

Revisión

Bacteriuria asintomática

V.M. GARCÍA NIETO, S. GONZÁLEZ CERRATO, V.E. GARCÍA RODRÍGUEZ*, M.I. LUIS YANES,
L. MARTÍN CONDE, E. POZO GARCÍA

Unidad de Nefrología Pediátrica, Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

*Departamento de Pediatría, Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

A Juan Rodríguez Soriano
In memoriam

INTRODUCCIÓN

En 1956, Edward H. Kass describió, especialmente, en mujeres sanas y libres de síntomas, la existencia de lo que denominó "infecciones asintomáticas del tracto urinario"⁽¹⁾. En los años 60 y 70, la práctica cada vez más extendida y rutinaria de la realización de urocultivos, confirmó la descripción de Kass, lo que condujo a la aceptación de lo que pasó a denominarse *bacteriuria asintomática* o *bacteriuria encubierta*.

Siguiendo las recomendaciones del *Medical Research Council Bacteriuria Committee*, la bacteriuria asintomática se definió como la colonización de la orina por un germen con un número significativo de colonias en dos muestras consecutivas y en ausencia total de síntomas urinarios y generales⁽²⁾. Naturalmente, se confirmó que esta circunstancia podía ocurrir, asimismo, en la infancia.

Una vez aceptada su existencia, se plantearon múltiples controversias sobre su importancia, su influencia en el estado de salud, su posible progresión hacia la aparición de infecciones urinarias sintomáticas, la potencial existencia de un sustrato anatómico malformativo de base en el sistema urinario, su relación con la producción de cicatrices renales y, sobre todo, si los pacientes debían ser tratados o no con antibióticos.

La prevalencia de la bacteriuria asintomática varía con estrechos límites entre las diferentes series dependiendo de la edad y el sexo. Es más frecuente en los varones en el periodo neonatal al igual que la infección urinaria sintomática. Pasado este periodo, se incrementa en las niñas durante toda la infancia desde un 1,4% hasta un 2,7%, de los quince a los 24 años de vida⁽³⁾. El *Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group* realizó un estudio de despistaje de bacteriuria asintomática en 13.464 niñas de cuatro a 18 años de edad⁽⁴⁾. Se comprobó una prevalencia del 1,9%, oscilando desde un 1,4%, propio de los cuatro a los seis años de edad, hasta un 2,5% en el grupo de siete a 11 años; sin embargo, la prevalencia en los 1.595 varones de cinco a 18 años de edad fue de solo 0,2%.

En la edad adulta, la frecuencia de bacteriuria asintomática aumenta en determinados grupos, como gestantes jóvenes y mujeres diabéticas, y alcanza hasta el 40% en mujeres de 80 años y el 20% en varones de igual edad. En muchas ocasiones remite espontáneamente, mientras que en otras puede subsistir e incluso asociarse, posteriormente, a infecciones sintomáticas⁽³⁾.

Es preciso tener en cuenta ciertas circunstancias especiales en las cuales la prevalencia es más elevada. En mujeres jóvenes, al iniciar la actividad sexual puede aumentar tanto su prevalencia (hasta un 5%) como la posibilidad de desarrollar infecciones sintomáticas⁽⁵⁾. Los pacientes con veji-

Correspondencia: Dr. Víctor M. García Nieto. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Unidad de Nefrología. Carretera del Rosario, 145. 38010 Santa Cruz de Tenerife.

Correo electrónico: vgarcianieto@gmail.com

© 2011 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Éste es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

ga neurógena que se someten a sondajes vesicales intermitentes pueden llegar a tener una prevalencia de bacteriuria del 25%. Además es, igualmente, conocida la existencia de una mayor frecuencia en pacientes diabéticos^(6,7) y en portadores de un riñón trasplantado^(8,9).

ACERCA DE LOS SUJETOS QUE PADECEN BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

En diversos estudios de despistaje realizados en los años 70 en grupos pediátricos, especialmente en niñas en edad escolar y en la adolescencia, se pudo constatar que hasta en el 70% de los sujetos en los que se había detectado bacteriuria asintomática, existía el antecedente de haber tenido, en algún momento previo, síntomas relacionados con el tracto urinario tales como enuresis nocturna, urgencia miccional y orinas malolientes. Igualmente, alrededor de un tercio de los pacientes eran portadores de anomalías urológicas que se habían descubierto mediante la práctica, en ese momento, de una urografía endovenosa o de una cistografía, tales como reflujo vesicoureteral, cicatrices renales o engrosamiento e irregularidad de la pared vesical^(4,10-13); estos dos últimos datos morfológicos, junto con la urgencia miccional y la enuresis nocturna, son sugestivos de lo que, más tarde, se llamaría vejiga inestable o hiperactiva.

Entre las niñas incluidas en el *Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group*, hasta un 70% habían tenido síntomas como urgencia miccional (39%) o enuresis nocturna (30%)⁽⁴⁾; en otro estudio de despistaje efectuado en hospitales de Cardiff y Oxford, en el que se incluyeron 16.800 niñas, se detectó bacteriuria en el 1,7% de las mismas^(10,11). Unos datos similares fueron comunicados por Savage *et al.* en Dundee, en un estudio en el que participaron 5.217 niñas de cuatro años de edad a su entrada en la escuela primaria; la prevalencia de bacteriuria asintomática fue del 1,6%⁽¹²⁾. El 20% tenían historia previa de haber padecido infección urinaria, el 47% incontinencia diurna, el 54% urgencia miccional y el 53% polaquiuria. En Göteborg, Lindberg *et al.* detectaron, en un estudio de despistaje en el que se incluyeron niñas con edades comprendidas entre siete y 15 años, una prevalencia media de bacteriuria del 0,7%⁽¹³⁾; el 30% habían padecido infecciones urinarias previas. La frecuencia de cicatrices renales y de reflujo vesicoureteral en los pacientes incluidos en algunos de esos estudios se expone en la Tabla I^(4,11-13). A la vista de esos datos, se puede establecer que muchas de las niñas con bacteriuria asintomática han presentado, en algún momento previo, sintomatología urinaria que, en ocasiones, puede ser de relevancia.

