

VALIDEZ, SEGURIDAD Y COCIENTE DE VEROSIMILITUD DE LOS MÉTODOS TIRAS REACTIVAS PARA ORINA Y EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO URINARIO EN EL DIAGNÓSTICO DE HEMATURIA ENZOÓTICA BOVINA

Validity, Accuracy and Coefficient of Probability of the Test Urine Reactive Strips and Microscopic Examination of the Urinary Sediment in the Diagnosis of Bovine Enzootic Hematuria

Alfredo Sánchez-Villalobos¹, Cruz María Árraga de Alvarado¹, Regino Villarroel-Neri¹, Disney Pino-Ramírez, Dionel García-Bracho¹ y Gizelle Sánchez-Cómbita²

¹Unidad de Investigaciones Clínicas, Facultad de Ciencias Veterinarias, Apartado 15252. ²Facultad de Ingeniería. Universidad del Zulia. Maracaibo 4005, Venezuela. E-mail: saucow33@cantv.net.

RESUMEN

Fueron evaluados los resultados de paneo de 575 bovinos provenientes de once fincas del municipio Campo Elías, Mérida, Venezuela, a objeto de conocer la validez, seguridad y coeficiente de verosimilitud de las pruebas tiras reactivas para orina (TR) y examen microscópico del sedimento urinario (EMSU), opciones utilizadas como apoyo en el diagnóstico de Hematuria Enzootica Bovina (HEB), para así delinear estrategias que permitan enfrentar la problemática en los rebaños. Los datos fueron comparados individual y en conjunto (paralelo y en serie) con los resultados de la evaluación anatomopatológica posmortem de 94 animales enfermos, lo que se consideró prueba estándar de oro. El análisis de las evidencias demuestra: {i} alto grado de validez, derivado de la alta sensibilidad (Sn) y especificidad (Es); {ii} excelente nivel de seguridad, medido mediante valores de predicción (VP+, VP-), para una prevalencia aparente del 16,34% y; {iii} extraordinario coeficiente de verosimilitud positivo (RV+) y negativo (RV-). Además, se discute la dificultad de comparar o extrapolar investigaciones precedentes ante la ausencia de datos, como: punto de corte en la conceptualización del término hematuria microscópica, valores de predicción y prevalencia de HEB, entre otros. Se concluye que bajo las condiciones existentes en la zona de estudio, el método TR resulta suficiente para la confirmación de los casos clínicos presuntivos

de HEB. Caso contrario, al requerir descartar la enfermedad debe recurrirse directamente al EMSU; además, se define que la utilización en paralelo de ambos test posee características equivalentes a prueba estándar de oro. En virtud de tales evidencias se propone un algoritmo de trabajo a seguir para el diagnóstico temprano de los rebaños amenazados por el consumo del *Pteridium*, dicho patrón requiere de evaluaciones futuras.

Palabras clave: Hematuria enzootica bovina, *Pteridium*, epidemiología clínica.

ABSTRACT

Screening results of 575 bovines from eleven farms of the Campo Elías Municipality, Mérida State, Venezuela, were evaluated with the intention of knowing the validity, security and coefficient of probability of the tests urine reactive dip strips (URS) and microscopic examination of the urinary sediment (USME) as used options to support the diagnosis of Bovine Enzootic Hematuria (BEH), also in order to delineate strategies to face the problematic in the herds. The data were compared individual and altogether (parallel and in series) with the results of posmortem histopathological evaluation of 94 ill animals, it was considered a standard gold test. The analysis of the evidences demonstrates: (i) high validity degree, derivative of the high sensitivity (Sn) and specificity (Sp); (II) excellent level of security, measured trough values of prediction (PV+, PV-), for an apparent prevalence of 16.34% and; (III) ex-

traordinary coefficient of positive probability (VR+) and negative (VR-). In addition, it is discussed the difficulty to compare or to extrapolate preceding investigations when there is not data, such as: cut off point in the definition of the microscopic hematuria term, values of prediction and prevalence of BEH, among others. One concludes that under the existing conditions in the zone of study, the URS method is sufficient for the confirmation of the clinical cases of BEH. On the other hand, when requiring discarding the disease is necessary to go directly to the USME; moreover, it is defined that the use in parallel of both of the test are equivalent to a standard gold test. As a result of such evidences a work algorithm is proposed to be followed in the early diagnosis of the herds threatened by the consumption of the *Pteridium*; this pattern requires futures evaluations.

Key words: Bovine enzootic hematuria, *Pteridium*, clinical epidemiologic.

