



RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A MICROORGANISMOS PATÓGENOS QUE CAUSAN LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO

Autores: Alina de las Mercedes Gregorich Suárez¹, Elizabet Claudia Días Sariago², Dra. Marvelis Suárez Labrada³.

¹ Estudiante de tercer año de la carrera de medicina.

² Estudiante de cuarto año de la carrera de medicina.

³ Especialista de primer grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesor asistente. Dpto. Ciencias Fisiológicas.

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo. Granma. Cuba.

Correo: alinagregorich@nauta.cu

Resumen.

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en los mecanismos de la inmunidad innata y adquirida que participan en la defensa del aparato urinario contra los microorganismos patógenos que causan infecciones urinarias. Se revisaron resultados de urocultivos realizados en el Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo, entre agosto y octubre del 2018. Se consultó varias fuentes bibliográficas actualizadas como libros, revistas y material de internet que hacían referencias a este tema. Se describió las vías de invasión de los agentes patógenos, la virulencia bacteriana y los mecanismos de defensa del huésped. Las líneas de defensa están constituidas por el epitelio mucoso íntegro, la microbiota, el mecanismo de arrastre: la micción y productos químicos antimicrobianos liberados por las células del tracto urinario y la cooperación de los componentes de la inmunidad innata y la adquirida que se ponen de manifiesto en la defensa de este sistema.

Palabras claves: infección urinaria, microorganismos patógenos, respuesta inmune.



Introducción.

La infección urinaria es el trastorno más común de las vías urinarias y se define como la invasión microbiana del aparato urinario que sobrepasa los mecanismos de defensa del huésped, que provoca una reacción inflamatoria y alteraciones morfológicas o funcionales, con una respuesta clínica que afecta con mayor o menor frecuencia a personas de uno u otro sexo y diferentes grupos poblacionales. (1)

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son clasificadas de acuerdo con el sitio de infección: orina (bacteriuria asintomática), vejiga (cistitis), riñón (pielonefritis) y sangre (bacteriemia) (2), aunque existen otras clasificaciones más amplias que no son excluyentes.

Las infecciones sintomáticas del aparato urinario se presentan en alrededor de 1,4/1 000 recién nacidos. Son más común en los lactantes varones no circuncidados, le siguen en orden de frecuencia las niñas. Las infecciones sintomáticas y asintomáticas se producen en el 1,2 a 1,9 % de las niñas en edad escolar, en el grupo de 7 a 11 años y son raras en niños de esta edad. (1)

En general la infección urinaria es más frecuente en el sexo femenino, es poco frecuente en el masculino excepto en las edades extremas de la vida (lactancia y vejez) o cuando hay obstrucción de las vías urinarias o malformaciones que favorecen la infección y es una de las afecciones más frecuentes asociadas al embarazo.

Existen diferencias anatómicas entre la uretra masculina y femenina que hacen más susceptible a la mujer a las ITU. La uretra femenina es más corta, se ubica cerca del orificio vaginal y puede presentar inflamaciones e infecciones que pueden extenderse a la vejiga uréteres y riñones. Estos últimos están habitualmente libres de microorganismos; pero la uretra inferior, el meato, la vagina y la vulva, en el adulto, están colonizados por una gran cantidad de microorganismos. (2)(3)

Es raro que la flora vaginal de la mujer sana contenga bacterias entéricas, excepto en las proximidades del ano. Hongos de los géneros *Cándida*, *Torulopsis* y *Geotrichum* y protozoarios como la *Trichomonas vaginalis*, pueden hallarse en pequeña cantidad, Aproximadamente del 15-20 % de las mujeres embarazadas, presentan colonización de la vagina por *Streptococcus agalactiae*, que es un patógeno potencial para el recién nacido. Los *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos no hemolíticos y difteroides, son los



microorganismos que predominan en la porción distal de la uretra femenina y masculina.
(2)

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se consideran como una de las principales causas de morbilidad en el mundo, y *Escherichia coli* uropatógena (UPEC) es el agente causal asociado a estas infecciones en el 80 % de los casos. (4)

En nuestro país y en nuestro municipio el comportamiento de esta enfermedad es muy similar a lo reportado por la mayoría de los autores en la región de las Américas y el mundo.

