



Actas Urológicas Españolas

www.elsevier.es/actasuro



ARTÍCULO DE REVISIÓN

La infección urinaria y su prevención

F. González-Chamorro^{a,*}, R. Palacios^b, J. Alcover^b, J. Campos^b,
F. Borrego^c y D. Dámaso^d

^a Servicio de Urología, Hospital San Rafael, Madrid, España

^b Diater Laboratorio, Leganés, Madrid, España

^c Zoster, Grupo Ferrer, Beniel, Murcia, España

^d Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

Recibido el 31 de marzo de 2011; aceptado el 22 de mayo de 2011

PALABRAS CLAVE

Infección urinaria;
Adherencia;
Fimbrias;
Biopelículas;
Vacunas

Resumen

Contexto: En este artículo se revisan diferentes aspectos acerca de la prevención de las infecciones del tracto urinario que incluyen: la confirmación de la existencia de dichas infecciones, la aplicación de medidas higiénico-dietéticas, la profilaxis antibacteriana —preferentemente la toma de una única dosis nocturna diaria oral de un antibiótico o quimioterápico con elevada excreción urinaria y buena tolerancia—, la administración de vacunas elaboradas con *Escherichia coli* y otros bacilos gramnegativos completos con fracciones inmunoestimulantes o fimbrias tipo 1 de *E. coli* por vías parenteral u oral.

Objetivo: Revisión de las nuevas medidas de prevención de las infecciones del tracto urinario.

Adquisición y síntesis de evidencia: Se revisan diferentes aspectos microbiológicos, la fisiopatología y los factores de virulencia de *E. coli* uropatógenos productores de fimbrias de tipos 1 y P. Se analiza la relación entre los grupos sanguíneos y la infección del tracto urinario en los individuos secretores y no secretores.

Conclusiones: El uso de vacunas inactivadas con fenol y administradas por vía mucosa, el empleo de inhibidores de la adherencia y de la formación de biopelículas bacterianas y el uso de estimuladores del adenosín-monofosfato cíclico se presentan como nuevas medidas preventivas de la infección urinaria, particularmente para el grupo de mayor incidencia, representado por las mujeres entre la pubertad y la menopausia.

© 2011 AEU. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fgchamorro@urologiasanrafael.com (F. González-Chamorro).

KEYWORDS

Urinary infection;
Adherence;
Fimbriae;
Biofilms;
Vaccines

Urinary Tract Infections and Their Prevention

Abstract

Context: This article reviews diverse aspects of the prevention of urinary tract infections, including confirmation of the diagnosis, application of hygiene and dietary measures, antibacterial prophylaxis (preferably consisting of a single nocturnal oral dose per day of an antibiotic or drug with high urinary excretion and good tolerance), and administration of vaccines made with *Escherichia coli* and other Gram-negative bacilli, consisting of immunostimulating fractions of *E. coli* strains or *E. coli* type-1 fimbriae administered through the parenteral or oral route.

Objective: We aimed to review the new preventive measures against urinary tract infections.

Acquisition and synthesis of evidence: We reviewed various microbiological aspects, as well as the physiopathology and virulence factors of uropathogenic *E. coli* strains expressing type-1 and P fimbriae. The association between blood groups and urinary tract infections in blood group antigen-secreting and nonsecreting was analyzed.

Conclusions: New preventive measures against urinary tract infection consist of the use of phenol-inactivated vaccines administered via the mucosal route, inhibitors of bacterial adherence and biofilm formation and cyclic adenosine monophosphate stimulators, especially in women aged between puberty and menopause, who show the highest incidence of these infections.

© 2011 AEU. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La prevención de la infección urinaria

La infección del tracto urinario (ITU) es uno de los padecimientos más frecuentes del ser humano, desde sus primeros días hasta la senectud. Su prevalencia en ambos sexos y en los distintos grupos de edad es variable. En los tres primeros meses de vida la ITU es más frecuente en los varones debido a alteraciones estructurales como la presencia de válvulas uretrales posteriores. Este hecho prueba que un obstáculo que se oponga a la eliminación de la orina, provocando su retención en cualquier segmento de la vía, constituye un factor predisponente para la infección.

