



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**INFECCIONES ASOCIADAS A ATENCION EN SALUD ORIGINADAS POR
ESCHERICHIA COLI UROPATOGÉNICA EN EL TRACTO URINARIO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA
MÉDICA**

**AUTORA: VALENTINA ALEJANDRA GATICA CARTES
PROFESORA GUIA: TM Mg.Cs PAULINA ABACA CASTILLO**

**TALCA- CHILE
2020**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2021

Dedicado a mi madre, por haberme acompañado en las buenas y en las malas, por el café que siempre me regalaste cuando creía que ya no podía más, por todo tu esfuerzo y valentía en los años difíciles.

Cuando mis lagrimas fluían, fuiste el pañuelo en mis ojos

En el oscuro abismo la luz esperanzadora

1. INDICE DE CONTENIDOS

	Página
Resumen	10
Introducción	11
Objetivos	13
Metodología de búsqueda	14
Marco teórico	
Infecciones asociadas a atención en salud	15
Infecciones del tracto urinario	16
<i>Escherichia coli</i>	26
Epidemiología de las infecciones del tracto urinario en Chile	30
Catéter urinario permanente	35
Infección del tracto urinario asociada a catéter urinario permanente y <i>Escherichia coli</i> uropatogénica	37

Toxinas	43
Evasión inmune	44
Adherencia	45
Resistencia bacteriana	50
Conclusión	58
Referencias bibliográficas	59

2. INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

	Páginas
Tabla 1. Factores de riesgo de contraer ITU en la mujer	18
Tabla 1: Factores de riesgo fisiológicas de ITU	19
Tabla 3: Mecanismos defensivos del huésped	20
Figura 1. Concepto de infección del tracto urinario complicada y no complicada	22
Figura 2. Cuadros de ITU	23
Figura 3. Agentes etiológicos de ITU complicada y no complicada	24
Tabla 4: Microorganismos más frecuentes en urocultivo	25
Figura 4. Representación esquemática de <i>Escherichia coli</i>	26
Figura 5. Patotipos de <i>Escherichia coli</i>	28
Tabla 5. Prevalencia de ITU en el año 2016 y 2017 en hospitales de	31

mayor, mediana y menor complejidad

Tabla 6. Criterios de diagnóstico de ITU/CUP	32
Tabla 7. Agentes más frecuentes en ITU asociadas a catéteres urinarios permanentes, año 2017	33
Tabla 8. Prevalencia de ITU/CUP generada por <i>Escherichia coli</i> durante el periodo 2013-2017	34
Figura 6. Gráfico de Tendencias de las infecciones del tracto urinario (ITU)/1000 días de uso de catéter urinario permanente (CUP) en distintos servicios clínicos vigilados. Hospitales del Sistema Nacional de Servicios de Salud Chile, 1996-2017.	34
Tabla 9. Factores de riesgo de contraer una ITU/CUP	36
Figura 7. Factores de virulencia y sus sitios de unión	38
Figura 8. Factores de virulencia y característica de UPEC	40
Figura 9: Patogénesis de las infecciones urinarias	41

Tabla 10. Factores de virulencia de UPEC	42
Figura 10. Factores de virulencia y característica de UPEC	42
Tabla 11. Función de HlyA y CFN1 en UPEC	45
Figura 11. Estructura de Pili P y Pili Tipo 1	46
Tabla 12. Adhesinas asociadas a UPEC	47
Figura 12. Representación gráfica de la patogénesis de infección urinaria por UPEC	49
Tabla 13. Resistencia Intrínseca de algunas Enterobacterias	51
Figura 13. Acción de resistencia antimicrobiana	52
Tabla 14. Resistencia adquirida de <i>Escherichia coli</i>	53
Figura 14. Clasificación de betalactamasas	54
Figura 14. Clasificación de carbapenemasas según Ambler	54

Tabla 15. Combinación de microorganismos y antimicrobianos que siempre se deben informar en IAAS	56
Tabla 16. Número de cepas confirmadas con presencia de Carbapenemasas en <i>Escherichia coli</i> en muestras de orina	57

3. RESUMEN

Las infecciones asociadas a atención en salud son, tal como su nombre lo indica, son infecciones que son contraídas a raíz de una atención sanitaria, siendo responsables de una importante morbimortalidad en pacientes que ya venían con enfermedades al centro asistencial empeorando su condición base ya afectada, que, además generan importantes costos económicos, tanto al paciente como para el recinto hospitalario que pudieran ser invertidos en otras áreas. Por otro lado, la infección del tracto urinario representa la infección más prevalente a nivel mundial, la cual a nivel comunitario suele ser más común en mujeres mientras que a nivel nosocomial suele presentarse en pacientes que se encuentran instrumentalizados, por catéter urinario permanente. El principal agente etiológico de las infecciones del tracto urinario es *Escherichia coli* uropatógena, siendo frecuente tanto a nivel nosocomial como a nivel comunitario. *E. coli* es dueño de una importante maquinaria virulenta y de resistencia adquirida. Al ser una infección altamente frecuente en la población, es importante tener conocimiento en lo que respecta a su incidencia y prevalencia en conjunto al estado de *E. coli* al ser el agente etiológico más frecuente, teniendo conocimiento de su resistencia actual y modo de actuar en el organismo de un paciente.

Palabras claves: *Escherichia coli*. Infecciones urinarias. Catéter urinario. Nosocomiales. Resistencia bacteriana

4. INTRODUCCIÓN

Tanto en Chile como en el mundo, las infecciones asociadas a atención en salud (las anteriormente llamadas infecciones intrahospitalarias) son capaces de causar desastres, tanto a nivel del paciente como a nivel del servicio sanitario.

Estas infecciones arrastran con ellas una importante morbilidad como mortalidad lo que afecta en gran medida tanto a los pacientes, familiares y personal de salud, además de acarrear con ellos un importante costo económico que tanto el sistema de salud como el paciente debe costear (2).

La infección asociada en salud con mayor recurrencia son las asociadas al tracto urinario, estudiadas principalmente las asociadas al uso de catéter urinario permanente. Existen varios organismos patógenos, entre los que se destaca *Escherichia coli*, causante de un porcentaje importante de las infecciones del tracto urinario (ITU), asociado o no a catéter (3).

Las ITU se encuentran presente en la vida principalmente de las mujeres, ya que es un cuadro común en ellas debido a las características anatómicas propias, las cuales se verán especialmente expuestas si la paciente lleva una vida sexual activa. La mayoría de las mujeres va a pasar por un cuadro de ITU durante su vida y es completamente común. Las ITU presentan muchos factores de riesgos, detallados en el marco teórico que van a permitir asociar a la gravedad del cuadro (4).

Escherichia coli uropatógena es la principal responsable de los cuadros de ITU, tanto a nivel nosocomial como a nivel comunitario, teniendo con ella un arsenal de factores de virulencia que le van a permitir generar cuadros en esa zona anatómica, pudiendo evadir al sistema inmune y generar cuadros de mayor complejidad al ascender al riñón, pudiendo incluso generar cuadros de bacteriemia (5).

Actualmente, estas infecciones (principalmente las de origen nosocomial) van de la mano con una importante resistencia ante agentes antibacterianos, lo que ha generado que cuando

se realiza tratamiento, se genere un fracaso terapéutico (6). Lo anterior genera que haya un cambio de tratamiento, utilizando algunos de mayor espectro o agresividad pudiéndose generar efectos adversos, nuevas resistencias o la cronicidad de las infecciones, principalmente cuando microorganismos resistentes se encuentran en pacientes cateterizados (2).

En el presente trabajo, se busca presentar la incidencia de las ITU asociadas a atención en salud, haciendo hincapié en el agente etiológico más frecuente, *Escherichia coli*, describiendo la forma en la cual genera la infección y la resistencia a antimicrobianos que presenta actualmente.

5. OBJETIVOS

Objetivo general

- Conocer las características de las infecciones urinarias asociadas a atención en salud generadas por el uso de catéter urinario permanente producida por *Escherichia coli* uropatógena

Objetivos específicos:

1. Conocer la epidemiología y factores de riesgo de las infecciones urinarias asociadas a atención en salud generadas por el uso de catéter urinario permanente producida por *Escherichia coli* uropatógena.
2. Conocer la epidemiología en Chile sobre las ITU asociadas a IAAS.
3. Identificar los principales factores de virulencia de *Escherichia coli* uropatógena y su fisiopatología en ITU/CUP (catéter urinario permanente).
4. Conocer la resistencia actual a antimicrobianos de *Escherichia coli*.

6. METODOLOGIA DE BUSQUEDA

Se realizó una revisión bibliográfica con la información disponible en la web sobre infecciones asociadas a atención en salud por *Escherichia coli* uropatógena en el tracto urinario. Para la búsqueda, se consultaron revistas incluidas en bases de datos nacionales e internacionales de renombre e información presentada por el Ministerio de Salud de Chile, el Instituto de Salud Pública de Chile y libros pertinentes al área con el fin de cumplir con los criterios de calidad. Se realizó búsqueda en libros de igual manera.

Las bases de datos consultadas fueron: Pubmed, Scopus, Scielo, Erb of Science, Google Scholar, con artículos datados de 2000 a 2020.

7. MARCO TEÓRICO

a) Infecciones asociadas a atención en salud.

Las infecciones asociadas a atención en salud (IAAS), también conocidas como infecciones intrahospitalarias o infecciones nosocomiales, son definidas como aquellas infecciones que se generan en un paciente durante su atención, ya sea en un hospital o algún establecimiento sanitario, el cual no estaba incubándose al momento de la admisión (2). Las infecciones pueden darse posterior al alta generada por el profesional sanitario, además de abarcar infecciones ocupacionales entre el personal del establecimiento de salud.

Siendo estas las infecciones con mayor potencial de ser prevenibles (7), generan un alto impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Además de lo anterior, forman una carga importante para el personal sanitario, aumentando los costos de la atención y ayudan a generar resistencia bacteriana. Las IAAS son parte de los efectos adversos que pudieran generarse en centros de atención cerrada sanitaria (8). Al menos el 30% de estas infecciones corresponden a infecciones del tracto urinario y de estas, el 80% son asociadas a uso de catéter urinario (9).

b) Infecciones del Tracto Urinario

Las infecciones del tracto urinario (ITU) se definen como la colonización y la multiplicación de un microorganismo, habitualmente bacteria, en el aparato urinario. En conjunto con las infecciones pertenecientes al aparato respiratorio, se convierten en las infecciones más frecuentes en el organismo del ser humano (10).

Es importante destacar, que el aparato urinario es normalmente estéril, en toda la extensión de su anatomía exceptuando la porción más distal de la uretra.

Al ser las ITU un cuadro clínico en relativo común por su frecuencia en la población, toma una alta relevancia clínica, especialmente en mujeres jóvenes con una vida sexual activa (11). Dependiendo de la fuente consultada, se habla de que en promedio el 50% de las mujeres, antes de los 35 años va a presentar un cuadro de ITU que va a requerir apoyo clínico con tratamiento antibiótico (4).

Como en gran parte de los cuadros clínicos, existen una serie de factores o riesgo o factores predisponentes que van a generar una probabilidad de causar un cuadro de ITU, o bien, va a determinar la gravedad de este. Lo anteriormente mencionado va a depender fundamentalmente de cuatro factores; la edad, el sexo, los hábitos sexuales y las condiciones fisiológicas y anatómicas propias del tracto urinario (12).

Desarrollando cada punto, en niños más bien pequeños tiene una baja incidencia, hablándose de que, en niños menores de 10 años, aproximadamente un 1% a 3%, dependiendo si es niño o niña respectivamente, se suele presentar una ITU. En adultos mayores, se generan por un aumento de la incontinencia urinaria, pudiendo estar acompañada de un mal aseo de la zona genital. A ello se le aumenta el riesgo si tiene sondaje vesical, lo cual, por cierto, es inherente para cualquier grupo etario, pero más frecuente en adultos mayores (3). También es más frecuente en lugares geriátricos colectivos, como en el caso de los hogares de ancianos o establecimientos de características similares (13).

En segunda instancia se mencionó que el sexo del individuo también va a ser un factor de riesgo/predisponente. El sexo femenino tiene, a raíz de su anatomía, una frecuencia mayor de cuadros de ITU, por el tamaño de la uretra, que al ser más corta que la del hombre, la hace más susceptible, además de la cercanía con el área vulvar y perianal (Tabla 1) (4).

En lo que respecta a las estadísticas del sexo masculino, tiene una mayor prevalencia en hombres con una edad superior a los 50 años, y suele ser secundaria a alguna condición base, que puede ser aumento de la próstata, pero en general son significativamente de menor frecuencia en hombres, por lo que su generación es de mayor relevancia clínica (5). En embarazadas, es una complicación también frecuente, a raíz de los cambios anatómicos que se generan durante su estado, lo cual puede tener importantes complicaciones si no tiene un manejo adecuado, tanto como para la madre como para el gestante (14).

Respecto a los hábitos sexuales, el aumento de los encuentros sexuales de una persona va a generar un aumento del número de cuadros de ITU generados, principalmente en las mujeres, al ser el principal grupo diana de dicho cuadro por las características anteriormente mencionadas. El número de encuentros sexuales va a aumentar proporcionalmente con las probabilidades de generar el cuadro clínico y la infección en sí, lo cual explica y se asocia al hecho de que los cuadros se presenten principalmente en mujeres de entre 15-50 años, donde suelen comenzar y tener una vida sexual más activa. Otros factores asociados a los hábitos sexuales son, una pareja sexual nueva, uso de espermicidas, tipo de sexo realizado, otros episodios de ITU, entre otros (15).

Finalmente, asociado a la fisiología y anatomía del aparato urinario, una malformación anatómica puede generar desordenes de vaciamiento de la orina en un paciente, lo cual, en caso de ser congénitas, va a generar cuadros desde edad temprana. Uropatías obstructivas como tumores, litiasis renal, hipertrofia prostática (16), lo cual en general además va a aumentar la posibilidad de una posible instrumentalización, aumentando el riesgo haciendo al paciente más susceptible (Tabla 2). Algunas otras condiciones inherentes a cada persona, como el número de receptores presentes en la vía urinaria y el tipo de estos, lo que podría eventualmente ayudar a la adhesión de ciertos uropatógenos, tema que se profundizara más adelante.

