

La infección urinaria recurrente en urología: Pautas diagnósticas y terapéuticas

J. A. DELGADO MARTÍN, J. BLÁZQUEZ IZQUIERDO, A. GÓMEZ VEGAS, A.,
J. CORRAL ROSILLO, A. SILMI MOYANO, A., J. MORENO SIERRA
Y L. RESEL ESTÉVEZ

Cátedra de Urología

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid

INTRODUCCIÓN

Se denomina infección urinaria recurrente a aquella que se presenta en más de tres ocasiones en doce meses. En éste capítulo se abordará el tema de las infecciones urinarias recurrentes en la mujer, ya que las infecciones recidivantes complicadas (obstrucción, reflujo, litiasis, lesiones neurógenas, etc.) y las infecciones recidivantes en situaciones especiales (diabetes, gestación, insuficiencia renal crónica, SIDA, etc.) son tratadas en otros capítulos.

Las infecciones urinarias, salvo en edades extremas de la vida predominan en el sexo femenino, donde la bacteriuria sintomática constituye una situación altamente frecuente en la práctica clínica diaria. Aproximadamente un 1% de las niñas entre los 5 y los 14 años presentan bacteriuria significativa¹. Este porcentaje se incrementa hasta el 4% entre los 14 y los 24 años para continuar posteriormente con un crecimiento aritmético de aproximadamente un 1,5% cada década de la vida. Existe un aumento brusco de la bacteriuria coincidiendo con el comienzo de la actividad sexual. Cerca e un tercio de las mujeres padecen al menos un episodio de infección urinaria a lo largo de su vida, y en un porcentaje no despreciable de ellas, se producirán episodios de repetición, bien por recurrencia (presencia de mismo germen) o por reinfección (distinto germen). También es de tener en cuenta que cuanto mayor sea la edad de la mujer mayor es la probabilidad de que adquiera una reinfección².

Cerca del 30% de las mujeres que presentan su primera infección sintomática sufren recurrencia, mientras que en el grupo de pacientes con antecedentes de infección urinaria un 82.5% padecen episodios repetidos en los siguientes 18 meses³.

De todo lo anteriormente expuesto se puede deducir que las infecciones recurrentes constituyen un problema importante por su alta frecuencia, y por sus implicaciones médicas, sociales, laborales y económicas.

ETIOLOGÍA

El aparato excretor debe ser microbiológicamente estéril desde la corteza renal al esfínter estriado de la uretra, considerando normal solamente la colonización por saprofitos de la uretra distal. El germen que con más frecuencia se encuentra en los urocultivos de las infecciones urinarias de repetición es el *E. Coli*, tanto de infecciones extrahospitalarias como intrahospitalarias, si bien en estas últimas encontramos también otros gérmenes como *Klebsiella*, *Serratia*, *Enterobacter*, *Proteus*, etc.

PATOGENÍA

Una de las principales razones que se argumentan para explicar la diferencia de frecuencia entre las infecciones del varón y de la mujer es la proximidad anatómica del ano unida a la cortedad de la uretra.

Si se realizan cultivos seriados del vestíbulo vaginal y de la uretra en mujeres con bacteriuria recurrente se puede observar que la infección es precedida por la colonización del inrioto vaginal y de la mucosa uretral¹. Esto indica que la mayor susceptibilidad para sufrir esta colonización se encuentra entre los factores predisponentes para la infección. Una vez colonizado el *introito vaginal dos son los mecanismos principales de invasión de la vía urinaria*: El movimiento activo del propio germen y el reflujo uretrovesical. La humidificación existente en este área facilita el desplazamiento activo de todos los gérmenes móviles, como lo son todos los *Enterobacter Cloacae*, *Proteus sp.* etc. y casi todos los *E. coli*.

Pero estas condiciones se encuentran en todas las mujeres, y solamente algunas padecen infecciones del tracto urinario, y de éstas no todas presentarán infecciones urinarias de repetición. Las diferencias que pueden inducir la presentación del cuadro las podemos encontrar en factores individuales propios de la paciente, factores intrínsecos del microorganismo y factores causales relacionados fundamentalmente con el tratamiento.

