

Fisiopatología de la infección urinaria

C. MARTÍNEZ DÍAZ, J. A. CAMBRONERO GALACHE, y J. L. SENOVILLA PÉREZ

Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital Universitario Príncipe de Asturias
Alcalá de Henares. Madrid

Cátedra y Servicio de Urología
Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

El tracto urinario normal es estéril excepto la uretra, generalmente colonizada por microorganismos que se encuentran también en recto y periné¹.

El mecanismo común inicial de la infección urinaria es la adhesión de las bacterias a moléculas específicas en la superficie celular del epitelio urotelial seguida por la invasión de éste². El huésped dispone de una serie de mecanismos como son el flujo de orina y moco, la actividad bactericida urotelial, la IgA secretora y antígenos del grupo sanguíneo en las secreciones, que interfieren con la adherencia bacteriana³ evitando la infección.

VÍAS DE INFECCIÓN

Los microorganismos potencialmente patógenos, alcanzan el tracto urinario por alguna de las siguientes vías: 1) ascendente, 2) hematógena y 3) linfática.

VÍA ASCENDENTE

Es la ruta más común. Se han realizado estudios utilizando la punción suprapúbica como vía de acceso para conseguir orina que no hubiera pasado por la uretra, que frecuentemente se halla colonizada, y se ha encontrado la presencia de microorganismos en la orina de personas sin criterios clínicos de infección⁴.

El hecho de que la infección urinaria sea mucho más frecuente en mujeres que en hombres, apoya la importancia de esta vía de infección. La uretra femenina es más corta y está en proximidad de las áreas vulvar y perirrectal, con lo que se facilita su contaminación por gérmenes procedentes de estos territorios. Así se ha comprobado que los microorganismos que causan infección urinaria en la mujer se encuentran colonizando previamente las zonas citadas⁵.

La presencia de reflujo vésicoureteral facilita el ascenso de los gérmenes hacia la pelvis renal y pueden causar pielonefritis.

Estudios en modelos de experimentación animal han confirmado igualmente la importancia de la ruta ascendente en la infección urinaria. En éstos, se comprueba cómo, si se provoca una bacteriuria tras ligar uno de los uréteres, sólo el riñón no ligado desarrolla secundariamente una pielonefritis⁶.

VÍA HEMATÓGENA

En pacientes con bacteriemia por estafilococo pueden producirse con relativa frecuencia abscesos renales. Es posible inducir pielonefritis experimental por la inyección intravenosa de bacterias o incluso de *Candida*⁷. Sin embargo, la producción de infección del tracto urinario tras la inyección intravenosa de los principales patógenos urinarios (bacilos gram negativos) es excepcional.

VÍA LINFÁTICA

Aunque no existe evidencia de un papel significativo de esta vía en la patogénesis de la pielonefritis, en animales, se ha demostrado la existencia de conexiones linfáticas entre los uréteres y los riñones. También el hecho de que el aumento de la presión vesical pueda causar reflujo linfático hacia los riñones hace pensar que éste pueda jugar algún papel.

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos implicados en la infección urinaria no han cambiado de forma significativa en los últimos dos décadas, permaneciendo la *E. Coli* como el principal patógeno⁸. Más del 95% de las infecciones del tracto urinario son causadas por una única especie bacteriana.

En pacientes con catéteres urinarios o anomalías estructurales del tracto urinario se aíslan con mayor frecuencia otros microorganismos como especies de *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*. En estos casos es relativamente común aislar más de un microorganismo.

La incidencia de infecciones por Enterococo ha aumentado en los últimos años, y se considera en la actualidad el segundo patógeno nosocomial más frecuente. El *Enterococcus Faecalis*, la especie más comunmente aislada, se ha implicado como causa importante de infección del tracto urinario, bacteriemia, endocarditis e infección intraabdominal⁹.

Por otro lado la instrumentación urológica y los ciclos repetidos de antibióticos favorecen la aparición de organismos multirresistentes y en algunos casos, hongos, especialmente *Cándida*. También se han descrito *Staphylococcus coagulasa negativos* como una causa común de infección del tracto urinario¹⁰.

Las infecciones cruzadas son también importantes en pacientes hospitalizados, especialmente en pacientes portadores de sonda vesical^{11,12}. Recientemente se ha reconocido el *Corynebacterium* grupo D2 como un importante patógeno nosocomial¹³.

Otros microorganismos implicados son *Staphylococcus saprofiticus* en mujeres jóvenes sexualmente activas, *Staphylococcus coagulasa positivos*, que pueden producir abscesos renales o perirrenales por vía hematogena, adenovirus que causan cistitis hemorrágica en niños¹⁴, *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma Urealiticum* y *Mycoplasma Hominis* (estos dos últimos posibles patógenos no demostrados)^{15,16}. Los microorganismos anaerobios rara vez son patógenos del tracto urinario¹⁷.

