



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

**CEPAS DE *Escherichia coli* COMO POTENCIAL PATOTIPO VAGINAL:  
REVISITADO**

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

**AUTORA: JAVIERA ALEJANDRA TORRES GONZÁLEZ  
PROFESOR GUÍA: Mg. Cs. CARLOS PADILLA ESPINOZA**

**TALCA, CHILE**

**2022**

## 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, 2023

*Con mucho amor y agradecimiento eterno, dedico esta memoria a la persona que me recibió en mi nacimiento y que desde ese día jamás me soltó, que siempre estuvo para mi protegiéndome desde mi más tierna infancia. A ti que te debo lo que fui, lo que soy y lo que seré, a quien le debo todo, mi vida entera. No lo hubiese logrado sin tu apoyo,  
María Isabel Yévenes Martínez, madre de mi madre, mi madre.*

*A mi amor eterno, mi hijo José Vicente*

## AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer, en primera instancia a la persona que estuvo a mi lado en cada momento, en las buenas y las malas, mi compañera eterna, a mi madre María Isabel Yévenes Martínez, te agradezco por que este logro es tan tuyo como mío, por sacar adelante a cada una de tus hijas contra toda la adversidad, por ser madre incluso cuando no te correspondía, siempre a cada segundo de mi vida y con cada fibra de mi ser, te estaré eternamente agradecida. A mi personita que desde que nació lleno con sus sonrisas y sus ojitos de almendra todas las tristezas de mi vida y me cubrió de un amor que creía imposible de sentir; gracias por que tus demostraciones de amor incondicionales eran y, son el motor de mi vida, eres el amor de mi vida hijo, José Vicente. A mi hermana, Daniela González por todas las veces que me sacaste a “pasear” a una edad en la cual todavía eras una niña sin saber que estabas salvando lo que me quedó de infancia, de mi inocencia, a ti, te debo mi felicidad, te agradezco tu amor incondicional que he sentido desde mi más tierna infancia y hasta hoy en día, tus abrazos son mis favoritos, eres mi favorita, tú, eres mi persona. A mi “Carito” mi perfección en persona, mi imagen a seguir como madre, amiga y mujer, tú que has cubierto todas mis inseguridades, todas mis carencias, que has llenado cada espacio faltante, fallido; a ti, Carolina González, te agradezco el siempre estar y guiarme con tanto conocimiento, a ti quién eres nuestro ejemplo a seguir, nuestra profunda admiración. A mi madre, Yohana González, a ti a quien echo tanto de menos, que me haces tanta falta. Te agradezco el ser mi mejor amiga, mi alma gemela. Gracias por enseñarme mis valores, por ser mi compañera, mi contención, por siempre decir la palabra correcta en el momento correcto, por conocerme a la perfección, por la mejor complicidad que he sentido en mi vida. Te agradezco por elegir el camino correcto, aunque sea difícil y doloroso; sé, mejor que nadie, el dolor que te implica el estar lejos de tu familia, de tus hijas. A Luis Belmar, por estar en los momentos que lo necesite, por ser mi imagen de perfección paterna, por ser la viva imagen de resiliencia. A Sergio Valdez, porque desde el primer momento sentí tu apoyo incondicional y me alegras los días con tu humor tan particular, eres el mejor cuñado. A los niños-Adolescentes de esta familia (Trinidad, José Manuel y mi niño hermoso: Julián Belmar) por sus locuras y su infinita alegría, son nuestro más profundo tesoro, somos por ustedes.

A Francisco Piris e Iris Campos porque son las personas perfectas. Gracias por entregarme un amor incondicional, un apoyo incondicional, por estar ahí en mis peores días y sacarme carcajadas, por aconsejarme y aguantarme, por alegrarse de mis logros, por querer a mi hijo como suyo. Los amo incondicionalmente, son parte de mi familia. Te amo Fran.

A mi Abuela, María Bernal, por ser mi la perfección del ser abuela, por tu amor incondicional y todas las tardes que me acompañaste, te amo. A mi Padre, Carlos Torres, por ser el payaso de mi vida, por apoyarme, alegrarme y amarme. A Carolinas Torres, por eres un pilar fundamental en mi vida, siempre lo fuiste, te amo incondicional. A Rodrigo Montecino gracias por que fuiste una inspiración en mis estudios, un pilar en mi vida y hoy, compartimos la misma alma mater. A Gloria Torres, mi nina gracias por tu apoyo, amor incondicional, por tus cuidados, por pedirme como ahijada. A todos y cada uno de mis tías (os) y primas (os) paterno por formar parte de la familia más chistosa del mundo.

A mi profesor Guía, prof Carlos Padilla, gracias por su infinito apoyo, por creer siempre en sus memoritas, por las conversaciones, por sus consejos; esta memoria no hubiese visto frutos sin sus guía; gracias por enriquecerme de sus conocimientos y experiencia. A todas las profesoras que marcaron esta etapa educacional, más aún a aquellas para las cuales no éramos sólo un numero de matrícula más, en especial a Prof. Paulina Abaca y Prof. Catalina Torres.

A Jeannette por toda la paciencia, todo el apoyo y todas las conversaciones que hemos tenido a lo largo de estos años, te adoro incondicional. A don Victor, por el apoyo y las risas que compartimos.

A mis amigos de la universidad (Susana, Fabian, Fer, Danae, Alejandra, Daniela) sin ustedes esto no hubiese sido tan agradable de afrontar, gracias por todas las alegrías y risas.

Por ultimo y lo mejor que me pasó en el periodo universitario, a Janett Figueroa, agradezco a dios el que te pusiera en mi camino, fuiste la luz en la oscuridad, mi mejor amiga, mi compañera; gran parte de lo que soy, de este logro te lo debo por tu apoyo incondicional, te amo y pido que nuestros caminos estén cruzados por siempre.

## ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>Introducción</b>	1
<b>Objetivos</b>	
- Objetivo general	3
- Objetivo específico	3
<b>Metodología de búsqueda</b>	4
<b>Marco teórico</b>	5
<b>CAPÍTULO I: BACTERIAS Y SU ASOCIACIÓN CON EL SER HUMANO</b>	
1.1 Asociaciones bacterianas	5
1.2 Microbiota normal del ser Humano	6
<b>CAPÍTULO II: PATOGENICIDAD BACTERIANA</b>	11
2.1 Patogenicidad y proceso evolutivo	12
2.2 Patogenicidad bacteriana y sus elementos	13
2.3 Transferencia de factores de virulencia	16
2.4 Patotipos de <i>Escherichia coli</i> y sus procesos de infecciones	18
<b>CAPÍTULO III: INFECCIONES VAGINALES Y <i>Escherichia coli</i> VAGINOTIPO</b>	
3.1 Infecciones vaginales:	21
- Vaginitis	23
- Vaginosis bacteriana	23
3.2 <i>Escherichia coli</i> Vaginitipo (VTEC)	26
3.3 <i>Escherichia coli</i> en infecciones vaginales y sus consecuencias clínicas	32
<b>1CAPÍTULO IV: IDENTIFICACIÓN DE <i>Escherichia coli</i></b>	37

## ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

<b>Figura 1:</b> Asociaciones bacterianas: Comensalismo, Mutualismo y Parasitismo	6
<b>Figura 2:</b> Esquemas de los principales factores que pueden modificar el microbiota intestinal	6
<b>Figura 3</b> Funciones del microbiota Normal	7
<b>Tabla 1</b> Microbiota normal en mujer embarazada y no embarazada	9
<b>Figura 4</b> Esquema de las propiedades de los Lactobacilos vaginales que protegen contra la infección sin inducir inflamación	10
<b>Figura 5:</b> Esquema de la causa de pérdida de Disbiosis y sintomatología de infecciones vaginales.	11
<b>Figura 6:</b> Evolución de la coexistencia e interacción entre el ser humano y bacterias	13
<b>Figura 7</b> Factores de Virulencia de <i>E. coli</i> Uropatogénica.	14
<b>Figura 8:</b> Esquema de factores de virulencia de <i>Escherichia coli</i> cervicovaginal y características que estos promueven.	16
<b>Figura 9:</b> Transferencia de los factores de virulencia y algunas consecuencias en cepas bacterianas que los adquieren	18
<b>Figura 10</b> Esquema de la división de <i>E. coli</i> comensal y patógenas con sus respectivos subtipos.	19
<b>Figura 11:</b> Consecuencia en la salud reproductiva de la mujer la presencia de infecciones vaginales	22
<b>Figura 12</b> Esquema de Vaginitis y Vaginosis bacteriana	26
<b>Tabla 2:</b> Distribución por rango de edad de microorganismos aislados desde mujeres con infección vaginal (casos) y sin infección vaginal (controles)	30
<b>Tabla 3:</b> Frecuencia de detección de los diferentes genes de virulencia presentados por <i>E. coli</i> aislada desde infección vaginal	27
	28

<b>Figura 13:</b> Prevalencia de genes asociados al factor de virulencia entre 132 aislados de <i>E. coli</i> de pacientes con IVC	
<b>Figura 14:</b> Esquema de determinación patrones de genes de virulencia, resistencia a antibióticos y serogrupos O de <i>E. coli</i> cervicovaginal	30
<b>Figura 15:</b> Línea de tiempo de los estudios que postulan a cepas <i>Escherichia coli</i> como patotipo vaginal	31
<b>Tabla 4:</b> Asociación de corioamnionitis histológica (HCA) con flora microbiana vaginal.	33
<b>Tabla 5:</b> Prevalencia de transporte de <i>E. coli</i> y resistencia en el estudio de aumento a corto plazo de la resistencia a azitromicina.	36
<b>Figura 16:</b> La distribución de edades en niñas con vulvovaginitis causada por <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i> y <i>C. albicans</i> .	37
<b>Figura 17:</b> Medios de cultivos para el aislamiento de Enterobacterias.	40
<b>Tabla 6:</b> Características para la identificación de <i>Escherichia coli</i> por método convencional	40
<b>Tabla 7:</b> Agares para siembra de muestras.	41
<b>Figura 18:</b> Flujograma de la toma de muestra de flujo vaginal.	42

## RESUMEN

La calidad de vida de los pacientes es un ámbito en salud que no está ajeno a las atenciones médicas dado que las consecuencias de las diversas enfermedades suelen disminuir la calidad de vida de las personas. Lo anterior es universal y, abarca todas las edades y sexos en la población. Individualmente, la mujer es parte de ello padeciendo, en el área de la ginecología, muchas infecciones vaginales que son molestas y dolorosas. Vaginitis y vaginosis bacteriana son infecciones vaginales recurrentes en las mujeres cuyas consecuencias pueden llegar a ser graves dependiendo del tipo de patógeno causante del cuadro, el diagnóstico y el tratamiento aplicado. Los dos últimos, óptimamente, deben ser oportunos para disminuir efectos secundarios de la infección y lograr tener un buen pronóstico en la paciente.

Con los avances en los estudios del área de Microbiología, es sabido que en una mujer embarazada con infección vaginal, así como su feto o recién nacido, pueden llegar a padecer cuadros infecciosos graves como meningitis o sepsis neonatal la cual, también dependiendo del diagnóstico y tratamiento, puede terminar en la muerte del infante o en severas consecuencias neurológicas.

*Escherichia coli* es un agente microbiano cuya plasticidad genética le permite ir ganando elementos genéticos beneficiosos o perdiendo elementos los cuales no le son del todo provechosos. Consecuencia de lo anterior es que *E. coli* va adquiriendo características que le permiten adaptarse a diversos medios ambientes; pero también le permiten adquirir poder patogénico en aquellos casos en los que ha incorporado elementos genéticos codificadores de factores de virulencia. Precisamente así es como nacen los patotipos de *E. coli* los cuales se pueden dividir en aquellos que son asociadas a procesos diarreicos y en aquellos asociados a procesos infecciosos extraintestinales.

Inexcusablemente, en base a estudios comparativos de asilamientos de *E. coli* desde muestras vaginales con y sin infecciones y, en conjuntos con análisis genómicos, se conoce la importancia de visualizar a este agente como un potencial patógeno vaginal (vaginotipo) el que

causa infecciones vaginales que afectan en la calidad de vida de la mujer y que pueden llegar a provocar procesos infecciosos graves en el feto y el recién nacido.

**Palabras claves: infecciones vaginales, vaginitis, vaginosis bacteriana. *Escherichia coli*, plasticidad genética, poder patogénico, patotipos y vaginotipo**

## INTRODUCCIÓN

Es sabido ampliamente que existe una simbiosis entre muchas especies animales. Una de las más interesante y de la cual los científicos siguen investigando, aun en tiempos actuales, es la asociación íntima que existe entre las bacterias y el ser humano y los beneficios que esta conlleva. Es tanto la importancia que implica la simbiosis bacteriana en el cuerpo humano que hoy en día se discute si la microbiota intestinal debe ser considerada como un órgano sin el cual la vida no pueda desarrollarse.