Tabla 2. Factores de riesgo de contraer ITU en la mujer. Adaptado de Valdevenito JP (2018) (4)

Factores de riesgo en la mujer
Relaciones sexuales frecuentes (4 o más al mes)
Uso de condón o diafragma vaginal con espermicida (altera el pH vaginal, reduciendo población de lactobacilos)
Uso reciente de antimicrobianos (altera la microbiota vaginal)
Antecedentes de primer antecedente de ITU antes de los 15 años
Madre con antecedentes de ITU recurrente
Nueva pareja sexual el último año (asociado a la frecuencia de la actividad sexual)

Tabla 3. Factores de riesgo fisiológicas de ITU. Gatica V. (2020)

Factores de riesgo para ITU fisiológicas
Malformaciones congénitas
Uropatías obstructivas: -Tumores -Litiasis renal -Hipertrofia prostática
Condiciones personales
Instrumentalización

El tracto urinario va a generar mecanismos de resistencia en diversos puntos, pudiéndose mencionar (Tabla 3):

- La orina: contiene una alta osmolaridad, un pH ácido dado por los ácidos orgánicos presentes.
- Flujo urinario y barrera mucosa (17)
- Elementos inhibitorios de adherencia bacteriana: Mucopolisacáridos vesicales, inmunoglobulina A, lactoferrina y Proteína de Tamm-Horsfall.
- Mediadores inflamatorios: Leucocitos y citoquinas
- Secreciones prostáticas en hombres (18) y microbiota vaginal en mujeres.

Tabla 3. Mecanismos defensivos del huésped. Adaptado de Parker V. (2017) (9)

Mecanismos defensivos del huésped	
Orina	<ul style="list-style-type: none"> • Osmolaridad • pH • Ácidos orgánicos • Urea
Factores hidrodinámicos	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo urinario: dilución • Micción: vaciado-residuo
Factores vaginales	<ul style="list-style-type: none"> • pH • Inmunoglobulinas: IgA-IgG • Antiadherencia
Factor prostático	<ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulinas
Factores vesicales	<ul style="list-style-type: none"> • Antiadherencia • Inmunoglobulinas • Proteína de Tamm-Horsfall • Actividad antimicrobiana de la mucosa
Factores renales	<ul style="list-style-type: none"> • Osmolaridad • Complemento • Fagocitosis

Por otro lado, las ITU se pueden subclasificar dependiendo de diferentes factores, ubicación anatómica, gravedad del cuadro, entre otros.

Se pueden encontrar clasificadas como ITU no complicada e ITU complicada. La ITU no complicada va a ser cuando se da en mujeres jóvenes, en donde los cuadros son comunes,

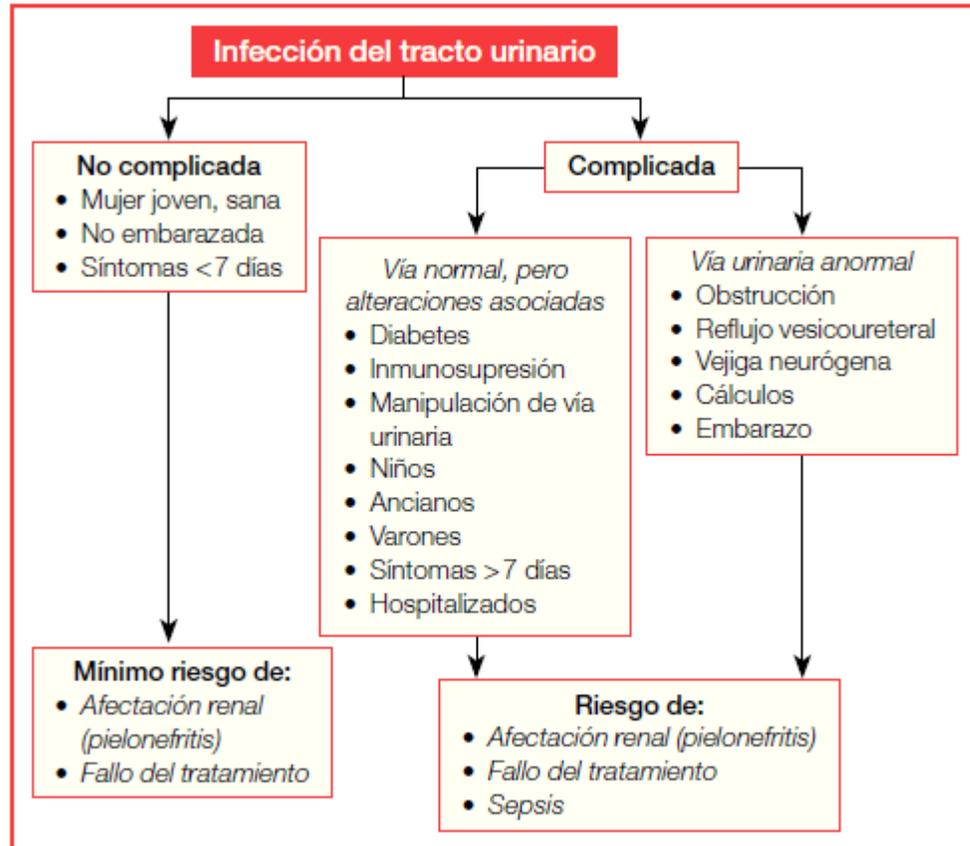
cuando no se presenta una patología base y no hay un fracaso en el tratamiento. Se categoriza como complicada cuando, el paciente tiene patología o cuadros base, como lo pueden ser alteraciones metabólicas, estructurales y funcionales del tracto urinario, o bien, es inmunocomprometido, se encuentra en presencia de un microorganismo que no es frecuentemente productor de infecciones en dicho lugar, hay fracaso del tratamiento, o es de sexo poco frecuente (masculino) (4, 5).

Cuando los microorganismos son capaces de traspasar las barreras puestas por el organismo, ya sea porque no están o son débiles, o bien, la virulencia del microorganismo es muy alta, se va a generar una infección.

También se pueden clasificar como ITU baja y alta. Con ello es importante tener presente la forma de infección, es decir, la fisiopatología de la infección, la cual a grandes rasgos suele darse por continuidad de la zona perianal en la mujer con el tracto urinario, generando a su vez una infección ascendente, desde la zona anatómica más baja a una más alta (es por ello su categorización de alta y baja), las cuales dependen en gran medida del tiempo en que esté presente dicha condición, pudiendo eventualmente también tener vías de infección hematógenas y linfáticas, las cuales son más infrecuentes (19).

Con lo anteriormente mencionado, las ITU baja van a darse en la zona anatómica conocida como tracto urinario inferior, la cual suele estar acompañada de una sintomatología más local, como lo es la micción frecuente acompañada de dolor, además de una turbidez en la orina. En su contraparte se encuentra la ITU alta, la cual se presenta en el tracto urinario superior, acompañada de dolor lumbar característico, acompañado de un puño-perfusión positivo, y sintomatología sistémica como la fiebre. La ITU alta es más grave y puede conllevar a una falla renal aguda, pudiendo poner en riesgo la vida del paciente afectado (12).

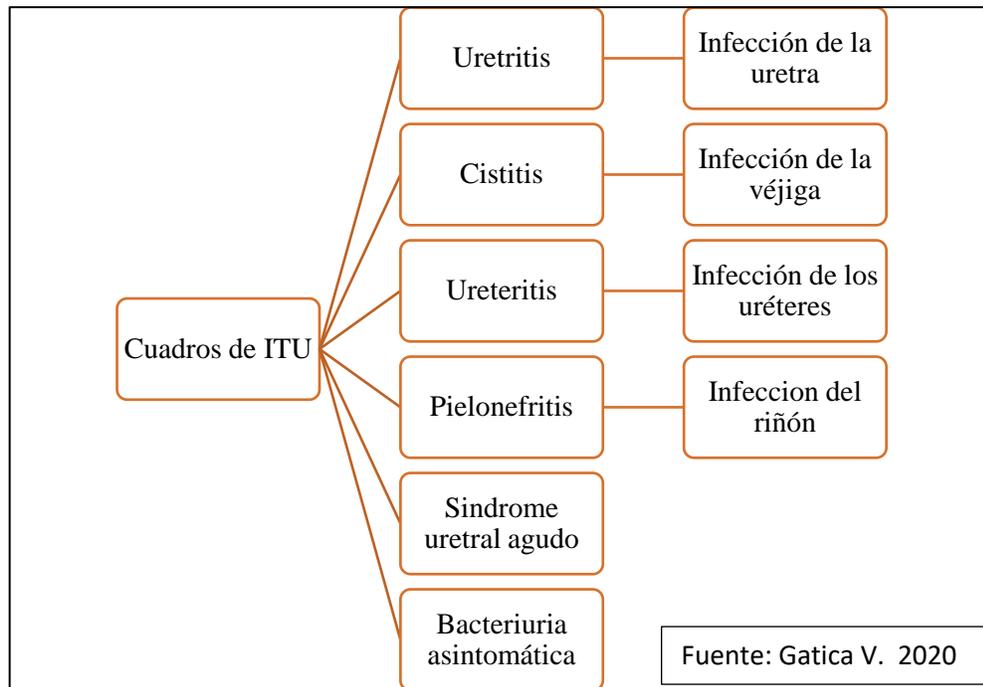
Figura 1. Concepto de infección del tracto urinario complicada y no complicada. Tomada de Gonzales Monte (20)



En lo que respecta a la frecuencia de los cuadros infecciosos, pueden ser infecciones de tipo recurrente, las cuales serán las que se producen posterior a una infección en un periodo corto, pero serán una vez finalizada la infección anterior, con un tratamiento adecuado y un urocultivo negativo. Va a ser con al menos 3 infecciones urinarias en un periodo de 12 meses. Por otra parte, se va a tener una infección persistente, o bien denominada recidiva, la cual se va a generar luego de unas semanas y va a ser generada por el mismo agente causal original, la cual su razón de aparición va a ser una falla en la erradicación del microorganismo causal, asociada a un fracaso del tratamiento (21).

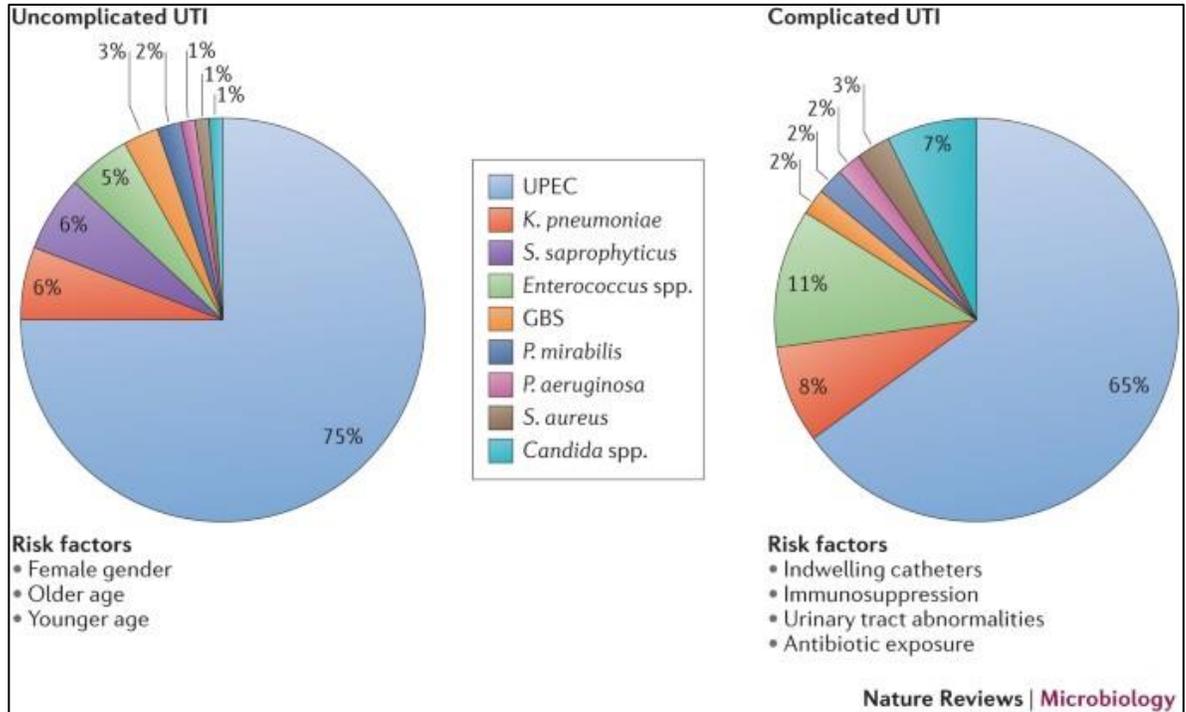
Finalmente se tiene una reinfección, que es un nuevo proceso de bacteriuria, pero por otro agente causal. En la figura 2 se pueden observar los cuadros que se pueden generar de ITU.

Figura 2. Cuadros de ITU. Gatica V. (2020)



En lo que respecta a los agentes etiológicos, la infección es principalmente bacteriana, en donde el principal actor es *Escherichia coli*, causante de, aproximadamente y dependiendo de la fuente consultada, entre el 75-90% de las infecciones del tracto urinario (22, 23). Sin embargo, se encuentran otros agentes, como lo son *Klebsiella spp*, *Proteus spp*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*, entre otros (24). Son capaces de generar también ITU *Gardnerella vaginalis* (25), *Haemophilus influenzae*, algunos agentes causales de ITS como *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, también puede causar el cuadro *Mycobacterium tuberculosis*, y agentes fúngicos como *Candida albicans* (19) (Figura 3).

Figura 3. Agentes etiológicos de ITU complicada y no complicada. Tomado de Adaptada de Flores-Mireles et al (2015) (23)



Es de gran importancia la realización de un urocultivo para que el clínico pueda brindar un tratamiento antibiótico adecuado. Si bien, estadísticamente *Escherichia coli* uropatogénica (UPEC) es el más frecuente, presenta alta resistencia y la etiología es variable dependiendo de los factores de riesgo que presente el paciente.

E. Coli encuentra un estado transversal en lo que respecta a ITU complicada y no complicada, ya que es el principal agente de ITU comunitario, asociada más comúnmente a ITU no complicada. No obstante, se le atribuyen casos de infecciones nosocomiales siendo el segundo agente más frecuente de infección del tracto urinario asociado a catéter urinario permanente (ITU/CUP) en IAAS, siendo en este caso causante ITU complicada al presentarse en pacientes con comorbilidades y suele presentarse con gran resistencia a antimicrobianos (21).