A partir de esa edad la ITU es más frecuente en niñas debido a una causa funcional, el reflujo de orina por incompetencia de las válvulas vesicouretrales, que suele corregirse espontáneamente con la pubertad. Si la infección no se controla las bacterias responsables pueden alcanzar por vía intraluminal la pelvis renal y los riñones en desarrollo, ocasionando múltiples episodios de pielonefritis que originan cicatrices renales y, consecuentemente, insuficiencia renal crónica¹.

En el caso de los varones la ITU en la infancia suele producirse como en el recién nacido, de forma secundaria a la presencia de alteraciones estructurales importantes en la vía que generalmente precisan corrección quirúrgica. Aproximadamente desde los 15 a los 50 años la ITU es prácticamente inexistente en el hombre, mientras que en la mujer tiene una prevalencia que puede alcanzar hasta el 3% de la población. La actividad sexual es un factor importante de riesgo en estos casos^{2,3}. En ambos sexos, a partir de los 50 años, las modificaciones anatómicas (hipertrofia prostática en el hombre) y fisiológicas (menopausia en la mujer) predisponen a la ITU, a veces crónica, y frecuentemente asintomática o tolerada local y sistémicamente hasta el punto de ser considerada por algunos una consecuencia normal del envejecimiento

que, en la mayoría de los casos, no precisa tratamiento antibacteriano^{4,5}.

Resulta curioso que este panorama de morbilidad no ha variado en los últimos 2.000 años, y llama también la atención los escasos logros en la prevención de la ITU en todas las edades, y particularmente en las mujeres jóvenes, a pesar de los grandes progresos médicos de las últimas décadas. Parece necesario llevar a cabo un planteamiento acerca de la posibilidad de aplicar medidas preventivas, si no para erradicar, al menos para reducir significativamente el número de episodios anuales de cistitis que sufren algunas de esas mujeres con los consiguientes trastornos personales y laborales derivados. Además, en este importante grupo poblacional la frecuencia de ITU se incrementa durante el embarazo y supone un riesgo para la madre (pielonefritis, preeclampsia, eclampsia, hipertensión) y para el feto (prematuro, bajo peso al nacer, muerte perinatal).

La primera y más obvia medida preventiva es la confirmación de que nos encontramos ante un enfermo, infantil o adulto, hombre o mujer, que padece ITU. Esto no es tan sencillo en ocasiones, sobre todo en la infancia y la vejez, cuando el cuadro clínico puede no ser muy expresivo, con escasos signos y síntomas que apunten al aparato urinario como asiento de la infección⁴. Ahora bien, posiblemente la instauración de medidas higiénico-dietéticas sea la base fundamental de una prevención eficaz. Las principales medidas de cambio de comportamiento son:

1. Incrementar la ingesta de líquidos con el objeto de diluir y eliminar con micciones abundantes y frecuentes las bacterias que alcanzan la vejiga.
2. Limpieza anal posdefecación en la mujer siempre en sentido anteroposterior, con intención de no aportar flora fecal al área periuretral.
3. Ducha vaginal postcoital o, mejor incluso, micción postcoital.

4. Corrección del estreñimiento en niños y adolescentes.
5. Ingesta de zumo de arándanos^{6,7}. Esta última medida se fundamenta en el alto contenido de flavonoides (proantocianidinas) en el arándano, y su eventual capacidad de acidificar el pH de la orina. Además, al ser eliminados por la orina, se fijan a los receptores de las fimbrias bacterianas de las células uroteliales de la vejiga impidiendo la adherencia bacteriana.

