

Patogenia de las infecciones del tracto urinario

Antonia Andreu

Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

"E. coli uropatógeno" ha sido el término utilizado para describir las cepas de *Escherichia coli* capaces de causar infección urinaria (IU). Su caracterización a nivel molecular ha demostrado que son las mismas que causan infección en localizaciones extraintestinales no-urinarias, y se propone la designación más inclusiva de **"E. coli patógeno extraintestinal"** o ExPEC. Los ExPEC derivan principalmente del grupo filogenético B2 y albergan genes que codifican factores de virulencia, como *fimH*, *papA*, *papG* alelo II, *kspM* II, *hlyA*, *cnf1*, *fyuA*, *iutA* o *traT*, agrupados en islas de patogenicidad o PAI. El ecosistema vaginal, y en especial *Lactobacillus*, así como las poblaciones intestinales de *E. coli*, el coito y las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario, desempeñan también un papel importante en la patogenia de la IU. La persistencia de *E. coli* en las biopelículas o *pods* vesicales o en el reservorio fecal podría explicar las infecciones recurrentes en mujeres jóvenes.

Palabras clave: Infección urinaria. Patogenia. *Escherichia coli*. Factores de virulencia. Adhesinas.

Pathogenesis of urinary tract infections

"Uropathogenic *Escherichia coli*" has been the term used to describe *E. coli* strains able to cause urinary tract infections. Their molecular characterization has demonstrated that these strains are the same as those causing infections in non-urinary extraintestinal locations, and it has been proposed thus the more inclusive term **"extraintestinal pathogenic *E. coli*"** or **"ExPEC"** to use. ExPEC derive mainly from the phylogenetic B2 group and harbor genes that codify virulence, such as *fimH*, *papA*, *papG* allele II, *kspM* II, *hlyA*, *cnf1*, *fyuA*, *iutA*, and *traT*, which are grouped in pathogenicity islands (PAIs). The vaginal ecosystem and especially *Lactobacillus*, as well as intestinal populations of *E. coli*, coitus and the physiological and anatomical conditions of the urinary tract also play a major role in the pathogenesis of urinary tract infections. The persistence of *E. coli* in bladder **"biofilms"** or **"pods"** or in the fecal reservoir could explain recurrent infections in young women.

Key words: Urinary infection. Pathogenesis. *Escherichia coli*. Virulence factors. Adhesins.

Introducción

La orina y las vías urinarias, en condiciones normales, son estériles y sólo la uretra distal está colonizada por flora cutánea y vaginal: corynebacterias, estreptococos, estafilococos, lactobacilos, etc.; en ocasiones, y de forma transitoria, pueden albergar *Escherichia coli* u otros bacilos gramnegativos. Previamente a un episodio de infección urinaria (IU) se produce una colonización vaginal y periuretral persistente a partir de microorganismos que provienen del colon. Desde estas localizaciones, un pequeño número de bacterias ascienden a la vejiga y más excepcionalmente a la pelvis y al parénquima renal. En circunstancias normales estas bacterias son eliminadas por el flujo y las propiedades antibacterianas de la orina y, en menor medida, por la presencia de IgA secretora y los escasos polimorfonucleares presentes en la superficie vesical. Si dichas bacterias no pueden ser eliminadas, se inicia o bien una colonización (adhesión del microorganismo al uroepitelio, su reproducción y eliminación por la orina) o bien una infección (implica lesión del epitelio vesical), dependiendo del equilibrio entre la virulencia de la bacteria, el tamaño del inóculo, los mecanismos defensivos locales y la presencia o no de alteraciones anatómicas o funcionales del tracto urinario¹.

Así pues, la mayoría de los episodios de infección urinaria son producidos por microorganismos provenientes del colon, mientras que una minoría posee una etiología exógena y son producidos por microorganismos ambientales que con frecuencia se han introducido en las vías urinarias durante su manipulación. La pielonefritis de origen hematógeno es extremadamente rara, está producida sobre todo por *Staphylococcus aureus* y por levaduras, y se da en pacientes graves.

Factores predisponentes de infección urinaria

Los factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario son cambiantes²⁻⁵ y dependen fundamentalmente de la edad, de los hábitos sexuales y de las condiciones fisiológicas y anatómicas del tracto urinario (tabla 1). En mujeres jóvenes el principal factor de riesgo es el coito; según la frecuencia de su práctica, se dispara desde 0 (sin coitos en 7 días) a 2,6 (3 coitos en 7 días) y a 9 veces

Correspondencia: Dra. A. Andreu.
Servei de Microbiologia. Hospital Universitari Vall d'Hebron.
Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: anandreu@vhebron.net

TABLA 1. Factores de riesgo asociados a la infección del tracto urinario, identificados en los distintos grupos de edad

| 15-50 años | 50-70 años | > 70 años |
|---|---|--|
| Coito Diafragma/espermicida Espermicida Antibioterapia previa Infección urinaria previas Infección urinaria maternas Infección urinaria en infancia Status no secretor (?) Alteración de la flora vaginal | Pérdida de estrógenos Cirugía urogenital Incontinencia Cistocèle Residuo posmiccional Status no secretor Infección urinaria previas Alteración de la flora vaginal | Cateterización Incontinencia Cirugía urogenital Estado mental alterado Antimicrobianos Alteración flora vaginal |

(7 coitos en 7 días)². En mujeres ancianas ingresadas en instituciones sanitarias³ el principal factor de riesgo es el sondaje vesical y el estado funcional de su aparato urinario. A medida que este último se deteriora, el riesgo de padecer una IU aumenta, con independencia de la presencia o ausencia de sonda vesical. Este capítulo se centra básicamente en el estudio de los factores patogénicos dependientes del microorganismo.

