estaba asociada a cirrosis.

En los pacientes no cirróticos, la ascitis fue secundaria a lupus eritematoso sistémico (n=6), síndrome nefrótico (n=5), carcinomatosis peritoneal (n=4), trombosis portal (2), tuberculosis diseminada (n=1) o linfoma no-Hodgkin (n=1).

Se documentaron 49 episodios de PBE, que se presentaron en 40 pacientes (22%). La mediana de paracentesis por paciente fue de una (1-7). De los pacientes con PBE, 34 tenían cirrosis (85%) y seis una causa de ascitis no relacionada a hepatopatía crónica.

En los pacientes no cirróticos, los episodios de PBE fueron únicos y asociados a síndrome nefrótico (n=2), trombosis portal (n=2) y carcinomatosis peritoneal (n=2).

En 35 de los 49 episodios de PBE diagnosticados por cuenta celular manual, el cultivo de ascitis no aisló microorganismo alguno. En los 14 episodios donde el cultivo fue positivo, los agentes identificados fueron *Escherichia coli* (n=7), *Stafilococcus aureus* (n=2), *Streptococcus sanguis* (n=2), *Streptococcus pneumoniae* (n=1), *Haemophilus influenzae* (n=1) y *Enterococcus sp* (n=1).

El tiempo promedio necesario para realizar la prueba con las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®] o Multistix 10SG[®] fue de dos minutos. Para el método directo este tiempo fue de 7.8 minutos (intervalo 7-20 minutos) y para la cuenta celular manual de 385 minutos (intervalo 60-1020).

8.2. Validez de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®]

De las 223 muestras de ascitis analizadas con las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®], 42 (18.8%) dieron un resultado positivo. Considerando a la cuenta celular manual como referencia (estándar ideal), el uso de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] dio tres resultados falsos positivos y diez falsos negativos (Cuadro 4). Con las tiras Multistix 10SG[®] como referencia, se obtuvieron dos falsos positivos y dos falsos negativos. Uno de los falsos positivos y ninguno de los falsos negativos determinados por los dos estándares correspondieron a las mismas muestras.

Cuadro 4. Resultados discordantes obtenidos en muestras de ascitis con las tiras Uri-Quick Clini 10SG® y el método directo con relación a la cuenta manual.

Método	Falsos negativos (cuentas totales)		Falsos positivos (cuentas totales)	
	Leucocitos	PMN	Leucocitos	PMN
Tiras Uri-Quick Clini 10SG®	590	266	0	-
	375	311	47	-
	1800	1530	545	114
	625	363		
	452	447		
	497	472		
	497	462		
	407	366		
	267	256		
	507	456		
Método directo	1800	1530	60	-
	1275	1186	307	15
	452	447	187	-
	5000	4500	37	-
	507	456	60	-
			202	-
			98	-
			247	245
			50	-
			545	114
		675	95	
		104	95	
		600	234	

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®], determinados por los dos estándares (cuenta celular y tiras Multistix 10SG[®]), se muestran en el cuadro 5.

La concordancia libre de azar (índice Kappa) de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] con la cuenta celular y las tiras Multistix 10SG[®] fue de 0.82 ($p < 0.001$) y 0.94 ($p < 0.001$), respectivamente.

Cuadro 5. Validez de las tiras reactivas para orina Uri-Quick Clini 10SG[®] en el diagnóstico de PBE.

Parámetro de validez	Referencia	
	Cuenta celular	Multistix 10SG [®]
Sensibilidad	77.6 (64-87)	95.2 (84-98)
Especificidad	97.7 (94-99)	98.9 (96-99)
Valor predictivo (+)	90.5 (78-96)	95.2 (84-98)
Valor predictivo (-)	93.9 (89-96)	98.9 (96-99)
Razón de verosimilitud (+)	33.7 (13-90)	86 (21--342)
Razón de verosimilitud (-)	0.22 (.13-.38)	0.04 (.012-0.18)

Los valores se expresan como porcentajes (intervalos de confianza al 95%).

