



Importance of struvite crystalluria in the diagnosis of urinary infection due to *Proteus mirabilis*

Importancia de la cristaluria por estruvita en el diagnóstico de la infección urinaria por *Proteus mirabilis*

 Ricardo Rubio-Sánchez,^{1*}  Esperanza Lepe-Balsalobre.²

Abstract

Urinary infection by *Proteus mirabilis* is complicated since this ureolytic bacterium generates large amounts of struvite crystals in urine. In this study, 54% of the urines with more than 25 struvite crystals per field had a positive urine culture for *Proteus mirabilis*, the majority also presenting an alkaline pH and abundant leukocyturia. In most cases, the presence of struvite crystals in urine is related to urinary infection by *Proteus mirabilis*. Therefore, urinalysis allows us to guide the diagnosis before the result of the urine culture..

Keywords:

crystalluria; Proteus; struvite; ureolytic; UTI

Citación: Rubio-Sánchez R., Lepe-Balsalobre E. *Importancia de la cristaluria por estruvita en el diagnóstico de la infección urinaria por Proteus mirabilis*. *Rev Mex Urol*. 2022;82(5):pp. 1-6

Autor para correspondencia:

*Ricardo Rubio-Sánchez. Hospital Universitario Virgen de Valme, AGS Sur de Sevilla. Ctra. de Cádiz, Km. 548,9, 41014, Sevilla, España.
Correo electrónico: ricrubsan@gmail.com

¹. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla, España.

². Hospital de Riotinto, Huelva, España.

Recepción: 06 de septiembre de 2022

Aceptación: 05 de noviembre de 2022



Resumen

La infección urinaria por *Proteus mirabilis* es una infección complicada, ya que esta bacteria ureolítica genera grandes cantidades de cristales de estruvita en orina. En este estudio, el 54% de las orinas con más de 25 cristales de estruvita por campo tenían un urocultivo positivo por *Proteus mirabilis*, presentando la mayoría, además, un pH alcalino y abundante leucocituria. La presencia de cristales de estruvita en orina se relaciona en la mayoría de los casos con infección urinaria por *Proteus mirabilis*. El urianálisis permite orientar el diagnóstico antes del resultado del urocultivo.

Palabras clave:

cristaluria; estruvita; ITU; *Proteus*; ureolítica

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una de las infecciones bacterianas más frecuentes y es considerada un problema médico muy habitual. El diagnóstico definitivo se alcanza mediante el cultivo de la muestra, siendo el urianálisis una prueba de laboratorio complementaria. La gran variedad de bacterias que pueden causar ITU, junto con el frecuente aumento de resistencias antibióticas, provoca que la elección del tratamiento empírico sea un desafío.⁽¹⁾

Los gérmenes ureolíticos se encuentran entre los principales agentes etiológicos de ITU. En este grupo de bacterias destaca la llamada tribu *Proteae* que engloba los géneros *Proteus*, *Morganella* y *Providencia*. Estos uropatógenos, y en especial *Proteus mirabilis*, se asocian con ITU complicadas en pacientes cateterizados y/o con anomalías funcionales o anatómicas. Estos gérmenes liberan grandes cantidades de ureasa que hidroliza la urea excretada en orina, desdoblándola en amoníaco y dióxido de carbono y elevando así el pH urinario. A medida que se

alcaliniza la orina, los iones comienzan a precipitar favoreciendo la formación de cristales de estruvita (fosfato amónico magnésico) y apatita (fosfato cálcico).⁽²⁾ Estos cristales pueden formar cálculos en túbulos o pelvis renal, o precipitar en el lumen de los catéteres produciendo el bloqueo del flujo urinario.^(3,4)

El tratamiento antibiótico para ITU causadas por *Proteus mirabilis* resulta complicado debido a su resistencia intrínseca a tetraciclinas, colistina y nitrofurantoína, además de la frecuente producción de β -lactamasas y la sensibilidad intrínseca reducida al imipenem.⁽²⁾ Todo lo anterior obliga a diagnosticar de forma rápida la ITU por esta bacteria, permitiendo dirigir el tratamiento antibiótico para evitar complicaciones en el paciente.⁽⁵⁾

El objetivo de este estudio fue evaluar la correlación entre la presencia de cristales de estruvita en orina y el diagnóstico de infección urinaria por *Proteus mirabilis*, con el fin de anticiparse al resultado del urocultivo.