En el laboratorio de microbiología del Hospital Celia Sánchez Manduley de Manzanillo, en los meses de agosto, septiembre y octubre del 2018 se realizaron 593 urocultivos, siendo positivos 177, de los cuáles 137 pertenecían a pacientes del sexo femenino y 40 a hombres. Los microorganismos encontrados fueron: *Escherichia coli* 97 urocultivos para un 54.80 % de los casos positivos, *Enterobacter* 69 casos para 38.98 %, *Streptococo* 6 casos (3.39 %), *Klebsiella* y *Proteus* 2 casos (1.13 %) respectivamente. Ver **Anexos 1, 2 y 3**.

La alta morbilidad generada por las ITU y la limitación de tratamientos debido al aumento de la resistencia bacteriana a los diversos antibióticos induce la búsqueda de nuevas alternativas contra estas infecciones. El conocimiento que se ha generado acerca de la respuesta inmunitaria en el tracto urinario (TU) es importante para el desarrollo de estrategias efectivas en la prevención, el tratamiento y el control de las ITU y esto nos sirve de motivación para la realización del presente trabajo.

Problema científico: Insuficientes conocimientos sobre los mecanismos de la inmunidad innata y adquirida que participan en la defensa del aparato urinario contra los microorganismos patógenos que causan infecciones urinarias.

Objetivo: Profundizar en los mecanismos de la inmunidad innata y adquirida que participan en la defensa del aparato urinario contra los microorganismos patógenos que causan infecciones urinarias.

Material y método

Se realizó una revisión bibliográfica con el objetivo de profundizar en los mecanismos de la inmunidad innata y adquirida que participan en la defensa del aparato urinario contra los microorganismos patógenos que causan infecciones urinarias. A modo de motivación para el presente trabajo se pesquisó una pequeña muestra de la cantidad de urocultivos realizados en el laboratorio de microbiología del Hospital Celia Sánchez Manduley del



municipio Manzanillo en el período comprendido desde agosto hasta octubre del 2018 así como la búsqueda de los gérmenes más frecuentes y sexo más afectado en dicha muestra. Para la realización de la revisión bibliográfica se consultaron diferentes literaturas impresas y otras en soporte digital bajadas de internet que permitieron recopilar la información necesaria para la conformación del presente trabajo y crear a su vez un material que sirva de consulta para estudiantes, profesores, médicos y otros profesionales de la salud.

Desarrollo

En la patogenia de las infecciones urinarias hay que considerar aspectos relacionados con el microorganismo y el huésped susceptible.

Las vías de invasión de los gérmenes pueden ser: hematógena, linfática y ascendente.

La vía ascendente es la más común. La característica de la uretra femenina y la mayor proximidad del ano, la presencia de mínima cantidad de restos fecales después de una evacuación, la movilidad de los gérmenes y la humedad en el área perineal femenina, son los factores principales que explican el paso de microorganismos del intestino al área vaginal, los cuales se extienden hasta alcanzar la vulva perineática, donde están en disposición de acceder al tracto urinario por vía ascendente. (1)

Los mecanismos principales de invasión son: el movimiento activo del propio germen y el reflujo uretrovesical. La humedad existente en el área genital favorece el desplazamiento activo de aquellos gérmenes que son móviles (*E.coli*, *Enterobacter spp*, *Proteus spp*, etc) por otro lado el efecto de succión que se produce cuando la presión intravesical aumenta bruscamente o se interrumpe de súbito la micción lo cual facilita y transporta todos aquellos microorganismos que se hallan en el área perineática hacia el interior de la uretra y vejiga. (4)

Las infecciones agudas de la vejiga alteran el mecanismo de vaciamiento y cierre del meato uretral, lo que produce reflujos transitorios. El uréter infectado sufre alteraciones urodinámicas y las bacterias, que por movimiento browniano se mantienen en suspensión en la orina estancada pueden ascender por ondas antiperistálticas o por la columna urinaria que se establece por el déficit de vaciamiento. (4)

A nivel renal la existencia de canales de reflujo retrógrado pielointersticial(de la pelvis al parénquima), produce la penetración de bacterias en el intersticio renal. Durante el embarazo se producen más infecciones urinarias altas, lo que parece relacionarse con la hipotonía ureteral e incompetencia del mecanismo valvular vesicoureteral. (1) Por otra



parte, entre 16,8 y 46,0 % de las ITU que comienzan temprano en la vida, demuestran una anomalía del tracto urinario (ATU), principalmente reflujo vésico-ureteral (RVU). (5) La mayoría de las bacterias poseen armas cuyo objetivo es vencer las barreras colocadas por el huésped y lograr la colonización.