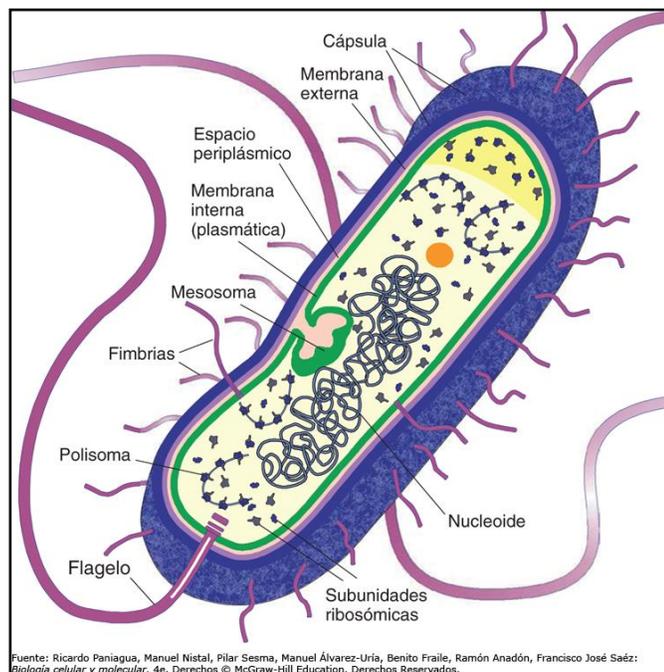
Tabla 4. Microorganismos más frecuentes en urocultivo. Adaptado de Revista chilena de infectología, (2001) (26)

Especies uropatógenas comunes (Crecen en 24 horas)	Especies que pueden ser uropatógenas (Requieren incubación prolongada)	Especies uropatógenas poco comunes (No crecen en medios de rutina)
- <i>Escherichia coli</i>	- <i>Gardnerella vaginalis</i>	- <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
- <i>Klebsiella spp</i>	- <i>Haemophilus influenzae</i>	- <i>Chlamydia trachomatis</i>
- <i>Proteus spp</i>	- <i>Haemophilus</i>	- <i>Ureaplasma urealyticum</i>
- <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>parainfluenzae</i>	- <i>Mycobacterium</i>
- <i>Enterobacter spp</i>	- <i>Corynebacterium</i>	<i>tuberculosis</i>
- <i>Enterococcus spp</i>	<i>urealyticum</i>	
- <i>Staphylococcus saprophyticus</i>		
- <i>Staphylococcus aureus</i>		
- <i>Morganella morganii</i>		
<i>Streptococcus agalactiae</i>		
<i>Candida spp</i>		

c) *Escherichia coli*

Escherichia coli (*E. coli*) es un bacilo Gram negativo perteneciente a la familia Enterobacteriaceae, con una sola cadena espiral de ADN, móvil, aerobio y aerobio facultativo, con flagelos peritricos, no genera esporas y son capaces de generar cápsula(27). Mide entre 1-2 micras y contiene cerca de 500 compuestos diferentes en su interior. La Figura 4 contiene una representación esquemática de su estructura interna(1).

Figura 4. Representación esquemática de *Escherichia coli*. Paniagua RN (2017)(1)



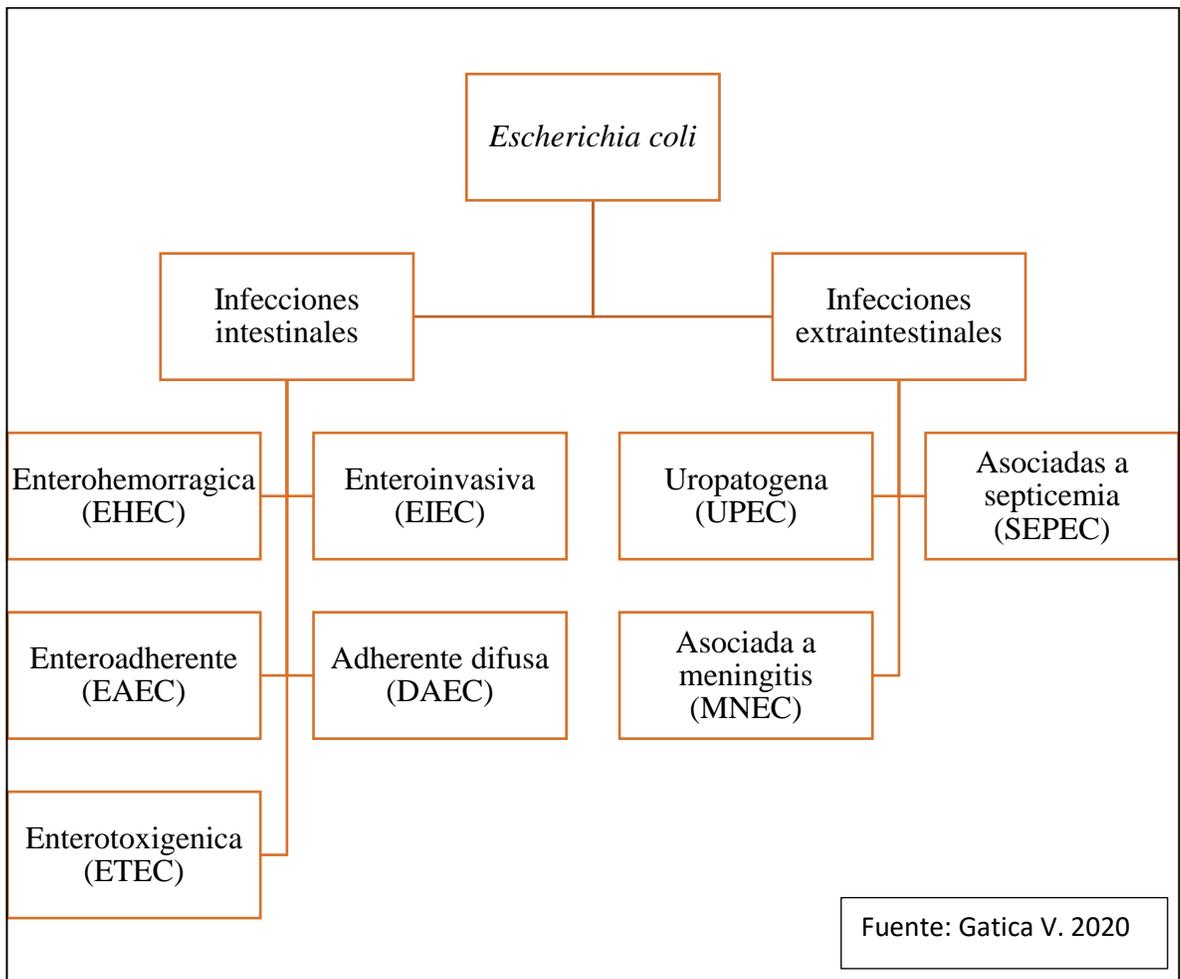
Es parte natural de la microbiota presente en el ser humano, encontrándose principalmente en lo que es el intestino, por lo que es común encontrarla en las heces. No es un habitante exclusivo de los seres humanos, sino que se encuentra presente en muchos animales de sangre caliente.

Es un organismo con alta plasticidad genética por lo que es capaz de adaptarse a múltiples ambientes bióticos, al expresar su diversa maquinaria patógena dependiendo de las circunstancias produciendo una amplia gama de cuadros patógenos de diversas gravedades y ubicuo en lo que respecta a la generación de cuadros o brotes comunitarios y nosocomiales (28).

Entre las enfermedades que es capaz de generar, se encuentran las infecciones gastrointestinales (entre ellas, la gastroenteritis) y las extraintestinales, encontrando las ITU, meningitis y sepsis, por mencionar algunas. Existen una gran variedad de cepas y serotipos, los cuales tienen mayor o menor grado de virulencia (29).

Las cepas patógenas de *E. coli* (patotipos) son variadas, existiendo, a modo general, las que causan enfermedades en el humano de tipo gastrointestinales (diarreogénicas) DEC, encontrando a la enterohemorrágica (EHEC), enteroinvasiva (EIEC), enteroadherente (EAEC) y enterotoxigénica (ETEC) (30) y extra-intestinal *E. coli* (ExPEC) que causan infecciones en el tracto urinario (uropathogenic *E. coli*, UPEC), *E. coli* asociada a septicemia (SEPEC) y *E. coli* asociada a meningitis (MNEC) (31). Las infecciones causadas en otras partes del cuerpo incluyen aquellas que causan infecciones de la sangre (bacteriemia) (32). También es conocida por ser un “caballo de carrera” para experimentos científicos o bien se utiliza como conejillo de indias.

Figura 5. Patotipos de *Escherichia coli*. Gatica V. (2020)



Sobre sus factores de virulencia, se encuentran por una parte los que van a mejorar la adherencia, generando la especificidad sobre el lugar anatómico, ya que van a poder adherirse a lugares puntuales de ciertos lugares anatómicos que presentan receptores específicos, siendo estas las adhesinas y fimbrias presentes en la bacteria. Se encuentran las tipo 1, las cuales van a adherirse a zonas de la vejiga pudiendo eventualmente generar cuadros de Cistitis, las p uniéndose a zonas de riñón y glóbulos rojos pudiendo ser causante de cuadros de Pielonefritis y la F1C uniéndose a receptores presentes en riñones, vejiga y uréteres (33).

Los anteriormente mencionados son los principales y destacar que la adherencia va a ser fundamental para poder generar la colonización del área posteriormente a infectar (34). La mayoría de los genes de virulencia se encuentran ubicados en islas de patogenicidad, no en el cromosoma bacteriano.

También presenta toxinas, como alfa-hemotoxinas (HlyA), la que va a ayudar a la captación de hierro a través de los sideróforos al ser capaz de generar poros en glóbulos rojos y CNF1. Los sideróforos que presenta y que van a ser los encargados de captar el hierro son Aerobactina y Yersiniabactina además presenta elementos que van a ser capaces de inhibir el sistema inmune como la cápsula, antígeno O, entre otros (35).

En lo que respecta a las asociadas a las ITU, el patotipo uropatogénico (UPEC) es el que se encuentra asociado a este tipo de cuadros, que se asocia a la forma más grave (36). Estas derivan, de manera principal, del grupo filogenético B2, y en menor proporción, del grupo D, pero se encuentran 7 grupos filogenéticos, siendo estos A1, B1, B2 C, D, E y F (37), sin embargo, se describen como las principales a A1, B1, B2 y D (31)

Los estudios además evidencian que, los serotipos que se encuentran asociados con ITU son: O1, O2, O4, O6, O7, O8, O16, O18, O25 y O75 (37). Según estudios realizados en México, los grupos filogenéticos A y B1 tienen mayor capacidad de generar infecciones urinarias, además de multirresistencia(38), las cuales en estudios pasados fueron asociadas a baja virulencia(39), sin embargo, los grupos filogenéticos muestran endemicidad. Estimaciones asocian a UPEC en el 70-95% de los casos de ITU comunitaria y al 50% de las de origen nosocomial(39), asociado a altos niveles de resistencia, generando un grave problema a nivel de salud pública.

d) Epidemiología de las infecciones del tracto urinario en Chile

Dentro de las infecciones asociadas a atención en salud, las infecciones del tracto urinario representan el mayor número de estas (40, 41), teniendo un impacto importante a nivel de salud pública al generar un aumento de morbilidades en el paciente, además de un alza de los días teniendo de hospitalización que acarrear con ello un mayor costo en salud (41, 42).

En Chile, sobre las infecciones del tracto urinario, el riesgo es horizontal respecto al nivel de complejidad de los centros asistenciales en el cual se atiende un paciente, en lo que respecta a las ITU en general.

Con ello, la vigilancia epidemiológica asociadas a atención en salud en el país se centra en las que se generan a raíz de la instrumentalización, es decir, asociadas a catéter urinario permanente (ITU/CUP). Se observa una mayor prevalencia en hospitales de alta complejidad en contraste a los de mediana y menor complejidad. Lo anterior se encuentra asociado a la cantidad de procedimientos instrumentalizados que presenta cada centro (40, 43).

La Tabla 5 evidencia lo anteriormente dicho, que existe una mayor prevalencia de casos de IAAS de ITU en Hospitales de mayor complejidad.

Tabla 5. Prevalencia de ITU en el año 2016 y 2017 en hospitales de mayor, mediana y menor complejidad. Adaptado de MINSAL (2017)(2018)(40, 43)

<i>Año 2016</i>				<i>Año 2017</i>			
<i>Total de IAAS</i>	Complejidad			<i>Total de IASS</i>	Complejidad		
	Mayor	Mediana	Menor		Mayor	Mediana	Menor
<i>145</i>	118	9	18	141	109	12	20

El manual de definiciones del Ministerio de Salud (MINSAL) explica que la exposición requerida para generar un cuadro de ITU/CUP es tener un catéter urinario permanente por más de 2 días calendario, desde su instalación, en donde el inicio de la sintomatología hasta 1 día calendario posterior a su retiro(44).

Con ello, para la vigilancia epidemiológica presente en Chile, se usa el siguiente indicador de infecciones del tracto urinario, presentado por la circular N6 del 2020 del MINSAL(45):

$$\frac{\text{N.º infecciones del tracto urinario (ITU) en pacientes con catéter urinario permanente}}{\text{(CUP) 1000 días de CUP}}$$

El MINSAL estandariza los criterios diagnósticos de ITU/CUP, presentados en la Tabla 6, en donde incluye signos, síntomas y exámenes de laboratorio como lo son el urocultivo y estudio de sedimento urinario, presentando los resultados para que sea considerado positivos y diagnosticados como ITU/CUP.

Respecto a los criterios presentados en la Tabla 6, descritos por el MINSAL el año 2017, se requiere que el paciente presente al menos un componente de cada criterio presentados en la tabla, es decir, debe presentar un componente del criterio 1, más un componente del criterio 2 y componente del criterio 3.

Tabla 6. Criterios de diagnóstico de ITU/CUP. Adaptado de MINSAL (2016)(44)

Criterio 1 (signos y síntomas)	Criterio 2 (sedimento urinario)	Criterio 3 (urocultivo)
Fiebre igual o mayor a 38°C axilar	Leucocituria	Cultivo de orina de no más de dos microorganismos, en el cual al menos uno de ellos presenta un recuento de más de 100.000 UFC/ml
Tenesmo vesical	Presencia de placas de pus	
Dolor suprapúbico o costo vertebral	Presencia de piocitos	
Urgencia miccional		
Poliquiuria		
Disuria		
En pacientes adultos mayores (cualquiera de ellos): delirio, agitación, hipoactividad, cambio del estado mental o escalofríos		

Respecto al agente etiológico, en la Tabla 7, se presentan de acuerdo al orden de prevalencia los microorganismos causantes de las ITU/CUP, destacando que *E. coli* se encuentra en segundo lugar, siendo causante del 24,22% de las infecciones, encontrándose una diferencia del 1,4% menor de frecuencia que el principal agente etiológico identificado, *Klebsiella pneumoniae*, que representa el 25,62% de las infecciones (40). Un punto interesante de destacar es que aproximadamente en el 21% de los casos de ITU/CUP, no se es capaz de identificar el agente causante de la infección (Tabla 7).