INTRODUCCIÓN

La Hematuria Enzootica Bovina (HEB) es una intoxicación crónica producida por un complejo multifactorial [8, 9, 14, 15], donde el consumo de plantas pertenecientes a genotipos del *Pteridium* juega un papel determinante [1, 5, 8, 10, 17]. La enfermedad se caracteriza por la emisión de sangre durante la micción. Se puede presentar, tanto poliuria como disuria, acompañada de períodos de regresión de pocas semanas o meses, que responde a la presencia de lesiones múltiples de la vejiga urinaria [1, 6, 8, 10, 13, 14]. Este síndrome se asocia a animales adultos y al consumo continuo de pequeñas cantidades de la planta (<10 g/kg/día) durante un tiempo mínimo de dos a tres años. El helecho contiene varios tóxicos, de los cuales destaca el ptaquilósido, por su potente acción mutagénica y carcinógena [1, 8, 13]. En el municipio Campo Elías, Edo. Mérida, Venezuela, la morbilidad se encuentra alrededor del 16% y la letalidad es del 100% [14, 15]. La HEB ha sido asociada con la alta tasa de carcinogénesis gástrica de los pobladores de esa área geográfica [2].

Hasta el presente no se ha desarrollado una metodología diagnóstica que permita identificar de manera acertada los animales positivos a HEB, especialmente aquellos que se encuentran en fase subclínica; tampoco existen estudios relacionados a la evaluación de las escasas herramientas disponibles. Por ello el objetivo del estudio se centró en evaluar la capacidad diagnóstica comparativa de los métodos: tiras reactivas (TR) y estudio microscópico del sedimento urinario (EMSU), al entender que la HEB es un problema común en áreas templadas del mundo donde compromete el desarrollo y crecimiento de las explotaciones bovinas, siendo por ello necesario desarrollar procedimientos y estrategias adecuadas que garanticen validez, seguridad, verosimilitud y mínima probabilidad de error para un diagnóstico temprano.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación clínica, retrospectiva, observacional y descriptiva. Se revisaron los expedientes primarios o de paneo de 1609 semovientes bovinos mayores a 15 meses de edad, provenientes de 11 fincas ubicadas en el municipio Campo Elías del estado Mérida, Venezuela, obtenidos durante el período comprendido entre los años 1997 y 2002. La zona geográfica del estudio se caracteriza por un clima templado intertropical con una estación seca; el tipo de explotación semi intensivo, está basado en el pastoreo sobre kikuyo (*Pennisetum clandestinum*), en donde la fitosociología (grado de infestación) de los genotipos del *Pteridium* permitió clasificarlo como poco frecuente [14].

A efecto del análisis, se consideraron como criterios de inclusión los siguientes: que los animales hubiesen sido sometidos a una evaluación clínica previa (a objeto de descartar la existencia de enfermedades), el haberles obtenido una muestra de orina en envase plástico y limpio y conservarla en refrigeración hasta el traslado al laboratorio, con tiempo promedio entre la recolección y el análisis inferior a tres horas; evaluar la orina con el uso de tiras reactivas (COMBI-SCREEN®, 10SL de Analyticon Biotechnologies, Alemania, distribuido en Venezuela por LABOMED C.A.) para la determinación de 10 parámetros: nitritos, bilirrubina, acetona, urobilinogeno, glucosa, proteínas, densidad, pH, hemoglobina y sangre, y el realizar de inmediato el estudio celular del sedimento mediante el microscopio de luz con objetivo de 40X, con una visualización media de 50 campos en cada caso [7]; y ejecutada siempre por el mismo profesional. Las orinas se obtuvieron por estimulación externa del área perineal y una vez utilizadas las tiras reactivas se obtenía el sedimento por centrifugación a 750 G por 5 minutos.

De 1609 casos inicialmente evaluados, sólo 575 cumplieron los criterios establecidos. Los datos así obtenidos permitieron dividir los casos en grupos de acuerdo al tipo de hematuria que presentaban (microhematuria y macrohematuria). Para la interpretación de los resultados fue definido el término microhematuria al hallazgo de más de tres (>3) eritrocitos por campo al estudio del sedimento urinario. En las tiras reactivas, la hematuria se diferencia de la hemoglobinuria porque al entrar en contacto los eritrocitos intactos, sobre el área de celulosa, éstos se hemolizan conformando alrededor del glóbulo destruido manchas de color verdoso. Si el área de contacto cambia de color en forma homogénea, entonces en la muestra de orina se encuentra presente hemoglobinuria [4].

Los resultados de las pruebas diagnósticas fueron comparadas entre sí, de manera individual, y grupal (en paralelo y en serie) y, se incorporaron los resultados de una evaluación posmortem de 94 casos de HEB, la cual se consideró como prueba estándar de oro. Dos o más técnicas diagnósticas son utilizadas en paralelo cuando los resultados son interpretados al mismo tiempo [3, 18]. Si alguna de las pruebas resulta posi-

tiva, el paciente es considerado positivo. Todos los resultados deben ser negativos para que el paciente pueda ser considerado negativo. El diagnóstico en serie involucra el uso de dos o más pruebas diferentes, pero sólo a los individuos que resultaron positivos a una prueba inicial, así el primer resultado debe corroborarse con la aplicación de pruebas extras [3, 18]. Un paciente es considerado positivo sólo si resulta positivo en todas las pruebas.