Con el avance de la tecnología se ha hecho posible evaluar y conocer la microbiota normal que habita nuestro organismo, así como también el **microbioma** humano entendido como el conjunto de microorganismos, genes y metabolitos del cuerpo humano, tracto gastrointestinal, genio urinario, tracto respiratorio y piel (1)

Sumado a lo anterior, se sabe que dentro del útero el feto tiene un aparato digestivo virtualmente estéril (2). El desarrollo de la microbiota intestinal depende de diversos factores (modo de parto, edad gestacional, alimentación, condiciones de salud y estilos de vida) de esta forma el tipo parto es fundamental en la transferencia de bacterias vaginales y fecales maternas que se implantan desde el nacimiento en el intestino del recién nacido y, varía si es un nacimiento por cesárea o si es un nacimiento por parto natural. En comparación, por cesárea la aparición es tardía, de poca proporción y escasa diversidad. (3). *E. coli* en el intestino se le reconoce como parte de la microbiota normal debido a que no es dañina y ayuda al metabolismo en cuanto a la digestión alimentaria y la producción de vitamina K manteniendo un sistema digestivo sano. Sin embargo, se reconoce que si la bacteria sale de este hábitat puede producir daño e infecciones graves para el ser humanos. Es así como hoy en día se habla de los **patotipos** de *E. coli* los cuales tienen **mecanismos de virulencia** que potencian su **patogenicidad**. Actualmente se reconocen los siguientes patotipos: *E. coli* meningococcemia neonatal (NMEC), *E. coli* uropatógena (UPEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC), *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), *E. coli* enteroadherente (EAEC), *E. coli* adherente difusa (DAEC), *E. coli* enterotoxigénica (ETEC) (4) y, el posible patotipo descubierto hace menos tiempo, *E. coli* vaginotipo (VTEC) el cual aún necesita de investigaciones de nivel molecular para asentar su capacidad patogénica (5). Cada patotipo posee atributos de virulencia que condicionan la patogenia, las manifestaciones clínicas, la epidemiología y el tratamiento (4)

Es interesante destacar que, a pesar de la cercanía anatómica en donde se localizan los patotipos vaginal y uropatogénica, esta última es la que posee un reconocimiento científico universal. Durante mucho tiempo, *E. coli* en la zona vaginal se consideraba como parte de la microbiota normal de la vagina lo cual tenía consecuencia en el tratamiento de infecciones vaginales bacterianas. Particularmente en el diagnóstico médico no se tomaba en cuenta este patotipo lo que percutía en un tratamiento deficiente que no estaba dirigido a estas cepas que sí podrían estar causando el cuadro clínico. Investigaciones demostraron que esta cepa de *E. coli* poseía características propias y, fue posible aislar cepas bacterianas de *E. coli* desde muestras de infección vaginal comparándolas con muestras controles de pacientes sin infección vaginal pudiéndose hipotetizar que esta bacteria, en el nicho vaginal, es un potencial patotipo (5). No obstante, el camino por recorrer en esta área es largo y se hace indispensable hacerlo para poder mejorar la calidad de vida y poder conocer cada día más el micro mundo de las bacterias y su asociación benéfica y patológica con el ser humano.

De este modo, la finalidad de esta revisión es profundizar en la información existente en cuanto a *E.coli* vaginotipo (VTEC) como potencial patotipo vaginal y cómo este puede afectar en la calidad de vida de la mujer.

## OBJETIVOS

### Objetivo General:

Profundizar el conocimiento actual sobre las cepas de *Escherichia coli* como potencial patotipo vaginal.

### Objetivos específicos:

1. Actualizar la situación investigativa respecto de reconocer a cepas de *E. coli* como vaginotipos.
2. Asociar a los potenciales vaginotipos de *E. coli* con infecciones que afectan a la mujer embarazada y al feto.
3. Concluir con base científica el impacto en la salud de la mujer el posible reconocimiento del vaginotipo de *E. coli* en infecciones vaginales.

## **METODOLOGÍAS DE BÚSQUEDA**

La presente revisión, está basada en la búsqueda de información principalmente de *E. coli* vaginotipo sin dejar de lado aquella relacionada con infecciones vaginales (vaginosis y vaginitis), transferencia horizontal de genes de virulencia en la adquisición de poder patogénico y, patotipos de *E. coli* a modo de contextualizar al lector en el tema principal de este trabajo.

Se estudiaron revistas nacionales e internacionales de bases de datos como Scielo, Pubmed, Web of science, Scopus y Google académico en su mayoría desde el año 2016 exceptuando revisiones más antiguas que fueron fundamentales para la realización de esta investigación bibliográfica.

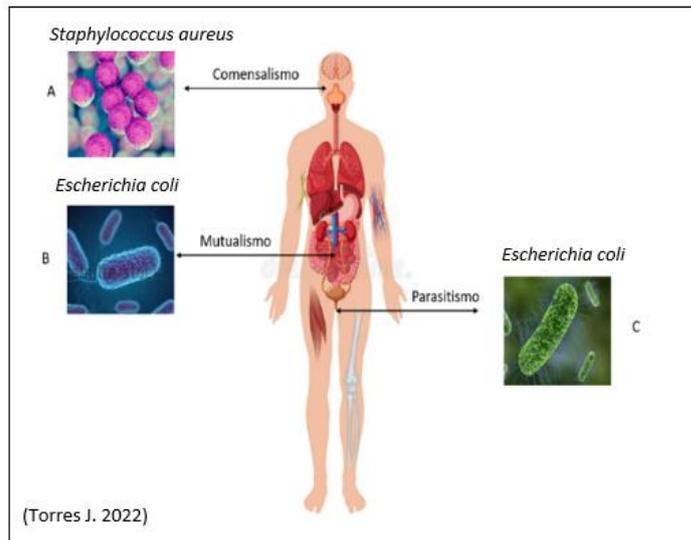
## MARCO TEÓRICO

### CAPÍTULO I: BACTERIAS Y SU ASOCIACIÓN CON EL SER HUMANO

#### 1.1 Asociaciones bacterianas

Las bacterias habitan este planeta incluso antes de que existieran formas de vida complejas y, a medida que estas fueron apareciendo, se fueron formando relaciones beneficiosas para las bacterias en la búsqueda constante de nutrientes para su existencia y desarrollo. Pero ¿Serán todas estas relaciones beneficiosas para el ser humano? Con la finalidad de entender cómo se relacionan los microorganismos con el ser humano ya sea de forma beneficiosa o perjudicial, se hace imprescindible hablar sobre las asociaciones bacterianas. En este ámbito de relación estrecha que existe entre dos organismos, encontramos conceptos de asociación entre ambos. Mutualismo, comensalismo y parasitismo (6) hace referencia de lo anterior. En relación, es imprescindible mencionar que, el tracto gastrointestinal humano es un nicho ecológico de una serie de comunidades microbianas en donde el anfitrión humano proporciona un hábitat y nutrición que permite la sostenibilidad del ecosistema microbiano y, a cambio obtiene beneficios de sus simbioses. (7) Tanto es así; que existen diversos trabajos científicos los que proporcionan la base en cuanto a la importancia de esta simbiosis. Un ejemplo de lo anterior es la relación existente entre los microbios intestinales y la glucemia del huésped la cual demuestran una simbiosis bidireccional, que se manifiestan en relaciones mutualistas, parasitarias y comensales (6)