TABLA I. FRECUENCIA DE CICATRICES RENALES Y DE REFLUJO VESICoureTERAL EN VARIOS TRABAJOS EN LOS QUE SE INCLUYERON PACIENTES CON BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Autores	Referencia	Reflujo vesicoureteral	Cicatrices renales*
Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group	4	21,4%	15,4%
McLachlan MSF et al.	11	16%	26%
Savage DCL et al.	12	35%	23%
Lindberg U et al.	13	20,7%	10,3%

* Detectadas mediante urografía endovenosa.

En 1980, Svanborg Edén y Leffler comunicaron que los glucoesfingolípidos de las células epiteliales de la mucosa del tracto urinario debían ser los receptores a los que se adhieren las fimbrias-P de *Escherichia coli*⁽¹⁴⁾. Más tarde se supo que las fimbrias-P son portadoras de una adhesina específica que se une a sus receptores específicos del urotelio [*Gal(α1-4)Gal-specific papG adhesin*] y que es esencial en la patogenia de la infección renal humana⁽¹⁵⁾.

En 1984, se describió un grupo de ratones que eran incapaces de eliminar las bacterias introducidas en su vejiga y se comportaban como portadores asintomáticos con ausencia, incluso, de respuesta por parte de los neutrófilos⁽¹⁶⁾; unos años después, se comprobó que estos ratones eran portadores de mutaciones en el gen que codifica el *Toll-like receptor 4* (TLR4)⁽¹⁷⁾. En efecto, cuando las adhesinas presentes en las fimbrias de las bacterias se unen a sus receptores del urotelio, son detectadas por el sistema inmune natural por medio de los "receptores de reconocimiento de patrones" denominados *Toll-like receptors* (TLRs). Las bacterias *Escherichia coli* son reconocidas por varios TLRs como TLR 1, 2, 4, 5, 6 (en humanos y ratones) y 11 (en ratones)^(18,19). Los receptores TLR se localizan en la superficie celular o dentro de organelas como los fagosomas, donde detectan algunos ligandos microbianos tales como la flagelina (TLR5) y ciertos lipopolisacáridos (TLR4) y lipopéptidos bacterianos (TLR1/2/6)⁽²⁰⁾. Después de la activación, los TLR favorecen la aparición de determinadas vías de señalización tales como la activación de NF-κB y la secreción de quimiocinas, especialmente, la CXCL-8 (también, conocida como interleucina-8 o IL-8)^(21,22). Esta se une a sus receptores específicos CXCR1 and CXCR2 existentes en los neutrófilos (conocidos, también, como IL-8RA y IL-8RB) y, entonces, los neutrófilos migran desde los vasos sanguíneos hacia la vejiga o los riñones en respuesta a la señal inducida por CXCL-8; al lle-

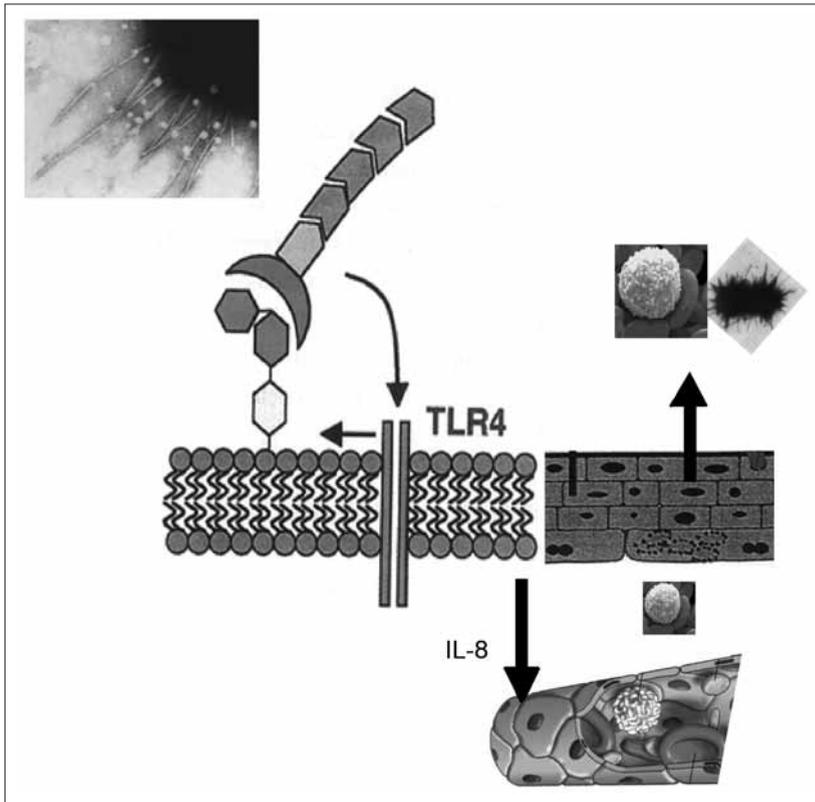


Figura 1. Las adhesinas presentes en las fimbrias de *Escherichia coli* se adhieren a sus receptores glucosfingolipídicos localizados en las células epiteliales de la mucosa del tracto urinario. Entonces son reconocidas por los "receptores de reconocimiento de patrones" (*Toll-like receptors* o TLRs), especialmente TLR4, y favorecen el desencadenamiento de una señalización transmembrana que incrementa la producción de las citocinas IL1, IL-6 y, especialmente, IL-8 (CXCL-8), con lo que se acrecienta la expresión de su receptor presente en los neutrófilos (CXCR1/2). Como respuesta, éstos migran al urotelio, la luz vesical o los riñones y se desarrolla la leucocituria característica de las infecciones urinarias. En las bacteriurias asintomáticas, pueden concurrir dos anomalías en este complejo sistema. En primer lugar, puede existir una baja o nula sensibilidad de TLR4^(26,27), TLR2⁽²⁸⁾ o de los receptores específicos de los neutrófilos (CXCR1/2)⁽²⁸⁾ en su capacidad para detectar la presencia de las bacterias, con lo que no se produce la habitual respuesta leucocitaria. En segundo lugar, aquéllas pueden ser portadoras de mutaciones en los genes que codifican las adhesinas, con lo que se imposibilita su unión a los receptores presentes en el urotelio^(33,34).