Tabla 7. Agentes más frecuentes en ITU asociadas a catéteres urinarios permanentes, año 2017. Tomado de MINSAL (2017) (40)

<i>Agente</i>	<i>Casos</i>	<i>%</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	474	25,62
<i>Escherichia coli</i>	448	24,22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	230	12,43
<i>Enterococcus faecalis</i>	191	10,32
<i>Candida albicans</i>	120	6,49
<i>Otros</i>	387	20,91
<i>Total</i>	1850	100

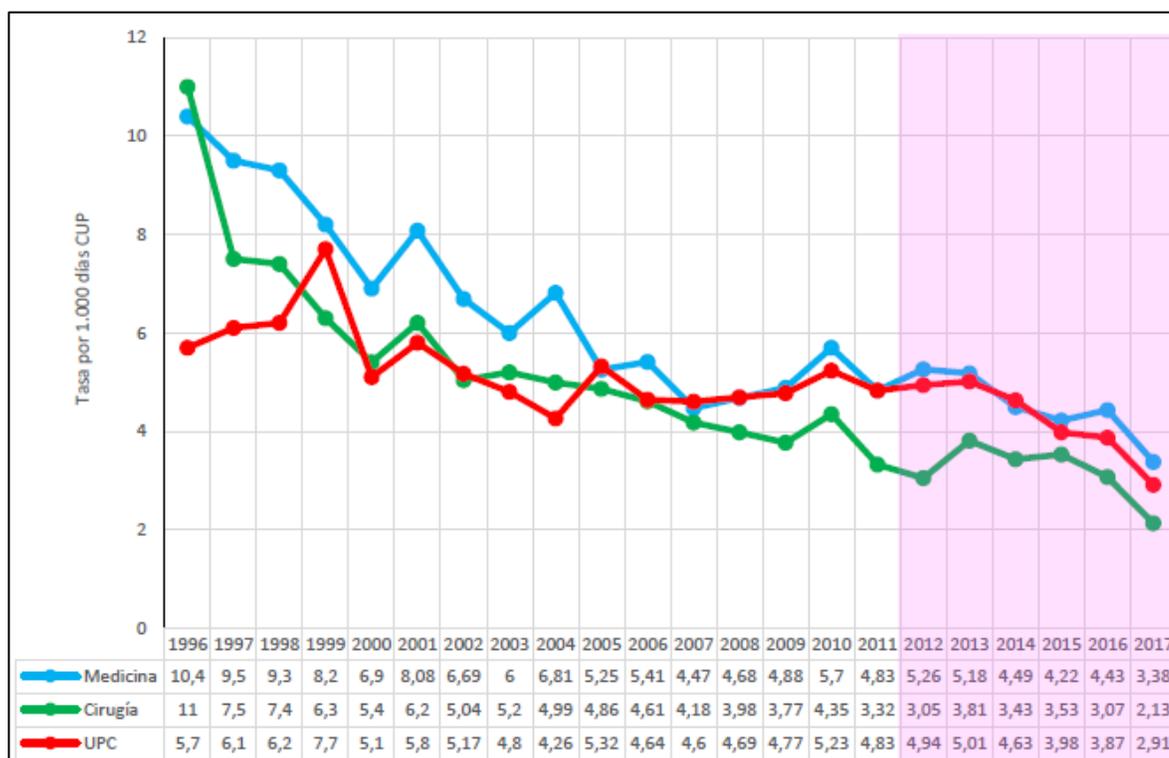
Asociado al comportamiento que ha tenido, en el periodo 2013-2017, se observa una alza en el número de infecciones generadas por *E. coli*, desde un 21,28% a un 24,22% (40, 46), si bien, en el periodo 2015-2017 mantiene un comportamiento constante en números absolutos, porcentualmente ha tenido un alza, teniendo presente que la cantidad de IAAS por ITU/CUP presentan un descenso a lo largo de los años (40). Por lo que a pesar de que exista ese

descenso, la cantidad de infecciones generadas por *E. coli* se mantiene relativamente constante.

Tabla 8. Prevalencia de ITU/CUP generada por *Escherichia coli* durante el periodo 2013-2017. Adaptado MINSAL (2013-2017) (40, 43, 46-48)

	2013	2014	2015	2016	2017
Total	432	443	488	487	448
%	21,28	22,2	23,05	22,11	24,22

Figura 6. Gráfico de Tendencias de las infecciones del tracto urinario (ITU)/1000 días de uso de catéter urinario permanente (CUP) en distintos servicios clínicos vigilados. Hospitales del Sistema Nacional de Servicios de Salud Chile, 1996-2017. Tomado de MINSAL (2017) (40)



e) Catéter urinario permanente

En el momento en el cual al paciente se le somete a cateterización, este va a proporcionar una vía artificial de entrada para microorganismos, pudiendo generar Biofilm y posteriormente infecciones en las vías urinarias (49).

El proceso de cateterización debe ir acompañado con un estricto control, en lo que respecta a las condiciones asépticas que deben estar presentes (50). Es importante destacar que un catéter no se le introduce a un paciente que se encuentre sano, sino a uno que presenta una afección base y evitar las reacciones adversas que comprometan el estado de salud del paciente de mayor manera.

Según la normativa chilena, la indicación de la utilización de un CUP en un paciente puede solo ser indicada por un médico y su instalación debe ser realizada por personal profesional capacitado, pudiendo ser por parte del médico, enfermera o matrona (49).

Para que el catéter urinario no genere infecciones, se deben realizar una serie de acciones.

En lo que respecta a la instalación del dispositivo, es importante por parte del personal la realización del lavado de manos y cuidar la técnica aséptica para evitar contaminación. Por otro lado, la mantención adecuada del catéter y que este se encuentre el menor tiempo posible instalado en el paciente (51).

Existen factores de riesgo que harán a un paciente más o menos susceptibles a generar ITU/CUP, las cuales van orientadas a las características propias del huésped y del servicio de salud en el cual se encuentre.

Tabla 9. Factores de riesgo de contraer una ITU/CUP. Tomado de MINSAL (2007)
(42)

Factores de riesgo asociadas al huésped	Factores de riesgo asociadas a la atención en salud
<ul style="list-style-type: none"> • Edad avanzada • Enfermedades crónicas debilitantes • Diabetes Mellitus • Sexo femenino 	<ul style="list-style-type: none"> • Uso de sistema de drenaje abierto • Duración del cateterismo • Contaminación del catéter durante la inserción y manipulación del catéter por transgresiones de técnica aséptica • Colonización de la bolsa de drenaje • Ausencia de vigilancia epidemiológica

f) Infección del tracto urinario asociada a catéter urinario permanente y *Escherichia coli* uropatogénica.

El principal agente etiológico de ITU es *Escherichia coli* uropatogénica (52). La principal causa es debido a que no se resguarda la debida asepsia durante la inserción del catéter y mal mantenimiento de este, por parte del personal sanitario (53), por lo que es parte de los conductas modificables. Para que la infección sea capaz de generarse, el microorganismo debe de llegar a la zona periuretral (54). Aumenta la probabilidad de presentar ITU si se presentan los siguientes factores de riesgo; cateterización prolongada, ser mujer, edad avanzada y diabetes (23).

Este tipo de infecciones además de presentar un alto costo por la presencia elevado porcentaje de resistencia a antibióticos, genera una alta morbilidad para el paciente (55).

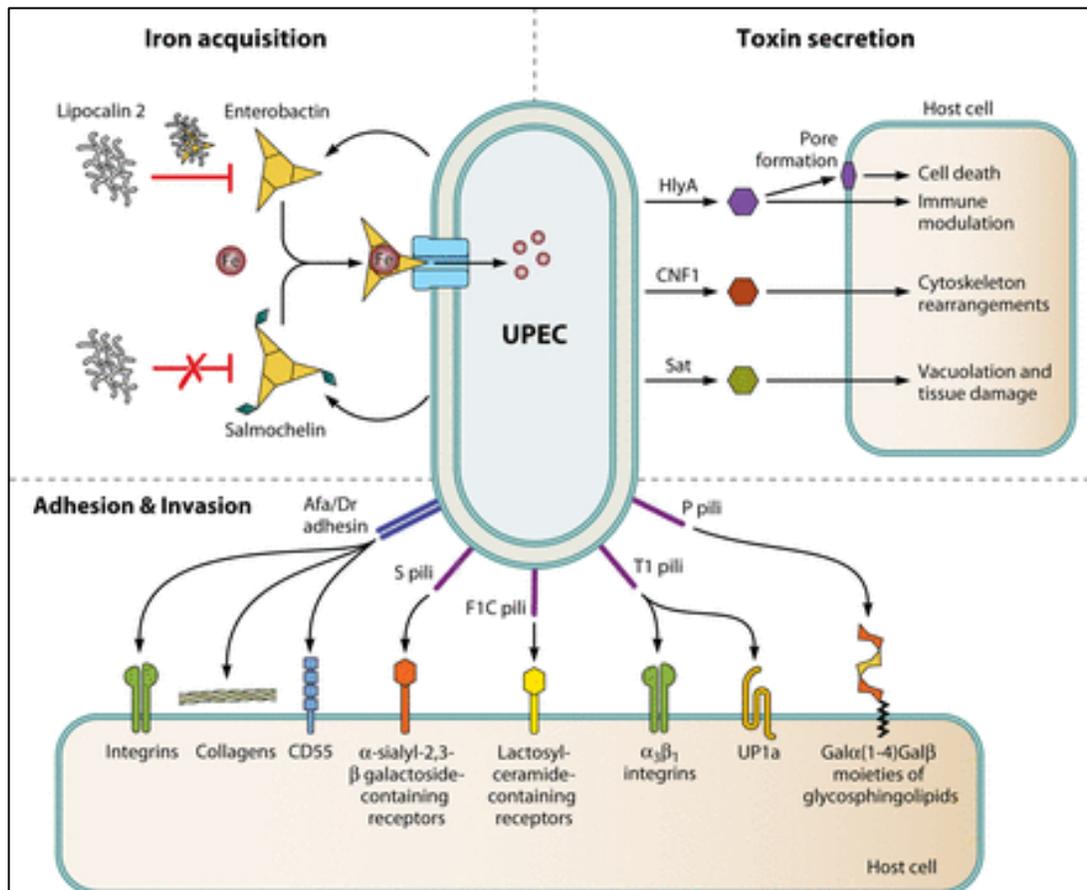
Las ITU asociadas a catéter son parte de las ITU complicadas. La presencia del catéter genera daños a nivel de la mucosa y submucosa de la vejiga de diversos grados (56) además de generar un daño considerable en el uroepitelio en general. Genera un edema que aumenta de permeabilidad vascular (57).

La respuesta inmune del huésped es mediada por IL-1 β , IL-6, IL12 p40 e IL-17 (58) y la llegada de polimorfonucleares al sitio, con mayor grado de importancia neutrófilos.

Fisiológicamente el ingreso del catéter a la vejiga va a generar la secreción de sustancias, principalmente la de fibrinógeno que en conjunto a las alteraciones mencionadas va a generar un cambio en el ambiente natural de la vejiga, generando un ambiente propicio para la generación de infecciones, tanto de bacterias Gram positivo como en Gram negativo (58). La excreción de proteínas y polisacáridos por la orina va a favorecer la adhesión y fijación bacteriana (59).

Cuando UPEC es capaz de entrar al catéter, una de las principales y más importante forma de mantenerse en el ambiente es a través de la formación de Biofilm. Para ello, en primera instancia requerirá adherirse, lo cual va a estar mediado por los Pili tipo I que presenta en su estructura. Este a su vez está formado por subunidades: FimA, FimF, FimG y FimH (60). Este último presenta vital importancia en lo que respecta, por lo que muchos de los nuevos estudios se basan en la inhibición de la formación de Biofilm a través de la inhibición de esta estructura para esta bacteria en específico (60, 61).

Figura 7. Factores de virulencia y sus sitios de unión. Tomado de Barber et al (2016) (62)



Una vez que es capaz de adherirse, va a comenzar a generar el Biofilm. La inducción de este va a estar dada a través de interacciones interbacterianas y unión a superficie, generada por Pili tipo 1, el Antígeno 43 y adhesinas de superficie tipo curli (23). El consorcio bacteriano formado comenzara a excretar exopolisacáridos (59), que jugarán un papel crucial en la creación y mantención de la matriz extracelular (63)

El Biofilm le va a permitir sobrevivir a las condiciones ambientales, en el caso puntual, el flujo de orina, de los tratamientos antimicrobianos y del sistema inmune del hospedero(64). La generación de este puede generar una infección crónica o bien recurrente y una alta tasa de resistencia asociado a fracaso farmacológico(54).

Una vez generado el Biofilm, las bacterias comenzaran a excretar toxinas y proteasas, representadas en la Tabla 10 que generaran daño al epitelio y a los tejidos adyacentes, que en caso de no ser tratada o que existe fracaso terapéutico, va a ascender por las vías urinarias hasta llegar al riñón, colonizarlo, generar una pielonefritis (23). Puede continuar ascendiendo hasta generar bacteriemia.