FACTORES DE VIRULENCIA

Las propiedades de adhesión de ciertas bacterias a las células del epitelio de transición del huésped van a determinar la capacidad de colonizar e infectar el tracto urinario normal¹⁸. Así observamos que solo unos pocos serogrupos de *E. coli* (01, 02, 04, 06, 07, 075 y 015) causan una alta proporción del total de las infecciones¹⁹.

Estos factores de virulencia incluyen la capacidad de adherencia a células vaginales y uroepiteliales²⁰, la resistencia a la actividad bactericida del suero, la mayor cantidad de antígeno K²¹, la presencia de aerobactin que secuestra hierro y la presencia de hemólisis⁷.

Mobley *et al.*²², estudiaron los determinantes de la virulencia de *E. coli* y *Proteus mirabilis*, para lo cual aislaron los genes que codificaban estos e indujeron mutaciones específicas en ellos analizando los resultados en medios *in vitro* e *in vivo*. Concluyeron que la patogénesis de la infección del tracto urinario y de la pielonefritis aguda es multifactorial, ya que la mutación de genes aislados raramente causa una atenuación significativa de la virulencia del germen.

Las bacterias con mayor capacidad de adherencia a las células vaginales y periuretrales son las que colonizarán las regiones anatómicas adyacentes al orificio uretral.

Sranborg-Eden *et al.*²³ demostraron que los aislamientos de *E. coli* en pielonefritis tenían mayor capacidad de adherencia que los aislados en cistitis. Así mismo observaron como la *E. coli* aislada en orina tiende a adherirse mejor a las células uroepiteliales que las aisladas al azar en las heces.

ADHESIÓN

La adhesión de las bacterias gram negativas a las células del epitelio urotelial ocurre gracias a las fimbrias de su superficie, mientras que los microorganismos gram positivos se adhieren más frecuentemente por polisacáridos extracelulares².

Las *E. Coli* producen diferentes tipos de fimbrias con diferentes propiedades antigénicas y funcionales en la misma célula, otras bacterias son capaces de producir solo un tipo de fimbria y en algunos aislamientos no es posible detectar ninguna.

Las fimbrias están definidas funcionalmente por su capacidad para mediar la hemaglutinación de tipos específicos de eritrocitos:

1. *Fimbrias tipo I o manosa sensibles*: producen hemaglutinación mediada por manosa, y por lo tanto se conocen con el nombre de hemaglutinación sensible a la manosa²¹. Los pili de tipo 1c mantienen una relación estrecha con los pili de tipo 1, pero no median la hemaglutinación ni la fijación a los manósidos²⁵. El moco urinario es rico en residuos de manosa, y por tanto las *E. coli* que poseen adhesinas manosa sensibles se adhieren ávidamente a éste aunque el significado clínico de esta unión no está claro²⁶.
2. *Fimbrias resistentes a la manosa*: éstas se unen a receptores celulares del epitelio urotelial que consisten en globoseries de glucolípidos, que contienen el disacárido α -D-Gal-(1-4)- β -D-Gal. Se denominan fimbrias P porque el receptor es un constituyente de los antígenos del grupo sanguíneo P. En estudios genéticos ultraestructurales se ha demostrado que las fimbrias P son estructuras heteropoliméricas compuestas por un tronco rígido que contiene proteínas unidas a éste por una fibrilla flexible formada por cuatro proteínas más pequeñas, con pap G, (la adhesina de unión al receptor), al final de la fimbria^{27,28,29}. Las tres clases de proteínas G son: clase I (no asociada a enfermedad en el hombre), clase II (asociada a pielonefritis) y clase III (asociada a cistitis)³⁰ (fig. 1).

Además de éstas adhesinas, existen otras, denominadas fimbrias S, tipo 1c y G, y adhesinas M y X con diferente especificidad de unión y propiedades serológicas