gar a su destino, los neutrófilos se unen, fagocitan y eliminan las bacterias (Fig. 1). Diversos estudios clínicos han demostrado la presencia de CXCL-8 en la orina de individuos con infecciones urinarias agudas sintomáticas^(23,24). Los ratones con defectos en el receptor de IL-8, mIL-8Rh (homólogo de CXCR1 y CXCR2 en humanos) son más susceptibles a padecer infecciones urinarias⁽²⁵⁾. Además de CXCL-8, otras quimiocinas son secretadas por las células epiteliales e inducen la migración de los neutrófilos; entre ellas se encuentran CXCL-5 (también denominada ENA-78 o *epithelial cell-derived neutrophil-activating protein-78*) y CXCL-6 (también, conocida como GCP2 o *granulocyte chemotactic protein 2*) que, del mismo modo, se unen a CXCR1/2⁽²²⁾.

Pues bien, en los casos de bacteriuria asintomática, además de unas características particulares bacterianas (véase el siguiente apartado), los pacientes pueden tener alteraciones en este complejo sistema de los receptores de reconocimiento de patrones y/o de los receptores específicos de los neutrófilos. De este modo, en niños con bacteriuria asintomática se ha comprobado tanto una expresión reducida de TLR4⁽²⁶⁾ como la existencia de ciertas variaciones genéticas en el promotor del gen que codifica TLR4 que reducen su expresión⁽²⁷⁾. Además, recientemente, se ha descrito que ciertos polimorfismos presentes en los genes que codifican

tanto los *Toll-like receptors* TLR2 como los receptores específicos de los neutrófilos CXCR1, favorecen la aparición de bacteriuria asintomática⁽²⁸⁾.

ACERCA DE LAS BACTERIAS QUE CAUSAN BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Los gérmenes procedentes del aparato digestivo, que son los más frecuentemente responsables de las bacteriurias, deben colonizar el saco prepucial en los niños y el periné en las niñas, ascender por la uretra, salvar los mecanismos de defensa del lavado vesical y, por último, ser capaces de interactuar con el urotelio para desencadenar o no una respuesta inflamatoria notable y, en el primer caso, la sintomatología propia de las infecciones urinarias. La cuestión es conocer la razón por la que, en algunos casos, se producen síntomas y en otros no. Los urocultivos son positivos a *Escherichia coli* en más del 90% de los casos; las siguientes bacterias en orden de frecuencia son *Klebsiella* (5%) y *Proteus mirabilis* (1%)⁽⁴⁾ y, en algunos casos, pueden cultivarse, también, *Streptococcus* y *Staphylococcus*.

Es razonable suponer que los gérmenes encontrados en las orinas de las personas afectas de bacteriuria asintomá-

tica tengan distintos o, al menos, una menor proporción de factores de virulencia en relación con los gérmenes responsables de las infecciones urinarias sintomáticas. Lindberg *et al.* descubrieron cepas del serotipo O en el 31,3% de los casos de bacteriuria asintomática y, en cambio, en el 79,8% de los casos de pielonefritis agudas⁽²⁹⁾. El fenómeno de la aglutinación espontánea estaba presente en el 45,2% de las bacterias causantes de bacteriuria y, únicamente, en el 1,7% de las cepas causantes de pielonefritis; además, las primeras eran significativamente más sensibles al efecto bactericida del suero normal con respecto a las causantes de infecciones sintomáticas⁽²⁹⁾.

En otros trabajos se han utilizado como factores para identificar la virulencia bacteriana, la producción de alfa-hemolisina y la hemaglutinación manosa-resistente (expresión de la presencia de fimbrias-P). Pues bien, estos factores estaban presentes en el 88% de las cepas causantes de pielonefritis, y solo en el 60 y 56% de las cepas causantes de cistitis y de bacteriuria asintomática, respectivamente⁽³⁰⁾. En otro estudio, se compararon las cepas de *Escherichia coli* productoras de bacteriuria asintomática con las causantes de infecciones urinarias recurrentes y se pudo observar que eran mayoritariamente no hemolíticas (75%), no adherentes (70%) y sin capacidad de hemaglutinación (61%)⁽³¹⁾.

La biología molecular ha aportado nuevos datos sobre las características de algunas de las bacterias que pueden causar bacteriuria asintomática. Así, se sabe que las fimbrias-P son codificadas por un grupo de 11 genes (*pap gene cluster*)⁽³²⁾. La cepa de *Escherichia coli* 83972 fue aislada, originalmente, a partir de la orina de una niña que fue portadora de una bacteriuria asintomática durante tres años. Recientemente, se ha caracterizado que esa cepa presenta mutaciones en el *foc gene cluster* que codifica las fimbrias F1C por lo que no son expresadas y las bacterias no pueden adherirse al urotelio^(33,34).