Análisis estadístico

El estudio tuvo como base la aplicación de principios y métodos estadísticos dirigidos al diagnóstico de problemas médicos dentro de la doctrina de la epidemiología clínica, para lo cual se utilizó el paquete estadístico Win Episcopo® versión 2,0 de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza (España). Las estimaciones fueron hechas con un nivel de significancia de 0,05 admitiendo un error del 5% y un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Noventa y cuatro animales presentaron evidencias histopatológicas asociadas a HEB (16,34%), de ellos 68 (72,34%) habían sido detectados en la fase subclínica (microhematuria), y veintiséis (27,66%) identificados durante episodios clínicos (macrohematuria), TABLA I. El resumen de los hallazgos anatómopatológicos correspondientes se incluyen en la TABLA II.

Al comparar dichos resultados con los ofrecidos mediante los procedimientos clásicos de uroanálisis, se obtiene que: la evaluación mediante el método químico de las tiras reactivas (TR) fue capaz de identificar 83 de los 94 casos con HEB, lo que señala que 11 (11,7%) animales con lesiones de vejiga urinaria no fueron identificados como enfermos, todos correspondieron a animales subclínicos. Sólo 42 (44,68%) animales fueron clasificados con tres y cuatro cruces (+++ y ++++), TABLA III. El grado de validez y valor de seguridad de esta prueba demostró una sensibilidad de 88,29%, una especificidad de 99,16%, un valor predictivo positivo de 95,40% y un valor predictivo negativo de 97,74%, otras evaluaciones se recogen en la TABLA IV.

La TABLA V, reúne la información detallada de los resultados del examen microscópico del sedimento urinario (EMSU), destaca el hecho que las muestras provenientes de 26 animales fuesen clasificadas con más de 61 eritrocitos promedio por campo; sin embargo, no siempre se correspondió con los casos clínicos (macrohematuria). La evaluación exhaustiva de este método de diagnóstico fue capaz de identificar 92 de los 94 animales enfermos y de clasificar acertadamente los animales sanos, TABLA VI.

Al realizar la evaluación de los resultados provenientes del uso simultáneo de ambas pruebas (análisis en paralelo), se observó un logro del 100% en todos los criterios que se es-

TABLA I
ANÁLISIS DE LOS CASOS DE HEMATURIA: RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN POSMORTEM / HEMATURIA CASES' ANALYSIS: POSMORTEN EVALUATION RESULTS

Resultado	Animales	%
HEB	94	16,34
Microhematuria	68	72,34
Macrohematuria	26	27,66

TABLA II
RESULTADO CUALITATIVO DEL ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE MUESTRAS DE VEJIGA URINARIA / QUALITATIVE RESULT OF THE URINARY BLADDER SAMPLES' HISTOPATOLOGIC STUDY

Resumen de las características histopatológicas encontradas

Se determinó la existencia de diversos grados de alteraciones de la pared de la vejiga urinaria, prevaleciendo en todas los casos la existencia de úlceras, algunas de las cuales se encontraban en proceso de regeneración, que alternaban con zonas sanas. Siempre los focos hemorrágicos iniciaban el fenómeno de la ulceración. El tejido conjuntivo subepitelial de la lámina propia, en las zonas de hemorragia, contenía masas de glóbulos rojos extravasados, empaquetados con elementos celulares y con componentes no celulares de la lámina propia. En el tejido conjuntivo, alrededor o en vecindad a la masa de glóbulos rojos, se apreciaban discontinuidades o cavidades edemáticas. El epitelio de transición, inmediatamente por encima de las lesiones hemorrágicas mostró alteraciones en su histoarquitectura y las células epiteliales se apreciaban desarregladas y algunas hasta desprendidas. En la zona de exposición de la lámina propia a la cavidad vesical, se apreció ruptura del epitelio de transición al aumentar la necrosis subepitelial. Este fenómeno consolidaba la formación de las cavidades ulcerosas de la pared, con la consecuente expulsión de sangre y de material de la lámina propia de la pared vesical. Así mismo, se observó que los fragmentos tisulares se desprendían conjuntamente con la sangre. En las zonas próximas a la úlcera así formada, se observaron regiones epiteliales que aún conservaban sus características normales. Las lesiones epiteliales consistieron en degeneración vacuolar, hiperplasia y cambios metaplásicos en el urotelio que acompañaba a las lesiones vasculares descritas. Estas características se consideraron cambios preneoplásicos y/o neoplásicos.

tablecieron para la investigación, TABLA VII. En contraste, al ser utilizadas esas mismas técnicas en serie, muestran valores de sensibilidad de 86,17% y especificidad del 100%, TABLA VIII. A manera de resumen, la TABLA IX, recoge los resultados obtenidos en todos los análisis a objeto de lograr una evaluación comparativa de los mismos. Finalmente, con el propósito de ratificar o verificar los datos aportados se ha calculado la posibilidad de error en el diagnóstico al aplicar el EMSU,