La E. coli es una de las bacterias que más se ha estudiado por la capacidad que posee de invadir el tracto urinario. Numerosos estudios han confirmado la existencia de factores virulentos específicos o serotipos de antígenos que se expresan en la superficie bacteriana y son accesibles para su detección por anticuerpos específicos.

Sin embargo el factor de virulencia que hoy se considera más importante es la capacidad de adherencia bacteriana al uroepitelio por fimbrias o pilis, estructuras semejantes a vellos con una lectina en la punta que reconoce estructuras complementarias en la superficie de las células epiteliales del huésped. Existen otras bacterias como el *Proteus* spp, *Providencia*, *Morganella*, etc. que producen ureasa, son muy virulentas porque el amoníaco es tóxico para el riñón y además forman cálculos por infección que bloquean las vías urinarias. (1)

Escherichia coli uropatogénica (UPEC) es el agente causal en más frecuente, las infecciones por catéter en los hospitales se han asociado con otros géneros, como *Staphylococcus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Proteus* y *Enterococcus*. (4)

Quiñones ha estudiado la virulencia del género *Enterococcus* en Cuba y refiere que esta, está mediada por su adherencia e invasión a los tejidos, la secreción de sustancias tóxicas, la modulación de la respuesta inmune del huésped y la posibilidad de intercambio genético con otras cepas.(6)

A pesar de las características patogénicas de los gérmenes que determinan su virulencia y las condiciones favorables para su colonización en el tracto urinario del huésped susceptible, el organismo cuenta con mecanismos de defensa que actúan a nivel local y sistémico y que defienden también de la entrada de gérmenes al sistema urinario.

Inmunidad innata:

En primer lugar encontramos las barreras físico-químicas, que impiden la entrada y proliferación de microorganismos. Estas incluyen: la integridad anatómica, funcional e inmunológica del sistema urinario, la micción, las propiedades antibacterianas de la orina, la función fagocítica intacta y la presencia de flora perineal normal. (7)

En las vías urinarias la mucosa posee un epitelio de transición desde la pelvis renal hasta la vejiga, su grosor varía desde 2-3 células en la pelvis, hasta 6-8 en la vejiga vacía. (3)



En la uretra el epitelio es variable en las diferentes porciones y en ambos sexos. La unión epitelial que garantiza la integridad de la mucosa es un factor importante para impedir la proliferación e invasión bacteriana.

Es común encontrar en la uretra de ambos sexos, glándulas intraepiteliales productoras de mucus denominadas glándulas de Littré. El mucus funciona ocultando receptores de las células epiteliales, además evita la adherencia a ellas de los microorganismos patógenos. Por otro lado liberan sustancias microbicidas y poseen receptores donde se adhieren los antígenos para ser expulsados al exterior por medio de diversos mecanismos de arrastre (3), en este sistema, como es conocido, es la micción.

Los mecanismos de arrastre de agentes biológicos patógenos al exterior son de gran importancia ya que garantizan una mayor eficiencia en la acción microbicida de la respuesta inmune, al tener que destruir dentro del hospedero una menor cantidad de agentes patógenos pues gracias a ellos, se expulsan al exterior, una gran carga de microorganismos patógenos. Además la orina tiene un ph ácido e inhibe el crecimiento de microorganismos patógenos porque estos necesitan un medio neutro para multiplicarse. Los factores bioquímicos liberados por las mucosas son las defensinas a y b; la lactoferrina y las enzimas (lisozima, fosfolipasa), glucolípidos, algunas de estas sustancias microbicidas son liberadas en el mucus. (7)

El epitelio de revestimiento mucoso del TU se caracteriza principalmente por secretar proteínas solubles, como la uromodulina. Esta proteína estimula la liberación de las interleucinas (IL) 1, 6 y 8, siendo las primeras moléculas detectadas en el TU después de la infección, las cuales generan la maduración de células dendríticas (DC) mieloides y la migración de fagocitos a la vejiga y al riñón. La uromodulina evita la adherencia de la *Escheriquia Coli* al tracto urinario por la inducción de agregados bacteria-uromodulina, facilitando la eliminación de la bacteria por el flujo de orina. (4)(8)

Los microorganismos que componen la flora bacteriana habitual, portan en su superficie antígenos parecidos a las bacterias que habitualmente intentan colonizar el sistema urinario. A esto se le conoce como mecanismo de interferencia bacteriana donde, los miembros de la microbiota, ocupan los receptores que necesitan los microorganismos patógenos para adherirse a las células epiteliales.