ACERCA DE LAS RAZONES POR LAS QUE SE CONSIDERA QUE EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA ES INNECESARIO

El tratamiento destinado a erradicar las bacterias causantes de bacteriuria asintomática estaría basado en el supuesto de que, al persistir y no desaparecer espontáneamente, se podría incrementar el riesgo de padecer una infección urinaria sintomática y, por tanto, de sufrir daño renal si el germen, supuestamente, alcanzase el parénquima renal. No existe, sin embargo, evidencia de que la bacteriuria asin-

tomática tenga una evolución desfavorable ni de que se puedan producir dichos efectos adversos que justificarían su erradicación, tal y como se desprende de un número importante de observaciones.

La bacteriuria asintomática no tratada puede mantenerse durante varios años e, incluso, pueden producirse modificaciones en el germen causal⁽³⁾. Solo el 26% de las niñas no tratadas incluidas en el estudio programado por el *Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group* estaban libres de la bacteriuria después de cuatro años de seguimiento⁽³⁵⁾; sin embargo, no se apreciaron diferencias con respecto a la aparición de nuevas cicatrices, el crecimiento renal o la evolución del reflujo vesicoureteral, al comparar los dos grupos estudiados, uno que recibió tratamiento antibiótico (n= 110) y otro al que no se le prescribió (n= 98)^(35,36).

En este mismo sentido, es muy ilustrativo un estudio prospectivo en el que se estudiaron 58 niñas con bacteriuria asintomática durante un tiempo de seguimiento de 11 años⁽³⁷⁾. Veintisiete de ellas recibieron tratamiento antibiótico cada vez que tenían un episodio comprobado de bacteriuria; el resto no se trató. Se acreditó que no se produjeron cicatrices en los riñones inicialmente sanos; solo tres riñones de pacientes afectados de "nefropatía de reflujo" mostraron una progresión de las cicatrices previamente existentes y en dos riñones se observaron nuevas cicatrices. La longitud renal final no se vio afectada por la existencia de reflujo vesicoureteral ni por el tratamiento; en este sentido, la longitud renal reducida observada al final del periodo de seguimiento se asoció con la presencia, al inicio, de cicatrices renales⁽³⁷⁾.

De las 211 niñas con bacteriuria asintomática y sin lesiones pielonefríticas incluidas en el estudio de Newcastle, 105 recibieron tratamiento durante dos años según la sensibilidad observada en los antibiogramas y el resto no se trataron; el 90% de ellas, mostraron urocultivos negativos durante ese periodo, lo que contrastaba con el 40% del grupo de niñas no tratadas. No obstante, una vez suspendido el tratamiento no se observó, entre los dos grupos, ninguna diferencia en la persistencia o no persistencia de la bacteriuria, ni en la aparición de síntomas urinarios (un 10% en ambos) ni, sobre todo, en la aparición de cicatrices pielonefríticas o en el crecimiento renal⁽³⁸⁾.

A la vista de los datos expuestos, se puede colegir que el tratamiento antibiótico de la bacteriuria, en ausencia de síntomas, no es necesario ya que no se obtiene ningún beneficio⁽³⁹⁾. Además, no está demostrado que las niñas con cicatrices o reflujo vesicoureteral tengan una mayor predisposición a la bacteriuria persistente que aquellas con un tracto urinario normal ni que su persistencia suponga, en niñas sanas, un mayor riesgo de desarrollar daño renal⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, es

sabido que el tratamiento farmacológico de la bacteriuria no evita la reaparición de ésta, una vez que se ha interrumpido. En resumen, deben tratarse pacientes y no análisis.

Es posible, incluso, que el tratamiento antibiótico pueda modificar la flora causante de bacteriuria asintomática con una virulencia nula, con lo que se favorecería la colonización urotelial por gérmenes uropatógenos más virulentos⁽²⁹⁾. En la práctica diaria, puede observarse cómo, excepcionalmente, alguna niña portadora de una bacteriuria asintomática no tratada, padece una infección urinaria sintomática. La explicación de este hecho viene dada por el fenómeno de transferencia genética; así, se ha descrito que si a bacterias *Escherichia coli* no patógenas pertenecientes a las cepas 506⁽⁴¹⁾ o HB101⁽⁴²⁾ se les transfiere el *pap gene cluster*⁽³²⁾ procedente de la cepa uropatógena J96, se convierten en virulentas y con capacidad de colonizar el parénquima renal.

La recogida de datos en el *Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group* se ha prolongado en el tiempo⁽⁴³⁾. Así, se han podido revisar 139 embarazos correspondientes a 88 mujeres que fueron identificadas, siendo niñas, en el estudio inicial de despistaje^(10,11,35). Se observó que las pacientes portadoras de cicatrices renales tenían riesgo de hipertensión y de preeclampsia durante el embarazo; además, la frecuencia de bacteriuria durante el mismo, fue mayor que en los controles (37% vs. 8%)⁽⁴³⁾. Al cumplirse los 30 años de seguimiento en el mismo grupo de estudio, se volvieron a revisar 103 mujeres incluidas inicialmente, 55 no tratadas y 48 tratadas; la conclusión fue similar a lo ya descrito, es decir, que no se encontraron diferencias, al comparar ambos grupos, en las variables somatométricas o la presión arterial ni en los niveles de creatinemia o de proteinuria⁽⁴⁴⁾.

En definitiva, en la edad pediátrica existen pocas indicaciones para erradicar una bacteria causante de bacteriuria asintomática salvo, por ejemplo, en el caso de que los pacientes vayan a ser sometidos a intervenciones urológicas. En adultos, la bacteriuria se trata en los embarazos⁽⁴⁵⁾, en sujetos diabéticos^(6,7) o en pacientes portadores de un riñón trasplantado^(8,9), circunstancias sobre las que no somos idóneos para discutir.

