Fisiopatología de la infección urinaria

DRES. VIVALDI, E. *, GONZALEZ, E. *.

En el año 1956 Kass (1) demuestra que la determinación del número de microorganismos presentes en la orina vesical, constituye un método que permite discernir la presencia o ausencia de multiplicación bacteriana en el tracto urinario.

El hallazgo de Kass limita la importancia que debe atribuirse al urocultivo, a la presencia de pus en el examen microscópico de orina y a la determinación de la proteinuria. El diagnóstico de las infecciones activas del riñón y del árbol urinario debe sustentarse fundamentalmente en la presencia de "Bacteriuria verdadera", entendiéndose por tal, la multiplicación de gérmenes patógenos en la orina vesical.

La orina vesical es normalmente estéril y la obtenida por micción muestra, con relativa frecuencia, recuentos bacterianos inferiores a 10^5 por ml. de orina; estos gérmenes son microorganismos habituales de los dos tercios inferiores de la uretra, que han sido arrastrados durante la micción y constituyen lo que se conoce como "Bacteriuria de contaminación".

La "Bacteriuria verdadera", por el contrario, se caracteriza por un número de microorganismos superior a 100.000 por ml. de orina e implica multiplicación bacteriana en el árbol urinario. Maiztegui (2) ha demostrado en el adulto que los gérmenes que determinan bacteriuria verdadera poseen las mismas características serológicas que las presentes en el tubo digestivo de la misma persona.

La diferenciación entre bacteriuria verdadera y bacteriuria de contaminación se confirma, como lo ha demostrado Monzón (3), mediante el estudio bacteriológico de la orina obtenida por aspiración directa desde la vejiga. En estos casos, ha

sido posible constatar que el recuento bacteriano señala la ausencia de gérmenes o presencia de ellos en un número igual o superior a 10^5 por ml. de orina.

La definición del concepto de Bacteriuria nos lleva a visualizar, en la Fig. Nº 1, lo que nosotros entendemos por Infección Urinaria y por Pielonefritis.

Figura Nº 1

La infección urinaria implica multiplicación de microorganismos en el tracto urinario sin compromiso evidente del riñón. Hablamos de Pielonefritis cuando es posible constatar un proceso inflamatorio que compromete la pelvis o el parén-

* Universidad de Concepción. Instituto de Ciencias Médico-Biológicas. Departamento de Fisiopatología.

quima renal y que reconoce preferentemente como agente causal, a determinados microorganismos patógenos.

La bacteriuria constituye el eje del dinamismo de la infección urinaria y su persistencia explica, de manera racional, la lesión inflamatoria crónica del parénquima renal. Por lo tanto, los estudios epidemiológicos relacionados con infección urinaria se basan substancialmente en la determinación de bacteriuria en grupos importantes de población (4-5-6-7).

Nosotros, hemos comprobado una incidencia de bacteriuria verdadera en el 0,5% de los niños y en el 4% de las niñas en edad preescolar. Este estudio, al igual que lo observado en otros grupos de población en Chile (8), (9), ha evidenciado en nuestro país, porcentajes de bacteriuria significativamente superiores a los encontrados por otros autores, sin que hasta el momento podamos explicarnos esta diferencia.

Especial importancia encierran los trabajos de Kunin (10), quien demuestra que en el 0,03% de los niños y el 1,2% de las niñas en edad escolar en los Estados Unidos de América, presentan multiplicación de bacterias en el árbol urinario.

Figura Nº 2.

Este autor, introduce el concepto de "Prevalencia" de la infección, entendiéndose por tal, el número de casos con bacteriuria persistente, presentes en una población determinada en un momento dado. Los nuevos casos que se presentan en el mismo grupo de población, constituyen la "Incidencia" de infección.

La prevalencia, por lo tanto, es la resultante dinámica de numerosos factores, entre los cuales podemos destacar los casos nuevos o incidencia y la desaparición de bacteriuria de manera espontánea o como respuesta terapéutica.