Algunos producen sustancias microbicidas como por ejemplo, los lactobacilos que son responsables del pH ácido, además actúan como xenoantígenos que estimulan en el



hospedero a producir anticuerpos contra cepas patógenas que porten antígenos parecidos ó guarden reacción cruzada con ellos. (4) (7)

El tracto urogenital del neonato es estéril, pero en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento resulta colonizado por una flora compuesta por difteroides, estafilococos y estreptococos no hemolíticos y lactobacilos. (7)

La inmunidad innata está constituida además por un grupo de células como son: células dendríticas (DC), neutrófilos, monocitos macrófagos, linfocitos natural killer (NK) y mastocitos. También encontramos barreras moleculares representadas por citocinas, interferones, la proteína c y el sistema del complemento.

Al ponerse en contacto los microorganismos con los componentes del sistema de defensa aparecen la fiebre, inducida por pirógenos endógenos y TNF (Factor de necrosis tumoral) o exógenos; la respuesta inflamatoria inducida por anafilotoxinas y quimiotaxinas del complemento y citocinas producidas por macrófagos y otras células estimuladas por endotoxinas; por último la fagocitosis producida por neutrófilos, monocitos y macrófagos.(7)

Las células presentadoras de antígeno (APC), las células que expresan el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de clase II positivas a la proteína de diferenciación celular 11c (CD11c), las células F480, las células dendríticas (DC), los macrófagos y las células T- $\alpha\beta\gamma$ - $\gamma\delta$, han sido descritas como células residentes del sistema inmunitario en la mucosa del tracto urinario. (4)

Los TLR-2, TLR-4, TLR-5 y TLR-11 son receptores para el reconocimiento de patrones que son expresados en las células del ITU y son capaces de iniciar una fuerte respuesta inmunitaria proinflamatoria. La activación temprana (2 horas posinfección) de estos receptores en las células del TU por UPEC favorece la liberación de IL-8, un quimioatrayente que genera la migración de neutrófilos a la vejiga para el aclaramiento de la bacteria. Los macrófagos residentes en la submucosa del TU actúan como células vigía de uropatógenos; una vez activados, secretan el ligando 1 de una quimiocina y el factor de migración de macrófagos (MIF), que reclutan un mayor número de neutrófilos, mientras el ligando 2 de la quimiocina motivo C-C (CCL2) es secretado por macrófagos LY6C para su propio reclutamiento. (8)(9)

Por debajo del uroepitelio se localizan células cebadas (mastocitos), que actúan como inmunomoduladoras durante las ITU, induciendo la liberación de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la histamina. De 6 a 12 horas



pos infección, los mastocitos producen IL-10, que suprime la respuesta inmunitaria. Existen otras células del sistema inmunitario, conocidas como asesinas naturales (NK), DC y T- γ δ ; sin embargo, su función ha sido poco estudiada en el TU. (8)(9)

Modelos in vivo utilizando ratones deficientes en células NK mostraron que son más susceptibles a la infección por UPEC, probablemente por la liberación deficiente de TNF. De manera similar, ratones deficientes en el receptor de células T- γ δ son más susceptibles a las ITU comparados con ratones silvestres, debido a que estas células son fuente de IL-17. Las DC identificadas en el TU han mostrado una amplia actividad durante las ITU, y su contribución en la respuesta inmunitaria aún no se ha definido específicamente. (11)

Inmunidad adquirida

Los mecanismos efectores adquiridos están determinados por la inmunidad celular mediados por los linfocitos T y la inmunidad humoral mediada por los linfocitos B productores de anticuerpos.