ACERCA DE LA CUESTIÓN QUE SE PLANTEA SOBRE SI A LOS PACIENTES CON BACTERIURIA ASINTOMÁTICA SE LES DEBE SOLICITAR ESTUDIOS MORFOLÓGICOS Y FUNCIONALES RENALES

Una cuestión es que los pacientes no sean tratados y otra distinta es si deben ser estudiados y de qué modo. Al ser niños que pueden ser portadores de una nefropatía cica-

trizal o de reflujo vesicoureteral, creemos que deben ser estudiados, inicialmente, con una ecografía renal y con pruebas básicas de función renal. Entre éstas, las más sensibles son la prueba de concentración renal y la determinación de la eliminación urinaria de microalbúmina.

La osmolalidad urinaria máxima es un parámetro funcional renal muy sensible, de tal modo que es el primer parámetro que se altera en muchas nefropatías⁽⁴⁶⁾ como sucede, por ejemplo, en las uropatías obstructivas⁽⁴⁷⁾. Es conocido que en los casos de reflujo vesicoureteral, más evidente en los de mayor grado, la osmolalidad urinaria máxima está reducida^(48,49); previamente, la prueba de concentración se ha recomendado como método de seguimiento en los pacientes afectados de bacteriuria asintomática⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Es, asimismo, un buen marcador indirecto de función glomerular, de tal modo que una capacidad de concentración renal normal garantiza que la tasa de filtración glomerular también lo es⁽⁵³⁾.

La determinación de microalbúmina se utilizó inicialmente con la intención de detectar la nefropatía diabética en una fase incipiente⁽⁵⁴⁾. Más tarde, se supo que es un buen marcador de disfunción endotelial así como de hiperfiltración glomerular, cuando existe pérdida de parénquima renal⁽⁵⁵⁾. Debe calcularse en la primera orina del día en forma de cociente con respecto a la creatinina; después de la osmolalidad urinaria máxima, es el segundo parámetro más sensible para detectar pérdidas de parénquima renal. Así, en un estudio en el que incluimos a 155 niños de los que se disponía, en todos los casos, del resultado de la gammagrafía renal realizada con DMSA, la sensibilidad de la osmolalidad urinaria máxima, del cociente microalbúmina/creatinina y del GFR para detectar anomalías morfológicas con pérdida de parénquima renal fue de 40,2%, 25,9% y 10,8%, respectivamente; agrupando los dos primeros de esos parámetros, la sensibilidad ascendió a 46,3%⁽⁴⁶⁾.

En nuestro protocolo, si la ecografía, la prueba de concentración y la microalbuminuria son normales, no se realiza ningún estudio morfológico más. Si existe asimetría renal, imágenes ecográficas sugestivas de cicatriz o de dilatación ureteral y/o la función renal está alterada, se valora la solicitud de una gammagrafía renal y/o de una cistografía. Es optativo, pero conveniente, determinar la calciuria y la citraturia. Nosotros, en niños con bacteriuria asintomática hemos comprobado una prevalencia de hipercalcemia del orden del 60%; sus padres, además, presentaban una elevada frecuencia de anomalías metabólicas causantes de cálculos renales⁽⁵⁶⁾.

En caso de concurrir síntomas propios de vejiga hiperactiva como urgencia miccional, incontinencia diurna o enuresis nocturna, debe valorarse la prescripción de un trata-

miento con anticolinérgicos y/o la indicación de la realización de un estudio urodinámico.

ACERCA DEL CONCEPTO DE LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA COMO PROTECTORA DE LA APARICIÓN DE INFECCIONES URINARIAS SINTOMÁTICAS. ¿POR QUÉ TENEMOS LOS HUMANOS RECEPTORES PARA *ESCHERICHIA COLI*?

La infección por *Escherichia coli* está documentada en numerosas especies. Trabajos destinados a estudiar la virulencia de esta bacteria y sus determinantes genéticos se realizan en peces (*zebrafish*)⁽⁵⁷⁾ o en nematodos como *caenorhabditis elegans*⁽⁵⁸⁾, por ejemplo; las cepas de *Escherichia coli* relacionadas con la gripe aviar causan la enfermedad en pollos y otras aves que, generalmente, se traduce en grandes pérdidas económicas para la industria de las aves de corral⁽⁵⁹⁾. Además, muchos de los estudios de adhesión bacteriana se realizan en animales de experimentación más avanzados en la escala filogenética^(16,17).

Todo esto implica que los receptores de *Escherichia coli* están presentes y conservados en numerosas especies animales en la larga escala filogenética que culminó en el *homo sapiens*. ¿Tiene algún sentido que nuestros propios organismos sean portadores de receptores para las adhesinas de una bacteria como *Escherichia coli*?

En su celeberrimo libro *On the origin of species by means of natural selection, or the preservation of favoured races in the struggle for life* (*El origen de las especies por medio de la selección natural, o la preservación de las razas favorecidas en la lucha por la vida*), Charles Darwin propuso el mecanismo de selección natural con la intención de explicar el origen de las especies; lo único que favorecería la selección natural es conservar y acumular variantes genéticas útiles con la consecuencia de permitir la supervivencia de los individuos más favorecidos en la *lucha por la vida* y con la derivación secundaria de poder acceder a una edad fértil, en un medio hostil y amenazante.

¿El ser portadores de receptores para *Escherichia coli* es una *variante genética* útil? Durante muchos siglos, la humanidad no contó con antibióticos ni, mucho menos, con métodos de depuración extrarrenal o trasplante. Padecer varias pielonefritis, con la secuela inevitable de la nefropatía cicatrizal bilateral, significaba la muerte por *uremia*. No obstante, supuestamente, si un niño tenía “la suerte” de que su vejiga fuera ocupada por una cepa de *Escherichia coli* no patógena^(33,34), es muy probable que padeciera menos pielonefritis agudas causadas por las otras bacterias, las dotadas con una mayor virulencia. En este sentido, el fenómeno de

interferencia bacteriana se utiliza, en la actualidad, como una forma utilísima de profilaxis de infección urinaria en pacientes adultos con vejiga neurógena^(60,61) o en aquellos que tienen un vaciado vesical incompleto⁽⁶²⁾, mediante la estratagema de infundir en su vejiga *Escherichia coli* de la cepa 83972 causante habitual de bacteriuria asintomática^(33,34).