TABLA III
RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE ORINA MEDIANTE TIRAS REACTIVAS PARA LA DETECCIÓN DE HEMATURIA /
URINE EVALUATION RESULTS THROUGH REACTIVE STRIPES FOR HEMATURIA'S DETECTION

Animales	Negativos	Positivos			
		+	++	+++	++++
575	493	28	13	23	19

TABLA IV
EVALUACIÓN DEL MÉTODO TIRAS REACTIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEB / EVALUATION OF THE REACTIVE STRIPS
METHOD FOR THE BEH'S DIAGNOSIS

		HEB		Total
		Sí	No	
Tiras reactivas	+	83	4	87
	-	11	477	488
	Total	94	481	475

	%	Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	88,298	79,758	96,838
Especificidad	99,168	98,102	100,000
Prevalencia verdadera	16,348	12,375	20,320
Prevalencia aparente	15,130	11,281	18,980
Valor Predictivo +	95,402	89,619	100,000
Valor Predictivo -	97,746	96,015	99,477
Razón de Verosimilitud +	106,127	42,022	∞
Razón de Verosimilitud -	0,118	0,206	0,031

	Valor	Límite inferior	Límite superior
J de Youden	0,8747	0,7886	0,9607

TABLA V
RESULTADOS DE LA EVALUACIÓN DE ORINA MEDIANTE EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO URINARIO PARA
LA DETECCIÓN DE HEMATURIA / URINE EVALUATION RESULTS THROUGH THE URINARY SEDIMENT MICROSCOPIC EXAM FOR THE
HEMATURIA'S DETECTION

Animales	0 a 3	4 a 12	13 a 40	41 a 60	61 a 99	> 100
575	483	32	21	13	3	23

TABLA X, para ello se estimó la prevalencia de la enfermedad en 16% y una población de mil (1000) bovinos, obteniéndose un VP+ del 100%, que permite interpretar que hay un 100% de probabilidad de que el resultado positivo de la prueba para un bovino sea correcto.

Validez

Los resultados encontrados validan como técnicas diagnósticas a las pruebas químicas realizadas mediante tiras reactivas (TR) y el examen microscópico del sedimento urinario (EMSU), bien sea utilizadas separadamente o en conjunto en la identificación de HEB. Si bien, el método TR

obtuvo una sensibilidad alta y excelente especificidad, aspectos que lo definen como una prueba capaz de clasificar con bastante certeza a un bovino con HEB y a su vez identificar correctamente un animal sano, fue superado por el EMSU en ambos renglones, al mostrar mejor capacidad para detectar la enfermedad y también a los animales sanos. Por su parte, la utilización simultánea de ambas pruebas (paralelo) obtuvo los alcances máximos y óptimos en el diagnóstico de la problemática, no así su uso en serie que reflejó una caída en la sensibilidad.

Resulta obvio que lo ideal es trabajar con pruebas diagnósticas de excelente sensibilidad y especificidad, pero no

TABLA VI
EVALUACIÓN DEL MÉTODO EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO PARA EL DIAGNÓSTICO DE HEB /
EVALUATION OF THE SEDIMENT MICROSCOPIC EXAM METHOD FOR THE BEH'S DIAGNOSIS

		HEB		Total
		Sí	No	
Examen microscópico del sedimento urinario	+	92	0	92
	-	2	481	483
	Total	94	481	575

	%	Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	97,872	94,039	100,000
Especificidad	100,000	100,000	100,000
Prevalencia verdadera	16,348	12,375	20,320
Prevalencia aparente	16,000	12,062	19,938
Valor Predictivo +	100,000	100,000	100,000
Valor Predictivo -	99,586	98,833	100,000
Razón de Verosimilitud +	∞	>94,010	∞
Razón de Verosimilitud -	0,02128	0,05961	0

	Valor	Límite inferior	Límite superior
J de Youden	0,9787	0,9404	1,000

TABLA VII
EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS TIRAS REACTIVAS Y EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO UTILIZADAS
BAJO EL CRITERIO EN PARALELO / EVALUATION OF THE REACTIVE STRIPES AND SEDIMENT MICROSCOPIC EXAM METHODS USED
UNDER THE "IN PARALLEL" CRITERIA

		HEB		Total
		Sí	No	
Ambas en paralelo	+	94	0	94
	-	0	481	481
	Total	94	481	575

	%	Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	100,000	100,000	100,000
Especificidad	100,000	100,000	100,000
Prevalencia verdadera	16,348	12,375	20,320
Prevalencia aparente	16,348	12,375	20,320
Valor Predictivo +	100,000	100,000	100,000
Valor Predictivo -	100,000	100,000	100,000
Razón de Verosimilitud +	∞	>100,000	∞
Razón de Verosimilitud -	0	0	0