Figura 8. Patogénesis de UPEC. Tomado de Roger et al (2020) (58)

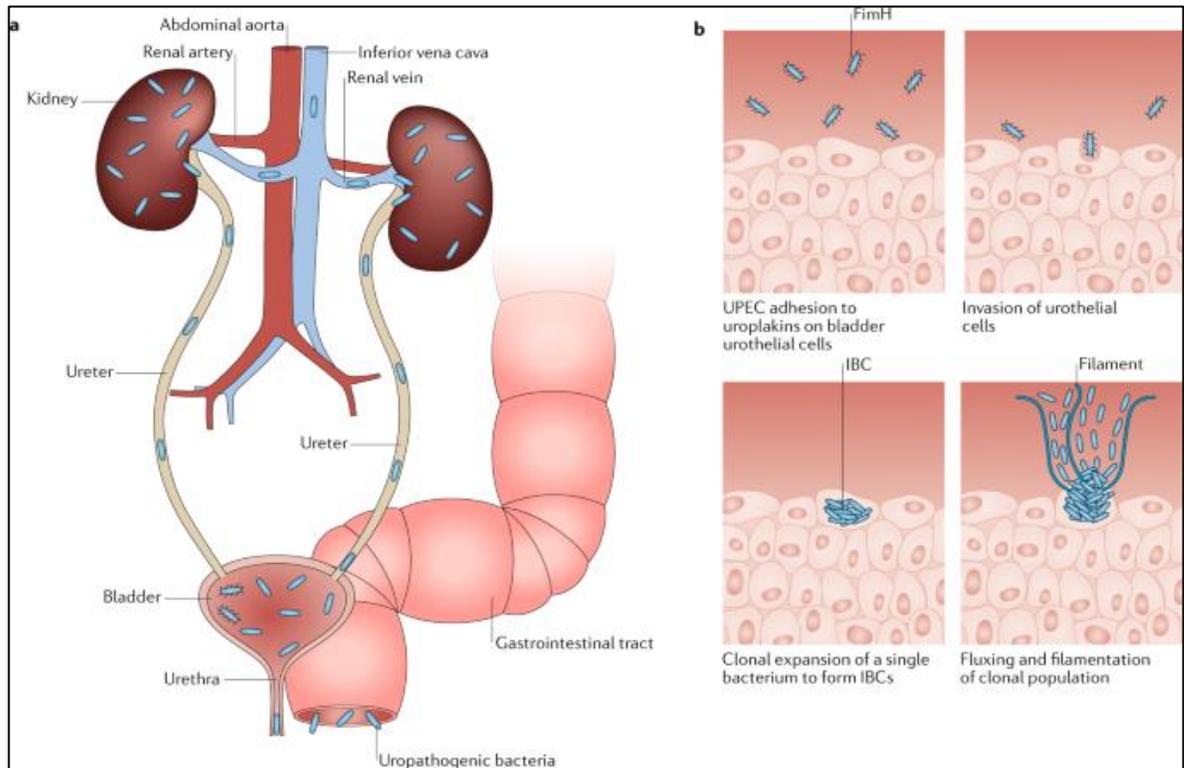


Figura 9: Patogénesis de las infecciones urinarias. Gatica V. (2020)

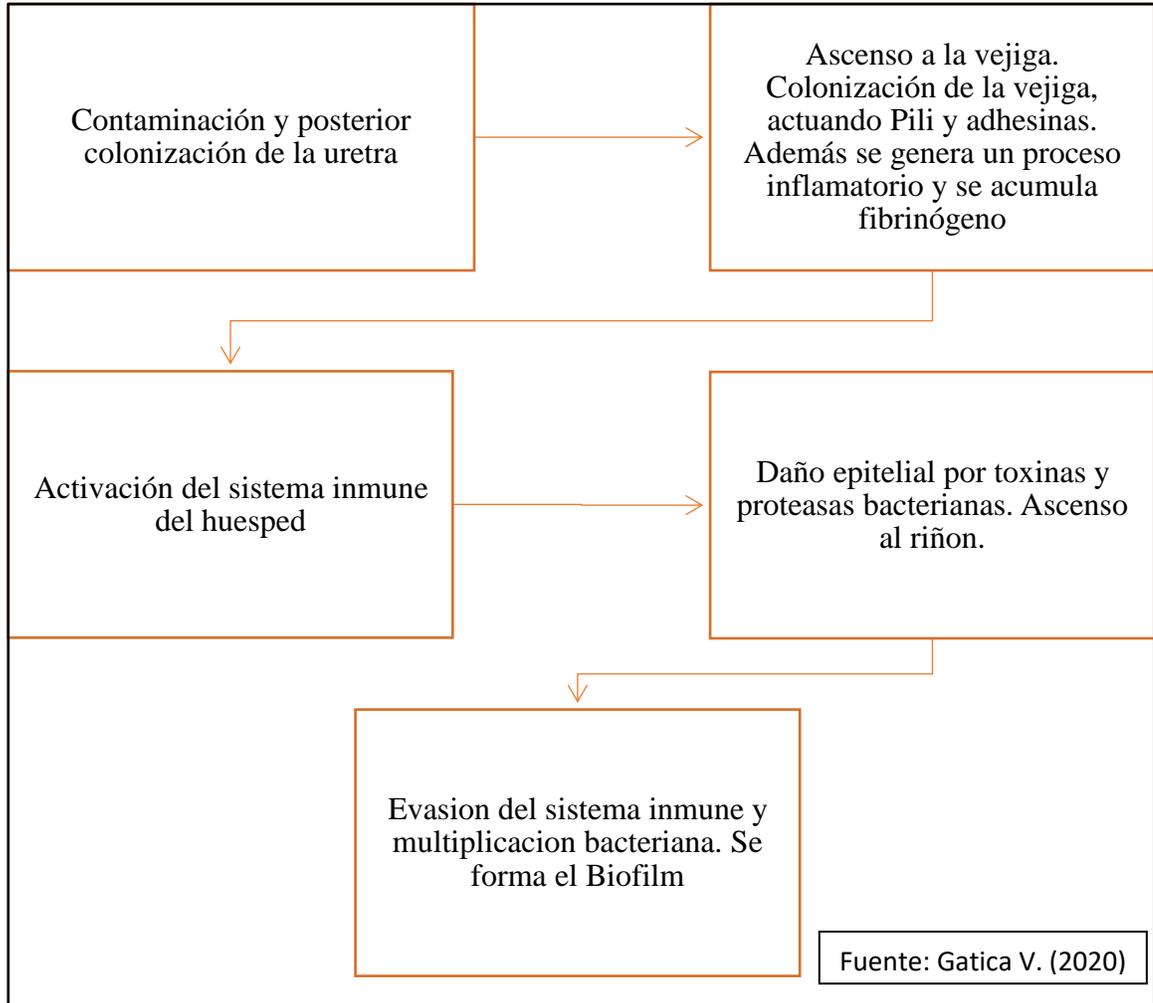
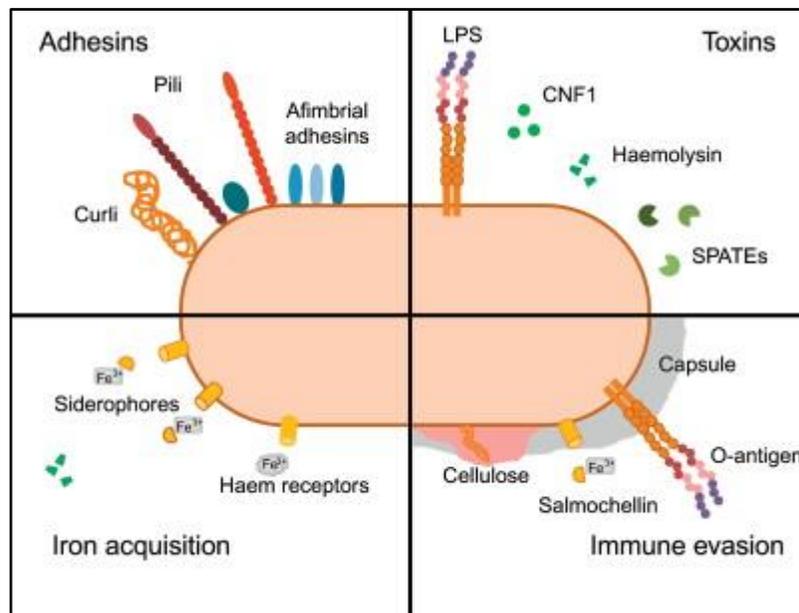


Tabla 10. Factores de virulencia de UPEC. Adaptada de Flores-Mireles et al. (2015)(23)

Factores de virulencia				
UPEC	Evasión inmune	Adherencia	Toxina	Adquisición de hierro
	-HlyA	- Pili F1C	-HlyA	-Aerobactina
	-Antígeno capsular	- Pili P	-CNF1	-Enterobactina
	-CNF1	- Pili S		-Salmochelin
	-Yersiniabactina	- Pili tipo 1		-Yersiniabactina
		- Adhesinas		
		Dr		

Figura 10. Factores de virulencia y característica de UPEC. Tomado de Lüthje Petra et al. (2014) (65)



i. Toxinas

Anteriormente se mencionó la acción de HlyA (alfa-hemotoxina), siendo una cadena polipeptídica que se inserta en las membranas de la célula diana para formar poros transmembrana, como la toxina estafilocócica alfa y estreptolisina O (66).

Se ha reportado que a altas concentraciones de HlyA es capaz generar poros en células eucariotas que conllevan a la lisis celular, mientras que a bajas concentraciones induce apoptosis (67). Actúa a nivel de glóbulo rojo, en el cual es capaz de generar diversos cambios tanto a nivel bioquímicos como morfológicos. Los bioquímicos van a ser mediados principalmente por una entrada de calcio que genera una activación proteolítica de la calpaína que finalmente van a inducir eriptosis (actuando como segundos mensajeros el calcio y la ceramida) (67). En cuanto a los cambios morfológicos, es importante destacar que el receptor en el glóbulo rojo es la glicoforina (68). Cuando se inserta en la membrana, genera un estrés mecánico sobre esta que va a generar una modificación de la composición lipídica de este que va a conllevar a los cambios morfológicos(67)

En lo que respecta a CNF1 (Factor Necrotizante citotóxico 1) es una toxina secretada autotransportada, siendo una proteasa que está fuertemente implicada con el proceso de colonización bacteriana (69). Se conoce que el receptor celular es antígeno Lutheran/BCAM (basal cell adhesión molecule) (70). CNF1 tiene como diana en células de mamíferos las proteínas Rho (71), generando la desaminación de la glutamina catalíticamente activa (72). La desaminación genera una inhibición intrínseca GTPasa de Rho, generando solo una activación constitutiva de Rho. La activación de BCAM va a generar dicha activación de las Rho GTPasas (RAC1, RHOA), generando así el reordenamiento del citoesqueleto de actina el arrugamiento de la membrana (23). La activación de RAC1 va a inducir la activación de vías anti-apoptóticas y de pro-supervivencias de la célula huésped, generando que en las células del uroepiteliales colonizadas UPEC se multiplique, expandiéndose al prevenir la apoptosis.

ii. Evasión inmune

HlyA además de tener características de toxina, también es capaz de insertarse en células epiteliales y en la membrana de macrófagos, generando la degradación de proteínas del citoesqueleto (de andamio), otras proteínas reguladoras y componentes de la cascada de señalización proinflamatoria de NF κ B en el huésped (73). HlyA desencadena la muerte celular y liberación de IL-1 β por el inflamasoma NLRP3 en macrófagos (74). La proteólisis que se genera le permite modular las funciones de las células epiteliales, comprometer la función de macrófagos a favor de la bacteria y suprimir la respuesta inflamatoria (73, 75).

CNF1, se mencionó anteriormente que actuaba sobre las proteínas Rho, las cuales eran bloqueadas en su actividad GTPasa. Estas proteínas son claves para la generación de muchos procesos celulares, incluyendo la fagocitosis y el estallido oxidativo de neutrófilos (69). Rho participa en los procesos asociados a oxígeno, por lo que al ser inhibido la generación de especies reactivas de este se encontraran muy reducidas o nulas ante estimulación, que es visible en la acción de neutrófilos del huésped (72). También participa en el proceso de opsonización, por lo que todo el proceso inmune se ve bloqueado en más de un punto (69, 72).

La cápsula por sí misma, siendo el elemento más externo del microorganismo, va a tener una función protectora para la bacteria, teniendo esta misma una gran diversidad estructural respecto a los polisacáridos capsulares, en donde se pueden encontrar más de 80 diferentes serotipos capsulares (76). Destacan entre los antígenos capsulares (AgK) el antígeno K1 y K2, siendo de gran importancia para la patogénesis del cuadro de ITU (69).

Este antígeno a través de su estructura polisacárida le permite evadir el sistema inmune en dos puntos de este; en primera instancia le permite evadir la fagocitosis por parte de las células propias de esta acción y por otra parte, ser capaces de inhibir la acción del complemento (77).

Tabla N°11. Función de HlyA y CFN1 en UPEC. Gatica V. (2020)

Funciones de las toxinas de UPEC	
HlyA	CFN1
- Supresión respuesta inflamatoria	-Inhibición de estallido oxidativo
- Compromiso de la función de macrófagos	-Inhibición de opsonización
- Eriptosis	-Inhibición de apoptosis en células infectadas
- Captación de hierro	

iii. Adherencia

Como se mencionó con anterioridad, para que el proceso infeccioso se lleve a cabo, es de vital importancia que la bacteria sea capaz de adherirse sobre una superficie.

El Pili tipo 1, a través de su estructura FimH, es capaz de unirse a integrinas $\beta 1$ y $\alpha 3$ (presentes en células del urotelio), al poseer un extremo N-terminal que permite la unión a glicoproteínas (52). Al estar presente en el urotelio, se convierte en un mediador clave para que se genere la adherencia.

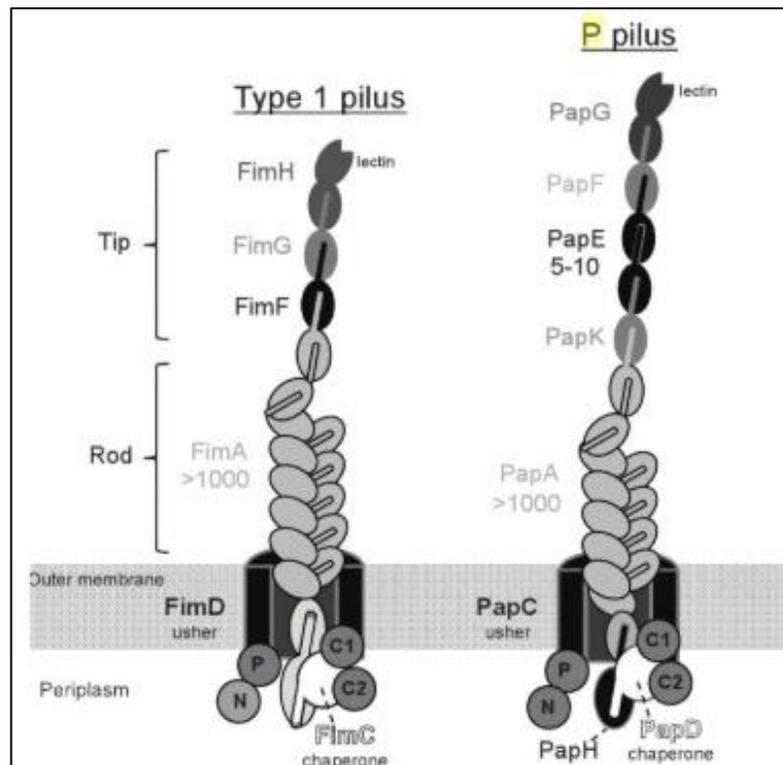
Las integrinas son moléculas de adhesión molecular compuestas por subunidades α y β que conectan la matriz extracelular con el citoesqueleto de actina, siendo puerta de ingreso de varios agentes patógenos (78).

