

Etiología (etiopatogenia) de las infecciones urinarias

José María Casellas

Laboratorio CIBIC. Sanatorio Parque y Sanatorio de Niños. Rosario
Miembro del Consejo Argentino de Infecciones Urinarias (CIU) de la Sociedad Argentina de Nefrología
Presidente del Comité de Antimicrobianos de la Asociación Panamericana de Infectología (API)
Rosario, Argentina
josemaracasellas@fibertel.com.ar

Resumen

Las IU constituyen hasta 20 diferentes entidades clínicas que suelen confundirse. *Escherichia coli* causa entre 75% de las IU de diferente origen, sexo y grupo etario. La denominada uropatogenicidad de *E.coli* (UPEC) ha sido estudiada en el sexo femenino. La IU femenina se inicia por colonización intestinal y posterior adherencia de las UPEC a las mucosas vesíco-uretrales por medio de fimbrias. Determinadas fimbrias pueden favorecer la IU pélvico-renal (fimbrias P). Varios factores aledaños contribuyen a la uropatogenicidad: sideróforos, exopolisacáridos, bacteriocinas, uroplaquina. Desconocemos si alguno de estos factores es preponderante y no parecen existir evidencias de que la IU masculina que prácticamente involucra permanentemente a la próstata guarde relación con los mismos. Antes bien, el pH del líquido prostático, los factores antibacterianos de la próstata (Zn^{+2}) y la dificultad de penetración de ATB a próstata son causas más importantes. A nuestro entender la mayoría de prostatitis bacterianas son iatrogénicas por el desconocimiento de muchos urólogos de la farmacocinética y farmacodinamia de los ATB. Otras bacterias también poseen factores de virulencia en la vía urinaria: *P.mirabilis*; *K.pneumoniae*. Los enterococos son causa de IU en ambos sexos, pero en nuestra experiencia en la mayoría de casos son falsos positivos debidos al desarrollo de enterococos en frío (4 a 6°C). En los frascos de orina que van a la heladera (en el hospital o en el sanatorio) los enterococos se reproducen cada 30 minutos! Por ello ante un cultivo positivo por enterococos debe solicitarse repetición con "siembra inmediata". La IU en el sexo femenino en pacientes jóvenes suele deberse además a *Staphylococcus saprophyticus* y/o a clamídeas o micoplasmas. Muchos adolescentes no son interrogados sobre su actividad sexual y ello es causa de errores. En la prostatitis bacteriana crónica las bacterias desdobladoras de urea (*C.urealyticum*, *Ureaplasma spp* y *Proteae*) forman cristales de estruvita que se incrustan en los acinos. En pediatría es más frecuente en IU en el sexo femenino siendo > 95% de casos de *E.coli* la especie inculpada. En varones *P.mirabilis* y *K.pneumoniae* son también frecuentes, aunque debe descartarse la contaminación prepucial. Toda IU relacionada a *Proteae* con pH < 7.0 debe ser desconfiada. En neonatos, *E.coli* y *S.agalactiae* son los más frecuentes, si bien suelen ser causantes de bacteremias. Debe recordarse que en cualquier grupo etario el hallazgo de *S.aureus* en un urocultivo sugiere un foco a distancia. A juicio del autor la mayor parte de los errores en el tratamiento de IU se deben a fallas en cumplir las consensos de SADEBAC o

Abstract

Urinary tract infections (UTI's) are different clinical entities even as considered as a single one. *E.coli* accounts for 75-90% of all UTI's. Some strains have particular uropathogenicity properties (UPEC) but have only been studied exhaustively in women. UPEC are initially concentrated in the gastrointestinal tract and those especially fimbriated can colonize the urethral and vesical mucosa or the pelvic-renal tissue (P fimbriated). Prostatic localization is mostly due to the possible interference of the prostatic fluid pH or the activity of the Zn^{+2} prostatic antibacterial fluid and also the improper use of some ATB which do not penetrate into the prostate (beta lactams, aminoglycosydes). These factors accounts for treatment failures. Enterococi cause UTI's but in our country and according to our experince most of their diagnosis are false ones since urines are generally kept for 24-72hs in refrigerators and these species are capable to reproduce each 30min at 4-6 °C. In young women UTI's are due to *S.saprophyticus*, *Chlamydia* or *Ureaplasma spp*, but unfortunately these young girls are not interrogated about their sexual behaviour. Pediatric infections are much more common in girls and > 95% are due to *E.coli*. Neonatal infections are generally due to *S.agalactiae* or *E.coli*; however, most of them are the result of bacteremia. Isolation of *S.aureus* from urine cultures and frequently related to non renal focci. Our opinion is that failures in conducting appropriate diagnostic and treatment of UTI's in our country are related to limited knowledge of pharmacodinamic-pharmacokinetics of ATB both by laboratory personnel as well as by most clinicians and surgeons.