Materiales y métodos

Pacientes

Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal realizado en un hospital de área (Sevilla, España) durante un periodo de 24 meses (enero 2020 – diciembre 2021). Se analizaron todas las orinas recibidas para estudio de sedimento urinario y urocultivo de pacientes con sospecha clínica de ITU. Este trabajo cumple con las recomendaciones éticas de la Declaración de Helsinki.⁽⁶⁾

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión: pacientes de cualquier edad y sexo con sospecha clínica de ITU y con estudio, el mismo día, tanto de sedimento urinario como de urocultivo. Se excluyeron los pacientes sin estudio del sedimento urinario o urocultivo, además de las segundas muestras de un mismo paciente.

Análisis de la muestra

Los datos recogidos del urianálisis fueron el pH de la orina y la presencia de nitritos en la tira reactiva. Además, se registró la presencia de leucocitos y cristales de estruvita en el sedimento urinario, el aislamiento bacteriano y el resultado del antibiograma (Tabla 1).

Tabla 1. Resultados recogidos de las muestras de orina

Componente	Punto de corte	Método
pH	> 8	AUTION ELEVEN
Nitritos	Positivo	(Menarini)
Leucocitos	> 500/campo	UF-5000 (Sysmex)
Cristales de estruvita	> 25/campo	
Cultivo	> 100 000 UFC/mL	Agar Cromogénico (Condalab)
Identificación bacteriana	-	MALDI Biotyper (Bruker Daltonics)
Antibiograma	-	VITEK-2 (BioMérieux)

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados estadísticamente mediante el programa MedCalc v.18.9. La sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos de la presencia de cristales de estruvita en orina para el diagnóstico de ITU por *Proteus mirabilis* fueron analizados mediante la curva de la característica operativa del receptor (ROC).

Resultados

El estudio incluyó 31 496 muestras de orina, de las que 5 896 (19%) presentaron un cultivo positivo (> 100 000 UFC/mL); de estas, en el 3% (186/5 896) se aisló *Proteus mirabilis*. De los cultivos positivos por este uropatógeno, en el 32% (60/186) se observaron más de 25 cristales de estruvita por campo.

Analizando más detalladamente todas las muestras que presentaron más de 25 cristales de estruvita por campo en el sedimento urinario, el 54% (60/112) fueron orinas con aislamiento de *Proteus mirabilis*, en el 20% (22/112) se aislaron otras bacterias uropatógenas (8 *Enterococcus* sp., 4 *Morganella morganii*, 4 *Klebsiella* sp., 2 *Providencia stuartii*, 2 *Escherichia coli* y 2 *Staphylococcus saprophyticus*) y el 27% (30/112) restante presentaron cultivo negativo o mixto.

La sensibilidad y especificidad de la presencia de cristales de estruvita en el sedimento

urinario para el diagnóstico de una ITU por *Proteus mirabilis* es del 32,3% y 99,8% respectivamente, con un valor predictivo positivo del 53,6% y un valor predictivo negativo del 99,6%. El número de falsos positivos fue de 52, mientras que el de falsos negativos fue de 126.

Respecto a los parámetros bioquímicos de las orinas con presencia de *Proteus mirabilis*, 54/60 (90%) presentaron un pH ≥ 8. Esta tendencia es similar a la presencia de leucocitos en el sedimento urinario, de manera que en 50/60 (83%) se observó una concentración superior o igual a 500 leucocitos por campo. La presencia de nitritos en orina fue dispar, ya que en 30 muestras fueron positivos mientras que en el resto fueron negativos.

El grupo de antibióticos con mayor resistencia adquirida en nuestra población fue el de los aminoglucósidos (50%), seguido de los β-lactámicos (40%). Se detallan las resistencias bacterianas en la tabla 2.

Tabla 2. Principales resistencias de *Proteus mirabilis* en orinas con cristales de estruvita

Grupo de antibióticos	Resistencia al grupo (%)	Antibiótico	Resistencia individual (%)
Aminoglucósidos	50	Amikacina	23
		Gentamicina	30
		Tobramicina	30
β-lactámicos	40	Ampicilina	40
		Piperacilina	30
Fluoroquinolonas	33	Ciprofloxacino	33
		Levofloxacino	27
		Cotrimoxazol	40
		Fosfomicina	20

Discusión

Los resultados de este estudio coinciden con otros trabajos que indican que *Proteus mirabilis* es la bacteria ureolítica que se relaciona con mayor frecuencia con la formación de más de 25 cristales

de estruvita por campo en orina, por lo que la observación de esta cristaluria puede orientar el diagnóstico de una ITU por *Proteus mirabilis*. En cambio, la alta especificidad y el alto valor predictivo negativo obtenidos en este estudio hacen que la ausencia de estos cristales en orina permita descartar, con gran probabilidad, la infección urinaria por *Proteus mirabilis*. Además, los parámetros bioquímicos que se relacionan con más frecuencia con la presencia de esta bacteria en orina son el pH alcalino (superior o igual a 8) y la presencia de abundantes leucocitos en el sedimento.