La acidificación de la orina con ácido hipúrico o vitamina C parece ser otra medida preventiva eficaz que pretende lograr un pH urinario bajo, que dificulte el crecimiento de las bacterias en la vejiga. El inconveniente es que se necesita la ingestión de cantidades tan elevadas del agente acidificante que, desde el punto de vista práctico, son inalcanzables. La administración de una profilaxis prolongada, durante 10 meses de los 12 del año, consiste en la toma de una única dosis nocturna diaria oral de antibióticos (por ejemplo fosfomicina trometamol o amoxicilina) o quimioterápicos (por ejemplo cotrimoxazol, nitrofurantoina, ácido nalidixico o norfloxacin) con elevada excreción urinaria. Los principales inconvenientes de esta medida preventiva son la inducción de resistencias bacterianas, los fenómenos de intolerancia y toxicidad medicamentosa y la modificación de las floras fecal y vaginal, derivados de su larga administración⁸.

El incremento de resistencias a los antimicrobianos de los microorganismos causantes de ITU, sobre todo de *Escherichia coli*, está estimulando el interés de contar con métodos preventivos distintos a la clásica quimioprofilaxis. Recientemente se han desarrollado varios preparados vacunales, principalmente una vacuna parenteral de células enteras (Solco Urovac[®]), una vacuna oral (Uro-Vaxom[®]) compuesta por fracciones inmunoestimulantes de 18 serotipos de *E. coli* y dos vacunas parenterales de fimbrias de *E. coli* tipo 1.

El objetivo fundamental para el control de las ITU radica en el conocimiento de las diferentes alternativas, tanto terapéuticas como diagnósticas, y su prevención en todas las poblaciones, fundamentalmente en los grupos etarios de mayor riesgo de este padecimiento, representado por las mujeres comprendidas entre la pubertad y la menopausia, y dentro de ellas las infecciones que tienen lugar durante el embarazo, no solamente la típica cistitis, sino la más trascendente pielonefritis gravídica. Revisamos la evidencia disponible en lo que respecta a las nuevas medidas de prevención de la ITU.

Nuevas medidas preventivas de la infección urinaria

Microbiología y factores de virulencia

El organismo más frecuentemente implicado en la etiopatogenia de las infecciones urinarias es *E. coli*, que se estima como primer agente involucrado en más del 90% de los casos. De los más de 170 serotipos de *E. coli* con capacidad de inducir ITU sólo 6 son responsables de más del 80% de los episodios de pielonefritis aguda, y esta elevada frecuencia se explica por el gran número de miembros de la especie que conforman la flora habitual del intestino grueso y que desarrollan la infección por contaminación de la uretra, sobre

todo en las mujeres que anatómicamente presentan mayor predisposición por la cortedad de la misma. Orskov et al⁹ y Johnson et al¹⁰ han señalado que los serotipos de *E. coli* más frecuentemente responsables responden a los serogrupos con los siguientes antígenos: O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 y O75 (somáticos) y K1, K2, K5, K12 y K13 (capsulares).

En la actualidad la presencia o ausencia de fimbrias/adhesinas y el tipo al que pertenecen se considera el factor crucial inicial del desarrollo de la ITU, y merece una atención especial. Son comunes en la mayor parte de las bacterias gramnegativas y en particular en *E. coli*, siendo las más estudiadas las fimbrias de tipo 1 o manosa sensibles (MS) y las de tipo P o manosa resistentes (MR), que se caracterizan por la capacidad de aglutinar los hematíes en presencia o ausencia de manosa. Las fimbrias de tipo 1 suelen asociarse a las infecciones del tracto urinario inferior (cistitis) y las de tipo P a las del superior (pielonefritis). *E. coli* puede contener varios tipos de fimbrias y experimentar además el fenómeno conocido como «variación de fase», que se manifiesta por un cambio en la expresión de las fimbrias.

La vía de infección habitual del tracto urinario es la ascendente, aun cuando la uretra anterior se encuentra colonizada por microorganismos sin significación patógena. En el caso de la mujer, por sus características anatómicas, esta vía cobra una mayor importancia. Entre los factores que la predisponen, la micción con el vaciado vesical incompleto es la causa funcional más importante, conjuntamente con la disminución del flujo urinario y la manipulación mediante catéteres; también intervienen la hipertrofia prostática, el incremento del pH vaginal y los cambios anatomo-funcionales de la vejiga.