Key Words: urinary tract infections, etiology, uropathogenicity



en desconocimiento de la farmacocinética-farmacodinamia de los ATB prescritos.

Palabras clave: infecciones urinarias, etiología, uropatogenicidad

Las infecciones urinarias (IU) no constituyen una única entidad sino que se reconocen hasta 20 diferentes tipos de IU (1, 2) de acuerdo al grupo etario, sexo, hábitos sexuales, características anatómicas y funcionales de las vías urinarias, obstrucciones, enfermedad de base y sobre todo localización de la infección y estado ambulatorio u hospitalización del paciente.

La etiología varía con cada una de estas circunstancias. El 95-98% de las IU ambulatorias son bacterianas, siendo las restantes debidas a protozoos y hongos. Las de origen virales son en su mayoría "germes de sortie". Las infecciones micóticas se incrementan en pacientes instrumentados, transplantados o con intenso tratamiento antibacteriano.

Dadas las limitaciones de este capítulo, me referiré solamente a las infecciones bacterianas más frecuentes resaltando los conocimientos actualmente adquiridos sobre su etiopatogenia.

Escherichia coli (Ec) causa del 75 al 90% de los episodios de IU, prevaleciendo en la IU neonatal, pediátrica, en la cistitis no complicada o recurrente de la mujer fértil así como en la pielonefritis y la denominada "prostatitis bacteriana crónica". El carácter uropatogénico (UPEC) de las diferentes cepas de Ec ha sido estudiado prevalentemente en las IU femeninas no complicadas (1, 2).

Un "patotipo" es un conjunto de factores compartidos por cepas bacterianas de una misma especie dirigidos a un proceso patogénico determinado (3). En el caso de aislados de Ec que causan infecciones entéricas o diarreas, se distinguen claramente seis diferentes "patotipos": enteropatogénico (EPEC); enterohemorrágico (EHEC) enterotoxigénico (ETEC); enteroagregativo (EAEC); enteroinvasivo (EIEC) y difusivamente adherente (DAEC). Cada patotipo causa enfermedad utilizando diferentes combinaciones de factores de virulencia determinados por distintos condicionantes moleculares y resultando en general en enfermedades cuyos síntomas pueden ser distinguidos unos de otros (4).

En contraposición, los patotipos no han sido distinguidos en las IU por Ec si bien por analogía, la designación UPEC (uropathogenic *E.coli*) es de empleo común. Considerable experiencia avala el concepto de que el episodio inicial que lleva a una IU por Ec es la colonización intestinal (y a veces subsiguientemente genital). Esta colonización puede subsistir por meses y años favorecida por las mismas adhesinas que veremos que favorecen la adhesión al uroepitelio (5).

En la caracterización de factores de virulencia de UPEC podemos distinguir:

a) Factores de adherencia, b) toxinas, c) otros factores.

Factores de adherencia. El gen más estudiado (y conocido) es el gen *fim* que codifica los pili (fimbrias) de tipo1 y que median la adhesión a las células de todo el uroepitelio. Numerosas cepas intestinales de Ec poseen genes *fim*. ¿A qué se debe la "especialización de su adhesión a las células de la vía urinaria? Gunther y cols (6) demostraron que las Ec *fim* + se presentan en forma de dos mutantes: "off" que permite adhesión al uroepitelio y "on" que se presenta en el tipo "salvaje" (intestinal) y no coloniza la vejiga. Otra adhesina *fim* H determina la invasión por las fimbrias de tipo 1 mediante un componente que está en el extremo de estas fimbrias y que adhiere los pilus tipo1 no sólo a las células de la mucosa vesical sino además a los mastocitos donde las bacterias quedan protegidas de los anticuerpos y antibacterianos (7). Me parece una excelente proposición para explicar las IU recurrentes y/o que fracasan aún ante "antibiogramas" que demuestran sensibilidad a un determinado fármaco. Esto explica además la observación de que más del 50% de Ec que causan recurrencias son causados por la misma cepa inicial (persistencia), lo que invalida la exclusividad de los "postulados" habituales de los urólogos para explicar la persistencia de la IU : a) cambio de sensibilidad al ATB usado, ó b) anomalía de la vía urinaria (8).