Otras especies de la tribu *Proteae*, como son *Morganella morganii* y *Providencia stuartii*, son también productoras de ureasa y dan lugar a la formación de cristales de estruvita en orina. Estos gérmenes, en cambio, se aíslan con menor frecuencia en orina, como se observa en los resultados de este trabajo.⁽⁷⁾

En general, la mayoría de las cepas de *Proteus mirabilis* han sido sensibles a antibióticos de uso común. Sin embargo, en los últimos años, el manejo de la ITU por esta bacteria se ha complicado debido al desarrollo de resistencia a muchos antimicrobianos. Esto ocurre con antibióticos como cotrimoxazol, trimetoprim, ciprofloxacino, ceftriaxona y fosfomicina, a los que *Proteus mirabilis* es cada vez más resistente. El tratamiento recomendado actualmente para una ITU por *Proteus mirabilis* es amoxicilina/clavulánico, cotrimoxazol o fluoroquinolonas. En caso de infección sistémica o grave se recomienda aztreonam, piperacilina/tazobactam o cefalosporinas de tercera generación. Estos antibióticos pueden ser prescritos, de forma empírica, en casos de sospecha de ITU por *Proteus mirabilis*, teniendo en cuenta siempre las tasas de resistencia locales.^(2,8)

Conclusiones

La presencia de más de 25 cristales de estruvita por campo en el sedimento urinario, junto con leucocituria superior o igual a 500 leucocitos por campo y un pH superior o igual a 8 se relaciona, en la mayoría de los casos, con una ITU por *Proteus mirabilis*. La presencia de cristales de estruvita permite orientar el diagnóstico de ITU por *Proteus mirabilis*, previo al resultado del urocultivo, mientras que la ausencia de esta cristaluria prácticamente descarta la infección por esta bacteria ureolítica.

Taxonomía CRediT

Ricardo Rubio-Sánchez: Conceptualización, recursos materiales, redacción, revisión y edición.

Esperanza Lepe-Balsalobre: Investigación, metodología, redacción.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Bono MJ, Leslie SW, Reygaert WC. Urinary Tract Infection. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
2. Gajdács M, Urbán E. Comparative Epidemiology and Resistance Trends of Proteae in Urinary

- Tract Infections of Inpatients and Outpatients: A 10-Year Retrospective Study. *Antibiotics (Basel)*. 2019;8(3):E91. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics8030091>
3. **Stickler D, Ganderton L, King J, Nettleton J, Winters C.** *Proteus mirabilis* biofilms and the encrustation of urethral catheters. *Urol Res*. 1993;21(6):407–11. doi: <https://doi.org/10.1007/bf00300077>
 4. **Jacobsen SM, Shirliff ME.** *Proteus mirabilis* biofilms and catheter-associated urinary tract infections. *Virulence*. 2011;2(5):460–5. doi: <https://doi.org/10.4161/viru.2.5.17783>
 5. **Chen C-Y, Chen Y-H, Lu P-L, Lin W-R, Chen T-C, Lin C-Y.** *Proteus mirabilis* urinary tract infection and bacteremia: risk factors, clinical presentation, and outcomes. *J Microbiol Immunol Infect*. 2012;45(3):228–36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2011.11.007>
 6. **World Medical Association.** World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191–4. doi: [10.1001/jama.2013.281053](https://doi.org/10.1001/jama.2013.281053)
 7. **Nevo A, Shahait M, Shah A, Jackman S, Averch T.** Defining a clinically significant struvite stone: a non-randomized retrospective study. *Int Urol Nephrol*. 2019;51(4):585–91. doi: <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02117-1>
 8. **Mensa J, Soriano A, García JE, Jiménez EL, López E, Marco F.** Guía de terapéutica antimicrobiana. España: Antares; 2019.