Las infecciones recurrentes se clasifican, según su patogenia, en recidivas y reinfecciones. Estas son debidas a nuevas infecciones causadas por la misma cepa o por una diferente, y en el caso de la mujer joven se producen en más del 20% de las que han padecido un primer episodio de cistitis. Se ha demostrado que dichas mujeres poseen con mayor frecuencia, si se comparan con mujeres sin ITU, el serotipo no secretor de grupos sanguíneos y expresan en las membranas de sus células epiteliales dos únicos globósidos, sialosil-galglobósido (SGG) y diasialosil-l-galglobósido (DSGG), que no son expresados por las mujeres secretoras y que actúan como receptores de *E. coli* uropatógenos¹¹. Recientemente, en animales de experimentación, también se ha observado que las bacterias uropatógenas invaden las células superficiales de la vejiga y que en su interior crean biopelículas¹² que pueden constituir un reservorio para los microorganismos productores de las infecciones urinarias recurrentes. En cualquier caso, el primer paso para que la infección pueda producirse supone la fijación microbiana a las células uroepiteliales, que se lleva a cabo mediante las estructuras bacterianas de adhesión denominadas fimbrias¹³.

Autovacunas y suspensiones de *E. coli* fimbriados

La infección urinaria es un problema serio, tanto desde el punto de vista social como médico. A las molestias propias del cuadro hay que añadir el absentismo laboral, el gasto farmacéutico y la inducción de resistencia

antimicrobiana. Por otro lado, existen poblaciones de riesgo ampliamente conocidas y derivadas de las intervenciones médicas en cirugía urológica, sondaje vesical y lesiones espinales en las que la práctica clínica habitual es la profilaxis antimicrobiana¹⁴⁻¹⁶. Otra situación especial es el embarazo asociado a bacteriuria asintomática, en el que el 20-40% de estos casos desarrollan pielonefritis¹⁷ que generan daño renal y problemas fetales, que incluyen retraso del crecimiento intrauterino, prematuridad, riesgo de muerte perinatal y anomalías congénitas¹⁸.

Un capítulo aparte lo constituye la relación existente entre los grupos sanguíneos y la ITU. Los antígenos de los grupos sanguíneos A, B y O están relacionados con la adherencia a través de las fimbrias de microorganismos como *E. coli* a las células del uroepitelio y concretamente los individuos de los grupos A y O, que presentan anticuerpos contra el antígeno B, muestran una mayor resistencia a la infección urinaria que los que no tienen los mencionados anticuerpos (grupos B o AB)¹⁹. Otro importante factor de predisposición se sitúa en la caracterización de los sujetos como secretores o no secretores. Secretores son aquellos que presentan sus antígenos de los grupos sanguíneos en los hematíes y otros líquidos corporales como la saliva y secreciones mucosas, donde también pueden ser determinados. Por otra parte, no secretores son aquellos que presentan sus antígenos de los grupos sanguíneos sólo en los hematíes. En población general se estima que el 80% son secretores y el 20% son no secretores. Se ha podido determinar que, por ejemplo, los individuos de grupo sanguíneo B y no secretores presentan una mayor predisposición a padecer ITU¹⁹.

La necesidad de conocer los grupos de riesgo por su frecuencia y gravedad exige nuevos enfoques para la prevención y tratamiento de la ITU. Se ha evaluado recientemente el uso de activadores del sistema inmunológico en forma de vacunas bacterianas celulares inactivadas o lisadas de las mismas, incorporándose diferentes vías de inmunización^{20,21}.

El fenómeno de adherencia en los bacilos gramnegativos, que se realiza a través de las fimbrias en cuyas terminaciones distales se encuentran las adhesinas, ha sido involucrado recientemente con el proceso de formación de biopelículas²². Se han identificado comunidades de microorganismos irreversiblemente adheridos a una superficie que causan recurrencia o cronificación de más del 80% de las infecciones crónicas causadas por bacterias, entre las que se incluyen las ITU^{23,24}. Para la génesis de vacunas resulta transcendental la selección de cepas de *E. coli* aisladas de los cultivos de orinas de los pacientes, inactivadas con métodos que preserven al máximo la capacidad antigénica y correctamente tipificadas e identificadas como cepas uropatógenas de *E. coli* internacionalmente acreditadas y productoras de fimbrias tipos 1 y P²⁵. La base de esta terapia supone la inducción de anticuerpos durante una inmunización activa que conduciría a incrementar la resistencia a la colonización en áreas genitales y del tracto urinario, y a activar células inmunocompetentes que aumenten la producción de anticuerpos y eviten la invasión de tejidos.