8.3. Validez del método directo

De las 223 muestras de ascitis analizadas con el método directo, 58 (26%) dieron un resultado positivo. Considerando a la cuenta celular manual como referencia (estándar ideal), el uso del método directo dio 14 resultados falsos positivos y cinco falsos negativos (Cuadro 4). Con las tiras Multistix 10SG[®] como referencia, se obtuvieron 20 falsos positivos y cuatro falsos negativos. Doce de los falsos positivos y dos de los falsos negativos determinados por los dos estándares correspondieron a las mismas muestras.

La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y razones de verosimilitud del método directo, determinados por los dos estándares (cuenta celular y tiras Multistix 10SG[®]), se muestran en el cuadro 6.

La concordancia libre de azar (índice Kappa) del método directo con la cuenta celular y las tiras Multistix 10SG[®] fue de 0.76 ($p < 0.001$) y 0.69 ($p < 0.001$), respectivamente.

Cuadro 6. Validez del método directo en el diagnóstico de PBE.

Parámetro de validez	Referencia	
	Cuenta celular	Multistix 10SG [®]
Sensibilidad	89.8 (78-96)	90.5 (78-96)
Especificidad	92 (86-95)	89 (83-92)
Valor predictivo (+)	75.9 (64-85)	65 (52-76)
Valor predictivo (-)	97 (93-99)	97.6 (94-99)
Razón de verosimilitud (+)	11.2 (6.7-18.6)	8.1 (5.3-12.5)
Razón de verosimilitud (-)	0.11 (0.04-.25)	0.10 (0.04-0.27)

Los valores se expresan como porcentajes (intervalos de confianza al 95%).

8.4. Costo-beneficio de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG® y del método directo

Con base a los resultados previos, el costo de la cuenta celular manual por PBE correctamente diagnosticada es de \$455.00 M.N. y por diagnóstico correcto de \$100.00 M.N. El costo de las tiras reactivas Multistix 10SG®, de estar disponibles, sería de \$29.34 M.N. por PBE diagnosticada y de \$5.36 M.N. por diagnóstico correcto. El costo de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG® es de \$28.59 M.N. por PBE diagnosticada y de \$5.31 M.N. por diagnóstico correcto. El costo del método directo es de \$0.25 M.N. por PBE diagnosticada y de \$0.05 M.N. por diagnóstico correcto.

9. Discusión

El presente estudio evalúa la utilidad de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG® para el diagnóstico de PBE en un centro de tercer nivel de atención y propone, por primera vez, la utilización de un método directo para el diagnóstico de esta complicación. La decisión de utilizar las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG® se basó en su potencial de buen desempeño en el diagnóstico de PBE (Butani, 2000; Butani, 2004; Campillo, 2006; Castellote, 2003; Nousbaum, 2007; Sapey, 2005; Thevenot, 2004; Vanbiervlet, 2002) y en su buena disponibilidad en nuestro medio. La sensibilidad y especificidad encontradas para las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG® fue de 78 y 98%, y para el método directo de 90 y 92%, respectivamente.

El número de episodios de PBE (n = 49) estudiados es el segundo más grande en la literatura existente. Pese a que el estudio de Castellote y cols. incluyó el número de pacientes con PBE más alto (n = 57), su comparabilidad con los otros estudios se ve limitada por el uso de una marca diferente de tiras reactivas a las convencionales Multistix 10 SG[®] (Aution sticks[®], Italia).

La alta especificidad para el diagnóstico de PBE observada para las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®], es consistente con lo informado por otros autores utilizando un tipo diferente de tiras reactivas (Butani, 2000; Butani, 2004; Campillo, 2006; Castellote, 2003; Nousbaum, 2007; Sapey, 2005; Thevenot, 2004; Vanbiervlet, 2002); sin embargo, la sensibilidad es menor. Esta menor sensibilidad pudiera deberse al perfil de pacientes estudiados. Considerando los diez resultados falsos negativos obtenidos en la comparación con la cuenta celular manual, nueve de estos casos corresponden a muestras con menos de 500 PMN/mm³. Esto pone de manifiesto la limitante que estas tiras tienen en el diagnóstico de PBE, ya que su sensibilidad disminuye a medida que aumenta el número de pacientes con menos de 500 PMN/mm³ en ascitis. Otra razón para la menor sensibilidad de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] podría ser una característica inherente a las mismas. Se ha observado que la sensibilidad para diagnosticar PBE puede variar acorde con el tipo de tira reactiva utilizada. Así, Sapey y cols, compararon las tiras Multistix 10-SG[®] contra las tiras Nephur test[®], observando que estas últimas tenían mayor sensibilidad (88.2% vs 64.7%). Las tiras Combur test[®] han sido comparadas contra Multistix 10-SG[®] en dos estudios (Thevenot, 2004; Campillo, 2002); en el estudio de Thevenot y cols. la sensibilidad mostró ser idéntica, mientras que en el estudio de Campillo y cols. las tiras Combur test[®] resultaron más