	Valor	Límite inferior	Límite superior
J de Youden	1,000	1,000	1,000

TABLA VIII
EVALUACIÓN DE LOS MÉTODOS TIRAS REACTIVAS Y EXAMEN MICROSCÓPICO DEL SEDIMENTO UTILIZADAS
BAJO EL CRITERIO EN SERIE / EVALUATION OF THE REACTIVE STRIPES AND SEDIMENT MICROSCOPIC EXAM METHODS USED UNDER
THE "IN SERIES" CRITERIA

	HEB		Total	
	Sí	No		
Ambas en serie	+	83	0	83
	-	11	481	492
	Total	94	481	575

	%	Límite inferior	Límite superior
Sensibilidad	86,170	76,999	95,342
Especificidad	100,000	100,000	100,000
Prevalencia verdadera	16,348	12,375	20,320
Prevalencia aparente	14,087	10,350	17,824
Valor Predictivo +	100,000	100,000	100,000
Valor Predictivo -	97,368	95,513	99,224
Razón de Verosimilitud +	∞	>77,000	∞
Razón de Verosimilitud -	0,1383	0,23001	0,04658

	Valor	Límite inferior	Límite superior
J de Youden	0,8617	0,7700	0,9534

TABLA IX
RESUMEN COMPARATIVO DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS URINARIAS EN RELACIÓN CON
HEB / COMPARATIVE SUMMARY OF THE URINARY DIAGNOSIS TESTS' RESULTS IN RELATION WITH BEH

Pruebas	Sn	Es	VP+	VP-	RV+	RV-	J Youden
Tiras Reactivas (TR)	88,298	99,198	95,402	97,402	110,097	0,117	0,8747
Examen Microscópico (EMSU)	97,872	100,000	100,000	99,585	∞	0,021	0,9787
TR o EMSU (paralelo)	100,000	100,000	100,000	100,000	∞	0	1,0000
TR y EMSU (serie)	86,170	100,000	100,000	97,36	∞	0,138	0,8617

Sn = Sensibilidad. Es = Especificidad. VP+ = Valor de predicción positivo. VP- = Valor de predicción negativo. RV+ = Razón de verosimilitud positivo. RV- = Razón de verosimilitud negativo.

TABLA X
PROBABILIDAD DE ERROR EN EL DIAGNÓSTICO MEDIANTE EL EXAMEN DEL SEDIMENTO URINARIO DE ANIMALES
CON HEB, ESTIMANDO UNA POBLACIÓN DE MIL ANIMALES Y PREVALENCIA DEL 16% / ERROR PROBABILITY
IN THE DIAGNOSIS THROUGH THE URINARY SEDIMENT EXAM OF ANIMALS WITH BEH, ESTIMATING A THOUSAND ANIMALS POPULATION
AND 16% PREVALENCIA

EMSU	+ HEB -		Totales
+	156	0	156
-	4	840	844
Totales	160	840	1000

Tipo de Evaluación	%
Valor de Predicción Positiva	100

siempre resulta posible [7]. En general, las pruebas de paneo deben ser de alta sensibilidad para poder captar a todos los enfermos, sin embargo ello no siempre es pertinente. Dado que HEB es una enfermedad de graves consecuencias (físicas y económicas) y sin tratamiento disponible [6, 8, 14], es lógico que despierte gran interés por determinar la ausencia de enfermedad, por lo que las pruebas diagnósticas confirmatorias a utilizar requieren, en especial, de gran especificidad.

Seguridad

El análisis comparativo de los datos de la TABLA IX permite sostener que todas las opciones diagnósticas alcanzaron un altísimo nivel de seguridad, representados por los VP+ y VP-, que incluso representa un 100% para el uso en paralelo de los métodos, y casi perfecto para EMSU y la utilización en serie. Ello refleja que un resultado positivo al test TR tiene una probabilidad del 95,4% de resultar con HEB y que uno negativo posee una credibilidad del 97,4% de estar realmente sano. Estas cifras, aunque inferiores al resto, se consideran satisfactorias y permiten gracias a la alta especificidad, simplicidad del método y bajo costo económico recomendar ampliamente el uso de TR cuando se requiera la confirmación de un caso presuntivo de HEB.

Estos resultados coinciden sólo parcialmente con los reportados por otros autores [5, 11, 12] que han informado de una sensibilidad entre 91 a 100%, y la especificidad en el rango de 65 a 99% para TR. Sin embargo, una comparación directa y extrapolación entre las investigaciones no es posible por las siguientes razones: (a) un punto de corte distinto en relación al concepto de microhematuria, (b) a la inexistencia de valores predictivos (VP+ y VP-) en los reportes previos y, (c) a desinformación respecto a la prevalencia de la enfermedad en las zonas de estudio, que permitan desde el punto de vista clínico-epidemiológico interpretar los resultados reportados. Wittum [18], en tal sentido define que los valores predictivos responden a la posibilidad que tiene un resultado individual de una prueba, de estar correctamente identificado con el verdadero estado de la enfermedad de un individuo; y enfatiza: "Los resultados de las pruebas son sólo diagnósticos en contexto con otra información (prevalencia). Si Ud. no tiene estimaciones de los valores de predicción, entonces los resultados no pueden ser interpretados..." (p. 26).