El empleo de bacterias inactivadas asegura la presencia de la mayor parte de los factores de virulencia con potencial protección, pero debe considerar también su seguridad por ejemplo mediante detoxificación, dada la presencia de endotoxinas de los bacilos gramnegativos. La vía de

administración local o mucosa podría mostrarse más efectiva que la parenteral en cuanto a la inducción de anticuerpos locales.

Inhibidores de adherencia bacteriana

Los principales inhibidores de la adherencia bacteriana descritos hasta el presente son polifenoles de origen natural, y constituyen una serie de metabolitos de las plantas sintetizados por estas a partir de una molécula de fenilalanina y de tres moléculas de malonil-coenzima A. Interesa destacar las propiedades antibacterianas del grupo de los flavonoides incluidos en los taninos condensados o proantocianidinas. Las proantocianidinas, más concretamente las de tipo A, son el principio activo responsable de la actividad inhibidora de la adherencia de las bacterias como *E. coli* a las células epiteliales de la vía urinaria, y constituyen la sustancia responsable de dicha actividad presente en el arándano rojo americano *Vaccinium macrocarpon*²⁶.

Otros compuestos inhibidores de la adherencia son las catequinas, un tipo de proantocianidinas o taninos condensados. Se trata de oligómeros y polímeros del flavan-3-ol, que se encuentran ampliamente distribuidos en el reino vegetal. Las unidades de flavan-3-ol más abundantes en la naturaleza son la (+)-afzelequina, la (+)-catequina, la (+) galocatequina y sus diastereoisómeros la (-)-epi afzelequina, la (-)-epicatequina y la (-)-epigalocatequina. Las proantocianidinas constituidas exclusivamente por (epi)catequina se denominan procianidinas. Las proacianidinas de tipo A presentan un enlace de tipo éter entre el carbono C-2 de la unidad (ciclo) superior y el grupo hidroxilo del carbono C-7 de la unidad (ciclo) inferior de los tres ciclos que constituyen su estructura, mientras que las de tipo B, que carecen de ese enlace, se encuentran en muchas especies de plantas. Son escasas las fuentes naturales en las que se han identificado proantocianidinas de tipo A (arándano, cacahuete, aguacate, ciruela, canela y curri), que son las que actúan como inhibidores de la adherencia bacteriana a los receptores celulares y de la formación de biopelículas bacterianas²⁶.

Inhibidores de biopelículas bacterianas

De hecho, la formación de biopelículas bacterianas es una de las causas principales de infecciones crónicas y del fracaso del tratamiento antibiótico de las mismas. La biopelícula impide el acceso de los agentes antimicrobianos, e incluso de los anticuerpos, con lo que si no se dificulta su formación o se produce su ruptura una vez constituida, se perpetúa la infección. Se conocen varias sustancias que inhiben su desarrollo, entre las que se encuentran proantocianidinas de tipo A, hesperidina, apigenina, naringina y rhoifolina, entre otras.

Las biopelículas son grupos de células (bacterias) normalmente en poblaciones mixtas (comunidades) que se adhieren a una superficie y forman una estructura en tres dimensiones, unida por sustancias poliméricas extracelulares (matriz de polisacáridos) producidas por ellas mismas y compuestas por elementos orgánicos e inorgánicos. Constituyen el estado habitual de las bacterias en la naturaleza. Presentan características fenotípicas diferentes que sus equivalentes planctónicas o libres, y son muy resistentes a los antibióticos

y desinfectantes. En más del 60% de las infecciones crónicas está implicada la producción de biopelículas. Por poner algunos ejemplos se ha demostrado la presencia de biopelículas en tejidos orgánicos y superficies inertes, en condiciones tan variadas como la endocarditis sobre válvulas cardíacas nativas, osteomielitis y numerosas infecciones musculoesqueléticas, amigdalitis, otitis media, sinusitis, periodontitis, así como en la infección asociada a todo tipo de prótesis, cánulas y catéteres.