FimH es capaz de interactuar de manera indirecta con las integrinas, al unirse con proteínas asociadas a la matriz, como lo son la laminina, fibronectina y colágeno tipo IV que va a generar la interacción entre UPEC y las integrinas (78). De todas formas, UPEC es capaz

de interactuar directamente con las integrinas $\beta 1$ y $\alpha 3$, sin la necesidad de actuar de manera indirecta (78).

El Pili P o Fimbria P tiene una estructura similar a la del Pili tipo 1, está compuesta por subunidades Pap (G,F,E,K,A y C) siendo la subunidad PapG la encargada de la adherencia (79). Se une a estructuras que contengan Galactosa-Galactosa mientras que el Pili tipo 1 a estructuras que contengan manosa (80). Es capaz de generar una respuesta inflamatoria, al generar un aumento de las IL-6 e IL-8 y generar respuesta inmune a través de neutrófilos (81).

Figura 11. Estructura de Pili P y Pili Tipo 1. Tomado de Barocchi et al (2014) (79)



El Pili S, está compuesta por diversas subunidades y presenta un estructura similar a los Pilus anteriormente mencionados. Se encuentra entre sus subunidades SfaS el cual se une a residuos de ácido siálico, presentes en el epitelio del riñón y la subunidad SfaA que se une a glucolípidos y plasminógeno (82). Ambas subunidades mencionadas son las encargadas de la adhesión.

Su homólogo, el Pili F1C es capaz de unirse a residuos de β -GalNac-1, 4 β -Gal, presentes en glucolípidos (82).

Las adhesinas Dr median una adherencia difusa a la células epiteliales mediante su unión a CD55 (DAF) (83). Participar tanto en infecciones de ITU como intestinales (84).

Tabla 12. Adhesinas asociadas a UPEC. Adaptado de Mulvey MA (2002) (82)

Organelo	Adhesión específica	Receptor en el hospedero	Célula reconocida
Pili tipo 1 (El más prevalente)	FimH	Glicoproteínas manosiladas (CD48, Integrina β 1 y α 3) Proteína de Tamm-Horsfall Colágeno tipo I y IV. Laminina, Fibronectina	Epitelio de la vejiga y Riñón. Células orales, eritrocitos, Mastocitos. Macrófagos, Neutrófilos, Matriz extracelular
Pili P	PapG (I, II, III)	GbO3, GbO4, GbO5	Epitelio del Riñón Eritrocitos

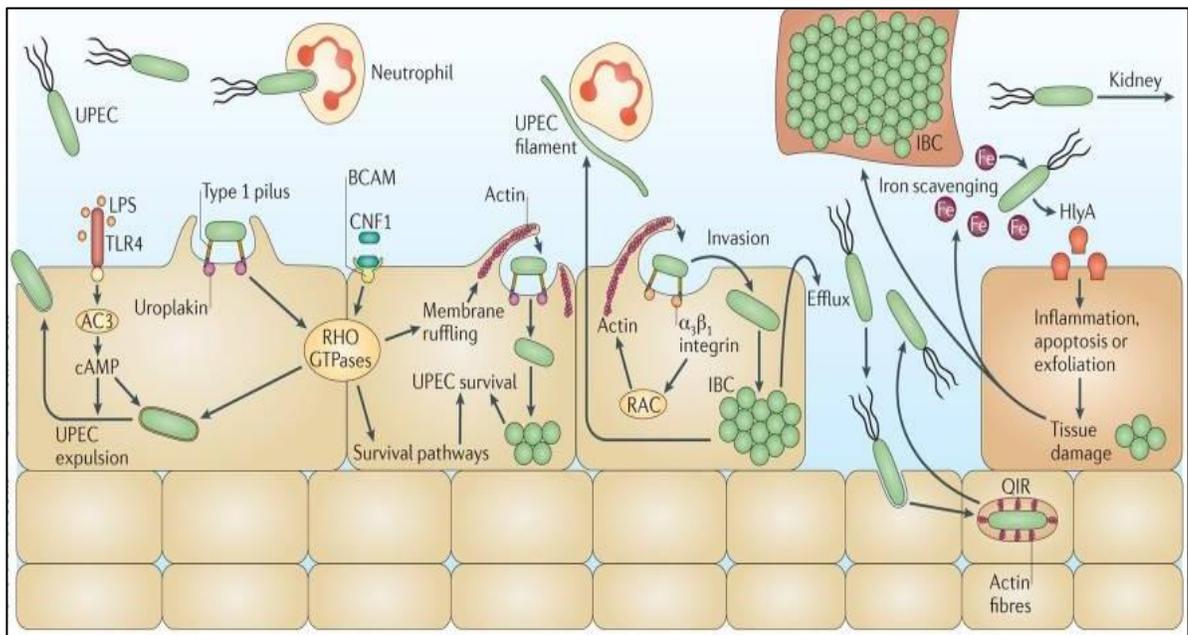
Pili F1C/S	SfaS. SfaA/FocH	Residuos de ácido siálico, plasminógeno / β -GalNac-1,4-Gal	Epitelio de vejiga y Riñón. Eritrocitos. Células endoteliales
Adhesinas Dr	Varios	Cd55, CD66e, Colágeno Tipo IV, Integrina $\alpha 5\beta 1$	Epitelio de la vejiga y Riñón. Eritrocitos, neutrófilos, células intersticiales del riñón.

En la figura 12, se resume la patogénesis de UPEC. Se observa como el Pili tipo 1 va a generar la primera etapa de la infección (colonización, invasión y persistencia) en donde en este punto actuaba uniéndose FimH, la cual va a generar un reordenamiento de actina mediante la activación de las GTPasas de Rho, acción que comparte con CNF1. Se observa además como la bacteria es capaz de evadir al sistema inmune al ingresar al uroepitelio e incluso resistir el tratamiento antimicrobiano. A lo anterior, la célula responde al detectar el lipopolisacárido presente en UPEC, a través del receptor TLR4. Dicho receptor, va a generar una activación de la adenilil ciclasa 3 aumentando así los niveles de AMP cíclico (AMPC) resultando en la exocitosis de UPEC a través de una vesícula (23).

Conjuntamente, la figura 10 ilustra como UPEC sobrevive al ambiente en la vejiga, al ser capaz de secretar factores para la adquisición de nutrientes. HlyA promueve la formación de poros en las células generando lisis, liberando así hierro (ayudado por otros sideróforos que UPEC expresa, mencionados en la Tabla N°9) y otros nutrientes, además de generar exfoliación, apoptosis e inflamación como anteriormente fue descrito generando daño en el tejido subyacente. CNF1 a través de BCAM va a activar de igual manera a Rho GTPasa, inhibiendo así la apoptosis de las células colonizadas con el fin de poder multiplicarse en su interior. Además, al actuar sobre el citoesqueleto de actina, va a generar un cambio en la morfología celular adoptando una forma filamentosa que va a generar un aumento de resistencia a la muerte por parte de los neutrófilos, en contraste a su forma bacilar (23). De

tal manera las bacterias presentes son capaces de ir ascendiendo por las vías urinarias, hasta finalmente llegar al riñón y generar cuadros de mayor complejidad.

Figura 12. Representación gráfica de la patogénesis de infección urinaria por UPEC.
Tomada de Flores-Mireles AL (2015) (23).



g) Resistencia a agentes antimicrobianos.

La resistencia a antimicrobianos es un proceso de adaptación natural por parte de las bacterias que se ha visto acelerado por el uso indiscriminado de antibióticos y el poco control que se tiene sobre el consumo por parte de la población.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la resistencia a antimicrobianos (RAM) como la capacidad que tienen los microorganismos de impedir que los antimicrobianos actúen sobre ellos, generando que los tratamientos habituales se vuelven ineficaces y las infecciones persisten y pueden transmitirse a otras personas (85).

Escherichia coli, al pertenecer a la familia Enterobacteriaceae posee resistencia intrínseca a Clindamicina, Daptomicina, Acido Fusídico, glicopéptidos (Vancomicina, Teicoplanina), lipoglicopeptidos (Oritavancin, Telavancin), Linezolid, Tedizolid, Quinuprintina-Daftopristina, Rifampicina y macrólidos (Eritromicina, Claritromicina y Azitromicina) (86).

Así mismo, *E. coli* no presenta resistencia intrínseca a betalactámicos, ni sus combinaciones con inhibidores de beta lactamasas, ni carbapenémicos, tetraciclinas, nitrofurantoina, poliximinas ni aminoglucósidos (86). En la Tabla 13 se puede observar la resistencia intrínseca de diversas enterobacterias, entre ellas, *Escherichia coli*.

Tabla 13. Resistencia Intrínseca de algunas Enterobacterias. Tomada de M100 CLSI 2019 (86)

B1. Enterobacteriaceae														
Antimicrobial Agent \ Organism	Ampicillin	Amoxicillin-clavulanate	Ampicillin-sulbactam	Piperacillin	Ticarcillin	Cephalosporins I: Cefazolin, Cephalothin	Cephamycins: Cefoxitin, Cefotetan	Cephalosporin II: Cefuroxime	Imipenem	Tetracyclines	Tigecycline	Nitrofurantoin	Polymyxin B Colistin	Aminoglycosides
<i>Citrobacter freundii</i>	R	R	R			R	R	R						
<i>Citrobacter koseri</i> , <i>Citrobacter amalonaticus</i> group ^a	R				R									
<i>Enterobacter cloacae</i> complex ^b	R	R	R			R	R							
<i>Escherichia coli</i>	There is no intrinsic resistance to β -lactams in this organism.													
<i>Escherichia hermannii</i>	R				R									
<i>Hafnia alvei</i>	R	R	R			R	R							
<i>Klebsiella</i> (formerly <i>Enterobacter) aerogenes</i>	R	R	R			R	R							
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Klebsiella oxytoca</i> , <i>Klebsiella</i> <i>varicola</i>	R				R									
<i>Morganella morganii</i>	R	R				R		R	^c		R	R	R	
<i>Proteus mirabilis</i>	There is no intrinsic resistance to penicillins and cephalosporins in this organism.													
<i>Proteus penneri</i>	R					R		R	^c	R	R	R	R	
<i>Proteus vulgaris</i>	R					R		R	^c	R	R	R	R	
<i>Providencia rettgeri</i>	R	R				R			^c	R	R	R	R	
<i>Providencia stuartii</i>	R	R				R			^c	R	R	R	R	^d
<i>Raoultella</i> spp. ^e	R				R									

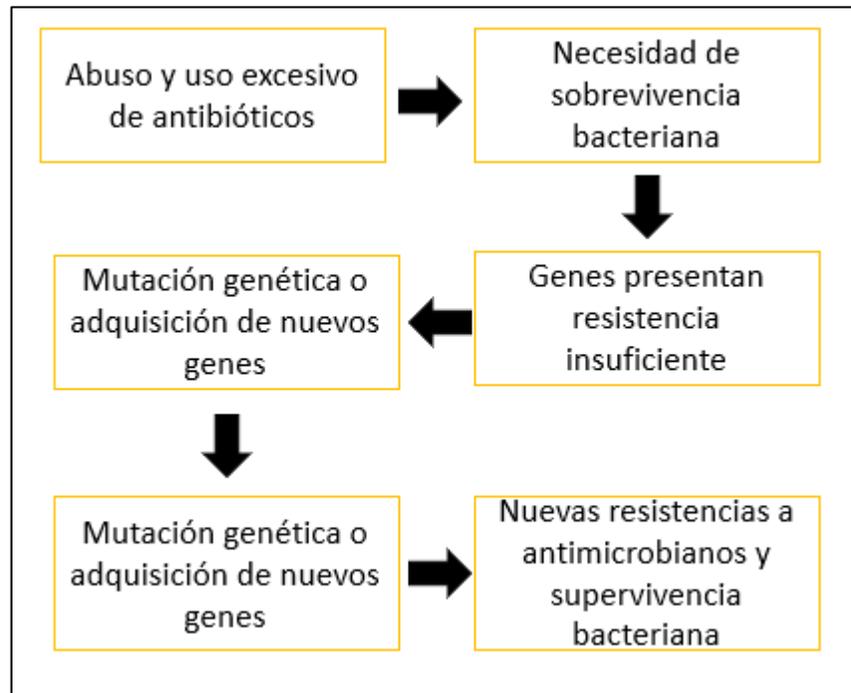
Para que una bacteria sea capaz de adquirir una resistencia hacia un determinado antimicrobiano, debe generarse una mutación en un gen o adquirirlo (85) o bien mezclar ambos conceptos (Esquema 4), para que haya algún cambio que le permita evadir la acción del antibiótico.

Las vías comunes que usan las bacterias para efectivizar la resistencia a los antimicrobianos (87):

1. Degradación enzimática o modificación del agente antimicrobiano.

2. Disminución de la captación o la acumulación del agente antimicrobiano.
3. Alteración del sitio de acción del antimicrobiano.
4. Evasión de las consecuencias del efecto antimicrobiano.
5. Desconexión de las interacciones agente antimicrobiano-sitio de acción y de los efectos resultantes sobre el metabolismo bacteriano.
6. Cualquier combinación de los mecanismos 1 a 5.

Figura 13. Acción de resistencia antimicrobiana. Gatica V. (2020)



Las alteraciones que diversos estudios han visibilizado respecto a la adquisición de resistencias por parte de *Escherichia coli* son las mencionadas en la Tabla 14.

Tabla 14. Resistencia adquirida de *Escherichia coli*. Adaptado de Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica (88).