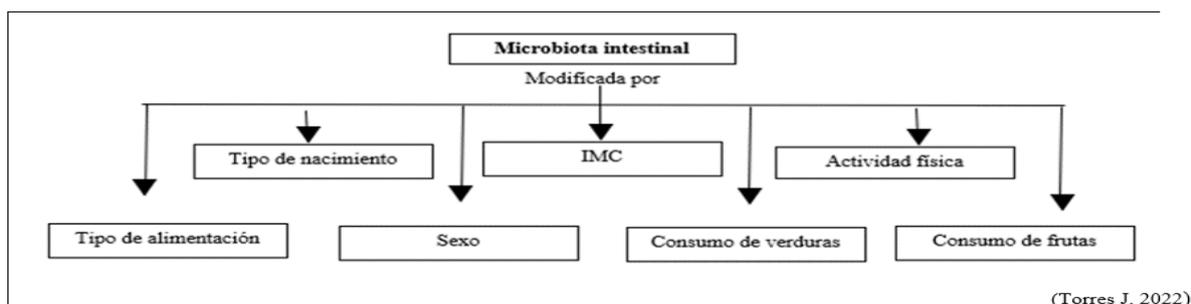
A pesar de haber inclinaciones en cuanto a que la colonización nasal de *Staphylococcus aureus* podría tener una relación con epistaxis, Sedano y col. demostraron en sus investigaciones que no existía una variación de flora nasal entre niños con y sin epistaxis. (8) De aquí se puede deducir que *Staphylococcus aureus* es una bacteria de comportamiento comensal en personas que son portadoras de esta a nivel nasal. Por otro lado, *Escherichia coli* tiene una plasticidad genómica que le confieren diversas características; entre la más destacable se encuentra la variedad de cepas las cuales pueden tener comportamientos comensales, como aquellas residentes del tracto gastrointestinal, o una variedad de cepas consideradas patógenas las que pueden causar enfermedades intestinales o extraintestinales con diferentes consecuencias clínicas (9) (figura1)



**Figura 1: Asociaciones bacterianas: Comensalismo, Mutualismo y Parasitismo.** A. *Staphylococcus aureus* como ejemplo de bacteria comensal en las personas que son portadoras de esta a nivel nasal. *Escherichia coli* ejemplificado como bacteria mutualista (B) y parasitaria (C) según sea el caso.

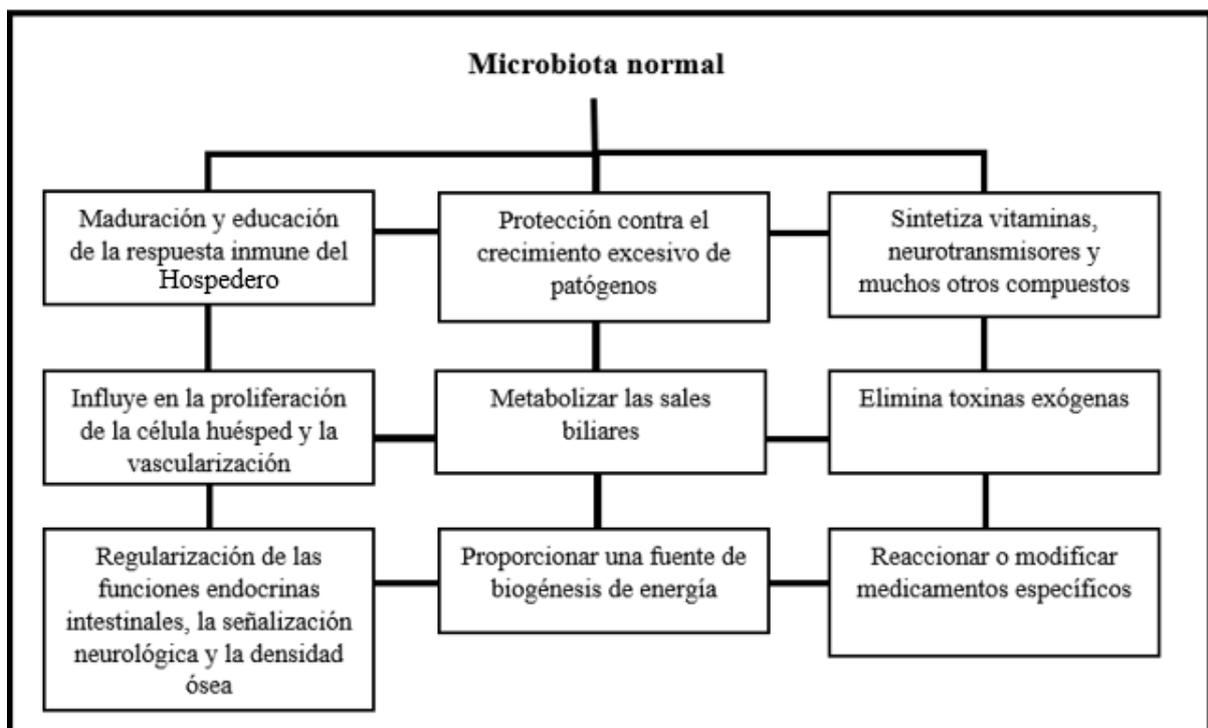
## 1.2 Microbiota normal del ser humano

Al momento de nacer adquirimos la microbiota intestinal la cual es dependiente del tipo de nacimiento (vaginal o cesárea). Igualmente es dependiente la maduración de la microbiota en cuanto al tipo de alimentación que reciben los niños en especial luego de suspender la lactancia materna. De igual forma, no solo en los primeros años de infancia la microbiota se ve influenciada, puesto que a lo largo de la vida son varios los factores que la modifican como el sexo, índice de masa corporal, consumo de la fruta y vegetales y, nivel de actividad física (10) (Figura 2)



**Figura 2: Esquemas de los principales factores que pueden modificar el microbiota intestinal.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