Filogenia de *Escherichia coli*. Concepto de *E. coli* patógeno extraintestinal frente a uropatógeno

Por técnicas de electroforesis enzimática multiloci en *E. coli* se han identificado 4 grupos filogenéticos: A, B1, B2 y D⁶. Esta diversidad dentro de la especie es el resultado de 2 procesos evolutivos: mutación y transferencia horizontal de genes.

Basándose en criterios genéticos y clínicos, las cepas de *E. coli* pueden ser clasificadas en 3 grupos: cepas comensales, cepas patógenas intestinales y cepas patógenas extraintestinales.

Las cepas comensales constituyen el núcleo de la flora fecal en humanos sanos y también en otros mamíferos y aves. Estas cepas, adaptadas a una pacífica convivencia con el huésped, no producen enfermedad intestinal y sólo causan infección extraintestinal cuando existen factores favorecedores como sondas urinarias, deterioro de las defensas, etc. La mayoría de los *E. coli* comensales humanos derivan de los grupos filogenéticos A y B1 y poseen muy pocos factores de virulencia.

Las cepas de *E. coli* patógenas intestinales se encuentran raramente en la flora fecal de las personas sanas; por el contrario, se comportan esencialmente como patógenos obligados y causan gastroenteritis cuando son ingeridos en determinadas cantidades, aunque la mayoría de ellos son incapaces de producir enfermedad fuera del tracto intestinal. Se reconocen 6 categorías patogénicas: enterotoxigénico (ETEC), enterohemorrágico/productor de toxina de Shiga (STEC/EHEC), enteropatogénico (EPEC), enteroinvasivo (EIEC), enteroagregativo (EAEC) y difusamente adherente (DAEC). Existe diversidad filogenética dentro de cada uno de estos tipos patógenos, ya que derivan de los grupos A, B1 o D; en cambio, cada tipo patógeno presenta una combinación única de factores virulentos.

A diferencia de los *E. coli* comensales y patógenos intestinales, los *E. coli* patógenos extraintestinales

(ExPEC), entre los que se incluyen los uropatógenos, derivan principalmente del grupo filogenético B2 y en menor medida del grupo D y albergan genes que codifican factores extraintestinales de virulencia⁷⁻⁹. Las infecciones que producen pueden afectar a casi todos los órganos y localizaciones anatómicas, excepto el tracto intestinal. En estudios realizados por nuestro equipo se observó que de entre 50 *E. coli* comensales del intestino de personas sanas, los más frecuentes fueron los derivados del grupo filogenético B1 (34%), seguidos del D (28%), A (20%) y B2 (18%)¹⁰. Por el contrario, los derivados del grupo filogenético B2 fueron los más frecuentes (71%) de entre 50 *E. coli* productores de cistitis y 50 productores de pielonefritis, seguidos del grupo D (11%), A (10%) y B1 (8%)⁹.

Los actuales conocimientos sobre la patogenia de las infecciones producidas por las cepas ExPEC se sustentan en estudios realizados con *E. coli* productores de IU, bacteriemias y meningitis neonatales. Experimentos en el modelo animal han confirmado su poder patógeno¹¹. La concentración de genes de virulencia en ciertos linajes evolutivos de *E. coli* patógenos extraintestinales ha dado como resultado el concepto de clones específicos del síndrome: uropatógenos, asociados a sepsis, a meningitis, etc. Desafortunadamente, estos clones específicos del síndrome, aunque válidos, representan un concepto demasiado limitado, ya que implica que ciertos *E. coli* poseen factores virulentos específicos que los capacitan para causar únicamente infección en un sitio anatómico determinado; sin embargo, ningún factor de virulencia es capaz de conferir esta propiedad. Además, los ExPEC tienden a acumular diversos factores virulentos, lo que les dota de múltiples perfiles y sugiere la existencia de varias alternativas para causar infección en una determinada localización. Por todo ello, se ha propuesto sustituir el término "*E. coli* uropatógeno", que se utilizaba para describir cepas capaces de causar IU pero que también causan infecciones en localizaciones extraintestinales no urinarias, por la designación más inclusiva de "*E. coli* patógeno extraintestinal" (ExPEC)¹².

En general, las cepas productoras de IU no son clonales, si se entiende por clonalidad el hecho de que pertenezcan a un mismo serotipo, posean idénticos factores de virulencia y la misma impronta genética cuando se estudia su ADN. Sin embargo, se han descrito brotes de IU producidos por *E. coli* pertenecientes a un mismo clon. Así, en Londres, en 1987-1988, *E. coli* O15:K52:H1 fue la causa de un brote de cistitis, pielonefritis y septicemias adquiridas en la comunidad¹³. Este mismo clon¹⁴ se describió en Barcelona en el año 2000. En Estados Unidos,

en el año 2001 se describió la diseminación de un clon de *E. coli* denominado grupo clonal A (CGA), que pertenece a los serogrupos O77 y O11 y es resistente al cotrimoxazol¹⁵.