Linfocitos T: reconocen sólo péptidos procesados y presentados por MPP. Son del tipo CD4 o linfocitos T cooperadores y CD8 citotóxicos. Los CD4 son esenciales, en ellos se produce la inmunopolarización que forma diversas clases y subclases de anticuerpos y células con funciones efectoras. Los linfocitos TCD8 diferenciados en TCL producen citotoxicidad directa de las células infectadas y aumentan el TFN γ . (7)

Los CD4 o TH (Helper) se diferencian en Th1, Th2, Th17, De esta forma se convierten en efectores y ayudan a la activación de los linfocitos B, los fagocitos y los TCD8. Sólo van a activarse, por los péptidos presentados en las MPP-II, en un ambiente coestimulador, aportado por las células dendríticas. El TCD8 interviene más en los mecanismos efectores de la defensa como CTL (linfocito T citotóxico); pero requiere de la activación por TCD4. Los TCD8, son los que reconocen péptidos asociados a MPP-I presentados por cualquier célula nucleada. Los TCD8 para transformarse en linfocitos T citolíticos requieran la ayuda (señales estimuladoras) de los linfocitos TCD4 que reconozcan los péptidos cognados del mismo antígeno; pero asociados a MPP-II. (7)

Los anticuerpos por si solos son incapaces de matar a los patógenos. No obstante las IgM e IgG usando sus regiones variables son excelentes neutralizadores de virus y toxinas bacterianas y las IgA intervienen en la exclusión inmune y la neutralización de toxinas a nivel mucoso.

Linfocitos B: reconocen antígenos conformacionales sin procesamiento y también péptidos. Se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos. Reconocen



antígenos estructurales (conformacionales o nativos) que no requieren que sean procesados por las células presentadoras de antígenos. El receptor de reconocimiento antigénico es la IgM de membrana. (7)

La activación de las células presentadoras del antígeno por la captación de antígenos asociados a UPEC permite la presentación de péptidos a las células T y la diferenciación de células B a células plasmáticas (CP) que producen inmunoglobulinas (11)(12).

Por otro lado, la lactoferrina, la uromodulina, los anticuerpos IgA, la catelicidina y las defensinas son secretados por diversos tipos celulares del huésped para inhibir la unión de las bacterias al TU. (4)

Se han realizado estudios que demuestran la capacidad de enterobacterias de activar la respuesta humoral por ejemplo a través de la inmunización intranasal en ratones con una proteína de fusión basada en adhesinas de UPEC y de la bacteria *Proteus* ha estimulado la producción de anticuerpos IgG e IgA presentes en muestras de suero, lavado nasal, lavado vaginal y orina. Por otro lado, seis proteínas relacionadas con la captación de hierro de UPEC administradas a ratones CBA/J por vía intranasal generaron una respuesta sistémica y de mucosa con títulos altos de anticuerpos IgM, IgG y IgA. (4)

Estos estudios demuestran la presencia de altos títulos de estos anticuerpos cuando se produce el contacto del organismo con estos potenciales patógenos.

Dinámica inmune.

La respuesta del sistema inmune a la agresión de un patógeno es muy dinámica y en ella participan tanto los mecanismos o efectores de la inmunidad innata como los de la adquirida además se produce la cooperación entre las células efectoras logrando una respuesta amplificada.

Cuando un patógeno intracelular penetra al organismo por el aparato urinario, choca primero con las barreras físico-químicas; si logra atravesar esta, las células de la inmunidad innata (mastocitos, macrófago y células dendríticas) a través de sus PRR que son receptores que se encuentran en la superficie de la membrana detectan la entrada de los diferentes patógenos al reconocer su MAMP, los macrófagos y los mastocitos producen interleuquina que provocan inflamación, fiebre y fagocitosis mientras que la célula dendrítica migran para los órganos linfoides secundario, maduran para convertirse en células profesionales presentadoras de antígenos, donde después del procesamiento de los antígenos presentan los péptidos más inmunogénicos a los linfocitos.