Agente	Comentario
<i>Escherichia coli</i>	<ul style="list-style-type: none"> -Incremento de cepas con BLEE resistentes a cefalosporina de 3^a generación -Resistencia a carbapenemasas -Resistencia a fluorquinolonas por mutación en topoisomerasa -Resistencia a fluorquinolonas y/o aminoglucósidos en cepas con BLEE

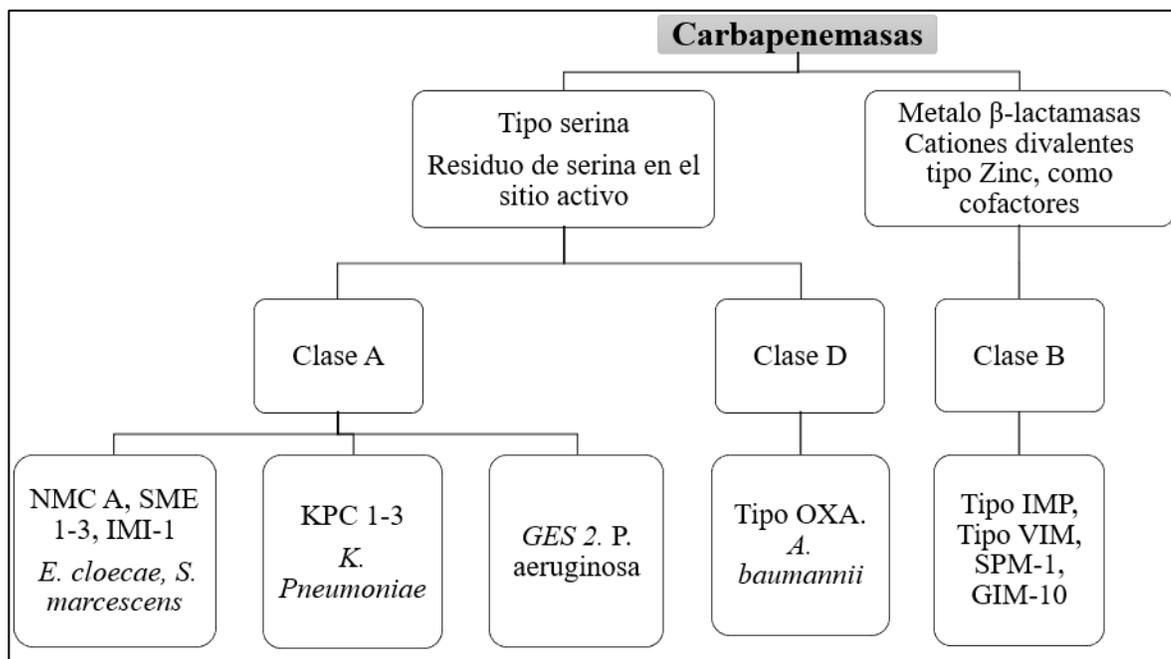
E. coli es una bacteria que puede adquirir fácilmente nuevas resistencias, siendo visibilizado a través de los años al ir adquiriéndolas y presentando desafíos importantes para su tratamiento (34).

Un ejemplo claro de ello es *Escherichia coli* sequence type 131 (*E. coli* ST131), que es un clon pandémico (89), que tiene predilección por causar infecciones del tracto urinario (90). Fue descubierta el 2008, y posee beta lactamasas de espectro extendido de tres continentes diferentes y posee betalactamasas de la familia CTX-M frecuentemente y en menor medida de las familias TEM, SHV y CMY (91). Posee además alta prevalencia de resistencia a fluorquinolonas. La principal forma de adquirir resistencias en el caso de *E. coli* es a través de la transferencia de plásmidos (92), los cuales se describen que, para el clon anteriormente mencionado, son de fácil adquisición. También se han reportado resistencias a carbapenémicos, al encontrar la presencia de NDM-1, NDM- 5 y OXA 181 (93).

Figura 14. Clasificación de betalactamasas. Tomado de Abarca (2001) (94).

Clasificación de Bush, Jacoby y Madeiros 1995. **					
GRUPO	CLASE MOLECULAR	SUSTRATO DE PREFERENCIA	INHIBICIÓN POR AC. CLAVULANICO	INHIBICIÓN POR EDTA	ENZIMAS REPRESENTATIVAS
1	C	Cefalosporinas	-	-	Enzimas AmpC de Gram-negativos MRI-1
2 ^a	A	Penicilinas	+	-	Penicilinas de Gram-positivos
2b	A	Penicilinas y Cefalosporinas	+	-	TEM-1, TEM-2, SHV-1
2be	A	Penicilinas, Cefalosporinas de espectro expandido y monobactams	+	-	TEM-3 a TEM-26, SHV-2 a SHV-6 K-1
2br	A	Penicilinas	+/-	-	TEM-30 a TEM-36, TRC-1
2c	A	Penicilinas y carbenicilinas	+	-	PSE-1, PSE-3, PSE-4
2d	D	Penicilinas y Cloxacilinas	+/-	-	OXA-1 a OXA-11, PSE-2
2e	A	Cefalosporinas	+	-	Cefalosporinas de <i>P. vulgaris</i>
2f	A	Penicilinas, Cefalosporinas y Carbapenems	+	-	MNC-A de <i>E. cloacae</i> , Sme-1 de <i>S. marcescens</i>
3	B	La mayoría de β-lactamasas incluyendo Carbapenems	-	+	L-1 de <i>S. maltophilia</i> CcrA de <i>B. fragilis</i>
4	No Determinado	Penicilinas	-	?	Penicilinas de <i>B. cepacia</i>

Figura 15. Clasificación de carbapenemasas según Ambler. Adaptado de Suarez et al (2006) (95)



En Chile, existe la Norma técnica 175 sobre la vigilancia a los antimicrobianos en agentes que pueden producir infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS), generada a raíz de la necesidad de vigilancia por la adquisición de nuevas resistencias bacterianas y sus implicancias tanto a nivel nosocomial como comunitario, respecto al fracaso de tratamientos, infecciones persistentes, al aumento de costos en salud y diseminación de resistencias a antimicrobianos (96).

El propósito declarado en la Norma técnica 175, es generar información que oriente a la autoridad sanitaria en la generación de políticas y protocolos en los recintos sanitarios con el fin de prevenir, identificar y contener la emergencia de resistencia antimicrobiana, en el contexto epidemiológico nacional, además de la toma de decisiones locales en los programas de control de infecciones (PCI) de los distintos prestadores en salud pública (97).

Las bacterias cuyo perfil de resistencia es de notificación obligatoria cuando causan IAAS corresponden a: *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, con antimicrobianos específicos (97), mencionados en la Tabla N°13, las cuales a excepción de *A. baumannii*, son agentes patógenos capaces de generar cuadros de ITU (Tabla 4) (26), no siendo sorprendentes encontrarlos en un urocultivo y así asociado a diversos grados de complejidad en lo que respecta a su tratamiento y erradicación.

Tabla 15. Combinación de microorganismos y antimicrobianos que siempre se deben informar en IAAS. Adaptado de MINSAL (2015) (97)

Bacterias	Antimicrobianos
<i>Staphylococcus aureus</i>	Cloxacilina, Trimetoprim-Sulfametotaxol, Clindamicina, Eritromicina, Rifampicina, Vancomicina.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefotaxima / Ceftriaxona, Piperacilina / Tazobactam, Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino, Imipenem, Meropenem.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidima, Piperacilina / Tazobactam, Amikacina, Gentamicina, Imipenem, Meropenem, Ciprofloxacino.
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Gentamicina, Amikacina, Ciprofloxacino, Imipenem, Meropenem, Ampicilina-Sulbactam.
<i>Enterococcus faecalis</i> y <i>Enterococcus faecium</i>	Ampicilina, Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid.

En lo que respecta a las Enterobacterias, el decreto además incluye que, en caso de *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Enterobacter spp*, debe notificarse las cepas que presenten resistencia a Imipenem o Meropenem (con halos de inhibición menores o iguales a 22 mm o concentración mínima inhibitoria mayor o igual a 2 mg/ml) independiente del origen de la muestra (97) y en caso de que presenten resultados positivos al tamizaje para la detección de carbapenemasas recomendadas por el Instituto de Salud Pública (ISP) (97).

Tabla 16. Número de cepas confirmadas con presencia de Carbapenemasas en *Escherichia coli* en muestras de orina. ISP. Chile. 2015-2016. Adaptado de BOLETÍN DE RESISTENCIA ANTIMICROBIANA. ISP (96).

Año	Tipo	Número de cepas
2015	KPC+	2
2016	KPC+	2
	NDM+	1

En el país, existe mayor vigilancia hacia variantes de *Escherichia coli* que generan cuadros de mayor gravedad, como lo son *E. coli* productora de Shiga toxina (98), habiendo poca información sobre la resistencia actual de *E. coli* causante de ITU/CUP.

8. CONCLUSION

Las IAAS son infecciones nosocomiales que generan una carga tanto como para el personal sanitario como para el paciente. Son infecciones muchas veces prevenibles que van a acarrear importantes problemas de morbimortalidad al paciente y un gran gasto económico tanto el enfermo como para el centro sanitario.

La IAAS más frecuente es la del tipo ITU/CUP, que, a pesar de ir a la baja en los recintos asistenciales, sigue generando perjuicios en pacientes, cuyos factores de riesgo han sido descritos anteriormente, mencionando también cuales dependen del personal de salud y cuáles pueden ser evitados con el fin de erradicar posibles infecciones de este tipo (conductas modificables).

Las ITU son el tipo de infección más prevalente en la población, tanto a nivel nacional como mundial, teniendo mayor prevalencia en mujeres pudiéndose presentar tanto a nivel comunitario como nosocomial.

E. coli es una bacteria parte de la microbiota intestinal del ser humano que es dueña de una gran maquinaria virulenta que le permite generar una amplia gama de infecciones y de una gran capacidad de mutar para generar nuevos mecanismos virulentos y resistencia contra antimicrobianos. Es el principal patógeno comunitario de ITU, y el segundo más frecuente en Chile en ITU/CUP, mencionado como el principal en otros países. Actualmente, *E. coli* presenta una gran resistencia ante antimicrobianos, en donde en Chile, no existen estudios para determinar la real resistencia de UPEC tanto en cuadros comunitarios como nosocomiales.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paniagua RN, Manuel. Sesma, Pilar. Alvarez-Uria, Manuel. Fraile, Benito. Anadon, Ramon. Saez, Francisco jose. Biología celular y molecular. 4e ed. Madrid.
2. salud Omdl. El primer informe mundial de la OMS sobre la resistencia a los antibióticos pone de manifiesto una grave amenaza para la salud pública en todo el mundo Centro de prensa2014 [Available from: <https://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/es/>].
3. Alós JI. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2005;23:3-8.
4. Valdevenito JP, Álvarez D. Infección urinaria recurrente en la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2018;29(2):222-31.
5. Andrés Wurgaft K. Infecciones del tracto urinario. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010;21(4):629-33.
6. Sánchez-García JM, Sorlózano-Puerto A, Navarro-Marí JM, Gutiérrez Fernández J. Evolution of the antibiotic-resistance of microorganisms causing urinary tract infections: A 4-year epidemiological surveillance study in a hospital population. *Revista Clinica Espanola*. 2019;219(3):116-23.
7. prevention Codca. Healthcare-Associated Infections (HAIs) CDC.cl [Available from: <https://www.cdc.gov/winnablebattles/report/HAls.html>].
8. Otaíza O’Ryan F, Pohlenz Acuña M, Orsini Brignole M. Programa nacional de control de infecciones asociadas a la atención en salud (PCI) y sus proyecciones Minsal.cl2016 [Programa nacional IAAS]. Available from: <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/07/Clase-microPROGRAMA-NACIONAL-IAAS.pdf>.
9. Parker V, Giles M, Graham L, Suthers B, Watts W, O'Brien T, et al. Avoiding inappropriate urinary catheter use and catheter-associated urinary tract infection (CAUTI): a pre-post control intervention study. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):314.
10. Angel Luján-Roca D, Rodolfo Pajuelo-Camacho G. Frecuencia y susceptibilidad antimicrobiana de patógenos aislados en infección del tracto urinario. *REVISTA BIOMÉDICA*; Vol 19, Núm 2 (2008). 2008.
11. Barranco LCA. Urinary tract infections in the hospital universidad del norte. *Salud Uninorte*. 2007;23(1):9-18.
12. Orrego-Marin CP, Henao-Mejia CP, Cardona-Arias JA. Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. *Acta Médica Colombiana*. 2014;39(4):352-8.
13. Drage LKL, Robson W, Mowbray C, Ali A, Perry JD, Walton KE, et al. Elevated urine IL-10 concentrations associate with *Escherichia coli* persistence in older patients susceptible to recurrent urinary tract infections. *Immunity & Ageing*. 2019;16:11.

14. Smaill F. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(3):439-50.
15. Villafañe-Ferrer LM, Pinilla-Pérez M, Giraldo-Reyes D, Martínez-Ramos AR, Lastre-Machado K. Urinary tract infections in college and non-college women from colombia. *Puerto Rico Health Sciences Journal.* 2019;38(2):97-101.
16. Vigil PD, Stapleton AE, Johnson JR, Hooton TM, Hodges AP, He YQ, et al. Presence of Putative Repeat-in-Toxin Gene *tosA* in *Escherichia coli* Predicts Successful Colonization of the Urinary Tract. *Mbio.* 2011;2(3):10.
17. Lillie PJ, Johnson G, Ivan M, Barlow GD, Moss PJ. *Escherichia coli* bloodstream infection outcomes and preventability: a six-month prospective observational study. *Journal of Hospital Infection.* 2019;103(2):128-33.
18. Conte MP, Aleandri M, Marazzato M, Conte AL, Ambrosi C, Nicoletti M, et al. The Adherent/Invasive *Escherichia coli* Strain LF82 Invades and Persists in Human Prostate Cell Line RWPE-1, Activating a Strong Inflammatory Response. *Infection and Immunity.* 2016;84(11):3105-13.
19. Echevarría-Zarate J, Sarmiento Aguilar E, Osoreo-Plenge F. Infección del tracto urinario y manejo antibiótico. *Acta Médica Peruana.* 2006;23:26-31.
20. Gonzales Monte E. Infecciones del tracto urinario. *Nefrología la día.*
21. Delgado Mallen P. Infecciones del Tracto Urinario. *Nefrología al Día. Sociedad española de Nefrología.* ; 2019.
22. Allocati N, Masulli M, Alexeyev MF, Di Ilio C. *Escherichia coli* in Europe: An overview. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2013;10(12):6235-54.
23. Flores-Mireles AL, Walker JN, Caparon M, Hultgren SJ. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. *Nat Rev Microbiol.* 2015;13(5):269-84.
24. Alós JI. Epidemiology and etiology of urinary tract infections in the community. Antimicrobial susceptibility of the main pathogens and clinical significance of resistance. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2005;23(SUPPL.4):3-8.
25. Rodríguez AJ, Riera JA, Tirado M, Vargas J, Fandiño C, Mendoza M. Cistitis por *Gardnerella Vaginalis*: Reporte de caso y revisión. *Revista de la Facultad de Medicina.* 2000;23:98-101.
26. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de la infección urinaria. *Revista chilena de infectología.* 2001;18:57-63.
27. Romero Cabello R. *Microbiología y parasitología humana.* edición t, editor. Mexico2007. 753 p.
28. Romero Cabello R. *Microbiología y parasitología humana.* 3 ed ed. mexico: Editorial Medica Panamericana; 2007.
29. Murray PR, Ken. Pfaller, Michael. *Microbiología medica.* 8 ed2017. Elsevier Health Sciences p.
30. Águila Sánchez A, Rodríguez A, Fernández Abreu A, Cruz Infante Y, Bravo Fariñas L, Hernández Martínez JL, et al. *Escherichia coli* diarrogénicos, identificación de patotipos y fenotipos de resistencia antimicrobiana en aislados cubanos. *Revista Cubana de Medicina Tropical.* 2020;72.