Es posible deducir de los trabajos de Kunin,

que un número de casos muy superior al que nosotros detectamos en un momento determinado, ha padecido en el transcurso de su vida de bacteriuria verdadera; y que un grupo no despreciable de individuos, cuyo recuento bacteriano es negativo, pudo haber tenido o podrá tener dentro de un plazo variable, una infección del árbol urinario.

La fisiopatología de la infección urinaria tiene como punto de partida el estudio de los mecanismos mediante los cuales las bacterias alcanzan el árbol urinario y se multiplican en él.

Las diferentes vías de infección consideran el posible rol de los linfáticos y la infección por contigüidad; pero en la enorme mayoría de los enfermos con bacteriuria o pielonefritis, la vía de introducción bacteriana es la hematógena o la ascendente o retrógrada.

En el adulto, la vía ascendente o retrógrada constituye el mecanismo más importante de infección. Los gérmenes, desde el periné y desde la ropa, alcanzan a través de la uretra, la orina vesical. Este fenómeno se repite con relativa frecuencia, pero la bacteriuria no persiste, porque la multiplicación de microorganismos en la orina es la resultante de modificaciones de los mecanismos defensivos del árbol urinario más que de factores dependientes del germen.

En el lactante la vía hematógena adquiere al parecer, mayor importancia. En este caso, los gérmenes se multiplican en el árbol urinario en función de dos factores: por un lado la alteración funcional o anatómica del riñón y de las vías urinarias, y por otro, la cuantía de la bacteremia. En el animal de experimentación se ha demostrado que sólo 1 por 10.000 o 1 por 100.000 de los gérmenes inoculados por vía sanguínea alcanzan el parénquima renal, y es lógico suponer, que un hecho similar suceda en el hombre.

En la Figura Nº 3 se demuestra los resultados obtenidos en ratas a las que se ha administrado *E. coli* o *Proteus vulgaris* por vía endovenosa y por vía intravesical. Podemos observar que el *Proteus vulgaris* es un germen altamente patógeno para el tracto urinario de la rata y que es mucho más frecuente la pielonefritis por este microorga-

PIELONEFRITIS AGUDA EXPERIMENTAL

GERMEN	VÍA INTRAVESICAL		VÍA ENDOVENOSA		VÍA INTRAVESICAL		VÍA ENDOVENOSA	
	Nº DE RATAS	RATAS CON PN	Nº DE RATAS	RATAS CON PN	Nº DE RATAS	RATAS CON PN	Nº DE RATAS	RATAS CON PN
<i>E. Coli</i>	25	24%	18	43.7%	74	29.7%	54	44.4%
<i>PROTEUS VULGARIS</i>	47	36.1%	13	61.5%	110	62.7%	164	95.1%

Figura Nº 3.

nismo, que lo observado después de la inoculación de igual número de *E. coli*. El segundo hecho que deseamos destacar, se relaciona con la mayor incidencia de pielonefritis en los animales en los que se inoculó *Proteus vulgaris* por vía vesical si se les compara con los animales que recibieron el mismo germen por vía hematológica. Por último, nos es dable observar que la alteración al flujo normal de la orina, inducida por la introducción de una perla de vidrio de 3 mm. de diámetro en el interior de la vejiga, aumenta considerablemente la incidencia del proceso inflamatorio renal.

Mediante la técnica de anticuerpos marcados con fluoresceína, podemos demostrar que la inoculación intravesical de *Proteus* induce, en la rata, presencia de microorganismos a nivel de la pelvis renal, de la médula, de los túbulos y de los glomérulos (11), (12). Creemos que estos mismos resultados pueden obtenerse en infecciones inducidas por vía hematológica, pero nosotros no lo hemos demostrado.

Cualquiera que sea la vía mediante la cual los gérmenes alcanzan al árbol urinario, la multiplicación bacteriana en el riñón, la pelvis la orina vesical, va a estar condicionada fundamentalmente por modificaciones del mecanismo defensivo del árbol urinario.

Cox (13), señala que la introducción experimental de *E. coli* dentro de la vejiga urinaria del hombre, induce una bacteriuria que desaparece espontáneamente dentro de 3 o 4 semanas. La simple dilución por diuresis no es capaz de eliminar los bacterios; por ende, la desaparición de los gérmenes implica necesariamente, un mecanismo defensivo de la mucosa vesical.

