

REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

Mesa Redonda: Controversias y novedades

Quimioprofilaxis en la infección del tracto urinario

V.M. GARCÍA NIETO, M.I. LUIS YANES, V.E. GARCÍA RODRÍGUEZ*

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife. *Departamento de Pediatría. Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una de las infecciones bacterianas más frecuentes en niños. Se asocian en muchas ocasiones a anomalías del tracto urinario, fundamentalmente a reflujo vesicoureteral (RVU) y a malformaciones renales. En el caso del RVU, por ejemplo, antaño se sospechó que éste era la causa en sí mismo de las ITU y, por eso, entre otras consideraciones, se realizaba el tratamiento quirúrgico. Cada vez, se cree más que las ITU tienen bases genéticas, es decir, se nace predispuesto a padecer ITU, lo cual es válido tanto en los casos de RVU y de malformaciones renales⁽¹⁾ como cuando éstas no existen.

Escherichia coli (*E. coli*) representa el 90-95% de los gérmenes responsables de ITU. *Proteus* o *Pseudomonas* son más probables en la infección nosocomial y en pacientes varones con fimosis o portadores de anomalías congénitas del sistema urinario. Asimismo, *E. coli* es el patógeno que causa, aproximadamente, el 80 a 85% de los episodios de cistitis aguda no complicada⁽²⁾. La ITU por *Proteus* es más frecuente en varones jóvenes. Se ha demostrado su presencia en el saco prepucial del 30% de los lactantes. *Pseudomonas*, generalmente, aparece en pacientes con anomalías morfológicas importantes, con riesgo importante de desarrollar sepsis. Los otros patógenos causales más habituales son *Staphylococcus saprophyticus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter* y *Enterococci*.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS ITU

El sistema urinario normal es estéril. Las bacterias uropatógenas proceden de la flora fecal y del área perineal. Si los microorganismos superan los mecanismos de defensa de la vejiga, logran colonizar el tracto urinario inferior. Los factores de virulencia bacteriana y la susceptibilidad del huésped deciden lo que ocurre posteriormente. Cuando existen alteraciones del flujo urinario o debido a la propia adherencia de los microorganismos, puede ocurrir que el mecanismo de lavado propio de la micción sea inefectivo. Además, para causar síntomas la bacteria debe adherirse al urotelio de forma que exista una respuesta inflamatoria. En el riñón, siguiendo a la respuesta inflamatoria inicial, existen factores bacterianos y del huésped que determinarán la formación o no de fibrosis y de cicatrices.

LOS FACTORES BACTERIANOS

A finales de los años 50 se demostró, por primera vez, la vía más frecuente en la producción de ITU en ausencia de reflujo o de obstrucción, la vía ascendente. Vivaldi et al. comprobaron esa posibilidad al introducir *Proteus mirabilis* en la vejiga de animales de experimentación⁽³⁾.

El siguiente paso fue dado por Ellen y Gibbons que realizaron un estudio pionero sobre la adherencia bacteriana⁽⁴⁾.

Correspondencia: Dr. Víctor M. García Nieto. Hospital Nuestra Señora de Candelaria. Unidad de Nefrología Pediátrica. Carretera del Rosario, 115. 38010 Santa Cruz de Tenerife
Correo electrónico: vgarcia@comtf.es

© 2010 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.

Para producirse una ITU, las bacterias necesitan adherirse a los tejidos correspondientes. Esos autores demostraron que la capacidad de adhesión de *E. coli* a las células de la vejiga es muy superior a la de *S. pyogenes* y, a la inversa, con respecto a las células de la boca⁽³⁾.

En 1978, Svanborg Edén y Hansson publicaron que los *pili* o fimbrias de *E. coli* eran los posibles mediadores necesarios para adherirse a las células epiteliales del tracto urinario⁽⁵⁾.

A principios de los 80, empezó a desarrollarse el concepto de que las bacterias se adherían a las células del urotelio porque éstas eran portadoras de unos receptores específicos que, además, estaban presentes en los hematíes. La similitud entre los hematíes y las células del urotelio se afianzó al descubrir un proteína común (caracteriza el grupo sanguíneo P) a la que se adherían las fimbrias denominadas, por ello, fimbrias-P.