Estimuladores del adenosín monofosfato cíclico: forscolina

Se ha comprobado la eficacia de la forscolina en el tratamiento de la ITU aumentando el contenido de adenosín monofosfato (AMP) cíclico en las células uroteliales, lo que lleva a las bacterias uropatógenas a salir del mismo. Una vez en la célula epitelial, los microorganismos son capaces de resistir los tratamientos antibióticos, constituyendo un reservorio intracelular al unirse a las vesículas Rab 27 b/CD 63 positivas.

Los niveles de AMP cíclico regulan la exocitosis de estas vesículas dependiendo de la distensión de la vejiga. La forscolina, que es el componente activo de la planta *Coleus forskohlii*, de la familia de las labiadas, es capaz de aumentar dichos niveles en las células epiteliales. Esto favorecería la exocitosis de las vesículas de uroplaquina y liberaría las bacterias uropatógenas del reservorio intracelular hacia la luz. Estas consideraciones podrían llevar a abrir nuevas vías al tratamiento de las infecciones urinarias recidivantes²⁷.

Conclusión

A pesar de que existe escasa evidencia científica al respecto, se están desarrollando nuevas vías encaminadas a la prevención de la infección urinaria. Algunas de estas medidas tienen una amplia difusión con variable eficacia. Entre ellas destaca el incremento de la ingesta y evacuación de líquidos, la limpieza anal posdefecación en sentido anteroposterior, la micción postcoital, la corrección del estreñimiento y la profilaxis antibacteriana prolongada con antibióticos o quimioterápicos activos bien tolerados y de elevada eliminación urinaria. Por otro lado, se abren nuevas expectativas con el empleo de inhibidores de la adherencia bacteriana a los receptores de la célula urotelial y de inhibidores de la formación de biopelículas. El desarrollo de nuevas medidas como los estimuladores del AMP cíclico en el interior de las células uroteliales, o el desarrollo de vacunas integradas por bacterias completas, bacterias fimbriadas y elaboradas a partir de los propios microorganismos infectantes (autovacunas) o con componentes subcelulares (fimbrias/ adhesinas) suponen una interesante iniciativa en este campo.

Conflicto de intereses

Los Dres. F. González-Chamorro y D. Dámaso no tienen conflicto de intereses.

Los Dres. R. Palacios y J. Campos trabajan para el laboratorio Diater.

El Dr. F. Borrego trabaja para la compañía Zoster del Grupo Ferrer.