TABLA Nº 1

EFFECTO ANTIBACTERIANO DE LA VEJIGA. APLICACION DE 10^6 DE *E. COLI*.

Tiempo horas	Nº de conejos	Bacterias recuperadas promedios	%
0	6	$8,7 \times 10^5$	87,0
1	10	$2,7 \times 10^3$	0,3
2	10	$1,0 \times 10^3$	0,1
4	7	$8,7 \times 10^3$	0,9
8	9	$4,0 \times 10^3$	0,4

En la Tabla Nº 1 demostramos que si se expone un trozo de vejiga y se aplica sobre él en microgotas, 1.000.000 de *E. coli* suspendidos en 0,05 ml. de Ringer, es factible recuperar un 87% de los microorganismos minutos después de la aplicación del germen; pero que este porcentaje baja a menos del 1% cuando se permite el contacto de las bacterias con la mucosa vesical durante una

E. Coli marcado con P^{32}
aplicado a la mucosa vesical

Figura Nº 4.

hora. La actividad antibacteriana de la mucosa vesical es exponencial y rápida, como es lógico suponer.

La Fig. Nº 4 aplicamos sobre la mucosa vesical, un cultivo de *E. coli* marcado con fósforo radioactivo introducido en el medio como fosfato marcado. Puede apreciarse que el fósforo radioactivo persiste mientras la viabilidad bacteriana ha prácticamente desaparecido.

La proyección clínica de estas experiencias nos lleva a suponer, que en todos aquellos casos en que haya una dificultad en el vaciamiento total de la vejiga, los gérmenes no podrán ponerse en contacto con la mucosa y, por ende, seguirán multiplicándose en la orina residual.

Los mecanismos defensivos en el riñón, son diferentes a nivel de la corteza y de la médula, lo que lleva a modificaciones substanciales del proceso inflamatorio en ambas partes del parénquima renal.

Freedman y Beeson (14), señalaron que la médula renal es el lugar de mayor susceptibilidad a la infección bacteriana. Esto puede estar condicionado por diferencias en el flujo sanguíneo, por ser la médula la zona del organismo en la que existe una mayor producción de amonio, una mayor cantidad de tejido conectivo y un mayor número de vasos linfáticos, o posiblemente, por la alta osmolaridad del tejido intersticial a este nivel.

Rocha y Fekety (15) señalan que la rapidez de la respuesta inflamatoria en el animal después de la aplicación de una injuria térmica, es menor en la médula que en la corteza.

Basados en lo descrito por Beeson, en el sentido de que la infección medular puede lograrse mediante la inoculación de 10 a 100 bacterias, mientras que una respuesta inflamatoria similar necesita en la corteza de la inyección de 100.000 o más microorganismos, nosotros disminuimos en

el conejo el flujo cortical mediante la inducción de hemorragia, de acuerdo a lo descrito por Barger (16) y col.

TABLA Nº 2

HIPOTENSION POR HEMORRAGIA. INOCULACION INTRACORTICAL DE E. COLI (R.I.)

Nº de bacterias	Nº de animales	Cultivos positivos	
		R. Izq.	vejiga
10 ²	5	2/5	0/5
10 ³	5	4/5	0/5
<i>Animales controles</i>			
10 ²	4	0/4	0/4
10 ³	4	0/4	0/4

En la tabla Nº 2 podemos apreciar que los conejos sometidos a hipotensión por hemorragia, en los que se mantuvo constante una presión arterial equivalente a 45 mm de mercurio durante 100 minutos, la inoculación intracortical de 100 a 1.000 E. coli induce una multiplicación bacteriana en un porcentaje de animales. Por el contrario, en los conejos controles inoculados con el mismo número de microorganismos, el estudio bacterio-

Figura Nº 6.

lógico de la corteza renal practicado dentro de las 24 horas, es siempre negativo.

La importancia del flujo sanguíneo cortical queda demostrada en el experimento que realizamos conjuntamente con Castelli.