Un paso adelante se dio cuando se demostró que las fimbrias-P son portadoras de una adhesina específica que se conecta a sus receptores específicos del urotelio [*Gal(1-4)Gal-specific papG adhesin*] y es esencial en la patogenia de la infección renal humana⁽⁶⁾. Así, se comprobó que la cepa DS17 causante de pielonefritis expresa la fimbrias-P. En cambio, una cepa mutante, DS17-8, que expresa las fimbrias-P aunque con una delección en el gen *papG*, era incapaz de adherirse al tejido renal⁽⁶⁾. Más tarde, se descubrió que las fimbrias-P son codificadas por un grupo de 11 genes (*pap gene cluster*), entre ellos el gen *papG* ya mencionado⁽⁷⁾.

Otra cepa de *E. coli*, la 83972, fue aislada, originalmente, a partir de la orina de una niña que había sido 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⁽⁸⁾.

LOS FACTORES DEL HUÉSPED

En 1980, Svanborg Edén y Leffler comunicaron que los glucoesfingolípidos de las células epiteliales de la mucosa del tracto urinario⁽⁹⁾ compartidos con los eritrocitos⁽¹⁰⁾, debían ser los receptores a los que se adhieren las adhesinas presentes en las fimbrias de *E. coli*.

En 1984, se describieron un grupo de ratones que eran incapaces de eliminar las bacterias introducidas en su vejiga, comportándose como portadores asintomáticos con ausencia de respuesta de los neutrófilos⁽¹¹⁾. Unos años después, se comprobó que estos ratones eran portadores de

mutaciones en el gen que codifica el *Toll-like receptor 4* (TLR4)⁽¹²⁾.

Posteriormente, se percibió que, en condiciones normales, cuando las fimbrias de *E. coli* se unen a sus receptores glucoesfingolípidicos, reclutan a TLR4 para liberar una señalización transmembrana que desencadena la producción de las citocinas IL1, IL-6 y, especialmente, de IL-8⁽¹³⁾. Si la señalización que induce TLR4 está anulada, los ratones desarrollan un estado de portador asintomático⁽¹⁴⁾. Estos hallazgos predicen que los pacientes con bacteriuria asintomática, además de unas características particulares bacterianas, pueden tener alteraciones en la función de TLR4. Así, se ha observado en niños con bacteriuria asintomática en relación con sujetos control, una expresión reducida de TLR4⁽¹⁵⁾.

La citocina IL-8 incrementa la expresión de su receptor en los neutrófilos. Entonces, éstos migran a la barrera epitelial y se desarrolla la leucocituria característica de las ITU. En ratones que no expresan el receptor de la IL-8 (mIL-8Rh KO), Los neutrófilos no atraviesan el epitelio y, eventualmente, se acumulan en el tejido subepitelial⁽¹⁶⁾. Además, los ratones KO para el receptor de la citocina IL-8 (CXCR1) tienen una mayor predisposición al desarrollo de pielonefritis y de cicatrices renales debido a la disfunción en la respuesta de los neutrófilos⁽¹⁷⁾. En este sentido, en niños propensos a padecer pielonefritis agudas, se ha descrito una expresión reducida, con respecto a los controles, del receptor de la citocina IL-8⁽¹⁸⁾. Recientemente, se han descrito, asimismo, polimorfismos de esta citocina y de su receptor presentes en niños que han padecido pielonefritis (DMSA positivo) con respecto a aquellos niños con gammagrafía normal (DMSA negativo)⁽¹⁹⁾.

¿EL REFLUJO VESICOURETERAL ES LA CAUSA FINAL DE LAS INFECCIONES URINARIAS?

La idea de que el RVU predispone o es la causa de las infecciones urinarias, está muy extendida en la comunidad médica. Se basa en el concepto de que la mayoría de las infecciones son ascendentes. Las bacterias que alcanzan la vejiga desde la uretra, no son evacuadas completamente después de cada micción puesto que, en presencia de RVU, se reintegran, de nuevo, a la vejiga. Se ha sugerido que la incidencia de infección urinaria desciende después de la corrección quirúrgica del reflujo⁽²⁰⁾. Esto, sin embargo, no demuestra inequívocamente los efectos beneficiosos de la cirugía, puesto que la incidencia de infección urinaria también se reduce con el paso del tiempo en los niños no intervenidos⁽²¹⁾. Govan y Palmer revisaron la incidencia de infección