Bibliografía

1. Anonymous. The management of urinary tract infection in children. *Drugs Ther Bull.* 1997;35:65–9.
2. Hooton TM, Scholes D, Hughes JP, Winter C, Roberts PL, Stapleton AE, et al. A prospective study of risk factors for symptomatic urinary tract infection in young women. *N Eng J Med.* 1996;335:468–74.
3. 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 Eng J Med.* 2000;343:992–7.
4. Stamm WE, Hooton TM. Management of urinary tract infection in adults. *N Eng J Med.* 1993;329:1328–34.
5. Boscia JA, Abrutyn NE, Kaye D. Asymptomatic bacteriuria in elderly persons: treat or do not treat? *Ann Intern Med.* 1987;106:764–6.
6. Halachmi S, Farhat WA. The impact of constipation on the urinary tract system. *Int J Adolesc Med Health.* 2008;20:17–22.
7. Levy Hara G. Consenso Intersociedades para el Manejo de la Infección del Tracto Urinario: Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Sociedad Argentina de Urología (SAU), Sociedad Argentina de Medicina (SAM), Sociedad Argentina de Bacteriología Clínica (SADEBAC) y Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires (SOGIBA). 2006;4:37–40. Disponible en: www.sadi.org.ar.
8. Nicolle LE. Prevention and treatment of urinary catheter-related infections in older Patients. *Drugs Aging.* 1994;4:379–91.
9. Orskov I, Orskov F, Birch-Andersen A, Kanamori M, Svanborg-Edén C. O, K, H and fimbrial antigens in *Escherichia coli* serotypes associated with pyelonephritis and cystitis. *Scand J Infect Dis.* 1982;33 Suppl:18–25.
10. Johnson JR, Orskov I, Orskov F, Goulet P, Picard B, Moseley SL, et al. O, K, H antigens predict virulence factors, carboxylesterase B pattern, antimicrobial resistance and host compromise among *Escherichia coli* strains causing urosepsis. *J Infect Dis.* 1994;169:119–26.
11. Stapleton AE, Stroud MR, Hakomori 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 adhesins. *Infect Immun.* 1998;66:3856–61.
12. Anderson 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.
13. Uehling DT, Hopkins WJ, Dahmer LA, Balish E. Phase I clinical trial of vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. *J Urol.* 1994;152:2308–11.
14. Osca García JM, Broseta Rico E, Ruiz Cerda JL, García Rebol L, Morera Martínez J, Martínez Jabaloyas JM, et al. Profilaxis antimicrobiana en cirugía endoscópica: pefloxacin versus ceftriaxona. *Actas Urol Esp.* 1996;17:483–6.
15. Rutschmann OT, Zwahlen A. Use of norfloxacin of prevention on symptomatic urinary tract infection in chronically catheterized patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14:441–4.
16. Biering-Sørensen F, Høiby N, Nordenbo A, Ravnborg M, Bruun B, Rahm V. Ciprofloxacin as prophylaxis for urinary tract infection: prospective, randomized, cross-over, placebo controlled study in patients with spinal cord lesion. *J Urol.* 1994;151:105–8.
17. Gratacós EG, Torres PJ, Vila J, Alonso PL, Cararach V. Screening and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy prevent pyelonephritis. *J Infect Dis.* 1994;169:1390–2.
18. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 1992;14:810–4.

19. Cordon-Cardo C, Lloyd KO, Finstad CL, McGroarty ME, Reuter VE, Bander NH, et al. Immunoanatomic distribution of blood group antigens in human urinary tract. *Lab Invest.* 1986;55:444–54.
20. Bauer HW, Alloussi S, Egger G, Blümlein HM, Cozma G, Schulman CC, et al. A long term, multicenter, double-blind study of an extract (OM-89) in female patients with recurrent urinary tract infections. *Eur Urol.* 2005;47:542–8.
21. Cruz F, Dambros M, Naber KG, Bauer HW, Cozma G. Recurrent urinary tract infections: Uro-Vaxom, a new alternative. *Eur Urol.* 2009;8 Suppl:762–8.
22. Reisner A, Krogfelt KA, Klein BM, Zechner EL, Molin S. In vitro biofilm formation of commensal and pathogenic *Escherichia coli* strains: impact of environmental and genetic factor. *J Bacteriol.* 2006;188:3572–81.
23. Svanborg-Eden C, Gotschlich EC, Korhonen TK, Leffler H, Schoolnik G. Aspects of structure and function of pili of uropathogenic *Escherichia coli*. *Prog Allergy.* 1983;33:189–202.
24. Sauer K, Rickard H, Davies DG. Biofilms and biocomplexity. *Microbe.* 2007;2:347–53.
25. Connell I, Agace W, Klemm P, Schembri M, Mårild S, Svanborg C. Type 1 fimbrial expression enhances *Escherichia coli* virulence for the urinary tract. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:9827–32.
26. Foo LY, Lu Y, Howell AB, Vorsa N. A type proanthocyanidin trimers from cranberry that inhibit adherence of uropathogenic P-fimbriated *Escherichia coli*. *J Nat Prod.* 2000;63:1225–8.
27. Bishop BL, Duncan MJ, Song J, Li G, Zaas D, Abraham SN. Cyclic AMP-regulated exocytosis of *Escherichia coli* from infected bladder epithelial cells. *Nat Med.* 2007;13:625–30.