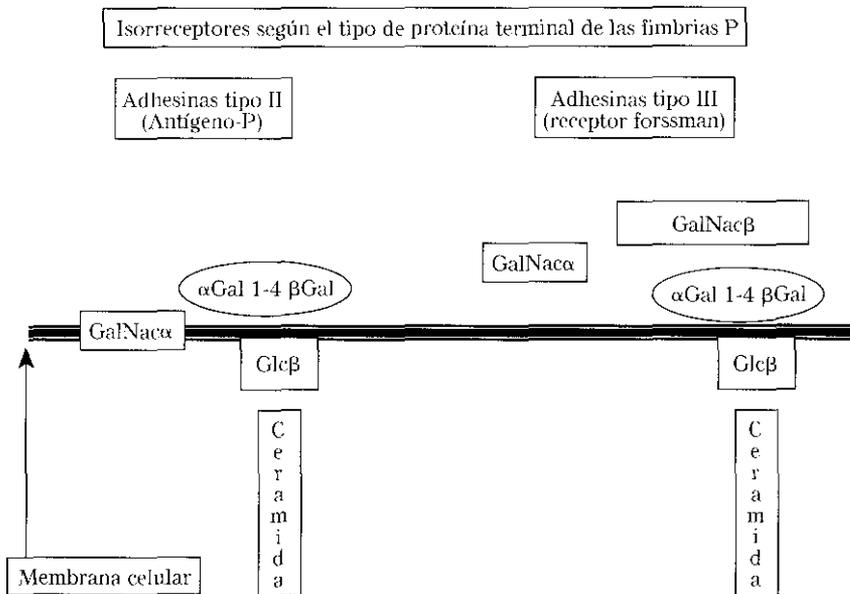


Fig. 1: Arquitectura de los receptores tipo II y III de las proteínas terminales de las fimbrias P de la *E. Coli*: Todos los isorreceptores para la fimbria P contienen el disacárido (Gal 1-4 (Gal, pero su posición en la molécula difiere (Clase II: Gal NAc 1-3 Gal 1-4 Gal 1-4 GlcCer y clase III: Gal NAc 1-3 Gal 1-4 Gal 1-4 GlcCer).

PATOGENIA

Se ha postulado una teoría sobre la patogénesis de la infección del tracto urinario, que se desarrollaría en dos fases^{31,32}: En una primera, se produciría una colonización del tracto urinario bajo y vejiga gracias a las adhesinas «manosa-sensibles» que presentan la mayoría de las enterobacterias³³; en un segundo momento las fimbrias P «manosa resistentes» y las adhesinas X jugarían un papel fundamental para alcanzar la pelvis y el parénquima renal³⁴.

En un estudio de cistitis en niñas con infección del tracto urinario comparadas con un grupo de niñas sanas, tanto las bacterias que colonizaban el periné como las que causaban infección urinaria tenían clones que eran resistentes al suero, y expresaban hemolisina, aerobactin y fimbrias tipo 1. Sin embargo las *E. coli* que colonizaban el periné no expresaban fimbrias P, mientras que la mayoría de las que producían infección si que lo hacían³⁵. Estos hallazgos sugieren que aunque las fimbrias tipo 1 son importantes en la colonización de la vagina y el periné, las fimbrias P son más importantes, al menos en niños, en la etiología de la cistitis. Otros autores observan que la ex-

presión de fimbrias P es significativamente mayor en pacientes con pielonefritis (73%) que en pacientes con cistitis (31%), mientras que la expresión de fimbrias tipo 1 es similar en ambos. El fenotipo de fimbrias tipo 1 es más frecuente en aislamientos fecales, que en aquellos de pielonefritis o cistitis³⁶.

Existe evidencia de que los microorganismos patógenos pueden alterar la expresión en su superficie de adhesinas para asegurar su supervivencia. Las fimbrias tipo 1 aumentan la susceptibilidad de la *E. coli* a la fagocitosis por neutrofilos, por lo que deja de expresar estas adhesinas cuando alcanza el parénquima renal³¹. Este fenómeno se llama «variación fásica». La adherencia de las bacterias a catéteres también depende de las fimbrias tipo 1. Estas adhesinas MS también interactúan con la manosa presente en los anticuerpos SIgA de la orina.

Estudios de otras especies de bacterias han demostrado también la importancia de la adherencia en la patogénesis de la infección urinaria³⁷: fimbrias del *Proteus mirabilis* y *Klebsiella* spp; *Staphylococcus saprophyticus* se adhiere mejor a las células uroepiteliales que *S. aureus* o *S. epidermidis*³⁸ y es causa más frecuente de infecciones del tracto urinario bajo.

Otras características de las bacterias pueden ser importantes en la producción de infecciones del tracto urinario superior, como, por ejemplo, la motilidad que favorece el ascenso por el ureter de los gérmenes en contra del flujo de orina³⁹, las endotoxinas de los bacilos gram negativos que pueden disminuir la peristalsis ureteral⁴⁰ y la producción de ureasa por las especies de *Proteus*⁴¹. La presencia de antígeno K protege a las bacterias de la fagocitosis por leucocitos. La mayoría de las bacterias uropatógenas producen hemolisina, que facilita la invasión de los tejidos y causa lesión de las células del parénquima y del epitelio tubular renal⁴². También se identifica con frecuencia en estos patógenos aerobactina, una proteína que capta hierro o siderófila.

Por otra parte hay estudios que demuestran que cuanto mayor es el número de microorganismos que alcanzan el parénquima renal, mayor es la posibilidad de infección. Además el riñón no es uniformemente susceptible a la infección, mientras que pocos organismos son necesarios para infectar la médula, más de 10.000 son precisos para infectar la corteza⁴³.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUESPED EN LA INFECCION DEL TRACTO URINARIO

Existen varios mecanismos de defensa en el tracto urinario para evitar la colonización y posterior invasión de microorganismos (tabla 1).