FACTORES RELACIONADOS CON LA PACIENTE

Los uropatógenos precisan de unos pH óptimos para crecer en los tejidos y mucosas. El epitelio vaginal se encuentra en condiciones normales colonizado por los *lactobacillus acidófilus*. Éstos son productores de ácido láctico e induce un pH ácido que dificulta la proliferación de patógenos. Cualquier alteración de

este equilibrio por condiciones higiénicas, alimentáreas, hormonales, o por tratamientos antibióticos puede provocar su descenso y facilitar la colonización.

También la orina es un excelente medio de cultivo, pero tiene sus propios mecanismos de defensa. Así el pH ácido, la osmolaridad, y la elevada concentración de urea entre otros dificultan la infección.

De otra parte existen anticuerpos en mucosa vaginal y urotelial fundamentalmente IgA, IgG, que facilitan la aglutinación y disminuyen la adherencia bacteriana. Los niveles de anticuerpos en fluido vaginal son superiores en mujeres colonizadas que en mujeres sanas⁵. La participación de la inmunidad celular en las infecciones de vías urinarias bajas no está aún aclarada.

También las células epiteliales tanto de la mucosa vaginal como de la urotelial poseen una capacidad de adherencia individual para las bacterias patógenas. Esta adherencia se establece mediante unos receptores específicos localizados en las células uroteliales y unos filamentos bacterianos de estructura proteica llamadas adhesinas o fimbrias. Estudios realizados con células epiteliales de mujeres con antecedentes de infecciones urinarias de repetición demostraron una mayor adherencia bacteriana de cepas de *E. Coli* causante de infección que en el grupo de células correspondientes a mujeres resistentes^{6,7}.

Otros autores han querido relacionar una mayor susceptibilidad a la reinfección en pacientes según su sistema HLA, o su grupo A, B, O, o su Rh, probablemente estos grupos solo demuestren una mayor o menor capacidad de las células epiteliales para la adherencia de cepas patógenas.

Otro mecanismo de defensa del huésped es la existencia de una mucina de superficie, compuesta por glucosaminoglicano que contribuye a dificultar la adhesión bacteriana. Esta capa protectora fue demostrada por primera vez por Parson en la mucosa vesical del conejo^{8,9}. La ausencia de adhesión y el frecuente y correcto vaciamiento vesical constituye uno de los más eficaces mecanismos de protección contra la infección.

Como ya se comunicó con anterioridad el comienzo de la actividad sexual marca un incremento en la incidencia de las infecciones urinarias en la mujer. Esto es debido fundamentalmente a factores mecánicos que durante el coito facilitan el ascenso y la progresión de gérmenes de vulva y vagina al interior de la uretra y la vejiga. Determinados anticonceptivos como el uso de dispositivos intrauterinos incrementan la incidencia de infecciones urinarias¹⁰.

Valorando todos estos condicionantes, toma cuerpo la hipótesis de Stamey defendida por gran número de autores, de la existencia de una predisposición biológica a la infección urinaria en mujeres con infecciones recidivantes.

FACTORES DEPENDIENTES DEL MICROORGANISMO

Uno de los factores que mayor virulencia confiere al germen es la adherencia bacteriana^{11,12}. Las bacterias con capacidad de fijarse a la mucosa consiguen anular uno de los mecanismos más importantes de defensa contra la