sensibles (63% vs 45.7%). En este estudio, la sensibilidad de las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] y Multistix 10-SG[®] fue comparable, con una concordancia (índice kappa) entre ellas de 94% ($p < 0.001$).

Debido a la alta especificidad de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®], su valor predictivo positivo fue muy alto (91%). Con una sensibilidad de 78%, su valor predictivo negativo también fue alto (93%); esto debido a la baja prevalencia de PBE en la serie estudiada (22%). Sin embargo, aún siendo baja, esta prevalencia determinó diez resultados falsos negativos mismos que, de haber influido en la decisión terapéutica, hubieran impedido o retrasado la institución de tratamiento a otros tantos pacientes. Debido a la alta morbilidad y mortalidad de la PBE, es más peligroso no administrar de manera oportuna tratamiento antibiótico a pacientes que lo requieren, que administrarlo a quienes no lo requieren. A pesar de lo anterior, en centros donde la cuenta celular manual no está disponible o no es posible realizarla oportunamente, las ventajas en tiempo, costo y facilidad de ejecución de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®] son evidentes. Comparativamente con la cuenta celular manual, el tiempo de ejecución de las tiras es de dos minutos vs. siete horas, y el costo por diagnóstico correcto es de \$5.31 M.N. vs \$100.00 M.N., con una reducción de costos de hasta 2000%.

Para aumentar la sensibilidad de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®], podría considerarse la realización duplicada de la prueba, esto para controlar la variación intra- o inter-observador a la que es susceptible la lectura de las tiras. También, el uso de un espectrofotómetro podría aumentar la objetividad de la lectura. Gaya y cols, evaluaron la utilidad de usar este dispositivo en la lectura de las tiras reactivas, observando un valor predictivo positivo bajo (50%), y uno negativo alto (100%). El decremento en el

valor predictivo positivo se debió, como era de esperarse, a un mayor número de falsos positivos.

En relación con el método directo, éste es innovador en el diagnóstico de PBE. La detección de esterasas leucocitarias por este método se basa en la actividad de las esterasas de granulocitos y en el uso del 3-hidroxi-5-fenil-pirrol esterificado con un aminoácido como sustrato. La hidrólisis del éster por las esterasas libera 3-hidroxi-5-fenil-pirrol, el cual reacciona con la sal de diazonio provocando un cambio de color. La intensidad de este cambio correlaciona con la cantidad de leucocitos (Kutter, 1987). En este estudio, los resultados se interpretaron en una escala binaria (positivo, negativo). La utilidad diagnóstica del método directo fue similar a la obtenida con las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®] (cuadros 5 y 6). Sin embargo, la sensibilidad del método directo fue mayor y la especificidad ligeramente inferior a la de las tiras reactivas, características esperables en un método diseñado para detectar el número exacto de PMN que hace diagnóstico de PBE (≥ 250 por mm^3). De aquí que el valor predictivo positivo del método directo fue más bajo y el negativo más alto. De acuerdo a lo anterior, con un resultado negativo por el método directo, la probabilidad de no administrar tratamiento antibiótico a pacientes que lo requieran es solo del 3%.