urinaria en dos grupos de pacientes, el primero integrado por niños con RVU corregido quirúrgicamente y el segundo por pacientes sin RVU. Pues bien, la incidencia de infecciones urinarias recurrentes fue similar en ambos grupos⁽²²⁾. En los tiempos en que no se indicaba la profilaxis antibiótica, Kunin et al. estudiaron a un grupo de pacientes entre 5 y 19 años afectados de infecciones urinarias recurrentes, con o sin RVU. La incidencia de infección urinaria fue más alta, incluso, en los niños sin RVU⁽²³⁾.

El concepto de que el RVU no es, en sí mismo, la causa de las infecciones se apoya en otras dos observaciones. En primer lugar, el hecho de que el 75% de los hermanos de pacientes con RVU son portadores de esta malformación en ausencia de infección urinaria. En segundo lugar, la observación repetida de que mujeres que en la infancia fueron diagnosticadas de RVU, en los embarazos tienen una mayor incidencia de infecciones urinarias, en relación con un grupo control⁽²⁴⁾. Basados en estas observaciones, nuestra opinión es que tanto los pacientes con RVU como aquellos que sufren infecciones urinarias recurrentes, están predispuestos genéticamente a padecer éstas infecciones⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

¿PUEDEN DESARROLLARSE CICATRICES RENALES DESPUÉS DE UNA PIELONEFRITIS AGUDA EN AUSENCIA DE REFLUJO VESICOURETERAL? NEFROPATÍA CICATRIZAL

La intensidad del RVU parece estar relacionada con la capacidad para desarrollarse *a posteriori* las cicatrices renales. Scherlitz et al. demostraron tres meses después de un proceso infeccioso agudo, una incidencia de un 9% de cicatrices en pacientes con RVU grados I y II y, en cambio, de un 42% en aquellos con RVU grados III-IV⁽²⁵⁾.

No obstante, en la infancia, un gran número de pacientes con pielonefritis aguda y sin RVU, desarrolla cicatrices renales. Como ha indicado Rushton, el requisito para desarrollar una cicatriz renal después de una infección, es la infección en sí misma, más que la presencia o ausencia de RVU, es decir, el proceso inflamatorio que induce el desarrollo de la necrosis renal y la subsiguiente cicatriz detectable con la gammagrafía realizada con DMSA^(26,27). Esa es la razón por la que el término "nefropatía de reflujo" es obsoleto y se debe sustituir por el vocablo "nefropatía cicatrizal". A pesar de instaurarse un tratamiento precoz y adecuado de las pielonefritis agudas, las tasas de cicatrices residuales es del orden del 30%⁽²⁸⁾. En nuestro hospital tras tratamiento endovenoso, la frecuencia encontrada de cicatrices es similar.

PROFILAXIS

Los datos obtenidos en las décadas de los 60 y 70 demostraron que el padecer pielonefritis agudas guarda relación con la formación de cicatrices renales, hipertensión arterial, pérdida de parénquima e, incluso, enfermedad renal crónica. El objetivo de identificar a los niños portadores de RVU como candidatos a recibir la profilaxis había sido tradicionalmente el de prevenir las ITU con la consecuencia potencial de las cicatrices renales. La pauta recomendada para un niño diagnosticado de RVU era la de administrar antibióticos profilácticos para prevenir las ITU hasta que el RVU se resolviera espontáneamente o se corrigiera mediante una intervención quirúrgica. Sin embargo, varios artículos publicados en los últimos cinco años han cuestionado los antiguos criterios acerca de los candidatos destinados a recibir la profilaxis e, incluso, si ésta debe instaurarse. En consecuencia, aunque con muchas divergencias, la actitud ante el RVU, inicialmente inamovible, está cambiando en los últimos años^(29,30).

En el estudio publicado en 2006 firmado por Garin et al. se incluyeron 218 niños de 3 meses a 18 años de edad diagnosticados de pielonefritis aguda con o sin RVU de grados I a III⁽³¹⁾. Fueron asignados de forma randomizada para recibir o no profilaxis antibiótica durante un año de seguimiento. Los grupos eran similares con respecto a la edad, el sexo, la presencia de RVU y la distribución del grado de RVU. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto a la tasa de ITU recurrentes y al desarrollo de cicatrices parenquimatosas renales.