Factores de virulencia de *Escherichia coli*. Importancia de la adhesividad

La virulencia de un microorganismo condiciona en gran medida su potencial para establecer una infección. Una cepa de *E. coli* es tanto más virulenta cuantos más factores de virulencia concurren en ella. No todas las cepas de *E. coli*, con independencia del grupo filogenético al que pertenecen, poseen la misma capacidad para infectar el aparato urinario. En la tabla 2 se detallan los principales factores de virulencia de *E. coli* descritos hasta el momento.

En *E. coli* la mayoría de estructuras adherentes son fimbrias proteicas que se unen a receptores específicos situados en las membranas de las células epiteliales. Una misma cepa puede contener simultáneamente varias adhesinas. La fimbria tipo 1 es la más universal, pues está presente en casi la totalidad de las cepas de *E. coli* y de otros miembros de la familia *Enterobacteriaceae*. En su biosíntesis, expresión y función intervienen 8 genes. Su receptor es la α -D-manosa presente en las membranas de la mayoría de las células del huésped. El papel patogénico de las fimbrias tipo 1 ha sido controvertido, aunque actualmente se cree que desempeñan un papel fundamental para iniciar la infección. En las vías urinarias se une a la proteína Tamm-Horsfall (uromucoide rico en manosa excretado por las células epiteliales urinarias). Esta unión actúa como un mecanismo de defensa inespecífico, ya que evita la unión del *E. coli* a sus 2 receptores urinarios principales, las uroplactinas Ia y Ib. La unión a la proteína Tamm-Horsfall favorece, por tanto, la eliminación de *E. coli* por la orina. Estudios experimentales demostraron¹⁶ que cuando la capa formada por la proteína Tamm-Horsfall se daña, quedan adheridos al epitelio gran número de *E. coli*, proceso que podría representar el

punto de inflexión en el que la colonización se convierte en infección y explicar la evolución a brotes observada en las IU de repetición. En la vejiga, FimH, la adhesina presente en el extremo distal de la fimbria tipo 1, se une e interacciona con la uroplactina¹⁷. Esta unión parece ser la señal para activar la cascada defensiva del huésped que incluye la muerte programada y la exfoliación de las células del epitelio vesical y la activación de los mediadores de respuesta inflamatoria (interleucinas y factor de necrosis tumoral [TNF])¹⁸. Estudios experimentales han demostrado que *E. coli* es capaz de eludir estos mecanismos defensivos del huésped invadiendo las capas profundas del tejido vesical, replicándose en el interior de sus células y creando biopelículas o *pods*¹⁹ que contienen bacterias bañadas en una matriz rica en polisacáridos y rodeados por una envoltura de uroplactina. Estas biopelículas pueden constituir un reservorio para los *E. coli* productores de las IU recurrentes¹⁹. Se ha demostrado que las mutaciones en el gen *fimH* suprimen totalmente esta cascada patogénica y que la vacuna con la adhesina FimH protege a los ratones y primates de la infección^{17,19}.

Una medida clásica de profilaxis para evitar nuevos episodios de IU en mujeres con infecciones recurrentes es la administración de antibióticos a dosis bajas. Su eficacia, comprobada inicialmente con cotrimoxazol, ha sido también demostrada con trimetoprim, diversos betalactámicos, nitrofurantoína, fluorquinolonas, y recientemente con fosfomicina-trometamol (3 g cada 10 días). Se ha sugerido que las dosis bajas de antibióticos actuarían, por un lado, reduciendo el número de uropatógenos del reservorio fecal (hecho no siempre demostrable) y, por otro, inhibiendo la expresión de las fimbrias tipo 1 y, por tanto, la unión de los uropatógenos al epitelio vesical y, consecuentemente, la puesta en marcha del proceso patogénico. En un trabajo realizado por nuestro equipo, la fosfomicina se mostró más eficaz que el ciprofloxacino en la inhibición de la expresión de las fimbrias tipo 1, ya que, bajo concentraciones subinhibitorias de fosfomicina, el 81% de los *E. coli* estudiados perdía la capacidad de aglutinar a

TABLA 2. Principales factores de virulencia de *Escherichia coli*

| | | |
|---|---|--|
| Adhesinas | Fimbriadas | Fimbrias P: alelos I, II y III Fimbria tipo 1 Fimbria F1C Fimbria S |
| | No fimbriadas (adhesinas X) | Adhesina del antígeno Dr Adhesina AFA I y AFA III Adhesina M |
| Toxinas | Hemolisina Toxina citoletal distensiva | Factor citotóxico necrosante |
| Sistemas de captación de hierro (sideróforos) | Aerobactina Yersiniabactina | |
| Invasinas | Invasina del endotelio cerebral | |
| Mecanismos evasores de las defensas del huésped | Cápsula Antígenos O Resistencia al suero: proteína TraT, plásmido Col V | K1, K2, K13, K5, O6, O4, O1, O2, O18, O83, O7 |