1. *La orina*: aunque se considera en general un buen «caldo de cultivo», posee actividad antibacteriana. Las bacterias anaerobias y otros microorganismos que constituyen la mayoría de la flora uretral, no se

TABLA I

Factores de defensa del huésped	Factores que interfieren con la defensa
1. Orina: — Elevada osmolaridad. — Alta concentración de urea. — PH ácido. 2. Flujo urinario 3. Proteína de Tamm-Horsfall. 4. Actividad bactericida urotelial 5. Inmunidad humoral	1. Obstrucción al flujo urinario. 2. Reflujo vesicoureteral. 3. Vaciamiento incompleto de la vejiga: — Factores mecánicos. — Malfunción neurogena. 4. Características del introito vaginal y periné. 5. Glucosuria. 6. Alteración del tracto urinario durante la gestación.

multiplican, en la orina. La osmolaridad extrema, la alta concentración de urea y el pH ácido inhiben el crecimiento de algunas bacterias que causan infección urinaria⁴⁴. Por otra parte la orina inhibe la migración, adhesión, agregación y función citolítica de los leucocitos polimorfonucleares⁴⁵.

2. *El mecanismo del flujo urinario*: que tiende a aclarar espontáneamente a bacterias que llegan hasta la vejiga. Factores del huésped como el sondaje vesical pueden favorecer la adhesión de bacterias.
3. *La resistencia natural de la mucosa vesical*: estudios histoquímicos han demostrado que la adherencia de bacterias al epitelio urotelial aumenta después de remover la superficie de mucopolisacáridos y glicosaminoglicanos que la recubren⁴⁶.
4. *La proteína de Tamm-Horsfall*: secretada por células del asa ascendente de Henle, gracias a su cadena que contiene manosa, se une fuertemente con *E. coli* que expresa en su superficie fimbrias tipo 1⁴⁷, si bien no se ha podido demostrar una relación directa, entre concentración de proteína de Tamm-Horsfall y riesgo de infección urinaria.
5. *La inmunidad humoral*: en la pielonefritis aguda hay una respuesta sistémica de anticuerpos contra el antígeno (Ag) O y ocasionalmente el Ag. K de los microorganismos patógenos, también se ha encontrado anticuerpos (Ac) contra las fimbrias tipo 1 y P^{48,49}, los antígenos IgM dominan el cuadro en la primera infección del tracto superior. El nivel de anticuerpos Ig G contra lípido A es proporcional a la gravedad de la infección urinaria⁵⁰. En las infecciones del tracto urinario inferior los niveles de Ac son más bajos o no se detectan. La menor respuesta inmunológica en la cistitis explica las reinfecciones por la misma especie. Los anticuerpos antipili están ausentes en la infección del tracto urinario bajo⁵¹.

Esta respuesta inmunológica sistémica se ha usado para distinguir entre la infección de tracto urinario superior e inferior, pero en la práctica existen demasiados resultados falsos positivos y negativos. Sin embargo la detección local de bacterias con Ac en el riñón y próstata forma parte de las técnicas actuales de localización. El valor de protección de estos Ac no está claro. Pueden ser útiles en limitar el daño renal o prevenir la colonización que favorece la infección recurrente.

La inmunidad mediada por células no ha mantenido un papel importante en la defensa del huésped. Sin embargo la interleucina-6 que es secretada por las células del epitelio tubular puede contribuir a la actividad antibacteriana de la mucosa por aumento de la secreción de la Ig A y por estímulo de las células B.

FACTORES QUE INTERFIEREN CON LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL HUÉSPED

Existen diversos factores o situaciones capaces de alterar la resistencia natural del huésped a la infección urinaria (tabla 1).

1. *La obstrucción del flujo urinario (intra o extrarrenal)*: Los cálculos, además de causar obstrucción producen fenómenos irritativos locales. Se pueden formar secundariamente a la infección (*Proteus* y *Klebsiella* con mayor frecuencia). Estos microorganismos se acantonan en los cálculos siendo muy difícil su erradicación.
2. *El reflujo vesicoureteral*: alteraciones congénitas, sobredistensión de la vejiga, etiología desconocida y la propia infección urinaria que tiende a perpetuar la infección.
3. *Vaciamiento incompleto de la vejiga*: por razones mecánicas (obstrucción del cuello vesical, válvulas uretrales, estenosis uretral, hipertrofia prostática) o malfunción neurógena (poliomielitis, tabes dorsal, neuropatía diabética, lesiones medulares).
4. *Características del introito vaginal y la región periuretral*: Se ha sugerido que las mujeres con infecciones urinarias de repetición tienen un defecto en los mecanismos locales de defensa en vagina y periné, que resulta en una mayor susceptibilidad a la colonización de estas zonas con patógenos urinarios, como las bacterias coliformes⁵². Se han estudiado los factores que podrían favorecer esta colonización y un pH bajo en las secreciones vaginales podría ser el factor más importante para facilitar la colonización. Se encontró en estos estudios que la *E. coli* fue menos susceptible a los efectos inhibidores de las secreciones vaginales que el *Proteus Mirabilis* o *Pseudomonas aeruginosa*.