Por su parte, el método de EMSU obtuvo valores cuantitativos muy altos frente al reto que representó el diagnóstico de HEB. Igualmente, sus altos valores de predicción, hablan por sí mismos de las bondades de esta prueba. Favela [5] señala que la sensibilidad y especificidad de este método pueden resultar muy variables, por lo que su reproductividad es baja, al depender en gran medida de la experiencia del técnico examinador. Sin embargo, en el caso de la presente investigación, se tuvo la precaución de admitir sólo aquellos casos evaluados por un mismo profesional, aunado a esto, los valores predictivos calculados permiten dar confiabilidad a los resulta-

dos descritos, siempre que la tasa de ocurrencia de la enfermedad sea similar.

La utilización de ambas pruebas al mismo tiempo (en paralelo) muestran los resultados más altos de toda la investigación, al alcanzar un 100% en las diferentes evaluaciones realizadas. Esto indica que la aplicación de las pruebas en esa forma garantiza una máxima exactitud, sin temor de incurrir en errores de clasificación en los animales. Caso contrario ocurre con la implementación en serie de las mismas, en cuyo caso la Sn y el VP- caen fuertemente. En consecuencia, no se justifica su aplicación en serie, ya que esta posibilidad busca mejorar la especificidad y el VP+ del proceso diagnóstico, y esas variables habían previamente alcanzado el máximo puntaje en ambos renglones, lo que conlleva a detrimento de la sensibilidad, de allí la disminución observada.

Es importante destacar que el concepto de valores predictivos presenta la limitante de depender en gran medida de lo frecuente que sea la enfermedad a diagnosticar en la población objeto del estudio (prevalencia) [3, 16]. Cuando la prevalencia es baja (como en el caso del municipio Campo Elías, Edo. Mérida, Venezuela) un resultado negativo permitirá descartar la enfermedad con mayor seguridad, siendo los VP- mayores para todas las pruebas complementarias. Por el contrario, un resultado positivo no permitirá confirmar el diagnóstico, resultando en bajos valores de VP+. Queda de esa forma establecido que, en virtud de que la prevalencia es un factor determinante de los valores predictivos de un test, éstos no pueden ser utilizados como índices a la hora de comparar dos métodos diagnósticos diferentes, ni tampoco a la hora de extrapolar resultados de otros estudios a datos propios, por lo que resulta necesario determinar otros índices de valoración que no dependan de la prevalencia.

Razón de verosimilitud

La razón de verosimilitud (RV+ y RV-) o razón de probabilidad ofrece la ventaja de relacionar la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica en un mismo índice, que no varía con la prevalencia, lo cual permite utilizarlo como índice de comparación entre diferentes pruebas para un mismo diagnóstico, en este caso HEB.

Así, la razón de verosimilitud positiva (RV+) para el diagnóstico complementario de la HEB mediante cualquiera de las pruebas es excelente, a tal punto que denota cocientes de probabilidad altos e incluso indeterminados positivos. Este índice señala que una prueba de TR positiva es 110 veces más probable en un animal con HEB que en uno sano, y que un resultado negativo es apenas probable en un animal hematórico. Ahora bien, estos valores difieren de los hallazgos de otras investigaciones [5] que refieren valores de RV+ en el rango de 2,6 a 2,8 y RV- de 0,11 a 0 (cero). Las diferencias encontradas se deben al hecho de estar referidas al diagnóstico de patologías distintas a HEB.

Este índice también avala el uso simultáneo de las pruebas TR y EMSU al destacar valores máximos de RV+ (∞ positivo) y RV- (cero), lo cual le confiere a este tipo de evaluación, calidad de prueba estándar de oro para el diagnóstico de HEB en cualquier parte del globo, independiente de su tasa de ocurrencia.

J de Youden

El valor de la J de Youden es otra medida del grado de concordancia entre dos (2) test diagnósticos, de forma que los valores próximos a uno (1) o a menos uno (-1), indican concordancia total, mientras que los valores cercanos a cero (0) denotan discordancia. De esa forma, la prueba EMSU y utilización en paralelo (TR o EMSU) presentan valores de concordancia total en comparación al anatomopatológico posmortem, lo que de nuevo avala la calidad de las pruebas diagnósticas complementarias del diagnóstico de HEB.