A lo largo de la historia investigativa de la microbiota, se ha ido sumando cada vez más información sobre su importancia, dentro de este rol se puede destacar la maduración y educación continua de la respuesta inmune del huésped, proporcionar protección contra el crecimiento excesivo de patógenos, influir en la proliferación de la célula huésped y la vascularización, regular las funciones endocrinas intestinales, la señalización neurológica, y la densidad ósea; proporcionar una fuente de biogénesis de energía, sintetiza vitaminas, neurotransmisores, y muchos otros compuestos con objetivos aún desconocidos; metabolizar las sales biliares; reaccionar o modificar medicamentos específicos; y eliminar toxinas exógenas. (11) En resumen, las interacciones cooperativas entre los microbios y sus hospederos generalmente implican la participación microbiana en las funciones del hospedero como la defensa, el metabolismo y la reproducción (12). (Figura 3)



**Figura 3: Funciones del microbiota Normal.** Tomado y adaptado de Lynch S V., Pedersen O. (2016) (11)

Específicamente en la vagina, existe un enorme micro ecosistema que contiene miles de millones de microbios. En este ecosistema, existe una relación homeostática y mutualista entre el microbioma y su hospedero. Esta microbiota, al igual que otras, se beneficia por un hábitat húmedo, cálido y nutritivo y, producen factores tanto microbianos como antiinflamatorios que protegen a las mujeres de aquellas bacterias que no son autóctonas y que pueden causar enfermedades; estableciéndose así la primera línea de defensa contra microorganismos no

autóctonos (13). Más aún, la evidencia indica que la composición de la microbiota vaginal de una mujer influye significativamente en su salud sexual y reproductiva, incluido riesgo espontáneo y parto prematuro y la transmisión de infecciones, comprendiendo el VIH y otros patógenos sexuales. (14)

Es de suma importancia conocer la microbiota normal del cuerpo humano debido a que si no se sabe cuál es la normalidad, difícilmente se va a identificar y clasificar la microbiota anormal o patógena. En cuanto a la microbiota normal de la vagina se debe destacar que existen factores asociados a las diferencias de patrones del microbioma vaginal de forma poblacional e individual. Dentro de estos se destaca variaciones en la actividad sexual, duchas vaginales, estrés crónico, disparidad regional y raza.(13)

En el ámbito de las duchas vaginales, un grupo de investigadores en el año 2021 estudiaron el impacto de estas en la producción de *Lactobacillus* vaginales, *Escherichia coli* y respuestas inmunes epitelial. Estos científicos recaudaron información respecto a esto; tal es así, que entre el 10 y el 40 % de las mujeres estadounidenses usan productos de ducha vaginal para tratar el flujo, el olor o las molestias el cual se asocia con una disminución de la colonización vaginal con *Lactobacillus* beneficiosas existiendo una relación entre las duchas vaginales y la vaginosis bacteriana. Sin embargo, comentan que no existe una exactitud si las duchas vaginales causan la alteración de la microbiota vaginal, si se inician como respuesta a un cambio en la microbiota y los síntomas o si son un factor de confusión asociado con un factor de riesgo desconocido. De esta forma, estos científicos demostraron en sus resultados que *in vitro* los productos de duchas vaginales aumentan la muerte de las células epiteliales vaginales y la secreción de citocinas proinflamatorias, lo que sugiere la posibilidad de alteración epitelial colocando especial enfoque en el hecho de que, después de la exposición a la ducha a base de vinagre, *L. crispatus* y *L. jensenii*, dos lactobacilos beneficiosos clásicos, inducen una mayor producción de la citocina proinflamatoria IL-6. Dicho resultado puede deberse a una menor muerte celular y, por lo tanto, una mayor capacidad para producir citoquinas destacando los impactos negativos potenciales de las soluciones de ducha vaginal a través de la inducción de la muerte e inflamación de las células epiteliales considerando que, las duchas vaginales en cualquier extremo del espectro de pH (bicarbonato de sodio y vinagre), tuvieron efectos diferentes pero consistentemente negativos en las células humanas o en los *Lactobacillus* comensales. Lo anterior los llevo a sugerir posibles mecanismos a través de los cuales las duchas vaginales

podrían potencialmente aumentar la adquisición de todas las infecciones genitourinarias, incluida la ITU. (15)

La microbiota vaginal normal de una mujer no embarazada es diferente a la microbiota vaginal normal de una gestante. En comparación, una mujer embarazada tiene una disminución, en cuanto a la diversidad y abundancia de su microbiota vaginal, existiendo un predominio de *Lactobacillus* spp, *Actinomycetales*, *Clostridiales*, *Bacteroidal* y, la microbiota de una mujer no gestante, se caracteriza por el predominio de *Lactobacillus* spp, *Acinetobacter*, *Prevotella* y, se observa *Veillonellaceae*, *Streptococcus*, *Proteobacter*, *Bifidobacteriaceae*, *Bacteroides* y *Burkholderiales*. (13, 16) (Tabla 1)