TABLA 3. Distribución de los factores virulentos en *Escherichia coli* aislados de orina de 50 pacientes con cistitis y 50 pacientes con pielonefritis

| Genes determinantes de virulencia | Cistitis (n = 50) | Pielonefritis (n = 50) | p ^a |
|-----------------------------------|-------------------|------------------------|----------------|
| <i>papA</i> | 29 (58) | 35 (70) | |
| <i>papG</i> alelo I | 1 (2) | 0 | |
| <i>papG</i> alelo II | 7 (14) | 29 (58) | < 0,001 |
| <i>papG</i> alelo III | 15 (30) | 7 (14) | |
| <i>fimH</i> | 47 (94) | 50 (100) | |
| <i>afa/draBC</i> | 9 (18) | 2 (4) | 0,025 |
| <i>sfa/focDE</i> | 35 (70) | 14 (28) | < 0,001 |
| <i>kspM II</i> | 41 (82) | 37 (74) | |
| <i>hlyA</i> | 29 (58) | 15 (30) | 0,005 |
| <i>cnfI</i> | 20 (40) | 11 (22) | |
| <i>traT</i> | 34 (68) | 40 (80) | |
| <i>iutA</i> | 23 (46) | 34 (68) | 0,026 |
| <i>fyuA</i> | 46 (92) | 43 (86) | |
| <i>ibeA</i> | 6 (12) | 6 (12) | |
| O-IU | 18 (38) | 25 (50) | |

Número (%) de aislamientos. Los valores de p se han calculado mediante χ^2 en el caso que la frecuencia esperada en cualquier celda sea > 5, la corrección de Yates cuando la frecuencia esperada ha sido entre 3 y 5 en al menos una celda, y el test exacto F de Fisher cuando la frecuencia esperada ha sido < 5 en al menos una celda. Únicamente se muestran los valores estadísticamente significativos (p < 0,05).

papA: subunidad estructural de la fimbria P; *papG*: molécula de adhesina de la fimbria P; *fimH*: fimbria tipo 1; *afa/draBC*: adhesina Dr; *sfa/focDE*: fimbria F1C y S; *kpsM II* (K1, K2, K5): síntesis de la cápsula polisacárida del grupo II; *hlyA*: hemolisina; *cnfI*: factor citotóxico necrosante 1; *traT*: resistencia al suero asociada a una proteína de la membrana externa; *iutA*: aerobactina; *fyuA*: receptor de yersiniabactina; *ibeA*: invasión del endotelio cerebral; O-IU, antígenos O asociados a IU: O1, O2, O4, O6, O7, O18, O83.

Sacharomyces cerevisiae, mientras que sólo la perdían el 57% de los mismos bajo concentraciones subinhibitorias de ciprofloxacino²⁰. Se están realizando estudios en modelos animales para conocer la trascendencia de estos hallazgos.

Las fimbrias P presentan 3 variantes moleculares (I, II y III) que son codificadas por los correspondientes alelos (*papG* alelo I, *papG* alelo II, *papG* alelo III) y se unen a receptores distintos. Probablemente las 3 variantes ejercen funciones patogénicas distintas. La fimbria P variante II es de especial importancia en la producción de pielonefritis. Ello se debe a que sus receptores, constituidos por los glucoesfingolípidos Gal (α 1-4) Gal contenidos en los antígenos del grupo sanguíneo P, se encuentran en la vagina, la vejiga, los uréteres y los túbulos renales, lo que facilita la ascensión de los *E. coli* con fimbrias P a la pelvis renal.

Otra medida profiláctica para evitar las IU recurrentes es la administración oral de preparados a base de

arándanos. Inicialmente se sugirió que su efecto protector se debía a su capacidad para acidificar la orina²¹, pero posteriormente se observó su capacidad para reducir la adherencia de *E. coli* y otros uropatógenos. Este efecto inhibidor de la adherencia se creyó debido a la fructosa (contenida en gran cantidad en los arándanos, aunque también en otras frutas), que actuaría como receptora de las fimbrias tipo 1 impidiendo la unión de éstas al uroepitelio, aunque más tarde se comprobó que los arándanos contienen también elevadas proporciones de proantocianidinas del tipo A, compuestos polifenólicos del grupo de los taninos que inhibirían la adhesión de las fimbrias P a las células uroepiteliales²¹.

El papel que otros putativos factores de virulencia desempeñan en la patogenia de la IU puede deducirse de los resultados de estudios realizados por nuestro equipo y sólo parcialmente publicados⁹ (tabla 3). Los genes *fimH*, *kspM II* e *fyuA* son muy frecuentes y están presentes en más del 70% de las cepas uropatógenas, mientras que *papG* alelo I, *afa/draBC* e *ibeA* se encuentran raramente. Otros genes virulentos están diferentemente distribuidos entre estos 2 síndromes clínicos: *papG* alelo III, *sfa/focDE*, *hlyA* y *cnfI* son más prevalentes en la cistitis, mientras que *papA* (subunidad estructural de la fimbria P), *papG* alelo II, *traT*, *iutA* y los antígenos O asociados a IU lo son en la pielonefritis.