Siguiendo con los factores de adherencia, otra de las adhesinas son las fimbrias-P que median adhesión a células uroepiteliales que conllevan antígenos del grupo P sanguíneo (galactopiranosidos). La adhesina está codificada por el gen *pap* G que alberga cuatro alelos. Dos de estas 4 clases se encuentran predominantemente asociados a UPEC, el grupo II a pielonefritis y el grupo IV a cistitis. De modo que la sola presencia de fimbrias P no indica la necesaria posibilidad de pielonefritis como se pensaba (3, 9).

Han sido descritas otras adhesinas tales como la familia Dr que tienen en común un receptor en células uroteliales del grupo sanguíneo Dr (10). Se ha verificado que la presencia de adhesinas Dr favorece recurrencias (11). Es interesante la observación de Goluszko y cols que comprobaron un 30-40% de aislados de Ec en embarazadas con pielonefritis relacionadas a infecciones por UPEC con adhesinas Dr (12).

Además de los P galactósidos se han demostrado galactósidos en fimbrias (grupo S) que son más frecuentes como responsables de pielonefritis en ratas (3) pero ello no se ha demostrado claramente en humanos.

Toxinas UPEC

Las toxinas son importantes factores de virulencia. Dos toxinas se asocian a UPEC, a) alfa hemolisina (HL y A) y b) el factor necrotizante 1 (CNF1). Ambas han demostrado alta correlación con septicemia y daño renal (3, 13).

Otros factores

Sideróforos: ejemplo IUCD (aerobactina) son quelantes producidos por UPEC que captan el hierro necesario para la multiplicación de bacterias gram negativas (3).

Promotores: exopolisacáridos (“cápsulas”), Ej: Kps MT. Impiden la acción de anticuerpos mediados por complemento (3).

Bacteriocinas: Péptidos producidas por otras bacterias que son bactericidas y limitan la competencia a UPEC (14).

Uroplaquina: compuesto que reviste células vesicales que está sin duda relacionada a cáncer de próstata pero no ha sido evidentemente implicada a infecciones urinarias o prostáticas.

En definitiva, **lo que no conocemos es:** 1) En qué medida unos factores de virulencia aportan más a UPEC que otros, 2) Si estos conceptos se pueden aplicar a otras modalidades de IU que no sea la IU no complicada femenina.

Factores de virulencia en otras bacterias

Proteus mirabilis (Pm): es una bacteria rodeada de flagelos en todo su cuerpo (peritrica) por lo que es extremadamente móvil y por lo tanto capaz de diseminarse rápidamente por todo el árbol urinario. Es además intensamente ureásica, forma amonio de urea a alta velocidad, en 2 horas un inóculo de 10⁵ UFC/ml de Pm puede elevar el pH urinario a un valor cercano a 8.0, ello ocasiona en la vía urinaria precipitación de estruvita (fosfato amónico magnésico) y de apatita (fosfato cálcico) y de ahí la pronta aparición de litiasis, que ocurre en vejiga, próstata y riñón.

Posee además, fimbrias de adherencia, si bien la correlación de éstos con la virulencia no posee la evidencia observada en *E.coli*, Pm tiene, tendencia a adherirse mejor a las células renales (15,16). Otros factores de virulencia son la hemolisina (la mayor parte de aislados de pielonefritis son hemolíticos) (15). La hemolisina *Hpm A* de Pm ha sido postulada como el factor citotóxico que facilita la invasión renal de Pm (17).

Finalmente, Pm produce una metalo proteasa que reconoce y activa la inmunoglobulina A1 y A2 (18). Por estos motivos Pm es más frecuente en infecciones hospitalarias. En infecciones comunitarias, por motivos que desconocemos pero atribuimos a su adherencia al prepucio, es más frecuente en lactantes varones (1).