Al llegar a los órganos linfoides secundarios las células dendríticas en contacto íntegro y estable con el linfocito CD4 presentan los péptidos en las MPPII en su superficie e interactúa con el TCR y su correceptor CD4 y envía señales de activación a su interior. En esta cooperación el linfocito T recibe otras señales como la coestimuladora que permite la expresión de la molécula CD38, que son las que permiten la perdurabilidad de la respuesta inmune ya que permite la producción de interleuquina 2 que provoca proliferación celular y la generación de células de memoria. (7)

También recibe una señal inmunopolarizadora que dirige a los linfocito hacia sus poblaciones con funciones diferentes, en este caso hacia un patrón TH1 inducido por la interleuquina 12 secretada por la célula dendrítica. También recibe una señal de retorno a casa como la célula dendrítica se estimuló en la mucosa del tracto urinario secreta sustancias para que el linfocito activado migre hacia el sitio donde ocurrió la estimulación antigénica de la célula dendrítica, para que funcione como orquestador de la respuesta inmune activando al macrófago y célula NK, en esta cooperación interviene el TNF gamma. Además el TH1 coopera con el linfocito TCD8 para la producción de linfocito T cito tóxico (CLT) esto ocurre cuando reconoce al péptido presentado en las MPP 1 en la superficie de la célula dendrítica madura, que ya ha sido licenciada por un linfocito TCD4 emparentado con el mismo antígeno pero reconocido por MPP2 en la misma CD, entonces el linfocito T CD8 recibe señales coestimuladora de la CD y de ayuda del linfocito TCD4 que reconoció a otro péptido asociado a un MPP2 pero del mismo patógeno produciendo IL2 para la proliferación y generación de linfocito TCD8 de memoria, ahora este linfocito activado está apto para cooperar con las células diana infectada y ejercer su acción citolítica.(7)

Cooperación celular TCD4 con B2, esta cooperación requiere que ambos BCR y TCR reconozcan el mismo antígeno. El BCR reconoce antígenos conformacionales, en consecuencia puede captar un antígeno complejo, internalizarlo, degradarlo y presentar sus péptidos asociado a las MPP clase 2 y sólo el linfocito específico para uno de estos interviene en la cooperación, este es bidireccional pero predomina de TH a B2, el linfocito T produce citocinas que unida a las señales coestimuladora permite que el linfocito B2 se diferencie en plasmocito y produzca IgM si es el primer contacto con el antígeno. El TH 1 produce INF gamma para que el B2 cambie de clase y subclase a IgG, mientras el TH2 produce IL4 para el cambio de clase a IgE. La señal coestimuladora que se produce al interactuar el B7 con el CD28 estimula la producción de IL2 que es la encargada de la proliferación celular de ambos linfocitos y que se generen células de memoria. (7)



Para los patógenos extracelulares la principal respuesta inmune que nos protege contra ellos es la respuesta inmune humoral , de la cual la cooperación TH con B2 es esencial para la producción de los anticuerpos , que entre sus funciones van a permitir la neutralización de toxinas liberadas por los patógenos para la opsonización que permite a los PMN fagocitar a los antígenos mediante la unión al fragmento FC de las inmunoglobulinas a través del receptor FC; También activa al sistema de complemento que produce la lisis de los microbios, genera inflamación , la C3b y C4b son opsoninas que ayudan a la fagocitosis.(7)

Conclusiones:

En la patogenia de las infecciones urinarias hay que tener en cuenta factores relacionados con el microorganismo y el huésped susceptible. Los primeros mecanismos de defensa lo constituyen el epitelio mucoso íntegro, la microbiota que impide a través del mecanismo de interferencia bacteriana la colonización por patógenos de este sistema, el mecanismo de arrastre a través de la micción y productos químicos antimicrobianos liberados por las células del tracto urinario que atacan y destruyen las bacterias patógenas. Por otro lado intervienen también el mecanismo de la fiebre activado por pirógenos endógenos y exógenos, la inflamación y la fagocitosis de neutrófilos, macrófagos y la activación del complemento. La inmunidad adaptativa o adquirida representada por la función de los linfocitos T timo dependientes y linfocitos B productores de anticuerpos que a nivel de mucosas corresponde a la IgA. Existe una cooperación de los componentes de la inmunidad innata y la adquirida se ponen de manifiesto en la defensa de este aparato.

Bibliografía.

- 1- Álvarez Síntes, R. Infecciones urinarias. EN SU: Temas de Medicina General Integral. VolII. Principales afecciones en los contextos familiar y social. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2da ed. 2008; Pág.: 335-341.
- 2- Llop Hernández, A. Valdés-Dapena Vivanco, M.M. Zuazo Silva, J.L. Flora indígena del cuerpo humano. Microbiología y Parasitología Médicas.Tomo I Ed.: Ciencias Médicas. Ciudad de La Habana. 2001. Pág.107-111.
- 3- Castillo Guerrero, L., González Aguilar, V, et al. Vías urinarias. Micción: Morfofisiología III. 2da edición .La Habana: Ecimed, 2015. Pág.299-305.