Islas de patogenidad (PAI)

Recientemente se ha demostrado^{22,23} que los genes responsables de los factores de virulencia no se encuentran aislados en el cromosoma bacteriano, sino agrupados en fragmentos de ADN muy particulares denominados "islas de patogenidad" o PAI. Se trata de elementos genéticos móviles, de gran tamaño (entre 20-200 Kb) y un contenido G + C y un código genético distinto al resto del ADN de la bacteria. Estas piezas genéticas con estructura en forma de mosaico, lo que sugiere que han sido generadas en un proceso secuencial, con el tiempo experimentan mutaciones que homogenizan su código genético con el general de la bacteria, pierden fragmentos no favorables y se confunden con el genoma propio de la bacteria, en un proceso denominado de maduración genética. El mecanismo de movilidad de las PAI es poco conocido; se postula que se comportan como transposones conjugativos, lo que permite, en condiciones de presión selectiva, una difusión de los genes de virulencia que contienen.

TABLA 4. Islas de patogenidad (PAI) en *Escherichia coli* uropatógeno

| Cepa de <i>E. coli</i> | PAI | Determinantes de virulencia que codifica | Contenido GC | Tamaño (Kb) | tARN asociado |
|------------------------|---------|--|--------------|-------------|---------------|
| 536 | PAI I | α -hemolisina, fimbria, adhesina | 46 | 76,8 | <i>selC</i> |
| | PAI II | Adhesina Hek, fimbria P-relacionada, α -hly | 46 | 102,2 | <i>leuX</i> |
| | PAI III | Fimbria S, sistema sideróforo <i>iro</i> , adhesina Sap | 47 | 68,1 | <i>thrW</i> |
| | PAI IV | Sistema sideróforo yersiniabactina | 57 | 30,2 | <i>asnT</i> |
| | PAI V | Cápsula polisacárida | 47,7 | 67 | <i>pheV</i> |
| CFT 073 | PAI I | α -hemolisina, fimbria-P, aerobactina | 42,9 | 58 | <i>pheV</i> |
| | PAI II | Fimbria P, genes reguladores de hierro | 48,8 | > 72 | <i>pheU</i> |
| J96 | PAI I | α -hemolisina, fimbria P | | > 170 | <i>pheV</i> |
| | PAI II | α -hemolisina, Prs, cnfI, hemaglutinina resistente al calor | | > 110 | <i>pheU</i> |

En *E. coli* se han descrito y estudiado las 9 PAI detalladas en la tabla 4. Cada PAI codifica distintos factores, aunque algunos pueden coincidir en más de una PAI. Una misma cepa de *E. coli* puede albergar diversas PAI. En un estudio realizado por este equipo¹⁰, el 42% de los *E. coli* aislados de heces de personas sanas (con una media de 1 PAI por aislamiento) presentan PAI, en contraste con el 91% de los *E. coli* productores de IU (con una media de 3 PAI). La PAI IV₅₃₆ fue la más frecuente, tanto en cepas comensales como uropatógenas (38% frente al 89%), seguida de la PAI I_{CFT073} (26% frente al 73%), la PAI II_{CFT073} (14% frente al 46%), la PAI II_{J96} (8% frente al 34%), la PAI I₅₃₆ (8% frente al 33%), la PAI II₅₃₆ (4% frente al 20%) y la PAI III₅₃₆ (0% frente al 2%). En este mismo estudio¹⁰ se observó que los *E. coli* del grupo filogenético B2, con independencia de si habían sido aislados en heces de personas sanas o en orina de pacientes con IU, presentan una media de 3,9 PAI, en contraste con una media de 0,9 para los *E. coli* del grupo D, de 0,4 para los del grupo A y de 0,3 para los del B1.

Flora vaginal normal. Papel protector de *Lactobacillus*

Todas las situaciones en las que existe una alteración de la flora vaginal normal consistente en una disminución de la población de *Lactobacillus* y un aumento de la colonización por *E. coli* y otros uropatógenos, se relacionan con un aumento de la frecuencia de IU. Ello enfatiza el importante papel que *Lactobacillus* desempeña como árbitro del ecosistema vaginal y en la prevención de la IU. Las situaciones capaces de alterar la flora vaginal normal son tan diversas como la falta de estrógenos y, por tanto, menopausia, vaginosis bacteriana, utilización del espermicida nonoxinol-9 u otros espermicidas, antibioterapia, etc. Raz et al²⁴, en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas con IU recurrentes, demostraron que la administración de estradiol disminuía de manera significativa el número de episodios de infección y la población vaginal de enterobacterias a la vez que aumentaba la de *Lactobacillus*, y concluyeron que la estrogenización de la mucosa vaginal promueve el restablecimiento de la flora vaginal normal.

A pesar de que es ampliamente conocido que *Lactobacillus* es el microorganismo predominante en la vagina premenopáusica (10⁷-10⁸ unidades formadoras de colonias [UFC]/g de flujo), ni la composición, ni la dinámica de sus diversas poblaciones está bien caracterizada. Dos recientes estudios^{25,26} concluyen que la mayoría de las mujeres albergan en la vagina una sola especie de *Lactobacillus* en un momento dado. De las 35 especies existentes, las halladas con más frecuencia son *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri* y *L. jensenii*. *Lactobacillus* protege a la vagina frente a la colonización por uropatógenos fundamentalmente porque interfiere la adherencia de los mismos al epitelio vaginal al bloquear sus receptores por mecanismos de exclusión o desplazamiento y porque inhibe la multiplicación de estos uropatógenos mediante la producción y excreción H₂O₂, ácido láctico y bacteriocinas²⁷.