También parece que en mujeres con infección frecuente, la producción de anticuerpos por las secreciones vaginales está disminuída.

Se ha sugerido que existe una predisposición genética de algunas mujeres a la infección urinaria. Sheinfeld *et al.*⁵³ encontraron un aumento de la frecuencia del grupo no secretor del factor Lewis en sangre, con fenotipo recesivo en mujeres con infecciones urinarias recurrentes. Otros factores endógenos como los estrógenos, favorecen la infección, también factores exógenos como el uso de diafragmas y espermicidas^{54,55}. El tratamiento antibiótico per se también puede alterar la flora periuretral en favor de la colonización por microorganismos entéricos.

Por otra parte existen estudios que investigan en modelos experimentales, el papel de la presión vesical durante la infección urinaria y concluyen que durante la misma, la presión aumenta en ésta y también en la pelvis renal, lo que puede contribuir a los cambios renales observados durante la infección del tracto urinario⁵⁶.

SITUACIONES ESPECIALES

NIÑOS

La frecuencia de infección urinaria en este grupo de edad es de alrededor de 1-2% y la *E coli* es el patógeno implicado en más del 90 % de los casos. Es mucho más frecuente en niños durante los primeros tres meses y después de ésta edad es predominante en las niñas. La no circuncisión predispone a la infección del tracto urinario en niños y jóvenes⁵⁷.

La infección en niños preescolares se asocia a alteraciones congénitas. Las infecciones rara vez son sintomáticas.

La mayoría de datos epidemiológicos y patogenia de la infección del tracto urinario en niños, procede de los estudios de Kunin^{58,59} en niños escolares de Virginia encontró que la bacteriemia es frecuente en niñas, es asintomática y con frecuencia recurrente en un tercio de ellas.

Se encuentra reflujo vesicoureteral en el 30-50% de niños con bacteriuria asintomática o sintomática^{57,60,61}. La causas del reflujo pueden ser: obstrucción con aumento de la presión intravesical, alteración del desarrollo de la unión vesicoureteral, ureter intravesical corto y la inflamación de la unión vesicoureteral.

El reflujo en presencia de infección se asocia al desarrollo de cicatrices detectadas por pielografía intravenosa^{60,62}. También se ha detectado una mayor frecuencia de cicatrices renales en los pacientes con infecciones por *E coli* que no poseen adhesinas para receptores Gal α 1-4 Gal β (5%), mientras que en aquellos que si las poseen la frecuencia es del 40%⁶³.

ANCIANOS

Al menos el 10% de los varones y el 20% de las mujeres mayores de 65 años presentan bacteriuria, en contraste con los grupos de edad más jóvenes en que la bacteriuria en mujeres es 30 veces más frecuente, en los ancianos tiende a igualarse^{64,65}.

La causa de la mayor prevalencia en estos pacientes puede estar en relación con la incidencia en este grupo de uropatía obstructiva por hipertrofia prostática benigna y pérdida de la capacidad bactericida de las secreciones prostáticas en el varón, el pobre vaciamiento de la vejiga debido a prolapso en las mujeres, la contaminación del periné por incontinencia fecal y aumento de la instrumentación vesical⁶⁵.

Existe un elevado porcentaje de reinfección en ambos sexos por los mismos microorganismos que en otros grupos de edad.

GESTANTES

Durante la gestación hay dilatación de los ureteres y pelvis renal con marcada disminución de la peristalsis ureteral, la vejiga también disminuye el tono y aumenta su capacidad. Estos cambios comienzan hacia la séptima semana de gestación y progresan hasta el parto, suelen ocurrir con mayor frecuencia en el lado derecho y en el primer embarazo. En la patogenia de los mismos se ha sugerido un papel del hiperestrogenismo^{66,67} que explicaría la aparición de éstos en mujeres que toman anticonceptivos orales⁶⁷.

La presencia de bacteriuria asintomática en al mujer gestante es del 4-7%. La marcada dilatación de los ureteres durante los últimos meses del embarazo, permite a las bacterias de la vejiga alcanzar el tracto urinario superior y producir pielonefritis sintomática.

La mayoría de mujeres que desarrollan bacteriuria durante la gestación tienen infección en la primer trimestre del embarazo. Sin embargo entre el 1-1,5% del 25% de las que sufren bacteriuria desarrollan infección en el último trimestre^{68,69}. El 20-40% de pacientes con bacteriuria temprana en el embarazo desarrollan pielonefritis aguda sintomática tardía. En contraste menos del 1% de pacientes con orina no infectada desarrollan pielonefritis. Por lo tanto aproximadamente el 75% de casos de pielonefritis aguda pueden prevenirse tratando la bacteriuria asintomática precoz^{66,68,69}.