**Tabla1: Microbiota normal en mujer embarazada y no embarazada.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

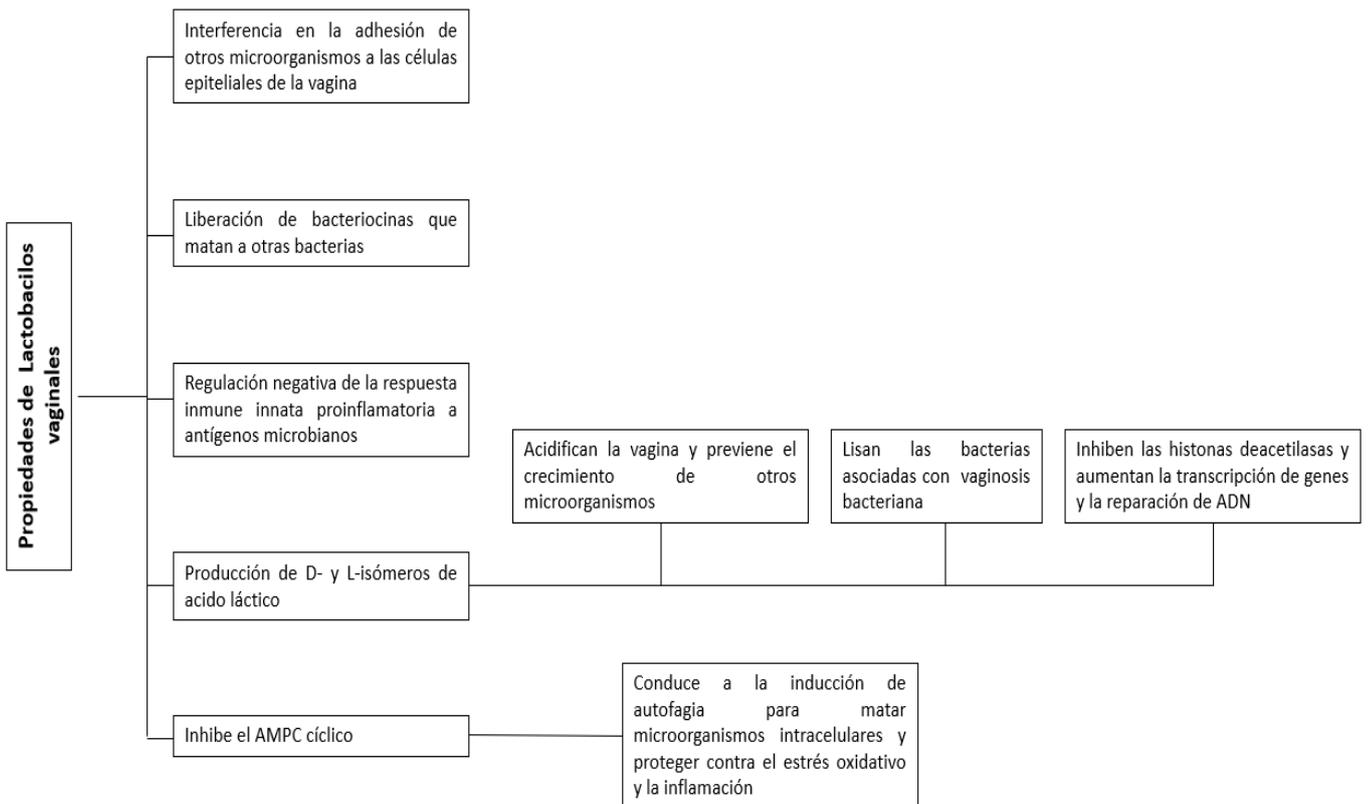
<b>Microbiota vaginal</b>	
Mujer embarazada	Mujer no embaraza
<i>Lactobacillus sp</i>	<b><i>Lactobacillus sp</i></b>
<i>Actinomycetales</i>	<b><i>Acinetobacter</i></b>
<i>Clostridiales</i>	<b><i>Prevotella</i></b>
<i>Bacteroidal</i>	<i>Veillonellaceae</i>
	<i>Streptococcus sp</i>
	<i>Proteobacter</i>
	<i>Bifidobacteriaceae</i>
	<i>Bacteroides</i>
	<i>Burkholderiales</i>

Las especies de *Lactobacillus* (*Lactobacillus crispatus*, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus jensenii*) son las bacterias más abundantes en la vagina en la mayoría de las mujeres en edad productiva teniendo las siguientes propiedades (Figura 4):

- Creación de interferencia en la unión de otros microorganismos con las células epiteliales vaginal
- Liberación de bacteriocinas que matan otras bacterias
- Regulación negativa de la respuesta inmune innata proinflamatoria a antígenos microbianos

- Producir D- y L- isómeros de ácido láctico (acidificación de la vagina)
- inhibe el AMP cíclico. (17)

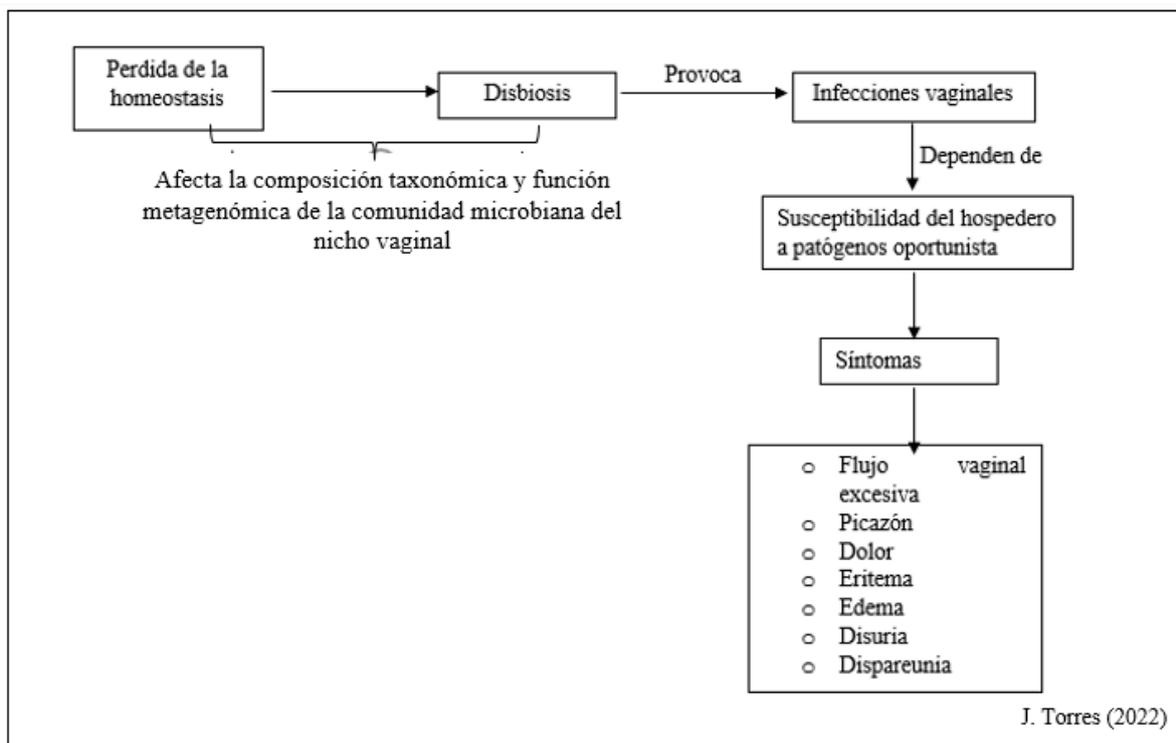
Así, el ácido láctico vaginal es predominantemente de origen bacteriano en donde, bajo la influencia del estrógeno, el epitelio vaginal produce menos del 15% de ácido láctico; mientras que las especies de *Lactobacillus* son la principal fuente de ácido L- y D-láctico siendo sólo *L. iners* quien carece de la capacidad de sintetizar ácido D-láctico y, en su lugar produce L-isómer. (18)



**Figura 4: Esquema de las propiedades de los Lactobacilos vaginales que protegen contra la infección sin inducir inflamación.** Tomado y adaptado de SS Witkin, MI Linhares, (2016) (17)