Se ha demostrado²⁷⁻²⁹ que no todas las cepas de *Lactobacillus* expresan estas propiedades con la misma

intensidad, sino que existen enormes diferencias entre especies e incluso entre cepas de una misma especie. Así, sólo el 10% de las cepas estudiadas por Andreu et al²⁸ se adhieren de forma potente a las células del epitelio vaginal. Además, una misma cepa de *Lactobacillus* puede exhibir diferentes capacidades bloqueadoras frente a distintos uropatógenos²⁹. Más aún, la actividad inhibitoria y el espectro de los uropatógenos inhibidos varían enormemente entre las distintas cepas de *Lactobacillus*, lo que sugiere que *Lactobacillus* produce diversas sustancias inhibitorias. En conclusión, algunos *Lactobacillus* se adhieren ávidamente a las células del epitelio vaginal, otros bloquean eficientemente la adherencia al mismo de los uropatógenos y otros inhiben su crecimiento, y estas propiedades son independientes y acumulativas en una determinada cepa. Ello demuestra la importancia de caracterizar a las cepas de *Lactobacillus* previamente a su utilización como probióticos en aplicaciones clínicas.

Flora fecal. Dinámica de las poblaciones de *Escherichia coli*

En diversos estudios, algunos iniciados ya a finales de la década de los sesenta, se ha aislado la cepa de *E. coli* causante de la IU de entre la flora fecal de la paciente^{30,31}. Basándose en ellos y con la finalidad de explicar la patogenia de la IU, se sugirió la hipótesis de la vía fecal-perineal-uretral, según la cual la propia flora fecal del huésped constituye el reservorio de las cepas de *E. coli* causantes de IU³¹.

Este fenómeno, unido al hecho de que los antígenos O más comunes en los *E. coli* aislados en IU eran también los más prevalentes en los *E. coli* fecales aislados en gente sana, sugirió la hipótesis "prevalente" según la cual las cepas fecales de *E. coli* productoras de IU son las que se encuentran de forma predominante en heces, es decir, las que se encuentran en el lugar adecuado en el momento adecuado y en número suficiente para entrar en el tracto urinario y causar la infección³². Por otro lado, los *E. coli* causantes de IU derivan del grupo filogenético B2 y poseen ciertos (putativos o probados) factores de virulencia y antígenos O con una frecuencia significativamente mayor que los *E. coli* contenidos en las heces de personas sanas, lo que ha sugerido la hipótesis de "especial patogenicidad"³³. Esta hipótesis defiende que la patogenia de la IU está dirigida por la capacidad virulenta de las cepas causantes de la infección, más que por una simple acción de masa. Sin embargo, la mayoría de los datos epidemiológicos en los que se basa la hipótesis de la "especial patogenicidad" derivan de comparaciones entre cepas productoras de IU y cepas intestinales, pero de huéspedes no relacionados^{34,35}, por lo que existe la posibilidad de que las diferencias observadas entre ellas puedan ser explicadas por diferencias en el huésped (dificiles de ponderar) o diferencias ambientales más que por diferencias en la virulencia *per se* de las bacterias. Además, algunos estudios experimentales que evalúan la importancia de los putativos factores de virulencia en relación con la capacidad de una cepa para causar infección urinaria u otras infecciones extraintestinales han concluido que ningún factor desempeña, por sí solo, un papel decisivo o incluso relevante³⁶. Es decir, hoy día

todavía no está claro en qué medida la prevalencia o la especial patogenicidad determinan la producción de la IU, y si su relación varía dependiendo de las características del huésped.

A pesar de que está ampliamente admitido que *E. coli* es la bacteria predominante de la flora aerobia intestinal normal, se conoce poco acerca del número y la dinámica de las distintas poblaciones o clones de *E. coli* que coexisten en ella. Por las informaciones de que se dispone, parece que en las heces de personas sanas coexistirían una media de 2-3 clones, con un rango de 1 a 8^{31,37,38}. Estos clones estarían distribuidos en dominantes o mayoritarios y no dominantes, y su persistencia en heces parece efímera, puesto que van cambiando periódicamente. Además, con frecuencia existe una colonización del tracto urinario, producida por clones tanto dominantes como minoritarios. Nuestro equipo, tras estudiar a 14 mujeres con IU, ha concluido³⁹ que en 9 (64%) de ellas el clon urinario fue detectado en heces como clon mayoritario, en 4 como único y en 5 acompañando a otros clones. Se observó, además, que los 4 clones urinarios detectados como clones fecales únicos eran menos virulentos que los restantes clones urinarios, y que los *E. coli* del grupo filogenético B2 provocaron IU siempre que estuvieron presentes en la flora intestinal como población dominante, o cuando, estando ausentes, se trataba de *E. coli* B2 más virulentos que los B2 contenidos en las poblaciones fecales dominantes. En este trabajo se concluía que la especial patogenicidad es un determinante importante en la patogenia de la IU, aunque la prevalencia permite ocasionalmente que las cepas menos virulentas causen una IU.