Un año después, Conway et al. publicaron un estudio retrospectivo basado en 611 niños. La profilaxis antibiótica no se asoció con un descenso del riesgo de padecer ITU recurrente y sí con un riesgo incrementado de infecciones resistentes⁽³²⁾.

Un Grupo de Estudio constituido por siete hospitales del Norte de Italia, diseñó un estudio prospectivo y aleatorizado que se prolongó durante cuatro años en el que se incluyeron 100 niños menores de 30 meses diagnosticados de RVU grados II, III o IV⁽³³⁾. La recurrencia de pielonefritis en los dos primeros años fue del 36% en el grupo con profilaxis (nitrofurantoína o cotrimoxazol) (n=50) y del 30% en el grupo control (n= 50). La tasa de cicatrices al final de los dos primeros años fue del 44% en el primero de esos grupos y del 36% en el segundo de ellos. Al igual que los estudios previos, los autores recalcaron la ineficacia de la profilaxis antibiótica en reducir la tasa de recurrencia de pielonefritis y la incidencia de daño renal.

El estudio de Roussey-Kesler et al. se realizó sobre una muestra de 225 niños con edades comprendidas entre un

mes y tres años afectos de RVU de grados I a III⁽³⁴⁾. De forma randomizada fueron asignados a recibir cotrimoxazol o no y seguidos durante 18 meses⁽³⁵⁾. No se comprobaron diferencias en la aparición de ITU entre los dos grupos (17% vs. 26%). No obstante, la profilaxis redujo de forma significativa la aparición de ITU en varones ($p=0,013$) y de forma más notable en varones con RVU grado III ($p=0,042$).

Montini et al. incluyeron 338 niños de con edades entre dos meses y siete años en un estudio controlado y randomizado de 12 meses de duración en el que compararon ausencia de profilaxis con profilaxis (cotrimoxazol 15 mg/kg/día o amoxicilina-clavulánico 15 mg/kg/día)⁽³⁵⁾. Todos ellos habían presentado un primer episodio de ITU febril, de los que se había confirmado que se trataba una pielonefritis aguda (DMSA) en 309 de ellos. No se observaron diferencias significativas entre los niños que no recibieron profilaxis con respecto a los que si la recibieron: 12 de 127 (9,4%) vs. 15 de 211 (7,1%). En el subgrupo de niños con RVU tampoco se apreciaron diferencias en la recurrencia de ITU: 9 de 46 (19,6%) entre los que no recibieron profilaxis y 10 de 82 (12,1%) en el subgrupo con profilaxis.

A la vista de todos estos resultados, la indicación de profilaxis debe ser restrictiva y adaptada a situaciones muy concretas. En nuestra opinión, sería una indicación indiscutible de instaurar profilaxis el haber padecido pielonefritis de repetición. Téngase en cuenta que los estudios arriba mencionados se refieren a niños recogidos después del primer episodio de ITU febril.

La indicación de profilaxis podría ser aceptable cuando se ha padecido una pielonefritis aguda y existen antecedentes familiares de ITU en 1ª y/o 2ª generaciones o si se comprueba pérdida de parénquima (riñón único o displásico) o en los casos de RVU de grado V.

Asimismo, parece correcta la indicación de profilaxis desde el nacimiento en los casos de hidronefrosis diagnosticados intraútero por el alto riesgo de padecer pielonefritis durante el primer año de vida⁽¹⁾.

Otra cuestión son los fármacos a utilizar. No se debería indicar ninguno del que no se supiera la sensibilidad de las bacterias causantes de ITU en los últimos años en el área en el que se trabaja⁽³⁶⁾. Tradicionalmente se han prescrito la amoxicilina (en neonatos) (15 mg/kg/día), la nitrofurantoína (1-2 mg/kg/día), el trimetoprim (1-2 mg/kg/día), el ácido nalidíxico (15-20 mg/kg/día) o el cotrimoxazol (1 mg/kg de trimetoprim). Nosotros preferimos este último a partir de los dos meses de edad^(33-35,37) y, mejor aún, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico⁽³⁵⁾. Los padres deben recibir una tabla donde se especifique la dosis a utilizar cada vez que el niño incremente 500 gramos de peso.