Los resultados obtenidos con el método directo demuestran que es útil para el diagnóstico de PBE. El menor número de falsos negativos comparado con las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®] está en relación con su mayor sensibilidad. Los cinco pacientes con resultados falsos negativos con el método directo, tomando como referencia a la cuenta celular manual, tuvieron > 400 PMN/ mm^3 . Una explicación para ello podría ser un posible error de lectura, consecuencia de la subjetividad de todo

método colorimétrico. Tres de estos resultados también fueron catalogados de manera errónea por las tiras Uri-Quick Clini 10SG[®], lo cual pudiera relacionarse con alguna característica propia de la respuesta inmune de los pacientes, que no se lograron detectar con las variables estudiadas. Catorce casos presentaron resultados falsos positivos; incluidos entre ellos dos casos con cifras de PMN cercanas al corte diagnóstico para PBE (245 y 234 PMN/mm³, respectivamente) y cuatro casos con cuentas de leucocitos totales de > 300/mm³. Sólo tres de estos falsos positivos coincidieron con los resultados de las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®] y Multistix 10-SG[®], sugiriendo que la esterasa detectada por el método directo pudiera proceder de otras poblaciones leucocitarias o, en su defecto, que la reacción detecta las esterases producidas por PMN en lisis o sobre-estimulados.

En términos de costos, el método directo es el más económico. Pese a que su ejecución demanda más tiempo que las tiras reactivas, esta diferencia no es clínicamente significativa.

Las tiras reactivas Uri-Quick Clini 10SG[®] presentan valores predictivos mayores a 90%, mientras que el método directo adolece de un valor predictivo positivo menor al 80%. Pese a lo anterior, el método directo es más útil en el contexto clínico, ya que determina un número menor de falsos negativos y priva, en consecuencia, a menos pacientes con PBE de recibir tratamiento antimicrobiano. Esto no pretende proponer el uso de tiras reactivas y/o del método directo como sustitutos de la cuenta celular manual, sino como un recurso intermedio que permita tomar decisiones terapéuticas tempranas que deriven en una morbilidad y mortalidad menor.

Es importante reconocer que, pese a que el estudio fue diseñado y ejecutado con todo el rigor metodológico factible, carece de validez externa en nuestro medio. De aquí que, los resultados aquí presentados, requieran ser reproducidos en otros grupos de pacientes con sospecha de PBE atendidos en el mismo centro hospitalario y en centros diferentes. También, es necesario integrar el método directo en un paquete (“kit”), que permita mejorar su tiempo de ejecución y facilite su implementación.

10. Conclusiones

Las tiras reactivas para orina Uri-Quick Clini 10SG[®] y el método directo son útiles para el diagnóstico de PBE. Ambos tienen una sensibilidad y especificidad igual o mayor al 80%. Las tiras reactivas dan un mayor número de falsos negativos y el método directo un mayor número de falsos positivos. Ambos métodos son costo-benéficos, ya que implican un ahorro de tiempo y reducen el costo significativamente con desempeño diagnóstico adecuado.

11. Bibliografia

Almeida J, Galhenage S, Yu J, Kurtovic J, Riordan SM. Gut flora and bacterial translocation in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 1493-1502.

Azoulay E, Fartoukh M, Galliot R, *et al.* Rapid diagnosis of infectious pleural effusions by use of reagent strips. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 914-919.

Bochud PY, Bonten M, Marchetti O, Calandra T. Antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl): S495-512.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al.* American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.

Butani R, Shaffer R, Szykowski R, *et al.* Use of Multistix leukocyte esterase dipstick testing for ascitic fluid infection (Abstr). *Gastroenterology* 2000; 118(Suppl 2): 1089A.

Butani R, Shaffer R, Szykowski R, *et al.* Rapid diagnosis of infected ascitic fluid using leukocyte esterase dipstick testing. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 532-537.

Campillo B, Richardet JP, Kheo T, Dupeyron C. Nosocomial spontaneous bacterial peritonitis and bacteremia in cirrhotic patients: impact of isolate type on prognosis and characteristics of infection. *Clin Inf Dis* 2002; 35: 1-10.

Campillo B, Richardet JP, Dupeyron C. Diagnostic value of two reagent strips (Multistix 8 SG and Combur 2 LN) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial

peritonitis and symptomatic bacterascites. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 446-452.

Castellote J, López C, Gornals J, *et al.* Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis by use of reagent strips. *Hepatology* 2003; 37: 893-896.