Probabilidad de error en el diagnóstico

El error diagnóstico demostró la alta confiabilidad de la prueba en el diagnóstico de la HEB, siempre y cuando las condiciones que determinan la prevalencia se mantengan intactas.

El análisis de los resultados globales permite establecer un algoritmo diagnóstico que se sugiere como patrón a seguir en el estudio de la problemática, FIG. 1, que debe formar parte fundamental del programa tecnológico de aplicación en el control de los síndromes producidos por el consumo de *Pteridium*.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se demuestra alto grado de validez, seguridad y coeficiente de verosimilitud para las pruebas rutinarias de uroanálisis aplicadas en el diagnóstico complementario de HEB en el municipio Campo Elías, Edo. Mérida, Venezuela.

En razón del excelente resultado de especificidad, su sencillez y bajo costo, la prueba a través de las tiras reactivas debe considerarse suficiente en la oportunidad de confirmar un diagnóstico clínico presuntivo de HEB. Caso contrario, cuando exista la necesidad de descartar ese síndrome, debe recurrirse de manera directa a un diagnóstico por medio del examen microscópico del sedimento urinario, gracias a su excelente sensibilidad y valor de predicción negativo.

La interpretación de ambas pruebas diagnósticas a un mismo tiempo (paralelo) mostró un resultado equivalente al logro por la evaluación anatomopatológica de las lesiones de la vejiga urinaria, lo que le confiere calidad de prueba estándar de oro para el diagnóstico clínico-patológico de la HEB.

AGRADECIMIENTO

Especial agradecimiento al Fondo Nacional para la Ciencia, Innovación y Tecnología (FONACIT) por el financiamiento del proyecto.