Como medidas generales no farmacológicas hay que insistir, además de en una adecuada higiene perineal, en una ingesta abundante de líquidos y en conseguir micciones regulares (mínimo, seis veces al día en los niños continentales) con un vaciado completo de la vejiga.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

La bacteriuria asintomática (BA) o bacteriuria encubierta, se define como la colonización de la orina por un germen en número significativo en dos muestras consecutivas y en ausencia total de síntomas.

Como hemos indicado más arriba, algunos pacientes con bacteriuria asintomática pueden tener alteraciones en la función del *Toll-like receptor 4* (TLR4)^(11,12,15). No obstante, los gérmenes productores de infección urinaria sintomática y de pielonefritis son los mismos que producen BA y, más frecuentemente, enterobacterias por lo que debe existir algún o algunos antígenos que los diferencie y los haga más o menos patógenos para el tracto urinario⁽⁸⁾. Se ha encontrado hasta un 80% de cepas de *E. coli* que contienen el antígeno O con mayor capacidad nefritógena en los casos de pielonefritis aguda, frente a solo un 31% en los casos de BA. Se han descrito cepas de *E. coli* con fimbrias P solo en el 14% de casos de BA frente a un 97% en infecciones sintomáticas y pielonefritis.

El 70% de las niñas con BA presentan, una vez interrogadas, síntomas que podrían, inicialmente, considerarse como no relacionados, tales como urgencia miccional (39%) y enuresis nocturna (30%). De 254 niñas con BA que fueron estudiadas radiológicamente, el 15% presentaban cicatrices renales (al menos en un riñón) asociadas, en la mitad de los casos, a RVU, observándose que ni la prevalencia ni la severidad de las cicatrices aumentaba con la edad; otro 15% tenía RVU únicamente y el 16% trabeculación de la pared vesical⁽³⁸⁾. Datos similares fueron encontrados por Savage et al. El porcentaje de anomalías urológicas detectadas fue del 47%, con cicatrices renales en el 23% de las niñas y RVU en casi las tres cuartas partes de éstas. Además, se descubrió únicamente RVU en el 17% y trabeculación de la pared vesical en el 21% de los casos. Se constató, igualmente, que las lesiones renales se habían producido en los primeros años de vida⁽³⁹⁾.

Por tanto, es muy probable que los pacientes con BA tengan las mismas características genéticas de predisposición a ITU que aquellos que tienen ITU sintomáticas. En el momento de la BA, la bacteria que accedería al tracto urinario no tendría capacidad virulenta, aunque en otros

momentos de la vida podría haber sido distinto (generalmente, en los primeros meses de vida).

La BA puede persistir durante varios años e, incluso, puede cambiar el germen causal. Por ejemplo, el 26% de las niñas incluidas en el estudio de Cardiff y Oxford, tenían bacteriuria después de cinco años de seguimiento pero, raramente, desarrollaron pielonefritis aguda y gozaban, generalmente, de buena salud⁽⁴⁰⁾. En el mismo estudio, no se apreciaron diferencias con respecto a la aparición de nuevas cicatrices ni sobre el crecimiento renal o la evolución del reflujo vésicoureteral, al comparar dos subgrupos (unos tratados y otros no) después de un seguimiento de cinco años⁽⁴¹⁾.

Es muy ilustrativo un estudio prospectivo en el que se incluyeron 58 niñas con BA, con un rango de edad entre 4 y 11 años, que fueron seguidas durante 11 años. La mitad de ellas recibió tratamiento antibiótico cada vez que tenían un episodio comprobado de bacteriuria y tratamiento profiláctico con posterioridad. Se observó que no había diferencia en cuanto a la prevalencia de bacteriuria con respecto a las niñas no tratadas, siendo del orden del 29% en ambos grupos. No se produjeron cicatrices en los riñones sanos inicialmente⁽⁴²⁾.

Bacteriuria asintomática. ¿Es la mejor forma de profilaxis de ITU?