Se inoculó por vía endovenosa, *Proteus vulgaris* en cantidad de 1 por 10⁸ y se sacrificaron los animales 5 y 8 horas después de la inoculación. Siguiendo el método de Spalteholz (17) se estudió, en cortes transparentes de riñón, la respuesta vascular frente a la injuria. Al comparar los cortes obtenidos 5 y 8 horas después con la sección de un riñón normal, puede apreciarse a las 5 horas un aumento considerable de la irrigación cortical, principalmente del calibre de las arterias arciformes. Es necesario esperar 8 horas para que la respuesta medular se inicie.

Por último, la mayor susceptibilidad de la médula a la infección, podría estar relacionada con fenómenos de osmolaridad tisular, de acuerdo con los experimentos realizados por Delucchi y Kass (18).

La resistencia del árbol urinario a la infección, puede modificarse también como un todo. Nosotros hemos demostrado, en ratas a las cuales se les administra GTC, una disminución de los mecanismos defensivos frente a la inoculación intravesical de E. coli.

Figura Nº 5.

Figura N° 7.

TABLA N° 3

ROL DE LA GTC, DEL EMBARAZO, DE GESTAGENOS Y DE LA CASTRACION SOBRE LA SUSCEPTIBILIDAD DEL ARBOL URINARIO A LA INFECCION URINARIA EXPERIMENTAL POR E. COLI.

Grupo	N° ratas	Bacteriuria %	Infección uno
			o ambos riñones %
Control	72	44,4	26,4
GTC.	34	64,6	41,2
Embarazo	8	62,5	62,5
Gestagenos	20	55	35
Castradas	16	43,7	12,5
Castradas GTC.	22	45,4	0

Estudios preliminares realizados en mujeres embarazadas, parecen demostrar una coincidencia entre una alta tasa sérica de gonadotrofina coriónica y la presencia de bacteriuria. Es posible que estos hechos experimentales y clínicos puedan tener en un futuro, alguna proyección relacionada con infección urinaria en el recién nacido y en la mujer embarazada.

La introducción de gérmenes al tracto urinario

y la modificación de los mecanismos defensivos, condicionan a nuestro juicio, la infección urinaria. La persistencia de ella está condicionada a su vez, por la persistencia de la bacteriuria. Así, la infección por vía ascendente presenta como primera demostración, la multiplicación de gérmenes en la orina, y la infección hematógena condiciona cambios morfológicos en el riñón que permiten la llegada de microorganismos a la orina y la multiplicación de éstos en la vejiga. La etiopatogenia de la pielonefritis crónica por lo tanto, la visualizamos gráficamente en la Fig. N° 8, en que puede observarse el círculo bacteriuria - infección renal-bacteriuria. En la rata, hemos logrado demostrar esta hipótesis confirmando que la persistencia de la bacteriuria lleva a la pielonefritis crónica, como puede observarse en las Figs. 9 y 10.

La proyección clínica de estos hallazgos nos lleva a pensar, que la supresión de la bacteriuria implica una mayor posibilidad de que el riñón, a través de sus mecanismos de defensa y de reparación, logre terminar con el proceso inflamatorio crónico.

PROBABLE PATOGENESIS
DE LA PIELONEFRITIS CRONICA ACTIVA .-

Figura N° 8.

Figura N° 9.

Figura No 10.

Por último, deseamos señalar un experimento que podría tener cierta importancia o repercusión dentro de la clínica humana. En un grupo de ratas en las cuales se indujo bacteriuria por *Proteus vulgaris*, se comprobó la presencia de pielonefritis aguda. La infección fue tratada con antibióticos durante el tiempo necesario para asegurarnos de la total eliminación de los gérmenes. Veinte semanas después de la administración de antibióticos, el estudio histopatológico de cortes de riñón, utilizando antígenos y anticuerpos marcados con fluoresceína, nos permitió comprobar la presencia de antígenos específicos y de anticuerpos en los riñones con pielonefritis cicatricial y en ausencia de bacterias. Es dable observar también, que la persistencia del antígeno se asocia con inflamación crónica intersticial.