DIABETES MELLITUS

La bacteriuria es más frecuente en mujeres diabéticas que en aquellas que no lo son, debido a una asociación entre los factores de riesgo locales y del

huesped. Las infecciones del tracto urinario superior también son más frecuentes en este grupo, incluyendo el absceso intrarrenal y otras complicaciones poco frecuentes como la pielitis enfisematosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. YAMAMOTO S. *et al.*: Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*, en *Journal of Urology*, 1997. Mar; 157(3): 1127-9.
2. ROBERTS J. A.: Tropism in bacterial infections: urinary tract infections, en *J. Urol.* 1996. Nov; 156(5):1552-9.
3. ROBERTS J. A.: Factors predisposing to urinary tract infections in children. *Pediatr. Nephrol.* 1996. Aug; 10 (4): 517-22.
4. MONZON, O. T.; ORY, E. M.; DOBSON, H. L. *et al.*: A comparison of bacterial counts of the urine obtained by needle aspiration of the bladder, catheterization and midstream-voided methods. *N Engl J Med.* 259: 764-7. 1958.
5. STAMEY, T. A.; TIMOTHY, M.; MILLAR, M. *et al.*: Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria. *Calif Med.* 115: 1-19. 1971.
6. VIVALDI, E.; COTRAN, R.; ZANGWILL D. P. *et al.*: Ascending infection as a mechanism in pathogenesis of experimental non-obstructive pyelonephritis. *Proc Soc Exp Biol Med.* 102: 242-4. 1959.
7. JOHNSON, J. R.; MOSELEY, S. L.; ROBERTS, P. L., *et al.*: Aerobactin and other virulence factor genes among strains of *E. coli*. *Infect Immun.* 40: 265-72. 1983.
8. BACHELLER, C. D.; BERNSTEIN, J. M.: Urinary tract infections. *Med. Clin. North Am.* 1997 May; 81 (3): 719-30.
9. TAILOR, S. A.; BAILEY, E. M. y RYBAK, M. J.: Enterococcus, an emerging pathogen. *Ann. Pharmacother.* 1993 Oct; 27 (10): 1231-42.
10. PAED, L.; CRUMP J. y MASKELL R.: Staphylococci as urinary pathogens. *J Clin Pathol.* 30: 427-31. 1977.
11. TURCK, M. y STAMM, W. E.: Nosocomial infection of the urinary tract. *Am J Med.* 70: 651-4. 1981.
12. KIPPAX, P. W.: A study of *Proteus* infections in a male urological ward. *J Clin Pathol.* 10: 211-4. 1957.
13. Reference 55.122. SORIANO, F.; AGUADO, J. M.; PONTO, C. *et al.*: Urinary tract infection caused by *Corynebacterium* group D2: Report of 82 cases and review. *Rev Infect Dis.* 12: 1019-28. 1990.
14. NUMAZAKI, Y. N.; KUMASAKA, T.; YANA, N. *et al.*: Further study on acute hemorrhagic cystitis due to adenovirus 11. *N Engl J Med.* 289: 344-7. 1973.
15. THOMSEN, A. C.: Mycoplasmas in human pyelonephritis. Demonstration of antibodies in serum and urine. *J Clin Microbiol.* 8: 197. 1978.
16. PICKERING, W. J.; BIRCH, D. F. y KINCAID-SMITH, P.: Biochemical and histologic findings in experimental pyelonephritis due to *Ureaplasma urealyticum*. *Infect Immun.* 58: 3401-6. 1990.
17. FINEGOLD, S. M.; MILLER, L.G.; MERRILL, S.L. *et al.*: Significance of anaerobic and capnophilic bacteria isolated from the urinary tract. In: Kass EH, ed. *Progress in Pyelonephritis*. Philadelphia: F. A. Davis 159. 1965.