Es probable que la BA proteja de la entrada de bacterias patógenas a la vejiga, comportándose como preventiva de nuevas infecciones sintomáticas. En este sentido, en los niños con BA que padecen infecciones de vías respiratorias altas y que precisan tratamiento antibiótico, se ha recomendado el tratamiento con macrólidos para no erradicar la bacteria causante de la BA⁽⁴³⁾. Aunque puede parecer insólito, en adultos se está ensayando una forma singular de profilaxis, la introducción en la vejiga de bacterias de las que se conoce que producen bacteriuria sintomática (cepa 83972)⁽⁴⁴⁾. Por tanto, otra forma de profilaxis en la edad pediátrica sería el mantener en la vejiga bacterias causantes de bacteriuria asintomática que impedirían el acceso a los receptores del urotelio a las bacterias patógenas. Esta es otra razón para no tratar nunca las BA. No olvidemos la máxima de que se deben tratar pacientes y no análisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Walsh TJ, Hsieh S, Grady R, Mueller BA. Antenatal hydronephrosis and the risk of pyelonephritis hospitalization during the first year of life. *Urology*. 2007; 69: 970-974.
- Echols RM, Tosiello RL, Haverstock DC, Tice AD. Demographic, clinical, and treatment parameters influencing the outcome of acute cystitis. *Clin Infect Dis*. 1999; 29: 113-119.
- Vivaldi E, Cotran R, Zangwill DP, Kass EH. Ascending infection as a mechanism in pathogenesis of experimental non-obstructive pyelonephritis. *Proc Soc Exptl Biol Med*. 1959; 102: 242-244.
- Ellen RP, Gibbons RJ. Parameters affecting the adherence and tissue tropisms of *Streptococcus pyogenes*. *Infect Immun*. 1974; 9: 85-91.
- Svanborg Edén C, Hansson HA. *Escherichia coli* pili as possible mediators of attachment to human urinary tract epithelial cells. *Infect Immun*. 1978; 21: 229-237.
- Roberts JA, Marklund BI, Ilver D, Haslam D, Kaack MB, Baskin G, Louis M, Möllby R, Winberg J, Normark S. 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.
- 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.
- Edén CS, Leffler H. Glycosphingolipids of human urinary tract epithelial cells as possible receptors for adhering *Escherichia coli* bacteria. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1980; Suppl 24: 144-147.
- Leffler H, Svanborg-Edén C. Glycolipid receptors for uropathogenic *Escherichia coli* on human erythrocytes and uroepithelial cells. *Infect Immun*. 1981; 34: 920-929.
- Hagberg L, Hull R, Hull S, McGhee JR, Michalek SM, Svanborg Edén 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, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science*. 1998; 282: 2085-2088.
- 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.
- Svanborg C, Bergsten G, Fischer H, Godaly G, Gustafsson M, Karpman D, Lundstedt AC, Ragnarsdóttir B, Svensson M, Wullt B. Uropathogenic *Escherichia coli* as a model of host-parasite interaction. *Curr Opin Microbiol*. 2006; 9: 33-39.
- 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.
- 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.