Chan LK, Oliver DO. Simple method for early detection of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1979; 2:1336-1337.

Fernandez J, Navasa M, Gomez J, *et al.* Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002; 35:140-148.

Gao F, Melody T, Daniels DF, *et al.* The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9: 764-770.

Garcia-Tsao G. Current management of the complication of cirrhosis and portal hipertension: variceal hemorrhage, ascites, and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 726-748.

Garcia-Tsao G. Spontaneous bacterial peritonitis: a historical perspective. *J Hepatol* 2004; 41: 522-527.

García-Tsao G, Gómez-Arnau R. Peritonitis bacteriana espontánea en un hospital de tercer nivel. *Rev Gastroenterol Mex* 1987; 52: 294.

Garcia-Tsao G, Lee FY, Barden GE, *et al.* Bacterial translocation to mesenteric lymph nodes is increased in cirrhotic rats with ascites. *Gastroenterology* 1995; 108: 1835-41.

Gaya D, Lyon TD, Clarke J, *et al.* Bedside leucocyte esterase reagent strips with spectrophotometric analysis to rapidly exclude spontaneous bacterial peritonitis: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007; 19 (4): 289-95.

Gitlin N. Hepatic encephalopathy en: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology-A Textbook of Liver Disease*. 3rd ed. Vol. 1. Philadelphia: W. B. Saunders, 1996: 605-17.

Guarner C, Runyon BA. Ascites en: McNelly PR, Ed. *GI/Liver secrets*. 3rd ed. China: Elsevier, 2006: 268-80.

Guarner C, Runyon BA, Young S, *et al.* Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *J Hepatol* 1997; 26: 1372-8.

Kreger BE, Craven DE, McCabe WR: Gramnegative bacteremia. IV. Re-evaluation of clinical features and treatment in 612 patients. *Am J Med* 1980; 68: 344-55.

Kutter D, Figueiredo G, Klemmer L. Chemical detection of leukocytes in urine by means of a new multiple test strip. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987; 25: 91-4.

Levy M, Tournot F, Yeni P, *et al.* Evaluation of screening test for urinary infection in hospital patients. *Lancet* 1989; 2: 384-5.

Mc Cabe WR, Jackson GG. Gram negative bacteremia. *Arch Intern Med* 1962; 110: 92-100.

Moosa A, Quortum H, Ibrahim M. Rapid diagnosis of meningitis with reagent strips. *Lancet* 1995; 345: 1290-1.

Nousbaum JP, Cadranel JP, Nahon P, *et al.* Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45 (5):1275-81.

Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (11 Suppl): S448-50.

Rindler-Ludwig R, Schmalzl F, Braunsteiner H. Esterases in human neutrophil granulocytes: evidence for their protease nature. *Br J Haematol* 1974; 27: 57-64.

Rodney K, Penélope J, Calvin M. Rapid detection of pyuria by leukocyte esterase activity. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 1653-5.

Runyon BA. The evolution of ascetic fluid analysis in the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1675-1677.

Runyon BA, Borzio M, Young S, *et al.* Effect of selective bowel decontamination with norfloxacin on spontaneous bacterial peritonitis, translocation, and survival in an animal model of cirrhosis. *Hepatology* 1995; 21: 1719-1724.

Sapey T, Mena E, Fort E, *et al.* Rapid diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis with leukocyte esterase reagent strips in a European and in an American center. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 187-192.

Sheer T, Runyon B. Spontaneous bacterial peritonitis. *Dig Dis* 2005; 23: 39-46.

Srivastava R, Gupta S, Puliyl J, *et al.* An indigenous leucocyte esterase test along with Pandy's test for the diagnosis of bacterial meningitis. *Ind Pediatr* 2001; 38: 1281-6.

Thévenot T, Cadranel JF, Merzoug N, *et al.* Diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients by use of two reagent strips. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16: 579-83.

Vanbiervliet G, Rakotoarisoa C, Filippi J, *et al.* Diagnostic accuracy of a rapid urine-screening test (Multistix SG) in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:65.

Wong F, Bernardi M, Balk R, *et al.* Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club. *Gut* 2005; 54: 718-25.