Klebsiella pneumoniae (Kp). Es el 3er agente más

frecuente en IU no relacionada a métodos exclusivamente invasivos. Kp expresa su virulencia urinaria por sus adhesinas, fimbrias de tipo 1 (*símiles a UPEC*). Se asume que hasta el 75% de Kp urinarias expresan esta propiedad (19).

La presencia de cápsula es sin embargo, el factor más importante de virulencia en Kp. Presenta diferentes variantes químicos del polisacárido capsular que permiten distinguir hasta 70 serotipos K (20). De los factores de virulencia que se le atribuyen al polisacárido capsular los más importantes clínicamente, a nuestro juicio, es la prevención de la fagocitosis por neutrófilos y macrófagos y a la vez el polisacárido impide la acción de los anticuerpos (anti-O) dirigidos al lipopolisacárido de la membrana externa bacteriana, importante mecanismo defensivo de la IU por bacilos gram negativos.

Pseudomonas aeruginosa, Acinetobacter spp y otros bacilos gram negativos no fermentadores.

Estas bacterias son prácticamente “inexistentes” en la microbiota intestinal o genital de pacientes no tratados con ATB previamente ni hospitalizados, por ello son casi exclusivas de infección hospitalaria. *P. aeruginosa* es mucho más virulenta, es móvil, produce exotoxinas y una potente endotoxina. *Acinetobacter spp* son especies de mínima virulencia, inmóviles y que solo “agreden” por su multiresistencia a los antibacterianos y el moco adherente que presenta en su exterior (21).

Staphylococcus saprophyticus, S. epidermidis y enterococos

Desde 1962 cuando el portugués Torres Pereira (22) reportó el aislamiento de un estafilococo coagulasa negativo (SCN): *S. saprophyticus* (Ss) y le adjudicó responsabilidad en la IU femenina, esta bacteria está considerada como la segunda causante (luego *E. coli*) de IU en pacientes del sexo femenino en período fértil.

Los aislados son homogéneos internacionalmente ya que poseen un antígeno común denominado Ag 51 y son a diferencia de varias especies de estafilococos coagulasa negativos (SCN) novobiocina resistentes. Como se menciona más adelante, la incidencia de Ss en IU femenina es del 15-20%, ello mientras que en IU masculinas no supera el 1% (23). Los factores de virulencia de Ss son la producción de ureasa y una hemaglutinina que facilita la unión de Ss al urotelio y a la fibronectina. Ss produce IU frecuentemente recurrentes y con localización alta, la hematuria está casi siempre presente (23).

¿Por qué Ss infecta en su tracto urinario a mujeres que no presentan factores predisponentes para la IU y no tiene Ss predilección por la vía urinaria del sexo masculino?

La respuesta es quizás la posibilidad de selección de Ss en la vagina a cuyas células se adhiere fácilmente, mientras que no encontraría un cuadro semejante en las células de la uretra masculina. La colonización del recto es igual en ambos sexos. En el sexo masculino Ss suele



localizarse en el surco balano prepucial aunque posiblemente ello esté relacionado a relaciones sexuales (24).

En cuanto a otras especies de SCN, en especial *S. epidermidis*, su participación en IU está relacionada a la adherencia por formación de biopelículas. A diferencia de Ss, *S. epidermidis* es causa de IU en pacientes añosos, debilitados, con dificultades para higienizarse, portadores de sonda vésico-uretral y produce IU bajas con disurias y rara vez participación renal. Mientras que Ss puede producir infección a bajo número de bacterias las infecciones por *S. epidermidis* ocurren generalmente con participación de $> 10^5$ UFC/ml (25).

Etiología de la IU según complicación, sexo y grupo etario

La etiología de la IU está relacionada a la complicación de la infección considerando **complicadas** aquellas que se presentan en pacientes hospitalizados y/o con malformaciones anatómicas, fallas funcionales (ej: reflujo vésico-uretral), obstrucciones de la vía urinaria (ej: litiasis), que han sido sometidos a instrumentación de la vía urinaria o a cirugía o que presentan enfermedades basales que favorecen la IU, (diabetes, injuria espinal). En ausencia de estos factores se consideran las IU como **no complicadas** (25).