Recuérdese, asimismo, que se ha propuesto que, en niños portadores de bacteriuria asintomática que padecen una infección intercurrente de vías respiratorias y que precisen tratamiento antibiótico, se prescriban antibióticos macrólidos, cuando sea posible, para no erradicar la bacteria “protectora” presente en la vejiga del paciente⁽⁶³⁾. Con este sentido protector, nosotros no indicamos la profilaxis antibiótica ni erradicamos la bacteria existente en la vejiga, cuando solicitamos una cistografía.

En fin, por todo lo referido, parece que el tratamiento de las bacteriurias asintomáticas no solo es innecesario sino, incluso, perjudicial. Es posible que los microorganismos denominados “probióticos” acompañaran al ser humano en la singladura del tiempo y no solo ubicados en el intestino.

EPÍLOGO

A la vista de todo lo expuesto, podemos concluir que en las bacteriurias asintomáticas se reúnen diversas y complejas circunstancias que estamos empezando a conocer ahora. En primer lugar, se sabe que concurre una predisposición genética a adquirirlas⁽²⁶⁻²⁸⁾. En segundo lugar, existen algunas bacterias *Escherichia coli* sin capacidad patógena para producir infecciones urinarias sintomáticas pero que pueden causar bacteriuria asintomática^(33,34). En tercer lugar, algunos niños son portadores de reflujo vesicoureteral, vejiga hiperactiva y, sobre todo, han desarrollado cicatrices renales previas^(4,10-13), lo que indica que, antaño, padecieron infecciones urinarias sintomáticas; por otra parte, es ampliamente conocida la asociación de infección urinaria tanto con reflujo vesicoureteral como con vejiga hiperactiva⁽⁶⁴⁾. En nuestra opinión, los niños afectados de estas dos últimas circunstancias patológicas se “defienden” mal de *Escherichia coli* y, por azar, pueden ingresar en su vejiga tanto bacterias patógenas como bacterias sin capacidad virulenta, con lo que se originarán cuadros clínicos tan dispares.

En cuarto lugar, como hemos indicado más arriba, muchos niños con bacteriuria asintomática tienen hipercalcemia⁽⁵⁶⁾. Es conocido que tanto el reflujo vesicoureteral^(65,66) como la vejiga hiperactiva^(67,68) se asocian con hipercalcemia idiopática; el ciclo se cierra con el dato de que la frecuencia de infecciones urinarias es mucho más elevada en niños

con hipercalciuria idiopática^(69,70) que en controles sanos⁽⁷¹⁾. En resumen, en los próximos años, seguiremos aprendiendo nuevos aspectos que permitirán ir resolviendo el laberinto que podemos intuir que se esconde bajo el término bacteriuria asintomática.