18. FUNESTUCK, R.; SMITH, J. W.; TSCHAPE, H. y STEIN, G.: Pathogenetic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances. *Clin. Nephrol.* 1997 Jan; 47 (1): 13-8.
19. HOVELIUS, B. y MARDH, P.: Staphylococcus saprophyticus as a common cause of urinary tract infections. *Rev Infect Dis.* 6: 328-37. 1984.
20. NUMAZAKI, Y. N.; KUMASAKA, T.; YANA N. *et al.*: Further study on acute hemorrhagic cystitis due to adenovirus 11. *N Engl J Med.* 289: 344-7. 1973.
21. GUTMAN, L. T.; TURCK, M.; PETERSDORF, R. G. *et al.*: Significance of bacterial variants in urine of patients with chronic bacteriuria. *J Clin Invest.* 44: 1945-2. 1965.
22. MOBLEY, H. L.; ISLAND, M. D. y MASSAD, G.: Virulence determinants of uropathogenic *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis*. *Kidney Int. Suppl.* 1994 Nov; 47: S129-36.
23. SVANBORG-EDEN, C.; ERIKSSON, B. y HANSON, L. A.: Adhesion of *Escherichia coli* to human uroepithelial cells in vitro. *Infect Immun.* 18: 767-74. 1977.
24. DUGUID, J. P.; ANDERSON, E. S. y CAMPBELL, I.: Fimbriae and adhesive properties in *Salmonellae*. *J. Pathol. Bacteriol.* 92: 107. 1966.
25. KLEMM, P.; ORSKOV, I. y ORSKOV, F.: F7 and type 1-like fimbriae from three *Escherichia coli* strains isolated from urinary tract infections: Protein chemical and immunological aspects. *Infect. Immun.* 36: 462. 1982.
26. ORSKOV, I.; FERENCZ, A. y ORSKOV, F.: Tamm-Horsfall protein or uromucoid is the normal urinary slime that traps type 1 fimbriated *Escherichia coli*. *Lancet.* 1: 887. 1980.
27. MICHIE, A. J.: Chronic pyelonephritis mimicking ureteral strictions. *Ped.Surg.* 6: 1117. 1959.
28. LINDBERG, F.; TENNENT, J. M.; HULTGREN, S. J.; LUND, B. y NORMARK, S.: PapD, a periplasmic transport protein in P-pili biogenesis. *J. Bacteriol.* 171: 6052. 1989.
29. LUND, B.; MARKLUND, B. I.; STROMBERG, N.; LINDBERG, F.; KARLSSON, K. A. y NORMARK, S.: Uropathogenic *Escherichia coli* can express serologically identical pili of different receptor binding specificities. *Molec. Microbiol.* 2: 255. 1988.
30. HULTGREN, S. J.; ABRAHAM, S.; CAPARON, M.; FALK, P.; ST. GEME, J. W. III y NORMARK, S.: Pilus and nonpilus bacterial adhesins: assembly and function in cell recognition. *Cell.* 73: 887. 1993.
31. SVANBORG-EDEN, C.; GOTSCHLICH, E. C.; KORHONEN, T. K. *et al.*: Aspects of structure and function of pili of uropathogenic *E.coli*. *Prog Allergy.* 33: 189-202. 1983.
32. IWAHII, T.; ABE, Y.; NAKAO, M. *et al.*: Role of type 1 fimbriae in the pathogenesis of ascending urinary tract infection induced by *Escherichia coli* in mice. *Infect Immun.* 40: 265-15. 1983.
33. SCHAEFFER, A.J.; SCHWAN, W. R.; HULTGREN, S. J. *et al.*: Relationship of type 1 pilus expression in *Escherichia coli* to ascending urinary tract infections in mice. 55: 373-80. 1987.
34. LEFFLER, H. y SVANBORG-EDEN, C.: Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* binding to human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect Immun.* 34:920 - 9. 1981.
35. SCHLAGER, T. A.; WHITTAM, T. S.; HENDLEY, J. O.; HOLLIS, R. J.; PFALLER, M. A.; WILSON, R. A. y STAPLETON, A.: Comparison of expression of virulence factors by

- Escherichia coli* causing cystitis and *E. coli* colonizing the periurethra of healthy girls. *J. Infect. Dis.* 172: 772. 1995.
36. ARTHUR, M.; JOHNSON, C. E.; RUBIN, R. II.; ARBEIT, R. D.; CAMPANELLI, C.; KIM, C.; STEINBECH, S.; AGARWAL, M.; WILKINSON, R. y GOLDSTEIN, R.: Molecular epidemiology of adhesin and hemolysin virulence factors among uropathogenic *Escherichia coli*. *Infect. Imm.* 57: 303. 1989.
 37. SILVERBLATT, F. S.: Host-parasite interaction in the rat renal pelvis: A possible role of pili in the pathogenesis of pyelonephritis. *J Exp Med.* 140: 1696. 1974.
 38. MARDH, P. A.; COLLEEN, S. y HOVELIUS, B.: Attachment of bacteria to exfoliated cells from the urogenital tract. *Invest Urol.* 16: 322-6. 1979.
 39. BOYARSKY, S. y LABAY, P.: Ureteral motility. *Annu Rev Med.* 20: 383-94. 1969.
 40. SVANBORG-EDEN, C.; HAGBERG, L.; HULL, R. *et al.*: Bacterial virulence versus host resistance in the urinary tracts of mice. *Infect Immun.* 55: 1224-32. 1987.
 41. HEPTINSTALL, R. H.: Urinary tract infection and clinical features of pyelonephritis. In: *Pathology of the Kidney*. 4th ed. v. 3. Boston: Little, Brown and Co. 1433-88. 1992.
 42. MOBLEY, H. L. T.; GREEN, D. M.; TRIFILIS, A. L. *et al.*: Pyelonephritogenic *Escherichia coli* and killing of cultured human renal proximal tubular epithelial cells: Role of hemolysin in some strains. *Infect Immun.* 58: 1281-9. 1990.
 43. FREDMAN, L. R. y BEESON, P. B.: Experimental pyelonephritis. IV. Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney. *Yale J Biol Med.* 30: 406-14. 1958.
 44. ASSCHER, A. W.; SUSSMAN, M. y WEISER, R.: Bacterial growth in human urine. In: O'Grady F, Brumfitt W, eds. *Urinary Tract Infection*. London: Oxford University Press 3-13. 1968.
 45. BRYANT, R. E.; SUTCLIFFE, M. C. y MCGEE, F. A.: Human polymorphonuclear leukocyte function in urine. *Yale J Biol Med.* 46: 113-24. 1973.
 46. PARSONS, C. L.; MUTHOLLAND, S. G. y ANWAR, H.: Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan (heparin). *Infect Immun.* 24: 552-7. 1979.
 47. REINHART, H.; OBEDEANU, N. y SOBEL, J. D.: Quantitation of Tamm-Horsfall protein binding to uropathogenic *Escherichia coli* and lectins. *J Infect Immun.* 162: 1335. 1990.
 48. HANSON, L. A.; FASTH, A.; JODAL, U. *et al.*: Biology and pathology of urinary tract infection. *J Clin Pathol.* 34: 695-700. 1981.
 49. DEREE, J. M. y VAN DEN BOSCH, J. F.: Serological response to the P fimbriae of uropathogenic *Escherichia coli* in pyelonephritis. *Infect Immun.* 55: 2204-7. 1987.
 50. MATTSBY-BALTZER, I.; CLAESON, I.; HANSON, L. A. *et al.*: Antibodies to lipid A during urinary tract infection. *J Infect Dis.* 144: 319-28. 1981.
 51. RENE, P. y SILVERBLATT, F. J.: Serological response to *Escherichia coli* pili in pyelonephritis. *Infect Immun.* 37: 749-52. 1982.
 52. STAMEY, T. A.: The role of introital enterobacteria in recurrent urinary infections. *J Urol.* 109: 467-72. 1973.
 53. SHEINFELD, J.; SCHAEFFER, A. J.; CORDON-CARDO, C. *et al.*: Association of the Lewis blood group phenotype with recurrent urinary tract infections in women. *N Engl J Med.* 320: 773-7. 1989.