Patogenia de las infecciones urinarias recurrentes

Las infecciones recurrentes se clasifican en recidivas y reinfecciones. Las recidivas se deben a la persistencia de la cepa original en el foco de infección. Representan el 20% de las recurrencias, ocurren en general en las primeras semanas tras la aparente curación y la persistencia del microorganismo es debida o bien a un tratamiento antibiótico inadecuado o demasiado corto, o bien a la existencia de una anomalía genitourinaria o al acantonamiento de las bacterias en un lugar inaccesible para el antibiótico (litiasis renal o prostatitis crónica). Las reinfecciones son nuevas infecciones causadas por bacterias distintas y facilitadas por muchos de los factores complicantes de IU que se exponen en la tabla 1.

Un caso especial es el de las mujeres jóvenes con infecciones recurrentes. Aproximadamente el 20% de las mujeres jóvenes que presentan un primer episodio de cistitis padecen recurrencias. Su perfil es el de una mujer sana, sin ninguna anomalía del tracto urinario, que presenta cistitis sintomáticas que cursan a brotes, es decir, períodos con episodios frecuentes seguidos de períodos silentes. Stapleton et al⁴⁰ demostraron que estas mujeres poseen con mayor frecuencia (que las mujeres sin IU recurrentes) el serotipo no secretor de grupos sanguíneos y expresan, en las membranas de sus células epiteliales, 2 únicos globósidos: sialosil-galglobósido (SGG) y

disialosil-galglobósido (DSGG), que no son expresados por las mujeres secretoras y que actúan como receptores de *E. coli* uropatógenos. Hasta hace poco se consideraba que estas recurrencias eran reinfecciones, es decir, se debían a cepas distintas. Sin embargo, estudios moleculares han demostrado que se trata de infecciones producidas por la misma cepa de *E. coli* (aun cuando los episodios estén separados por meses), y la cepa puede estar acantonada en el intestino⁴¹ o en biopelículas o *pods* en el interior de las células epiteliales vesicales¹⁹.

Agradecimientos

La reflexión sobre la que se sustenta este artículo y muchos de sus resultados no hubieran sido posibles sin M. Sabaté, E. Moreno y T. Pérez, miembros del Equipo de Investigación de Microbiología del Hospital Vall d'Hebron, y muy especialmente del Dr. G. Prats, director del mismo.

Bibliografía

- Andreu A. Infecciones urinarias: aspectos puntuales. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1995;13:527-31.
- Hooton TM, Scholes D, Hughes JP. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Engl J Med.* 1996;335:468-74.
- Stamm WE, Raz R. Factors contributing to susceptibility of postmenopausal women to recurrent urinary tract infections. *Clin Infect Dis.* 1999;28: 723-5.
- Raz R, Gennesin Y, Wasser J, Stoler Z, Rosenfeld S, Rottenstreich S, et al. Recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Clin Infect Dis.* 2000;30:152-6.
- Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Risk factors for recurrent urinary tract infection in young women. *J Infect Dis.* 2000;182:1177-82.
- Johnson JR. Evolution of pathogenic *Escherichia coli*. En: *Escherichia coli: virulence mechanism of a versatile pathogen*. Elsevier Science (USA); 2002. p. 55-77.
- Andreu A, Stapleton A, Fennell C, Lockman HA, Xercavins M, Fernández F, et al. Urovirulence determinants of *Escherichia coli* strains causing prostatitis. *J Infect Dis.* 1997;176:464-7.
- Johnson JR, Stell AL. Extended virulence genotypes of *Escherichia coli* strains from patients with urosepsis in relation to phylogeny and host compromise. *J Infect Dis.* 2000;181:261-72.
- Moreno E, Planells I, Prats P, Planes AM, Moreno G, Andreu A. Comparative study of *Escherichia coli* virulence determinants in strains causing urinary tract bacteremia vs. strains causing pyelonephritis and other sources of bacteremia. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2005;53:43-9.
- Sabaté M, Moreno E, Pérez T, Andreu A, Prats G. Detection of pathogenicity island markers in commensal and uropathogenic *Escherichia coli* isolates. *J CMI. Pendiente de aceptación.*
- Picard B, Sevali J, Gouriou S, Duriez P, Brahimi N, Bingen E, et al. The link between phylogeny and virulence in *Escherichia coli* extraintestinal infection. *Infect Immun.* 1999;67:546-53.
- Russo TA, Johnson JR. Proposal for a new inclusive designation for extraintestinal pathogenic isolates of *Escherichia coli*: ExPEC. *J Infect Dis.* 2000; 181:1753-4.
- Phillips I, Ekyun S, King A, Gransden WR, Rowe B, Frost JA, et al. Epidemic multiresistant *Escherichia coli* infection in West Lambeth Health District. *Lancet.* 1988;1:1038-41.
- Prats G, Navarro F, Mirelis B, Dalmau D, Margall N, Coll P, et al. *Escherichia coli* serotype O15:K52:H1 as a uropathogenic clone. *J Clin Microbiol.* 2000;8:201-209.
- Manges AR, Johnson JR, Foxman B, O'Bryan TT, Fullerton KE, Riley L. Widespread distribution of urinary tract infections caused by a multidrug-resistant *Escherichia coli* clonal group. *N Engl J Med.* 2001;345:1007-13.
- Balish MJ, Jensen J, Uehling DT. Bladder mucin: a scanning electron microscopy study experimental cystitis. *J Urol.* 1982;128:1060-3.
- Hung CS, Bouckaert J, Hung D, Pinkner J, Widberg C, DeFusco A. Structural basis of tropism of *Escherichia coli* to the bladder during urinary tract infection. *Mol Microbiol.* 2002;44:903-15.