BIBLIOGRAFÍA

- Kass EH. Asymptomatic infections of the urinary tract. *Trans Am Physiol.* 1956; 69: 56-64.
- A report by the members of the Medical Research Council Bacteriuria Committee. Recommended terminology of urinary-tract infection. *Br Med J.* 1979; 2: 717-719.
- Écija Peiró JL, Vázquez Martul M. Bacteriuria asintomática. En: García Nieto V, Santos Rodríguez F, Rodríguez Iturbe B, eds. *Nefrología Pediátrica* (2ª ed). Madrid: Aula Médica; 2006. p. 521-526.
- Newcastle Asymptomatic Bacteriuria Research Group. Asymptomatic bacteriuria in schoolchildren in Newcastle upon Tyne. *Arch Dis Child.* 1975; 50: 90-102.
- Hooton TM, Scholes D, Stapleton AE, Roberts PL, Winter C, Gupta K et al. A prospective study of asymptomatic bacteriuria in sexually active young women. *N Engl J Med.* 2000; 343: 992-997.
- Pometta D, Rees SB, Younger D, Kass EH. Asymptomatic bacteriuria in diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1967; 27: 1118-1121.
- Dalal S, Nicolle L, Marrs CF, Zhang L, Harding G, Foxman B. Long-term *Escherichia coli* asymptomatic bacteriuria among women with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2009; 49: 491-497.
- Sharifian M, Rees L, Trompeter RS. High incidence of bacteriuria following renal transplantation in children. *Nephrol Dial Transplant.* 1998; 13: 432-435.
- Fiorante S, López-Medrano F, Lizasoain M, Lalueza A, Juan RS, Andrés A et al. Systematic screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in renal transplant recipients. *Kidney Int.* 2010; 78: 774-781.
- Asscher AW, McLachlan MS, Jones RV, Meller S, Sussman M, Harrison S et al. Screening for asymptomatic urinary-tract infection in schoolgirls. A two-centre feasibility study. *Lancet.* 1973; 2: 1-4.
- McLachlan MS, Meller ST, Jones ER, Asscher AW, Fletcher EW, Mayon-White RT et al. Urinary tract in school girls with covert bacteriuria. *Arch Dis Child.* 1975; 50: 253-258.
- Savage DCL, Wilson MI, McHardy M, Dewar DAE, Fee WM. Covert bacteriuria of childhood. A clinical and epidemiological study. *Arch.Dis.Child.* 1973; 48: 8-20.
- Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. I. Clinical and laboratory findings. *Acta Paediatr Scand* 1975; 64: 425-431.
- Edén CS, Leffler H. Glycosphingolipids of human urinary tract epithelial cells as possible receptors for adhering *Escherichia coli* bacteria. *Scand J Infect Dis.* 1980; Suppl 24: 144-147.
- Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G et al. The Gal (alpha 1-4) Gal-specific tip adhesin of *Escherichia coli* P-fimbriae is needed for pyelonephritis to occur in the normal urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1994; 91: 11889-11893.
- Hagberg L, Hull R, Hull S, McGhee JR, Michalek SM, Svanborg Eden C. Difference in susceptibility to gram-negative urinary tract infection between C3/HeJ and C3H/HeN mice. *Infect Immun.* 1984; 46: 839-844.
- Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science.* 1998; 282: 2085-2088.
- Beutler B, Jiang Z, Georgel P, Crozat K, Croker B, Rutschmann S et al. Genetic analysis of host resistance: Toll-like receptor signaling and immunity at large. *Annu Rev Immunol.* 2006; 24: 353-389.
- Medzhitov R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature.* 2007; 449: 819-826.
- Beutler B. Microbe sensing, positive feedback loops, and the pathogenesis of inflammatory diseases. *Immunol Rev.* 2009; 227: 248-263.
- Samuelsson P, Hang L, Wullt B, Irjala H, Svanborg C. Toll-like receptor 4 expression and cytokine responses in the human urinary tract mucosa. *Infect Immun.* 2004; 72: 3179-3186.
- Viola A, Luster AD. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008; 48: 171-197.
- Ko YC, Mukaida N, Ishiyama S, Tokue A, Kawai T, Matsushima K et al. Elevated interleukin-8 levels in the urine of patients with urinary tract infections. *Infect Immun.* 1993; 61: 1307-1314.
- Jantusch BA, O'Donnell R, Wiedermann BL. Urinary interleukin-6 and interleukin-8 in children with urinary tract infection. *Pediatr Nephrol.* 2000; 15: 236-240.
- Frendéus B, Godaly G, Hang L, Karpman D, Lundstedt AC, Svanborg C. Interleukin 8 receptor deficiency confers susceptibility to acute experimental pyelonephritis and may have a human counterpart. *J Exp Med.* 2000; 192: 881-890.
- Ragnarsdóttir B, Samuelsson M, Gustafsson MC, Leijonhufvud I, Karpman D, Svanborg C. Reduced toll-like receptor 4 expression in children with asymptomatic bacteriuria. *J Infect Dis.* 2007; 196: 475-484.
- Ragnarsdóttir B, Jönsson K, Urbano A, Grönberg-Hernandez J, Lutay N, Tammi M et al. Toll-Like receptor 4 promoter polymorphisms: Common TLR4 variants may protect against severe urinary tract infection. *PLoS ONE.* 2010; 5: e10734.
- Hawn TR, Scholes D, Wang H, Li SS, Stapleton AE, Janer M et al. Genetic variation of the human urinary tract innate immune response and asymptomatic bacteriuria in women. *PLoS ONE.* 2009; 4: e8300.
- Lindberg U, Hanson LA, Jodal U, Lidin-Janson G, Lincoln K, Olling S. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. Differences in *Escherichia coli* in asymptomatic and symptomatic bacteriuria. *Acta Paediatr Scand.* 1975; 64: 432-436.
- Blanco M, Blanco JE, Alonso MP, Blanco J. Virulence factors and O groups of *Escherichia coli* isolated from patients with acute pyelonephritis, cystitis and asymptomatic bacteriuria. *Eur J Epidemiol.* 1996; 12: 191-198.
- Vranes J, Krucic V, Sterk-Kuzmanovic N, Schonwald S. Virulence characteristics of *Escherichia coli* strains causing asymptomatic bacteriuria. *Infection.* 2003; 31: 216-20.
- Johnson JR, Stell AL, Kaster N, Fasching C, O'Bryan TT. Novel molecular variants of allele I of the *Escherichia coli* P fimbrial adhesin gene papG. *Infect Immun.* 2001; 69: 2318-2327.
- Roos V, Schembri MA, Ulett GC, Klemm P. Asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 carries mutations in the foc locus and is unable to express F1C fimbriae. *Microbiology.* 2006; 152: 1799-1806.