4- Luna-Pineda, V.M., Ochoa, S. Cruz-Córdova, A. Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. Bol Med Hosp Infant Mex. 2018; 75:67-78.

5- Díaz Álvarez M, Acosta Batista B, Arango Arias MI, Pérez Córdova R, Medina González T, Hernández Robledo E. Anomalías del tracto urinario y microorganismos diferentes a *Escherichia coli* en la infección urinaria neonatal. Rev Cubana Pediatr vol.85 no.2 Ciudad de la Habana abr.-jun. [Internet]: 2013 [consultado 12 Mayo 2020]. Disponible en http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000200005

6- Quiñones Pérez, D. Enterococcus aislados en Cuba: resistencia antimicrobiana, virulencia y diversidad genética. [monografía en internet]. La Habana: Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. 2017. [citado 2020 May 12] Disponible en: <http://tesis.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=433>

7- Pérez Martín OG. Sistema Inmune. Barreras físicas y Moleculares. Inmunología en el humano sano. Ed: Ciencias médicas. La Habana. 2017.

8- Song J, Duncan MJ, Li G, Chan C, Grady R, Stapleton A, et al. A novel TLR4-mediated signaling pathway leading to IL-6 responses in human bladder epithelial cells. PLoS Pathog.2007; 3:e60.

9- Agace WW, Hedges SR, Ceska M, Svanborg C. Interleukin-8 and the neutrophil response to mucosal gram-negative infection. J Clin Invest.1993 ;92:780-5.

10- Bates JM, Raffi HM, Prasad K, Mascarenhas R, Laszik Z, Maeda N, et al. Tamm-Horsfall protein knockout mice are more prone to urinary tract infection: rapid communication. Kidney Int. 2004; 65:791-7.

11- MoL, Zhu X-H, Huang H-Y, Shapiro E, Hasty DL, Wu X-R. Ablation of the Tamm-Horsfall protein gene increases susceptibility of mice to bladder colonization by type 1-fimbriated *Escherichia coli*. Am J Physiol Renal Physiol. 2004; 286:F795-802.

12- Säemann MD, Weichhart T, Zeyda M, Staffler G, Schunn M, Stuhlmeier KM, et al. Tamm-Horsfall glycoprotein links innate immune cell activation with adaptive immunity via a Toll-like receptor-4-dependent mechanism. J Clin Invest. 2005;115:468-75



13- Gómez Martínez, P., Patarroyo, M. E. (1984). UN NUEVO MECANISMO DE DEFENSA DEL APARATO URINARIO. *Medicina*, 6(1), 31-38. Recuperado a partir de <http://revistamedicina.net/ojsanm/index.php/Medicina/article/view/8-3>

Anexos

Anexo 1

Tabla # 1. Distribución de resultados de urocultivos en el período agosto-octubre del 2018. Hospital Celia Sánchez Manduley. Manzanillo.

Meses	Casos positivos	%	Casos negativos	%	Total de casos
Agosto	50	27.7	130	72.2	180
Septiembre	44	23.1	146	76.8	190
Octubre	83	37.2	140	62.7	223
Total	177	29.8	416	70.1	593

Anexo 2

Tabla # 2. Distribución de urocultivos según el sexo período agosto-octubre del 2018. Hospital Celia Sánchez Manduley. Manzanillo.

Sexo	Agosto	Septiembre	Octubre	Total	%
Femenino	36	33	68	137	77,40
Masculino	14	11	15	40	22,60
Total	50	44	83	177	100



Anexo 3

Tabla # 3. Distribución de urocultivos según microorganismos más frecuentes en el período agosto-octubre del 2018. Hospital Celia Sánchez Manduley. Manzanillo.

Microorganismos	Agosto	Septiembre	Octubre	Total	%
E. Coli	27	17	53	97	54.80
Enterobacter	21	26	22	69	38.98
Estretococo	1	0	5	6	3.39
Klesiella	1	0	1	2	1.13
Proteus	0	1	1	2	1.13
Providencia	0	0	1	1	0.56
Total	50	44	83	177	99.99