Como se mencionó anteriormente la relación de homeostasis y mutualismo genera un equilibrio en la cual tanto la microbiota como el ser humano se ven beneficiado. Sin embargo, este equilibrio puede romperse generando enfermedades. Es más, en los últimos años, muchas de las enfermedades multifactoriales modernas que muestran una incidencia creciente, se han asociado con una estructura del microbioma anormal, denominada disbiosis, que afecta la

composición taxonómica y la función metagenómica de la comunidad microbiana (19). Específicamente, la microbiota vaginal es dinámica y a menudo es un factor crítico en la interacción patógena debido a que los cambios en esta producto de la deficiencia de estrógenos, terapia antimicrobiana, anticonceptivos y episodios de ITUs, resultan en la pérdida de *Lactobacillus spp.* y, a consecuencia, en la generación de infecciones (20). Estas disbiosis vaginales pueden conducir a infecciones vulvovaginales las que dependen directamente de la susceptibilidad del hospedador a patógenos oportunistas y que se caracterizan por causar síntomas graves como flujo vaginal excesivo, picazón bulbar, dolor, eritema, edema, disuria, dispareunia y lesiones cutáneas (21).



**Figura 5: Esquema de la causa de pérdida de Disbiosis y sintomatología de infecciones vaginales.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

## CAPÍTULO II: PATOGENICIDAD BACTERIANA

Previo a adentrarnos en los conceptos de enfermedades provocadas por procesos infecciosos, específicamente de *E. coli* en el nicho vaginal, es fundamental entender cómo las bacterias producen estos procesos infecciosos entablando conceptos como patogenicidad y virulencia.

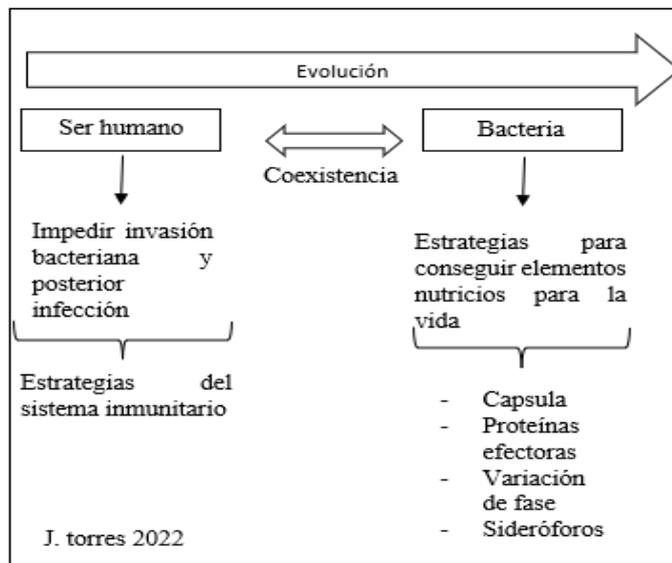
## 2.1 Patogenicidad bacteriana y proceso evolutivo

Para entender lo que es la patogenicidad bacteriana, se debe tener en cuenta las características del hospedador puesto que existe una coevolución en la cual tanto bacteria como ser humano se han ajustado a esta vida en conjunto y han ido cambiando en post de los cambios del otro. Esta coevolución se define como cambios recíprocos que experimentan dos organismos producto de la selección que se imponen mutuamente la cual promueve la coadaptación en que, valga la redundancia, las bacterias se han ido adaptando a los cambios impuestos por su hospederero; cambios en cuanto a la dieta (22) y el desarrollo de la tecnología que ha llevado al homo sapiens a tener un aumento en su calidad de vida en las condiciones sanitarias como la higiene o en avances de la industria farmacéuticas con la generación de antibióticos.

Así, a medida que el hombre fue creando estrategias y barreras para impedir la invasión bacteriana y posteriormente un proceso infeccioso que puede ser perjudicial; las bacterias se fueron adaptando a estos cambios para echar por suelo las barreras que le impiden llegar a su objetivo de conseguir elementos nutricios necesarios para su existencia. En otras palabras, la evolución del patógeno incluye un fortalecimiento adicional de la capacidad de sobrevivir o debilitar las defensas del hospederero entre las que se encuentran las capsulas bacterianas, proteínas efectoras inyectadas que inhiben la respuesta inmunitaria innatas de organismo eucarionte, la variación de fase para escapar de la respuesta inmune adaptativa o la adquisición de sideróforos (23) entre otros. Concretamente, en cuanto a los sideróforos se sintetizan en base a una necesidad de hierro ya que este limita el crecimiento de muchos microorganismos lo que se convierte en un determinante clave de la aptitud evolutiva. (24) (figura 6)

Tal es el conocimiento de lo anterior que hoy en día se sabe la importancia de comprender la capacidad de la evolución del microbioma, no solo el intestinal; ya que este posee la característica de responder y adaptarse continuamente a las fluctuaciones intrínsecas y ambientales como la edad, la dieta y el estrés (25). Lo anterior permite tener mejores oportunidades en cuanto a la medicina, debido a que, a pesar que el avance en la industria farmacéutica supone un alivio para la población mundial, se hace necesario seguir investigando estos procesos infecciosos ya que las bacterias, como se mencionó anteriormente, están

constantemente evolucionando genéticamente para derribar estas barreras y, seguir obteniendo los nutrientes necesarios del ser humano con su correspondiente consecuencia en este.



**Figura 6: Evolución de la coexistencia e interacción entre el ser humano y bacterias.**

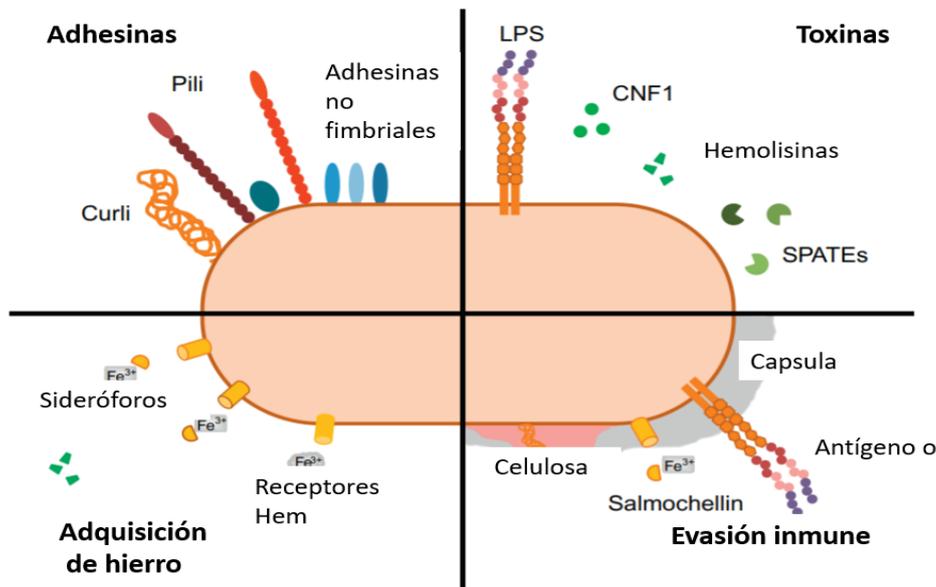
Elaboración propia. Torres J. (2022)