infección, el arrastre por el vaciamiento vesical. Las estructuras bacterianas relacionadas con la fijación de las bacterias a las mucosas son unos filamentos proteicos llamados fimbrias o pili¹³. Existen fimbrias con diferentes propiedades antigénicas y pueden definirse funcionalmente por su capacidad para inducir la hemaglutinación de tipos diferentes de eritrocitos. Las bacterias pueden tener un tipo o más diferentes de pilis, o incluso carecer de ellos. Existen pili sensibles a la manosa o de tipo 1 y otros que son manosa resistentes más relacionadas con infecciones piélicas y parenquimatosas. Se han encontrado un elevado número de receptores manosa sensibles en las células epiteliales (vaginales y vesicales) de las mujeres con bacteriurias de repetición, así como una mayor adherencia de *E. coli* a células epiteliales de mujeres con episodios bacteriúricos de repetición⁷. Los residuos de manosa del uromucoide facilitan el atrapamiento de gérmenes con pili tipo 1, los cuales se encuentran presentes en gran número de enterobacterias sobre todo en *E. Coli*.

Existe un tercer grupo de adhesinas conocidas como fimbrias X. Aunque su receptor en el urotelio no ha sido encontrado, si se ha podido demostrar su adherencia al epitelio urotelial.

Otra de las características de los microorganismos que aumentan su virulencia es la resistencia bacteriana a los antibióticos. Se conocen tres tipos de resistencia diferentes. La resistencia natural, que es aquella que el germen posee de forma espontánea, antes de la utilización del antibiótico. La segunda es la selección de mutantes resistentes. Son bacterias que presentan una resistencia natural, pero que se encuentran en muy pequeña cantidad y no pueden ser detectadas en las pruebas clínicas (antibiograma). Tras el uso del antibiótico, éste elimina las cepas sensibles y selecciona las resistentes. Pero la resistencia que más importancia implica en la clínica, por su mayor frecuencia, es la resistencia transferible mediada por plásmidos (factor R), donde la información genética de la resistencia se transmite de bacteria a bacteria mediante plásmidos, consiguiendo los gérmenes de esta forma difundir a los genomas de otras bacterias las distintas formas de resistencia.

Existen factores que incrementan la virulencia de los gérmenes como la producción de determinadas toxinas con capacidad de alterar el peristaltismo del músculo urotelial, la producción de hemolisinas, o de ureasa, encima con capacidad para desdoblar la urea y elevar el pH urinario facilitando la proliferación bacilar y la formación de determinados tipos de litiasis.

FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO

El incumplimiento de las órdenes del tratamiento, como el olvido de la posología correcta, o la inadecuada duración del mismo ofrecen una mayor posibilidad de aparición de resistencias o de persistencia de la infección. También la inadecuada elección del antimicrobiano, recetado sin haber rea-

lizado previamente el antibiograma, o el no tener en cuenta otros factores como función renal, absorción, biodisponibilidad etc. pueden anular la eficacia de un tratamiento.

Las alteraciones del tracto urinario (litiasis, obstrucción, reflujo, pielonefritis etc.), por supuesto condicionan la infección y facilitan la recaída. Por ello en todos los pacientes con cuadros de repetición se debe descartar la presencia de estas complicaciones asociadas.

DIAGNÓSTICO

La clínica de las infecciones urinarias de repetición es similar a la habitual sintomatología del tramo urinario inferior, no encontrándose datos que orienten, ante un primer episodio, de la posible cronificación posterior del proceso. Polaquiuria, disuria, urgencia, tenesmo, dolor hipogástrico son los síntomas que aparecen con mayor frecuencia. Otros síntomas como fiebre, dolor lumbar o afectación del estado general son infrecuentes y deben orientar hacia la posible infección complicada. Los antecedentes clínicos permiten orientar las posibles complicaciones asociadas, que deberán ser estudiadas con las exploraciones complementarias precisas. La exploración física tampoco aporta datos específicos que aporten información sobre el futuro del cuadro infeccioso.

El estudio de laboratorio fundamental es el urocultivo del chorro medio de la micción previo lavado cuidadoso de los genitales externos sin el uso de antiséptico¹⁴. Si este es positivo la realización del antibiograma permite realizar un tratamiento eficaz. El estudio del sedimento urinario permite valorar el pH, la presencia de leucocituria y de microhematuria entre otras determinaciones. Los valores sanguíneos no suelen poner de manifiesto alteraciones de interés. Tiene interés el estudio de la flora vulvar para establecer la presencia o no de colonización por uropatógenos.