34. Roos V, Klemm P. Global gene expression profiling of the asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* strain 83972 in the human urinary tract. *Infect Immun* 2006; 74: 3565-3575.
35. Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. A four-year-follow-up study. *Lancet*. 1978; 1: 889-893.
36. Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group. Long-term effects of bacteriuria on the urinary tract in schoolgirls. *Radiology*. 1979; 132: 343-350.
37. Aggarwall WK, Verrier Jones K, Asscher AW, Evans C, Williams LA. Covert bacteriuria: long term follow up. *Arch Dis Child*. 1991; 66: 1284-1286.
38. Newcastle Covert Bacteriuria Research Group. Covert bacteriuria in schoolgirls in Newcastle upon Tyne: a 5-year follow-up. *Arch Dis Child*. 1981; 56: 585-592.
39. Lindberg U, Claesson I, Hanson LA, Jodal U. Asymptomatic bacteriuria in schoolgirls. VIII. Clinical course during a 3-year follow-up. *J Pediatr*. 1978; 92: 194-199.
40. Lindsay E. Nicole. Asymptomatic bacteriuria. Important or not? *New Engl J Med*. 2000; 14: 1037-1039.
41. Hagberg L, Hull R, Hull S, Falkow S, Freter R, Svanborg Edén C. Contribution of adhesion to bacterial persistence in the mouse urinary tract. *Infect Immun*. 1983; 40: 265-272.
42. O'Hanley P, Lark D, Falkow S, Schoolnik G. Molecular basis of *Escherichia coli* colonization of the upper urinary tract in BALB/c mice. Gal-Gal pili immunization prevents *Escherichia coli* pyelonephritis in the BALB/c mouse model of human pyelonephritis. *J Clin Invest*. 1985; 75: 347-360.
43. McGladdery SL, Aparicio S, Verrier-Jones K, Roberts R, Sacks SH. Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort of women with previous bacteriuria. *Q J Med*. 1992; 83: 533-539.
44. Verrier-Jones K, Roberts RV. 30 year follow up of women with asymptomatic bacteriuria in childhood: outcome of a randomised trial of treatment. *Pediatr Nephrol*. 2009; 24: 1792.
45. Lumbiganon P, Laopaiboon M, Thinkhamrop J. Screening and treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22: 95-99.
46. García Nieto V, Luis Yanes MI, Hernández González MJ, Marrero Pérez CL, Montesdeoca Melián A. Sensitivity and specificity of four procedures for estimating the renal function to detect morphological anomalies in paediatric patients. *Pediatr Nephrol*. 2005; 20: C104.
47. Kakomaki M, Reunanen M, Vilkki P. Desaminocysteine-D-arginine vasopressin test in the evaluation and postoperative follow-up of obstructed kidneys in infancy and childhood. *J Urol*. 1982; 128: 981-983.
48. Walker RD 3rd, Richard GA, Fennell RS, Irvani A, Garin E. Renal growth and scarring in kidneys with reflux and a concentrating defect. *J Urol*. 1983; 129: 784-786.
49. Ibáñez Alonso A, Luis Yanes MI, Carmona Cedrés N, Antón Hernández L, García Nieto V. Determinación de la función renal al final del período de seguimiento en niños diagnosticados de reflujo vesicoureteral. *Arch Esp Urol*. 2008; 61: 167-172.
50. Kaitz AL. Urinary concentrating ability in pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *J Clin Invest*. 1961; 40: 1331-1338.
51. Savage DCL. Renal function studies in girls with asymptomatic bacteriuria. *Arch Dis Child*. 1979; 45: 273.
52. Wettergren B, Hellström M, Stokland E, Jodal U. Six year follow up of infants with bacteriuria on screening. *BMJ*. 1990; 301: 845-848.
53. García Nieto VM, Yanes MI, Zamorano MM, González MJ, Aros CP, Garin EH. Renal concentrating capacity as a marker for glomerular filtration rate. *Acta Paediatr*. 2008; 97: 96-99.
54. Laborde K, Levy-Marchal C, Kindermans C, Dechaux M, Czernichow P, Sachs C. Glomerular function and microalbuminuria in children with insulin-dependent diabetes. *Pediatr Nephrol*. 1990; 4: 39-43.
55. Vallés P, Cruzado M. Renal functional reserve and microalbuminuria excretion in vesicoureteral reflux after surgery correction. *Medicina (B Aires)*. 1993; 53: 507-513.
56. Fernández González LM, García Nieto V, Luis Yanes I, Callejón Callejón A. Bacteriuria asintomática. Revisión de nuestra casuística. *An Esp Pediatr*. 2000; 52 (Supl. 4): 151-152.
57. Wiles TJ, Bower JM, Redd MJ, Mulvey MA. Use of zebrafish to probe the divergent virulence potentials and toxin requirements of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *PLoS Pathog*. 2009; 5: e1000697.
58. Diard M, Baeriswyl S, Clermont O, Gouriou S, Picard B, Taddei F et al. *Caenorhabditis elegans* as a simple model to study phenotypic and genetic virulence determinants of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli*. *Microbes Infect*. 2007; 9: 214-223.
59. Janben T, Schwarz C, Preikschat P, Voss M, Philipp HC, Wieler LH. Virulence-associated genes in avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) isolated from internal organs of poultry having died from colibacillosis. *Int J Med Microbiol*. 2001; 291: 371-378.
60. Prasad A, Cevallos ME, Riosa S, Darouiche RO, Trautner BW. A bacterial interference strategy for prevention of UTI in persons practicing intermittent catheterization. *Spinal Cord*. 2009; 47: 565-569.
61. Sprunt K, Leidy G. The use of bacterial interference to prevent infection. *Can J Microbiol*. 1988; 34: 332-338.
62. Sundén F, Håkansson L, Ljunggren E, Wullt B. *Escherichia coli* 83972 bacteriuria protects against recurrent lower urinary tract infections in patients with incomplete bladder emptying. *J Urol*. 2010; 184: 179-185.
63. Hansson S, Jodal U. Treatment of other infections in patients with untreated asymptomatic bacteriuria. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1: C88.
64. Bachelard M, Verkauskas G, Bertilsson M, Sillén UJ, Jacobsson B. Recognition of bladder instability on voiding cystourethrography in infants with urinary tract infection. *J Urol*. 2001; 166: 1899-1903.
65. García-Nieto V, Siverio B, Monge M, Toledo C, Molini N. Urinary calcium excretion in children with vesicoureteral reflux. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18: 507-511.
66. Badeli H, Sadeghi M, Shafe O, Khoshnevis T, Heidarzadeh A. Determination and comparison of mean random urine calcium between children with vesicoureteral reflux and those with improved vesicoureteral reflux. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22: 79-82.
67. García Nieto V, Castro Díaz D, Gómez de la Rosa JL. Urodynamics and hypercalciuria. *J Pediatr*. 1990; 117: 838.
68. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary incontinence due to idiopathic hypercalciuria in children. *J Urol*. 1994; 152: 1226-1228.
69. López MM, Castillo LA, Chávez JB, Ramones C. Hypercalciuria and recurrent urinary tract infection in Venezuelan children. *Pediatr Nephrol*. 1999; 13: 433-437.
70. Vachvanichsanong P, Malagon M, Moore ES. Urinary tract infection in children associated with idiopathic hypercalciuria. *Scand J Urol Nephrol*. 2001; 35: 112-116.
71. Jodal U, Winberg J. Management of children with unobstructed urinary tract infection. *Pediatr Nephrol*. 1987; 1: 647-656.