18. Mulvey MA, López-Boado YS, Wilson CL, Roth R, Parks WC, Heuser J, et al. Induction and evasion of host defenses by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. Science. 1998;282:1494-7.
19. Andreson GG, Palermo JJ, Schilling JD, Roth R, Heuser J, Hultgren SJ. Intracellular bacterial biofilm-like pods in urinary tract infections. Science. 2003;301:105-7.
20. Pérez T, Andreu A, Sabaté M, Moreno E, Prats G. Sub-mic effects of fosfomicin and ciprofloxacin on the expression of type-1 fimbriae in *Escherichia coli*. Proceedings of the 7th European Congress of Chemotherapy and Infection. 19-22 Octubre 2005; Florencia, Italia. Poster 1849.
21. Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. Infect Dis Clin N Am. 2003;17:457-71.
22. Dobrindt U, Blum-Oehler G, Nagy G, Schneider G, Johann A, Gottschalk G, et al. Genetic structure and distribution of four pathogenicity islands (PAI I536 to PAI IV536) of uropathogenic *Escherichia coli* strain 536. Infect Immun. 2000;270:6365-72.
23. Hacker J, Kaper JB. Pathogenicity islands and the evolution of microbes. Annu Rev Microbiol. 2000;54:641-79.
24. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. N Engl J Med. 1993; 329:753-6.
25. Antonio MAD, Hawes SE, Hillier SL. The identification of vaginal *Lactobacillus* species and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these species. J Infect Dis. 1999;180:1950-6.
26. Vázquez A, Jakobson T, Ahrné S, Forsum U, Molin G. Vaginal *Lactobacillus* flora of healthy Swedish women. J Clin Microbiol. 2002;40:2746-9.
27. Reid G, Cook RL, Bruce AW. Examination of strains of lactobacilli for properties that may influence bacterial interference in the urinary tract. J Urol. 1987;138:330-5.
28. Andreu A, Stapleton AE, Fennel CL, Hillier SL, Stamm WE. Hemagglutination, adherence, and surface properties of vaginal *Lactobacillus* species. J Infect Dis. 1995;171:1237-40.
29. Osset J, Bartolomé RM, García E, Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacillus* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells. J Inf Dis. 2001;183:485-91.
30. Gruneberg RN. Relationship of infecting urinary organism to the faecal flora in patients with symptomatic urinary infection. Lancet. 1969;2:766-8.
31. Yamamoto S, Tsukamoto T, Terai A, Kurazono H, Takeda Y, Yoshida O. Genetic evidence supporting the fecal-perineal-urethral hypothesis in cystitis caused by *Escherichia coli*. J Urol. 1997;157:1127-9.
32. Turck M, Petersdorf RG. The epidemiology of nonenteric *Escherichia coli* infections: prevalence of serological groups. J Clin Invest. 1962;41:1760-5.
33. Plos K, Connell H, Jodal U, Marklund BI, Marild S, Wettergren B, et al. Intestinal carriage of P fimbriated *Escherichia coli* and the susceptibility to urinary tract infection in young children. J Infect Dis. 1995;171:625-31.
34. Johanson IM, Plos K, Marklund BI, Svanborg C. Pap, papG and prsG DNA sequences in *Escherichia coli* from the fecal flora and the urinary tract. Microb Pathog. 1993;15:121-9.
35. Johnson JR. Virulence factors in *Escherichia coli* urinary tract infection. Clin Microbiol Rev. 1991;4:80-128.
36. Johnson JR. Microbial virulence determinants and the pathogenesis of urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am. 2003;17:261-78.
37. Schalger TA, Hendley JO, Bell AL, Whittam TS. Clonal diversity of *Escherichia coli* colonizing stools and urinary tracts of young girls. Infect Immun. 2002;70:1225-9.
38. Schalger TA, Whittam TS, Hendley JO, Bhang JL, Wobbe CL, Stapleton A. Variation in frequency of the virulence-factor gene in *Escherichia coli* clones colonizing the stools and urinary tracts of healthy prepubertal girls. J Infect Dis. 2003;188:1059-64.
39. Moreno E, Andreu A, Pérez T, Sabaté M, Johnson JR, Prats G. Relationship between *Escherichia coli* strains causing urinary tract infection in women and the dominant fecal flora of the same hosts. Epidem Infect. En prensa.
40. Stapleton A, Stroud MR, Hakamori SI, Stamm WE. The globoseries glycosphingolipid sialosyl galactosyl globoside is found in urinary tract tissues and is a preferred binding receptor in vitro for uropathogenic *Escherichia coli* expressing pap-encoded adhesions. Infect Immun. 1999;66:3856-61.
41. Russo TA, Stapleton A, Wenderoth S, Hooton TM, Stamm WE. Chromosomal restriction fragment length polymorphism analysis of *Escherichia coli* strains causing recurrent urinary tract infections in young women. J Infect Dis. 1995;172:440-5.