En aquellos casos en los que las infecciones se repitan con una frecuencia elevada, (más de una al trimestre), en los que exista hematuria o microhematuria asociada, en los que el valor pH sea excesivamente alcalino, exista infección por gérmenes desdobladores de la urca, signos o síntomas de afectación parenquimatosa etc, debe de completarse el estudio con radiografía simple y ecografía y con cistoscopia y urografía intravenosa si se asocia hematuria^{15,16}. Los estudios urodinámicos quedan reservados para los casos en los que existan asociados trastornos miccionales o posibles lesiones neuromusculares. Cuando estos estudios revelan patologías asociadas deben de realizarse las exploraciones pertinentes según las alteraciones descubiertas.

En lo que se refiere a la eficacia de los estudios de identificación de bacteriuria asintomática mediante screening en la población general, parece ser que solamente es de verdadera utilidad preventiva en el caso de mujeres ges-

tantes. Aunque la incidencia de lesiones renales es claramente superior en la población con bacteriuria con respecto al grupo sin bacteriuria, estas siempre suelen ser menores y raramente evolutivas¹⁷. Además la progresión de esas lesiones en el grupo tratado y en los no tratados no parece ser diferente¹⁸.

TRATAMIENTO

Siempre que se descubra una patología que condiciona la aparición de la bacteriuria o de la infección, esta debe de ser tratada. Así la presencia de obstrucción, litiasis, tumores, reflujos, etc. debe de comportar el primer escalón del tratamiento.

Ante la aparición de una bacteriuria sintomática ya sea un primer episodio o una recidiva se impone la instauración de tratamiento con el antimicrobiano de elección durante cinco días. Una vez desaparecida la bacteriuria el comportamiento es diferente si se trata de una primoinfección o si es una paciente con recaídas frecuentes. En este último caso al considerar que la posibilidad de recaída es alta se impone un tratamiento profiláctico que puede ser realizado de diferentes formas.

Terapia supresiva nocturna: Se realiza mediante la administración de un antimicrobiano en una sola dosis diaria antes de acostarse durante al menos seis meses. Su objetivo es eliminar la proliferación bacteriana en el momento en que más se espacian las micciones. Deben de realizarse urocultivos bimestrales o trimestrales sin ser preciso la retirada del antimicrobiano para la recogida de la muestra. Son de elección para estos tratamientos, fármacos como nitrofurantoina, Trimetropin-sulfametoxazol, ácido pipemídico, norfloxacino o cefalosporinas por vía oral (cefalexina, cefaclor, cefadroxilo, etc.) Cuentan con las ventajas de ser altamente eficaces contra la flora que habitualmente contamina la orina, alcanzan alta concentración en la misma, con unas dosis orales que permiten unos niveles sanguíneos que no afectan de forma importante a la flora intestinal y presentan unos efectos secundarios escasos y tolerables^{19,20,21} (tabla I).

TABLA I. Quimioprofilaxis. Infección urinaria recurrente

Nitrofurantoína	50-100 mg.
Trimetopín	100 mg.
Cefalexina	500 mg.
Ácido Pipemídico	400 mg.
Norfloxacina	400 mg.
Cotrimoxazol	160/800 mg.

Dosis recomendadas para tratamiento supresivo.