Como mencionamos, las IU **no complicadas** tienen la etiología relacionada a los factores de virulencia tanto que en la IU **complicadas**, la complicación es el factor predominante. El ejemplo típico es la participación de *Acinetobacter spp*, *Stenotrophomonas maltophilia* y otros

bacilos gram negativos no fermentadores que poseen baja virulencia en las IU hospitalarias.

Un factor adicional que determina la prevalencia etiológica en determinadas áreas geográficas en la influencia del uso apropiado de antibacterianos. Dos ejemplos son característicos. La resistencia a trimetoprima sulfá (TMP-SM) en *E.coli* se conoce desde los años 70 en nuestro medio. Nuestro grupo presentó el 1er caso de *E.coli* resistente a >100 mg/l de TMP en el 1º Congreso Argentino de Nefrología en Mendoza en 1972. Probamos que la resistencia plasmídica y transferible (Casellas JM; Farinati AE, Irribarren MA, Segre L) desde entonces fue incrementándose hasta alcanzar niveles cercanos al 40% en 2006 (vigilancia SIR de SADEBAC) debido a la selección de mutantes que producen una dehidrofolato reductasa anómala. Insistimos reiteradamente que se detuviera el uso empírico de TMS-SM en IU pero por lo contrario, las sugerencias de SADI (disidentes con SADEBAC) siguen proponiendo su

Tabla 1: IU neonatal (*) (**)

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	80
<i>Klebsiella spp</i>	5
SCN	3
<i>S.agalactiae</i>	2
<i>P.aeruginosa</i>	2
Otros	8

* La IU neonatal es en sí una complicación
** La mayoría orina obtenida por PSP (Punción Suprapúbica)

IU NO COMPLICADAS

Tabla 2: IU pediátrica sexo femenino no complicada

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	85 - 90
<i>Klebsiella spp</i>	5
<i>Proteus mirabilis</i>	3
SCN	02 - 03
Otros	02 - 03

Ref: (1); datos de API 2006

Tabla 3: IU pediátrica sexo masculino no complicada

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	80
<i>P.mirabilis</i>	05 - 10
<i>Klebsiella spp</i>	03 - 05
Otros	03 - 05

Ref: (1,25) y Datos API 2006

Tabla 4: IU en período fértil, sexo femenino, no complicadas incluyendo adolescentes

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	70 - 75
<i>S.saprophyticus</i>	05 - 15
<i>Chlamydia trachomatis</i>	05 - 10
<i>Streptococcus agalactiae</i>	03 - 05
Otras enterobacterias	03 - 05
<i>Enterococcus spp</i>	01 - 03
<i>Candida spp</i>	01 - 03
<i>Micoplasmas</i>	01 - 03

* No se incluyen gonococcias
** Ref: (24, 25) Datos API 2006

Tabla 5: IU en pacientes del sexo masculino, adolescentes y adultos, no complicadas

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	40 - 50
<i>P.mirabilis</i>	05 - 15
<i>Klebsiella spp</i>	05 - 10
<i>Chlamydia trachomatis</i>	05 - 10
<i>Enterococcus spp</i>	03 - 05
<i>Micoplasmas</i>	05 - 10
Otras enterobacterias	03 - 05
<i>Coryne bacterium spp*</i>	01 - 03
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	01 - 03

Ref: (1, 25)
* Incluye *C.urealyticum*

empleo. Del mismo modo desde 1990 se fue incrementando la resistencia a norfloxacin y ciprofloxacina en *E.coli* y otros bacilos gram negativos debido a la excesiva prescripción de ciprofloxacina en urología pero fundamentalmente por haberla usado frecuentemente “al revés”, o sea para evitar la aparición de mutantes topoisomerasas resistentes deben utilizarse dosis altas por corto tiempo y en patologías como prostatitis crónica se la suele prescribir a dosis bajas por

largos períodos (hasta más de un mes). Como consecuencia la resistencia a ciprofloxacina en infecciones de la comunidad por *E.coli* ya alcanza el 30% (Asociación Panamericana de Infectología 2007).

En definitiva, se han seleccionado cepas UPEC que conjugan virulencia con resistencia.

En las siguientes tablas detallaremos la incidencia etiológica en Sud América de IU de acuerdo a edad, sexo y complicación.