54. STROM, B. L.; COLLINS, M.; WEST, S. L. *et al.*: Sexual activity, contraceptive use, and other risk factors for symptomatic and asymptomatic bacteremia. *Ann Intern Med.* 107: 816-23. 1987.
55. HOOTON, T. M.; HILLIER, S.; JOHNSON, C. *et al.*: Escherichia coli bacteriuria and contraceptive method. *JAMA.* 265: 64-9. 1991.
56. MUTA, M. ISSA; LINDA, M.; DAIRIKI SHORTLIFFE y CHRISTOS, E.: Constantinou. The effect of bacteriuria on bladder and renal pelvic pressures in the rat. *J. Urol.* 148, 559-563. 1992.
57. STULL, T. L. y LI PUMA J. J.: Epidemiology and natural history of urinary tract infections in children. *Med Clin North Am.* 75: 287-97. 1991.
58. KUNIN, C. M.: The natural history of recurrent bacteriuria in school girls. *N Engl J Med.* 282: 1443-8. 1970.
59. KUNIN, C. M.: Urinary tract infections in children. *Hosp Pract.* 11: 91-8. 1976.
60. MCCracken, G. H.: Diagnosis and management of acute urinary tract infections in infants and children. *Pediatric Infect Dis.* 6: 107-12. 1987.
61. HULAND H. y BUSH R.: Pyelonephritis scarring in 213 patients with upper and lower urinary tract infections: Long-term follow-up. *J Urol.* 132: 936-9. 1984.
62. SMELLIE, J. M.: Reflections on 30 years of treating children with urinary tract infections. *J Urol.* 146: 665-8. 1991.
63. PETER DE MAN; ULF JODAL; CEES VAN KOOTEN y CATHARINA SVANBORG.: Bacterial adherence as a virulence factor in urinary tract infection. *APMIS* 98: 1053-1060. 1990.
64. NORDENSTAM, G., SUNDH, V., LINCOLN, K. *et al.*: Bacteriuria in representative population samples of persons aged 72-79 years. *Am J Epidemiol.* 130: 1176-86. 1989.
65. BALDASSARRE J. S. y KAYE, D.: Special problems of urinary tract infection in the elderly. *Med Clin North Am.* 75: 375-90. 1991.
66. PATTERSON, T. F. y ANDRIOLE, V. T.: Bacteriuria in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am.* 1:807 - 22. 1987.
67. ANDRIOLE, V. T. y COHN, G. L.: The effect of diethylstilbestrol on the susceptibility of rats to hematogenous pyelonephritis. *J Clin Invest.* 43: 1136-45. 1973.
68. NORDEN C. W. y KASS E. H.: Bacteriuria of pregnancy: A critical appraisal. *Annu Rev Med.* 19: 431-70. 1968.
69. NORDEN, C. W.: Significance and management of bacteriuria in pregnancy. In: Kaye D, ed. *Urinary Tract Infection and Its Management.* St. Louis: CV Mosby 171-87. 1972.