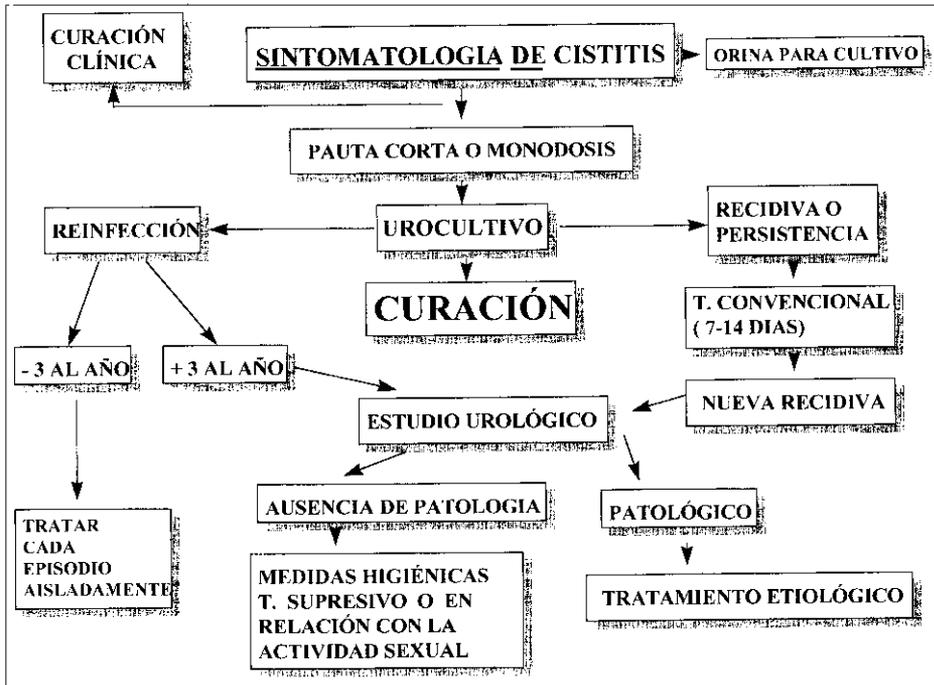
Terapia pre o postcoital: fundamentalmente indicada en aquellas pacientes en que las recaídas se encuentran claramente relacionadas con la actividad sexual. Requiere la toma de una dosis de uno de los antimicrobianos antes referidos pre o postcoito, procurando vaciar la vejiga tras el mismo con el fin de eliminar los posibles gérmenes que pudieran haber pasado a la uretra por la acción mecánica de la actividad sexual^{22,23,24}.

Tratamiento a demanda: poco utilizada en nuestro medio, ofrece buenos resultados entre pacientes de buen nivel cultural, que ya conocen los prodromos y primeros síntomas de la aparición de la infección urinaria. La paciente recoge una muestra de orina e inicia el tratamiento con uno de los antisépticos que su médico le recomendó. Esta técnica de tratamiento permite ahorrar un elevado número de consultas y parece ser altamente eficaz¹⁷ (tabla II).

También son muy importantes las medidas profilácticas higienicodietéticas de tipo general, que van fundamentalmente encaminadas a conseguir un adecuado equilibrio en el ecosistema de la flora vulvovaginal, para evitar la colonización por uropatógenos y a potenciar las medidas defensivas del huesped.

Es fundamental mantener un medio rico en lactobacillus acidophilus y un pH vaginal inferior a cuatro. Los lavados con jabones ácidos tienen una do-

TABLA II



ble función, colaboran en el mantenimiento de la acidez y comportan una labor de arrastre mecánico para facilitar la eliminación de la flora contaminante. En mujeres menopáusicas el descenso del nivel de estrógenos alcaliniza el medio y facilita la colonización. El uso a bajas dosis de estrógenos por vía vaginal puede ser de gran utilidad^{26,27,28}. Esta terapia requiere un cuidadoso control preventivo de la formación de displasias o neoplasias genitales. El aporte oral de lactobacillus acidophilus, bien en liofilizado o mediante yogurt, incrementa el crecimiento de estos gérmenes en intestino facilitando su reposición a nivel genital²⁹. El incremento de la ingesta líquida aumenta la frecuencia de las micciones, dificultando el crecimiento bacilar³⁰. Aunque también este aumento de la diuresis disminuye el nivel de los antibióticos en orina, la alta concentración que estos presentan en este medio no les hace perder eficacia.

El uso de vacunas frente a los pili causantes de la adhesión bacteriana, o frente a los antígenos bacterianos aún no han sido utilizados rutinariamente en la clínica y se encuentran aun a nivel de investigación³¹.