IU COMPLICADAS

Tabla 6: IU pediátrica complicada

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	30 - 40
<i>P.mirabilis</i>	05 - 10
<i>Enterococcus spp</i>	05 - 10
<i>Klebsiella spp</i>	05 - 10
<i>Candida spp</i>	05 - 10
<i>Enterobacter spp</i>	03 - 05
<i>P.aeruginosa</i>	03 - 05
Otros BGNF	01 - 03
SCN	01 - 03
Otros	03 - 05

Ref: (1, 25, 26) datos de API

Tabla 8: IU en pacientes diabéticos

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	40 - 50
<i>Klebsiella spp</i>	15 - 20
<i>Enterococcus spp</i>	10 - 15
<i>Streptococcus agalactiae</i>	05 - 10
<i>Candida spp*</i>	03 - 05

Ref: (25, 27, 28)

*Incluye especies “no albicans”

Tabla 9: IU en pacientes con injuria de la médula espinal

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	70 - 80
<i>P.aeruginosa</i>	05 - 10
<i>P.mirabilis</i>	05 - 10

Ref: (25)

Tabla 7: IU en pacientes con sonda uretro-vesical

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	20 - 30
<i>Proteus mirabilis</i>	10 - 15
<i>Klebsiella spp</i>	15 - 20
<i>P.aeruginosa</i>	05 - 10
Otros <i>Proteae(a)</i>	10 - 15
<i>Enterococcus spp</i>	05 - 10
Otras enterobacterias (b)	05 - 10
<i>Acinetobacter spp</i>	03 - 05
<i>Candida spp(c)</i>	01 - 03
Otros BGNF(d)	03 - 05
<i>S.aureus(e)</i>	01 - 03
SCN	01 - 03

Ref: (1, 25, 27) datos de API 2007, Datos de SIR de SADEBAC 2006

a) Incluye *P.vulgaris*, *Morganella morganii* y *Providencia spp*

b) Incluye *Acinetobacter spp*, *Enterobacter spp* y *Serratia spp*

c) Se excluyen hallazgos no confinados a vejiga (o sea aquellas que sólo están adheridas a la sonda)

d) Incluye Alcaligenes denitrificans y *Stenotrophomonas maltophilia*

e) Generalmente son “vía de salida” correspondientes a bacteremias.

Tabla 10: IU en pacientes gerontes (1-2)

Especie	IU %
<i>E.coli</i>	70 - 80
<i>Enterococcus spp (4)</i>	10 - 15
<i>S.epidermidis</i>	05 - 10
<i>S.aureus (3)</i>	05 - 10
<i>Klebsiella spp</i>	05 - 10
<i>P.mirabilis</i>	05 - 10
<i>P.aeruginosa</i>	05 - 10
<i>Acinetobacter spp</i>	03 - 05
<i>Candida spp</i>	01 - 03

Ref: (1, 25, 29) deben sumarse otros factores de complicación; 2 La IU mixta es frecuente, 3 Complicación de bacteremia, 4 La IU mixta por *E.coli* más enterococos es frecuente en gerontes y suele pasar desapercibida por el laboratorio.