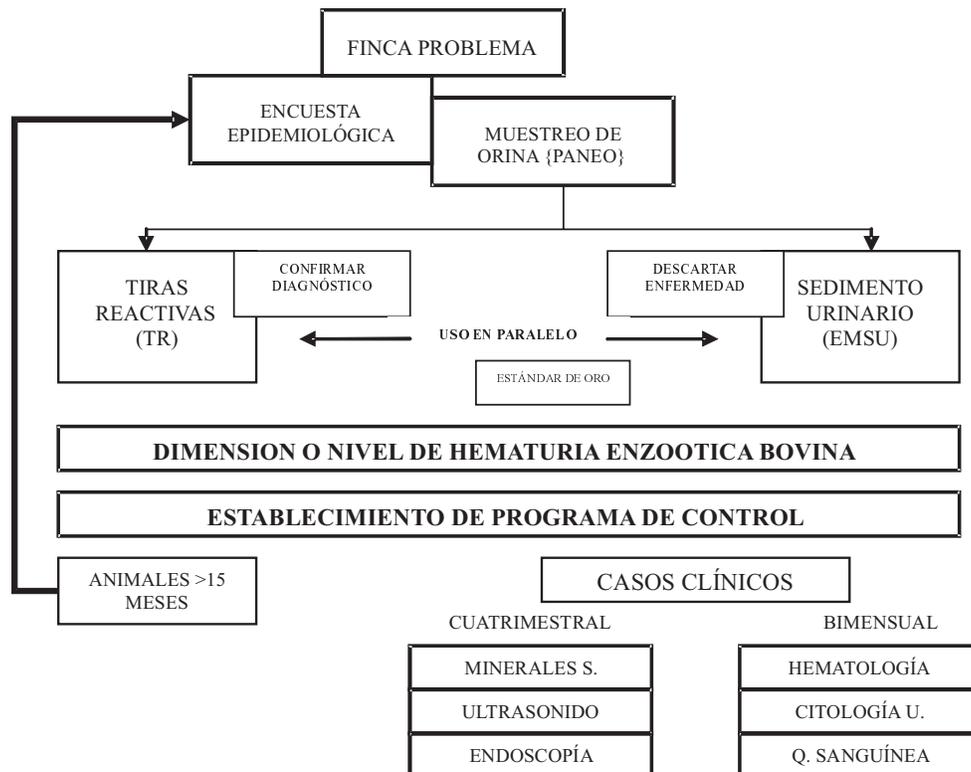


FIGURA 1. ALGORITMO DIAGNÓSTICO PARA HEB EN UNA FINCA / DIAGNOSIS ALGORITHM FOR BEH IN A FARM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] ALONSO-AMELOT, M.E. Helecho macho, salud animal y humana. **XV Reunión Latinoamericana de Producción Animal (ALPA). IX Congreso Venezolano de Zootecnia**. Maracaibo, Noviembre 25 al 28. Memorias 2-13pp. 1997.
- [2] ALONSO-AMELOT, M.E.; AVENDAÑO, M. Human carcinogenesis and bracken fern: Review of the evidence. **Curr. Med. Chem.** 9(6):675-86. 2002.
- [3] ARGIMON-PALLÁS, J.M.; JIMÉNEZ-VILLAS, J. **Métodos de Investigación Clínica y Epidemiológica**. 3era Ed. Madrid. 1-404pp. 2004.
- [4] BRUNZEL, N. A. **Fundamentals of urine and body fluid analysis**. W. B. Saunders Co. Philadelphia: 148-162pp. 1994.
- [5] FAVELA-CAMACHO, J.R.; AUTRÁN, A.M.; SOTOMAYOR, M. Hematuria: evaluación de 134 pacientes. **Rev. Mex. Urol.** 61(1):11-15. 2001.
- [6] FRANCA, T.; TOKARNIA, C.H.; VARGAS-PEIXOTO, P. Enfermidades determinadas pelo principio radiomimético de *Pteridium aquilinum* (Polypodiaceae). **Pesq. Vet. Bras.** 22(3):85-96. 2002.
- [7] KANEKO, J.J.; HARVEY, J.; W.; BRUSS, M.L. **Clinical Biochemistry of Domestic Animal**. Academic Press. 5th Ed. San Diego. 117-137, 327-349, 441-480, 621-648, 885-905 pp. 2002.
- [8] MARCAL, W. S. Aspectos Clínico Epidemiológicos da Toxidez da Samambaia em Bovinos. **Cien. Vet. Tróp.** 5(2):61-69. 2002.
- [9] MARRERO, E. Las toxicosis por plantas un complejo problema de interacciones: planta-animal-hombre-medio ambiente. **I Curso Internacional de Toxicosis por Plantas**. Memorias. La Habana, Cuba. Abril, 10 al 12. 1-13pp. 2000.
- [10] MARRERO, E.; BULNES, C.; SÁNCHEZ, L.M.; PALENZUELA, I.; STUART, R.; JACOBS, F.; ROMERO, J. *Pteridium aquilinum* (bracken fern) Toxicity in cattle in the humid Chaco of Tarija, Bolivia. **Vet. Hum. Toxicol.** 43(3):156-8. 2001.
- [11] PEÑA-FERNÁNDEZ, L.; RODRÍGUEZ-BERTOS, A.; BLANCO-MURCIA, J.; PÉREZ-ALENZA, D.; GONZÁLEZ-FERNÁNDEZ, M.; SÁNCHEZ-MOREIRO, M.; PIZARRRO-DÍAZ, M.; MAZZUCHELLI-JÍMENEZ, F.; SÁNCHEZ-MALDONADO, B.; CASTAÑO-ROSADO, M.; RODRÍGUEZ-SÁNCHEZ, M. Hallazgos Clínicos y Anatómopatológicos de la Hematuria Enzoótica Bovina en una explotación Avileña-Negra Ibérica. **VII Congreso Internacional de Medicina Bovina**. Oviedo, 29 y 30 de junio y 01 de julio. España: 34-41pp. 2001.
- [12] PRADA, G.; RODRIGUEZ, O. A; OLIVER, O.; DONADO, P. Caracterización Epidemiológica de la Hematuria Enzoótica Bovina en el corregimiento de Cincelada municipio de Coromoro, Santander **Rev. Med. Vet. Zoot.** 43(1):51-56. 1995.
- [13] QUEZADA, M.; POQUET, N.; HEBEL, P.; LETELIER, N. Haematuria associated with a urinary bladder in cattle. **Agro. Cien.** 8(1):49-52. 1992.
- [14] SÁNCHEZ-VILLALOBOS, A.J. **Hallazgos Epidemiológicos, Clínicos, Clínico patológicos y Anatómopatológicos asociados a Hematuria Enzoótica Bovina en el municipio Campo Elías, Mérida**. Universidad del Zulia. Facultad de Ciencias Veterinarias. (Trabajo de ascenso):1-89pp. 1998.
- [15] SÁNCHEZ-VILLALOBOS, A.J.; ARRAGA DE ALVARADO, C.M.; GARCÍA-BRACHO, D.; PINO-RAMÍREZ, D.; VILLARROEL-NERI, R.; BOSCÁN-OCANDO, J. Observaciones Clínico patológicas en vacas con Hematuria Enzoótica Bovina. **Rev. Cient. FCV-LUZ.** XIV(4):317-323. 2004.
- [16] SEIFI, H.; NOWROUZIAN, I.; ZAKARIAN, B. Risk factors associated with bovine urinary bladder tumors in Iran. **Prev. Vet. Med.** 22:55-60. 1995.
- [17] SMITH, B.L.; ALONSO-AMELOT, M.E.; MARRERO, E. **Poisonous plants and related toxins**. T. Acomodi, C. S. Steward and T. W. Pennycott (Eds.). CABI Publishing: 227-240; 241-247; 248-261 pp. 2004.
- [18] WITTUM, T. Algunos conceptos Epidemiológicos para Medicina Veterinaria. **Curso de Epidemiología Veterinaria**. FCV-LUZ. Maracaibo, abril 5 y 6. 30 pp. 2002.