Medidas encaminadas a mejorar la calidad de la capa de glicosaminoglicanos dificultaría la adherencia bacteriana. Se ha empleado el heparinoide pentosapolisulfato sódico con este fin.

Las infecciones recidivantes en la mujer, sin ser un problema de muy graves consecuencias para la salud, si lo es para la calidad de vida de quien lo padece, con implicaciones sociales, laborales y económicas importantes por su frecuencia y cronicidad. Hoy en día es un problema aún no resuelto que merece la máxima atención por parte del clínico y el mayor esfuerzo posible en la investigación para poder ofertar posibles soluciones seguras en un futuro próximo.

BIBLIOGRAFÍA

1. KUNIN, C. N.; ZACHA, E. y PAQUIN, A. J. JR.: «Urinary-tract infections in schoolchildren. I Prevalence of bacteriuria and associated urologic findings», *N. England. J. Med.*, 266: 1287, 1962.
2. MABECK, C. E.: «Treatment of uncomplicated urinary tract infections in nonpregnant women», *Postgrad. Med. J.*: 48: 69, 1972.
3. HARRISON, W. O.; HOLMES, K. K. y BELDING, M. E.: «A prospective evaluation of recurrent urinary tract infection in women», *Clin. Res.*, 22: 125, 1974.
4. STAMEY, T. A.; TIMOTHY, M. y MILLAR, M.: «Recurrent urinary infections in adult women. The role of introital enterobacteria», *Calif. Med.*, 115: 1, 1971.
5. STAMEY, T. A.; WEHENER, N.; NIHARA, G. y CONDY M.: «The immunological of recurrent bacteriuria: role of cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa», *Medicine*, 57: 47, 1978.
6. FOWLER, J. E. JR. y STAMEY, T. A.: «Studies of introital colonization in women with recurrent urinary infections. The role of bacterial adherence», *J. Urol.*, 117: 472, 1977.