La revisión fisiopatológica de los aspectos relacionados con infección urinaria, nos señala las múltiples incógnitas que encierra el problema y la necesidad de que clínicos, bacteriológicos y fisiopatólogos aunemos esfuerzos para progresar en el conocimiento de una afección cuyas repercusiones locales y generales, adquieren cada día mayor importancia clínica.

REFERENCIAS

- 1.—Kass, E. H. "Asymptomatic Infections of the Urinary Tract". Trans. Assoc. Amer. Physicians 69: 59-63, 1956.
- 2.—Maiztegui, J. I., Biegeleisen, J. Z., Cherry, W. B. and Kass, E. H. "Bacteremia Due to Gram negative Rods". New England J. Med. 272: 222-229, 1965.
- 3.—Monzón, D. T., Ory, E. M. "A Comparison of Bacterial Counts of the urine obtained by Needle Aspiration of the Bladder, Catheterization and midstream Voided Methods. New England J. Med. 259: 764-767, 1958.
- 4.—Kincaid-Smith, P. "Bacteriuria in Pregnancy". Progress in Pylonephritis. p. 11-26, edited by E. H. Kass. Davis, Philadelphia, 1965.
- 5.—Kass, E. H., Savage, W. and Santamarina, B. "The Significance of Bacteriuria in Preventive Medicine". "Progress in Pylonephritis". p. 3-10, edited by E. H. Kass, Davis Co., Philadelphia, 1965.
- 6.—Le Blanc, A. L. and Mc. Ganity, W. J. "Bacteriuria in Pregnancy". Preliminary Reporter. Texas J. Med. 60: 137, 1964.
- 7.—Henderson, M., Renke, W. "The Relationship between Bacteriuria and Prematurity". "Progress in Pylonephritis". p. 27-32, edited by E. H. Kass, Davis Co. Philadelphia, 1965.
- 8.—Vivaldi, E., Conejeros, M., Bergeret, I., Romero, R. "Bacteriuria en Embarazadas Aparentemente Sanas". (en prensa).
- 9.—Chiang, J., Conejeros, M. "Incidencia de Bacteriuria Verdadera en pacientes con Cirrosis Hepática". Sociedad Chilena de Gastroenterología. Noviembre 1963.
- 10.—Kunin, C. M., Paquin, A. J. "Frequency and Natural History of Urinary Tract Infection in School children". Progress in Pylonephritis. p. 33-34, edited by E. H. Kass, Davis Co., Philadelphia, 1965.
- 11.—Cotran, R. S., Vivaldi, E., Zangwill, D. P. and Kass, E. H. (1963). "Retrograde proteus pyelonephritis in rats. Bacteriologic, pathologic and fluorescent antibody studies". Am. J. Pathol. 43: 1-31.
- 12.—Cotran, R. S., Thrupp, L. D., Hajj, S. N., Zangwill, D. P., Vivaldi, E. and Kass, E. H. (1963). "Retrograde E. coli pyelonephritis in rat: a bacteriologic, pathologic and fluorescent antibody study". J. Lab. Clin. Med. 61: 987-1004.
- 13.—Cox, C. E. and Hinnan, F. (1961) "Experiment with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection". J. Urol. 86: 739-748.
- 14.—Freedman, L. R. and Beeson, P. B. (1958) "Experimental pyelonephritis. IV Observations on infections resulting from direct inoculation of bacteria in different zones of the kidney". Yale J. Biol. Med. 30: 406-414.
- 15.—Rocha, H. and Fekety, F. R. (1965) "Delayed granulocyte mobilization in the rat medulla". Progress in Phylonephritis. (E. H. Kass ed.) p. 211-220. Davis Co. Philadelphia.
- 16.—Barger, A. C. "Cortical and medullary blood flow in the kidney". Progress in Pylonephritis". (E. H. Kass ed.).
- 17.—Spalteholz, W. "Die Arterien der Hergwant". Leipzig: S. Hirzel, 1924.
- 18.—Delucchi, C., Kass, E. H. (1965). "Effect of osmolality on regional bacterial multiplication in the kidney". Progress in Pylonephritis". (E. H. Kass ed.). p. 280-282. Davis Co. Philadelphia.