17. Svensson M, Irjala H, Alm P, Holmqvist B, Lundstedt AC, Svanborg C. Natural history of renal scarring in susceptible mIL-8R α /- mice. *Kidney Int.* 2005; 67: 103-110.
18. Lundstedt AC, Leijonhufvud I, Ragnarsdottir B, Karpman D, Andersson B, Svanborg C. Inherited susceptibility to acute pyelonephritis: a family study of urinary tract infection. *J Infect Dis.* 2007; 195: 1227-1234.
19. Artifoni L, Negrisolo S, Montini G, Zucchetto P, Molinari PP, Cassar W, Destro R, Anglani F, Rigamonti W, Zacchello G, Murer L. Interleukin-8 and CXCR1 receptor functional polymorphisms and susceptibility to acute pyelonephritis. *J Urol.* 2007; 177: 1102-1106.
20. Willscher MK, Bauer SB, Zammuto PJ, Retik AB. Infection of the urinary tract after anti-reflux surgery. *J Pediatr.* 1976; 89: 743-746.
21. Elo J, Tallgreen LG, Sarna S, Alftan O, Stenstrom R. The role of vesicoureteral reflux in pediatric urinary-tract infection. *Scand J Urol Nephrol.* 1981; 15: 243-248.
22. Govan DE, Palmer JM. Urinary tract infection in children. The influence of successful antireflux operation in morbidity from infection. *Pediatrics.* 1969; 44: 677-684.
23. Kunin CM, Deutscher R, Paquin A Jr. Urinary tract infection in school children: an epidemiological, clinical, and laboratory study. *Medicine (Baltimore).* 1964; 43: 91-130.
24. Mansfield JT, Snow BW, Cartwright PC, Wadsworth K. Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux: an update with 25 years of follow-up. *J Urol.* 1995; 154: 787-790.
25. Scherlz HC, Downs TM, Caesar R. The selective use of dimercaptosuccinic acid renal scan in children with vesicoureteral reflux. *J Urol.* 1994; 152: 628-631.
26. Rushton HG, Majd M. Dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy for the evaluation of pyelonephritis and scarring: a review of experimental and clinical studies. *J Urol.* 1992; 148: 1726-1732.
27. Rushton HG. The evaluation of acute pyelonephritis and renal scarring with technetium 99m-dimercaptosuccinic acid renal scintigraphy: evolving concepts and future directions. *Pediatr Nephrol.* 1997; 11: 108-120.
28. Hewitt IK, Zucchetto P, Rigon L, Maschio F, Molinari PP, Tomasi L, Toffolo A, Pavanello L, Crivellaro C, Bellato S, Montini G. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics.* 2008; 122: 486-490.
29. Garin EH, Campos A, Homsy Y. Primary vesicoureteral reflux: review of current concepts. *Pediatr Nephrol.* 1998; 12: 249-256.
30. Fernández Menéndez JM, Málaga Guerrero S. ¿Es posible cambiar el paradigma reflujo-céntrico? *Evid Pediatr.* 2006; 2: 17.
31. Garin EH, Olavarría F, García Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: A multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics.* 2006; 117: 626-632.
32. Conway PH, Cnaan A, Zaoutis T, Henry BV, Grundmeier RW, Keren R. Recurrent urinary tract infections in children: risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA.* 2007; 298: 179-186.
33. Pennesi M, Travan L, Peratoner L, Bordugo A, Cattaneo A, Ronfani L, Minisini S, Ventura A; North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2008; 121: e1489-1494.
34. Roussey-Kesler G, Gadjos V, Idres N, Horen B, Ichay L, Leclair MD, Raymond F, Grellier A, Hazart I, de Parscau L, Salomon R, Champion G, Leroy V, Guignon V, Siret D, Palcoux JB, Taque S, Lemoigne A, Nguyen JM, Guyot C. Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux: results from a prospective randomized study. *J Urol.* 2008; 179: 674-679
35. Montini G, Rigon L, Zucchetto P, Fregonese F, Toffolo A, Gobber D, Cecchin D, Pavanello L, Molinari PP, Maschio F, Zanchetta S, Cassar W, Casadio L, Crivellaro C, Fortunati P, Corsini A, Calderan A, Comacchio S, Tommasi L, Hewitt IK, Da Dalt L, Zacchello G, Dall'Amico R; IRIS Group. Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics.* 2008; 122: 1064-1071.
36. Marrero Pérez CL, Montesdeoca Melián A, Alcoba J, García Nieto V. Resistencia antibiótica de las bacterias causantes de infección urinaria en la población pediátrica de Tenerife. *Can Ped.* 2005; 29: 49-52.
37. Cheng CH, Tsai MH, Huang YC, Su LH, Tsau YK, Lin CJ, Chiu CH, Lin TY. Antibiotic resistance patterns of community-acquired urinary tract infections in children with vesicoureteral reflux receiving prophylactic antibiotic therapy. *Pediatrics.* 2008; 122: 1212-1217.
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. 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.
40. The Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Groups. Sequelae of covert bacteriuria. A four year follow up study in schoolgirls. *Lancet.* 1978; 1: 889-893.
41. The Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Groups. Long-term effects of bacteriuria on the urinary tract in schoolgirls. *Radiology.* 1979; 132: 343-350.
42. Aggarwal VK, Verrier Jones K, Asscher AW, Evans C, Williams LA. Covert bacteriuria: long term follow up. *Arch Dis Child.* 1991; 66: 1284-1286.
43. Hansson S, Jodal U. Treatment of other infections in patients with untreated asymptomatic bacteriuria. *Pediatr Nephrol.* 1987; 1: C88.
44. 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.