Bibliografía

- 1 JM Casellas. Modificaciones en el criterio de utilidad de antibacterianos en infecciones urinarias pediátricas en: Archivos Latinoamericanos de Nefrología Pediátrica (2007) 7:1 pg 15/19.
- 2 Challú A. ¿Existen diferentes infecciones urinarias? Conferencia 3er Congreso del Consejo Argentino de Infecciones urinarias. Paraná ER 1996.
- 3 Marrs CF y cols. *Escherichia coli* mediated urinary tract infections: Are there distinct uropathogenic *E. coli* (UPEC) pathotypes? *FEMS Microbiology Letters* (2005) 252:183-190.
- 4 Kaper JB y cols. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Rev Microbiol* (2004) 2:123-140.
- 5 Stamm WE. An Epidemic of Urinary Tract Infections? *N Engl J Med* (2001) 345:1055-7.
- 6 Gunther IV y cols. Assessment of Virulence of Uropathogenic *Escherichia coli* Type 1 Fimbrial Mutants in Which the Invertible Element Is Phase-Locked On or Off. *Infect Immun* (2002) 70:3344-3354.
- 7 Abraham SN. Type 1 Fimbriated *Escherichia coli*—Mast Cell Interactions in Cystitis Soman N. Abraham, Jeoung-Sook Shin, and Ravi Malaviya. *J Infect Dis* (2001) 183 suppl 1:S51-S55.
- 8 Ikaheimo R y cols. Recurrence of urinary tract infection in a primary care setting: analysis of a 1-year follow-up of 179 women. *CID* (1996) 22:91-99.
- 9 Wult B. Erratum to "The role of *P* fimbriae for *Escherichia coli* establishment and mucosal inflammation in the human urinary tract": [International Journal of Antimicrobial Agents 19 (2002) 522–538] *Int J Antim Ag* (2003) 21:605-621.
- 10 Nowicki R y cols. Family of *Escherichia coli* Dr Adhesins: Decay-Accelerating Factor Receptor Recognition and Invasiveness. *J Infect Dis* (2001) 183:S24-S27.
- 11 Foxman B y cols. Virulence characteristics of *Escherichia coli* causing first urinary tract infection predict risk of second infection. *J Infect Dis* (1995) 172:1536-1541.
- 12 Ikaheimo R y cols. *CID* (1996) 22:91-99.
- 13 O'Hanley P y cols. Alpha-hemolysin contributes to the pathogenicity of piliated digalactoside-binding *Escherichia coli* in the kidney: efficacy of an alpha-hemolysin vaccine in preventing renal injury in the BALB/c mouse model of pyelonephritis. *Infect Immun* (1991) 59:1153-1161.
- 14 Parret AH y De Moet RE. *Scherichia coli*'s uropathogenic-specific protein: a bacteriocin promoting infectivity? *Microbiology* (2002) 148:1604-1606.
- 15 Silverblatt F. Host-parasite interaction in the rat renal pelvis: a possible role for pili in the pathogenesis of pyelonephritis. *J Exp Med* (1974) 140:1696-1711.
- 16 Silverblatt F y Ofec I. Influence of pili on the virulence of *Proteus mirabilis* in experimental hematogenous pyelonephritis. *J Infect Dis* (1978) 138:664-667.
- 17 Swihart HG y Welch A. The HpmA hemolysin is more common than HlyA among *Proteus* isolates. *Infect Immun* (1990) 58:1853-1860.
- 18 Menard R y cols. Nonpolar mutagenesis of the *ipa* genes defines IpaB, IpaC, and IpaD as effectors of *Shigella flexneri* entry into epithelial cells. *J Bacteriol* (1993) 175:5899-5906.
- 19 Tarkkanen AM y cols. Fimbriation, capsulation, and iron-scavenging systems of *Klebsiella* strains associated with human urinary tract infection. *Infect Immun* (1992) 60:1187-1192.
- 20 Orskovl y Fife MA. *Klebsiella pneumoniae* serotipes. *J Syst Bacteriol* (1977) 25: 386-387.
- 21 Casellas JM. La Gaceta de Infect y Microb Clin en prensa Vol 2 Nº 4 Prostatitis bacteriana crónica (PBC). Etiología y tratamiento 5-8.
- 22 Torres Perreira A. Coagulase-negative strains of staphylococcus possessing antigen 51 as agents of urinary infection. *J Clin Pathol* (1962) 15:252-253.
- 23 Gatermann S y cols. Identification and characterization of a surface-associated protein (Ssp) of *Staphylococcus saprophyticus*. *Infect Immun* (1992) 60:1055-1060.
- 24 Farinati AE. Infecciones Urinarias en Infecciones en Ginecología y obstetricia, Ed Pfizer (1998), 205-228.
- 25 Ronald A. The etiology of urinary tract infection: traditional and emerging pathogens. *Am J Med* (2002) 113-195.
- 26 Langley JM y cols. Unique epidemiology of nosocomial urinary tract infection in children. *Am J Infect Control* (2001) 29:94-98.
- 27 Hooton TM y Stam. We diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am* (1997) 11:551-581.
- 28 Ronald A y Ludvig E. Urinary tract infections in adults with diabetes *Int J Antim Ag* (2001) 17:287-292.
- 29 Beyer y cols. Management of urinary tract infections in the elderly *Z Gerontol Geriatr* (2001) 34:153-157.