7. SCHAEFFER, A. J.; JONES, J. M. y DUNN, J. K.: «Association of in vitro Escherichia coli adherence to vaginal and buccal epithelial cells with susceptibility of women to recurrent urinary tract infections», *N. Engl. J. Med.*, 304: 1.062, 1981.
8. PARSONS, C. L.; MULHOLLAND, S. G. y ANWAR, H.: «Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated by exogenous glycosaminoglycan (Heparin), *Infect. Immun.*, 24: 552, 1979.
9. PARSONS, C. L.; POLLEN, J. J. y ANWAR, H.: «Antibacterial activity of bladder surface mucin duplicated in the rabbit bladder by exogenous glycosaminoglycan (sodium pentosanpoly-sulfate)», *Infect. Immun.*, 27: 876, 1980.
10. HOOTON, T. M.; SCHOLDS, D.; HUGES, J. P.; WINTER, C. y ROBERTS, P. L.: «A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women», *N. Engl. J. M.*, 335(7): 468, 1996.
11. FUNESTUCK, R.; SMITH, J. W.; TSCHAPE, H. y STEIN, G.: «Pathogenic aspects of uncomplicated urinary tract infection: recent advances», *Clin. Nephrol.* 47 (1): 13, 1997.
12. DALET, F.; SEGOVIA, T. y DEL RIO, G.: «The role of E. Coli adhesins in the pathogenesis of urinary infection», *Rev. Clin. Esp.*, 189 (1): 8, 1991.
13. BRINTON, C. C. JR.: «Non-flagellar appendages of bacteria», *Nature*, 183: 782, 1959.
14. ASUAR, S.; MURILLO, J. y TORRUBIA, J. F.: «Infecciones urinarias de repetición en la mujer», en Jimenez cruz, J. F.; Rioja Sanz, L. A., *Tratado de urología*, J. R. Prous, Ed. Barcelona, 1993.
15. NICKEL, J. C.; WILSON, J. MORALES, A. y HEATON, J.: «Value of urologic investigation in a targeted group of women with recurrent urinary tract infections», *Can. J. Surg.* 34 (6): 591, 1991.
16. MCNICHOLAS, M. M.; GRIFFIN, J. F. y CANTWELL, D. F.: «Ultrasound of the pelvis and renal tract combined with a plain film of abdomen in young women with urinary tract infection: can it replace intravenous urography? A prospective study», *Br. J. Radiol.* 64 (759): 221, 1991.
17. ASSCHER, A. W.; CHICK, S. y RADFORD, N.: «Natural history of asymptomatic bacteriuria (ABS) in non-pregnant women», en Brumfitt, W.; y Asscher, A. W. (eds.): *Urinary tract Infection*, London, Oxford University Press, p. 51. 1973.
18. ASSCHER, A. W.; SUSSMAN, M. y WATERS, W. E.: «The clinical significance of asymptomatic bacteriuria in the nonpregnant woman», *J. Infect. Dis.*, 120: 17, 1969.
19. JIMENEZ CRUZ, F.; GOBERNADO, M.: «Infecciones del tracto urinario», en Perea E. J. (eds.), *Enfermedades Infecciosas*, Doyma, p. 372, 1991.
20. VAJLENSIEK, W. JR. y WESTENFELDER, M.: «Nitofurantoïn versus trimethoprim for low-dose long-term prophylaxis in patients with recurrent urinary tract infections. A prospective randomized study», *Int. Urol. Nephrol.* 24 (1): 3, 1992.
21. RAZ, R. y BOGER, S.: *Long-term prophylaxis with norfloxacin versus nitrofurantoin in women with recurrent urinary tract infection*, 35 (6): 1241, 1991.
22. VOSTI, K. L.: «Recurrent urinary tract infections. Prevention by prophylactic antibiotics after sexual intercourse», *J. Am. Assoc.*, 231: 302, 1975.
23. PFAU, A. y SACKS, T. G.: «Effective prophylaxis of recurrent urinary tract infections in premenopausal women by post-coital administration of cephalaxina», *J. Urol.*, 142: 1276, 1989.
24. JIMENEZ CRUZ, F.: «Infecciones urinarias en la mujer. Tratamiento», en Jimenez Cruz J. F. (ed.), *Antibióticos en urología*, Madrid, ENE ed. p. 153, 1979.

25. WONG, E. S.; McKEVITT M. y RUNNING, K.: «Management of recurring urinary tract infections with patient-administered single dosis therapy», *Ann. Int. Med.*, 102: 302, 1985.
26. JIMENEZ CRUZ, F. y VERA DONOSO, C. C.: «Infección urinaria de repetición en la mujer», en: Jimenez Cruz (ed.), *Infeccion Urinaria*, Doyma, Barcelona, p. 57, 1991.
27. PARSON, C. L. y SCHMIDT, J. D.: «Control of recurrent lower urinary tract infection in the postmenopausal women», *J. Urol.*, 128: 1244, 1226.
28. RAZ, R. y STAMM, W. E.: «A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections», *N. Engl. J. Med.*, 329 (11):753. 1993.
29. ELMER, G. W.; SURAWICZ, C. M. y McFARLAND, L. V.: «Biotherapeutic agents. A neglected modality for the treatment and prevention of selected intestinal and vaginal infections», *Jama*, 275 (11): 870, 1996.
30. ECKFORD, S. D.; KEANE, D. P.; LAMOND, E.; JACKSON, S. R. y ABRAMS, P.: «Hydration monitoring in the prevention of recurrent idiopathic urinary tract infections in pre-menopausal women», *Br. J. Urol.*, 76 (1): 90, 1995.
31. NAYIR, A.; EMRE, S.; SIRIN, A.; BULUT, A.; ALPAY, H. y TANMAN, F.: «The effects of vaccination with inactivated uropathogenic bacteria in recurrent urinary tract infections of children», *Vaccine*, 13 (11): 897. 1995.