31. Varela Y, Millán B, Araque M. Diversidad genética de cepas extraintestinales de *Escherichia coli* productoras de las betalactamasas TEM, SHV y CTX-M asociadas a la atención en salud Biomédica. *biomedica*2017. p. 209-17
32. Aijuka M, Buys EM. Persistence of foodborne diarrheagenic *Escherichia coli* in the agricultural and food production environment: Implications for food safety and public health. *Food Microbiology*. 2019;82:363-70.
33. Spurbeck RM, Harry. *Escherichia coli*: Chapter 9. Uropathogenic *Escherichia coli*. 2 ed ed. Nueva York: Elsevier; 2013.
34. Luna-Pineda VM, Ochoa S, Cruz-Córdova A, Cázares-Domínguez V, Vélez-González F, Hernández-Castro R, et al. Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*. 2018;75:67-78.
35. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. *BMC Microbiology*. 2019;19(1).
36. Verma V, Gupta S, Kumar P, Rawat A, Singh Dhanda R, Yadav M. Efficient production of endotoxin depleted bioactive α -hemolysin of uropathogenic *Escherichia coli*. *Preparative Biochemistry and Biotechnology*. 2019;49(6):616-22.
37. Miranda-Estrada LI, Ruíz-Rosas M, Molina-López J, Parra-Rojas I, González-Villalobos E, Castro-Alarcón N. Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35(7):426-33.
38. Miranda-Estrada LI, Ruíz-Rosas M, Molina-López J, Parra-Rojas I, González-Villalobos E, Castro-Alarcón N. Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2017;35(7):426-33.
39. Millán Y, Hernández E, Millán B, Araque M. Distribución de grupos filogenéticos y factores de virulencia en cepas de *Escherichia coli* uropatógena productora de β -lactamasa CTX-M-15 aisladas de pacientes de la comunidad en Mérida, Venezuela. *Revista Argentina de Microbiología*. 2014;46(3):175-81.
40. SALUD MD. Informe de Vigilancia de Infecciones Asociadas a la Atención en Salud 2017. 2017. p. 8-15.
41. Baenas Diego F. SEJ, Diehl Fernando A., Musso Danilo, González Jacqueline G., Russo Victoria et al. Epidemiología de las infecciones urinarias asociadas a catéter y no asociadas a catéter en un hospital universitario de tercer nivel. *Rev. chil. infectol Revista chilena de infectología*2018. p. 246-52. .
42. ,
43. SALUD MD. Informe de vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud. 2016.
44. MINSAL. DEFINICIONES y CRITERIOS DE NOTIFICACIÓN DE

INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD (IAAS)

PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA. MINSAL.CL2016. p. 5.

45. asistenciales Sdr. ENVIA INDICADORES DE REFERENCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS A LA ATENCIÓN EN SALUD VIGENTE DESDE MAYO DE 2020. 2020.

46. Salud Md. Informe de vigilancia epidemiologica de infecciones intrahospitalarias, Chile 2013. 2013.

47. Salud Md. Informe de vigilancia epidemiologica de infecciones intrahospitalarias, Chile 2015. 2015.

48. Salud Md. Informe de vigilancia de infecciones intrahospitalarias, Chile 2014.

49. Talca Hrd. Norma de prevención de infecciones

urinarias. 8 ed ed2010

50. Mazzo A, Bardivia CB, Jorge BM, Souza Júnior VD, Fumincelli L, Mendes IAC. Cateterismo urinario permanente: práctica clínica. *Enfermería Global*. 2015;14:50-9.

51. Saint S, Greene MT, Kowalski CP, Watson SR, Hofer TP, Krein SL. Preventing catheter-associated urinary tract infection in the United States: a national comparative study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(10):874-9.

52. Eto DS, Jones TA, Sundsbak JL, Mulvey MA. Integrin-mediated host cell invasion by type 1-piliated uropathogenic *Escherichia coli*. *PLoS pathogens*. 2007;3(7):e100-e.

53. Walsh C, Collyns T. Pathophysiology of urinary tract infections. *Surgery (United Kingdom)*. 2020;38(4):191-6.

54. Ortega Peña SCG, Guillermo. Producción de biopelículas y resistencia

antimicrobiana en uropatógenos aislados

de catéteres urinarios en un hospital

de rehabilitación física. *Medigraphic. Investigacion en discapacidad*.2017. p. 115-21.

55. Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Dis Clin North Am*. 2014;28(1):105-19.

56. Psychl L, Zalud R. [Changes in the urinary bladder caused by short-term permanent catheter insertion]. *Cas Lek Cesk*. 2008;147(6):325-9.

57. Guiton PS, Hannan TJ, Ford B, Caparon MG, Hultgren SJ. *Enterococcus faecalis* overcomes foreign body-mediated inflammation to establish urinary tract infections. *Infect Immun*. 2013;81(1):329-39.

58. Klein RD, Hultgren SJ. Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*. 2020;18(4):211-26.

59. Narayanan A, Nair MS, Muiyarakandy MS, Amalaradjou MA. Inhibition and Inactivation of Uropathogenic *Escherichia coli* Biofilms on Urinary Catheters by Sodium Selenite. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(6).

60. Miryala S, Makala H, Yadavali SP, Venkatasubramanian U, Subbaiah N, Srinandan CS. Disperse red 15 (DR15) impedes biofilm formation of uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbial Pathogenesis*. 2020;138:103772.

61. Guiton PS, Cusumano CK, Kline KA, Dodson KW, Han Z, Janetka JW, et al. Combinatorial Small-Molecule Therapy Prevents Uropathogenic *Escherichia coli* Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2012;56(9):4738.
62. Barber AE, Norton JP, Wiles TJ, Mulvey MA. Strengths and Limitations of Model Systems for the Study of Urinary Tract Infections and Related Pathologies. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2016;80(2):351.
63. Vuong C, Kocianova S, Voyich JM, Yao Y, Fischer ER, DeLeo FR, et al. A crucial role for exopolysaccharide modification in bacterial biofilm formation, immune evasion, and virulence. *J Biol Chem*. 2004;279(52):54881-6.
64. Eberly AR, Floyd KA, Beebout CJ, Colling SJ, Fitzgerald MJ, Stratton CW, et al. Biofilm Formation by Uropathogenic *Escherichia coli* Is Favored under Oxygen Conditions That Mimic the Bladder Environment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
65. Lüthje P, Brauner A. Chapter Seven - Virulence Factors of Uropathogenic *E. coli* and Their Interaction with the Host. In: Poole RK, editor. *Advances in Microbial Physiology*. 65: Academic Press; 2014. p. 337-72.
66. Strack K, Lauri N, Maté SM, Saralegui A, Muñoz-Garay C, Schwarzbaum PJ, et al. Induction of erythrocyte microvesicles by *Escherichia coli* Alpha hemolysin. *Biochemical Journal*. 2019;476(22):3455-73.
67. Velásquez FC, Maté S, Bakás L, Herlax V. Induction of eryptosis by low concentrations of *E. coli* alpha-hemolysin. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*. 2015;1848(11, Part A):2779-88.
68. Cortajarena AL, Goñi FM, Ostolaza H. Glycophorin as a Receptor for *Escherichia coli* α -Hemolysin in Erythrocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2001;276(16):12513-9.
69. Subashchandrabose S, Mobley HLT. Virulence and Fitness Determinants of Uropathogenic *Escherichia coli*. *Microbiology spectrum*. 2015;3(4):10.1128/microbiolspec.UTI-0015-2012.
70. Reppin F, Cochet S, El Nemer W, Fritz G, Schmidt G. High Affinity Binding of *Escherichia coli* Cytotoxic Necrotizing Factor 1 (CNF1) to Lu/BCAM Adhesion Glycoprotein. *Toxins*. 2018;10(1).
71. Gau DM, Lesnock JL, Hood BL, Bhargava R, Sun M, Darcy K, et al. BRCA1 deficiency in ovarian cancer is associated with alteration in expression of several key regulators of cell motility – A proteomics study. *Cell Cycle*. 2015;14(12):1884-92.
72. Davis JM, Rasmussen SB, O'Brien AD. Cytotoxic necrotizing factor type 1 production by uropathogenic *Escherichia coli* modulates polymorphonuclear leukocyte function. *Infection and immunity*. 2005;73(9):5301-10.
73. Dhakal BK, Mulvey MA. The UPEC pore-forming toxin α -hemolysin triggers proteolysis of host proteins to disrupt cell adhesion, inflammatory, and survival pathways. *Cell Host Microbe*. 2012;11(1):58-69.
74. A MVM, Phan MD, Peters KM, Nhu NTK, Welch RA, Ulett GC, et al. Regulation of hemolysin in uropathogenic *Escherichia coli* fine-tunes killing of human macrophages. *Virulence*. 2018;9(1):967-80.

75. Justice SS, Hunstad DA. UPEC hemolysin: more than just for making holes. *Cell Host Microbe*. 2012;11(1):4-5.
76. Whitfield C. Biosynthesis and Assembly of Capsular Polysaccharides in *Escherichia coli*. *Annual Review of Biochemistry*. 2006;75(1):39-68.
77. Buckles EL, Wang X, Lane MC, Lockett CV, Johnson DE, Rasko DA, et al. Role of the K2 capsule in *Escherichia coli* urinary tract infection and serum resistance. *J Infect Dis*. 2009;199(11):1689-97.
78. Arnaout MA, Mahalingam B, Xiong JP. Integrin structure, allostery, and bidirectional signaling. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 2005;21:381-410.
79. Barocchi MT, John. *Bacterial Pili : Structure, Synthesis and Role in Disease*. Londres: CABI; 2014.
80. Barton L. *Structural and Functional Relationships in Prokaryotes*. Nuevo Mexico, Albuquerque: Springer; 2005.
81. Wullt B, Bergsten G, Connell H, Röllano P, Gebratsedik N, Hang L, et al. P-fimbriae trigger mucosal responses to *Escherichia coli* in the human urinary tract. *Cell Microbiol*. 2001;3(4):255-64.
82. Mulvey MA. Adhesion and entry of uropathogenic *Escherichia coli*. *Cell Microbiol*. 2002;4(5):257-71.
83. Anderson KL, Billington J, Pettigrew D, Cota E, Simpson P, Roversi P, et al. An atomic resolution model for assembly, architecture, and function of the Dr adhesins. *Mol Cell*. 2004;15(4):647-57.
84. Le Bouguéne C, Lalioui L, du Merle L, Jouve M, Courcoux P, Bouzari S, et al. Characterization of AfaE adhesins produced by extraintestinal and intestinal human *Escherichia coli* isolates: PCR assays for detection of Afa adhesins that do or do not recognize Dr blood group antigens. *J Clin Microbiol*. 2001;39(5):1738-45.
85. salud Omdl. La resistencia a los antimicrobianos [Available from: https://www.who.int/topics/antimicrobial_resistance/es/#:~:text=La%20resistencia%20a%20los%20antimicrobianos,los%20medicamentos%2C%20como%20los%20antibi%C3%B3ticos].
86. (CLSI) Calsi. M100 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. 29 ed. USA2019.
87. Forbes BS, Daniel. Weissfeld, Alice. Bailey & Scott, *Diagnostico microbiologico*. 12 ed. Buenos Aires: Editorial medica panamericana; 2009.
88. Sociedad española de enfermedades infecciosas y microbiología clinica. Ruiz VMS. *Tratado SEIMC de enfermedades infecciosas y microbiología clínica.*: Editorial medica panamericana; 2006.
89. Nicolas-Chanoine MH, Blanco J, Leflon-Guibout V, Demarty R, Alonso MP, Caniça MM, et al. Intercontinental emergence of *Escherichia coli* clone O25:H4-ST131 producing CTX-M-15. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(2):273-81.
90. de Souza da-Silva AP, de Sousa VS, de Araújo Longo LG, Caldera S, Baltazar ICL, Bonelli RR, et al. Prevalence of fluoroquinolone-resistant and broad-spectrum cephalosporin-resistant community-acquired urinary tract infections in Rio de Janeiro: Impact of *Escherichia coli* genotypes ST69 and ST131. *Infection, Genetics and Evolution*. 2020;85.

91. Rogers BA, Sidjabat HE, Paterson DL. *Escherichia coli* O25b-ST131: a pandemic, multiresistant, community-associated strain. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;66(1):1-14.
92. Coque TM, Novais A, Carattoli A, Poirel L, Pitout J, Peixe L, et al. Dissemination of clonally related *Escherichia coli* strains expressing extended-spectrum beta-lactamase CTX-M-15. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(2):195-200.
93. El Ghany MA, Sharaf H, Al-Agamy MH, Shibl A, Hill-Cawthorne GA, Hong PY. Genomic characterization of NDM-1 and 5, and OXA-181 carbapenemases in uropathogenic *Escherichia coli* isolates from Riyadh, Saudi Arabia. *PLoS ONE*. 2018;13(8).
94. Abarca G, Herrera ML. Betalactamasas: su importancia en la clínica y su detección en el laboratorio. *Revista Médica del Hospital Nacional de Niños Dr Carlos Sáenz Herrera*. 2001;36:77-104.
95. SuÁRez CJ, KattÁN JN, GuzmÁN ANAM, Villegas MV. Mecanismos de resistencia a carbapenems en *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Enterobacteriaceae* y estrategias para su prevención y control. *Infectio*. 2006;10:85-93.
96. Salud IdspMd. Boletín de resistencia antimicrobiana. 2018.
97. Republica de Chile Mds. Norma técnica 175
sobre la vigilancia a los antimicrobianos en agentes que pueden producir infecciones asociadas a la atención en salud (IAAS). 2015.
98. publica Ids. Confirmación de infección por *E. coli* productora de Shiga toxina (STEC).