## 2.2. Patogenicidad bacteriana y sus elementos

El termino de “patogenicidad bacteriana” hace referencia a la capacidad de ciertos organismos bacterianos para producir enfermedades e infecciones en humanos o animales (26). Por otro lado, la virulencia es el resultado de interacciones complejas entre hospedero-patógeno teniendo presente que, dado que la virulencia afecta a varios parámetros relevantes, el aumento de esta no siempre promueve la aptitud del patógeno; entendida como la posibilidad de que un patógeno se propague en una población del hospedero (23).

Siguiendo con la línea de la virulencia, es oportuno sintetizar que esta se explica por los factores de virulencia del patógeno y la enfermedad se explica por el repertorio de los factores de virulencia y las respuesta inmunitarias del hospedero. (23)

Dentro de este mismo ámbito, los factores de virulencia se hacen presente para poder darle fuerza al concepto de virulencia. Unitariamente *E. coli* uropatogénica tiene factores virulencia asociados a la adherencia, toxinas, adquisición de hierro y a la evasión inmune. (27) (Figura 4)



**Figura 7: Factores de Virulencia de *E. coli* Uropatogenica.** Tomado y adaptado de Lüthje, P. y Brauner, A. (2014). (27)

En cuanto a la evasión inmune, la capsula juega un papel principal debido a que aquellos patógenos con cápsula presentan un mayor potencial patógeno. Estudios han postulado un modelo físico de la capsula bacteriana como un cepillo de polielectrolitos capsular anclado en la membrana fosfolipídica y, en el caso de la *E. coli*, las cadenas de polisacáridos capsular se forman dentro de las células bacterianas antes de ser transportadas a través del espacio periplásmico hacia la membrana externa (28)

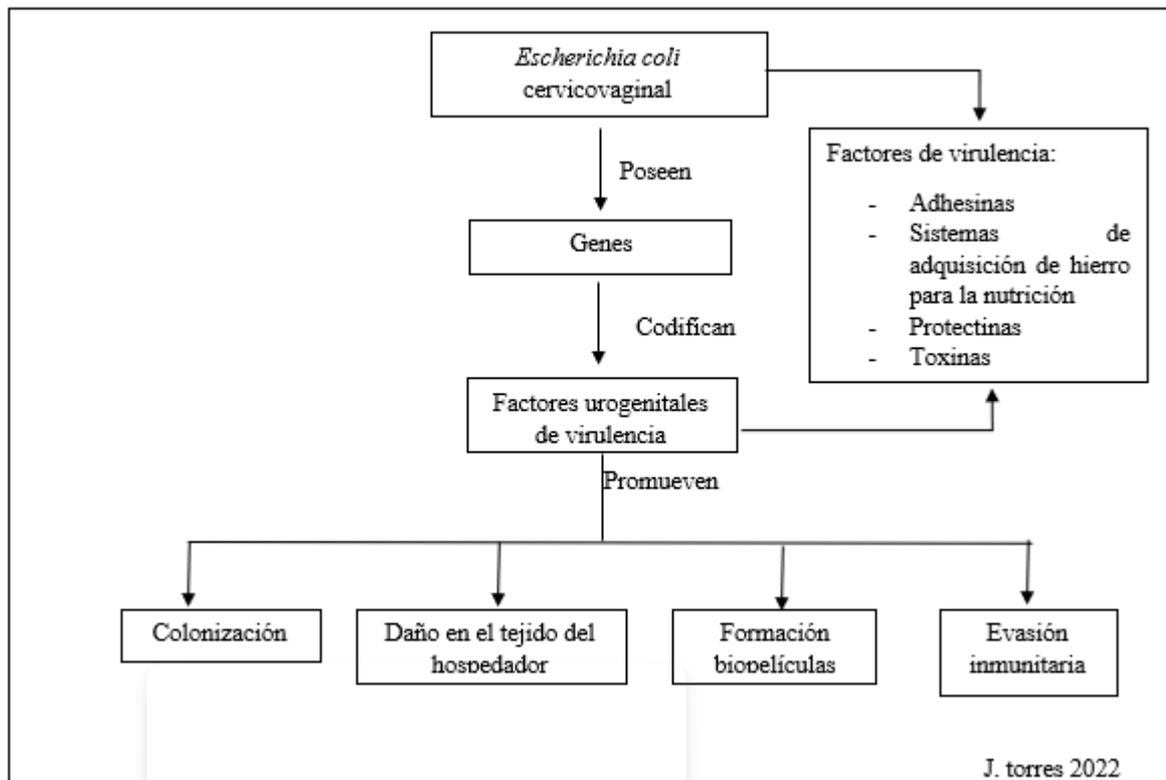
Alfa hemolisina de *E. coli* es una toxina formadora de poros (29). Esta es una sustancia sintetizada que pertenece al grupo de las hemolisinas y, que degradan los glóbulos rojos con la finalidad de que la hemoglobina salga de este. Así, se consideran a las hemolisinas como factores de virulencia.

Considerando que la adherencia celular es un paso clave para la iniciación de infecciones bacteriana, es oportuno mencionar que las cepas bacterianas logran esta adherencia a las células del hospedero a través de factores de virulencia denominado adhesinas. Ejemplificando lo anterior, se menciona que la capacidad de *E. coli* uropatogenica de producir una infección en el tracto urinario depende de una compleja interacción entre las condiciones del hospedero y los diferentes factores de virulencia siendo las fimbrias (tipo 1, P, F1C, S) y las adhesinas no

fimbriales (afa/drBc y afaB/C) las que intervienen en la etapas de colonización y adherencia, cuya presencia o ausencia pueden definir entre los distintos tipos de de ITUs (bacteriuria, cistitis o pielonefritis) (30)

Siguiendo en el ámbito de la adhesión celular y *Escherichia coli*, se sabe que cepas de esta bacteria se adhieren a las células del epitelio vaginal de las mujeres promovida por el estrógeno. (31) Además, se ha observado en *E. coli* cervicovaginal ciertos factores que participan en la agudeza o cronicidad en la infecciones vaginales destacándose un gran número de factores de virulencia (adhesinas, sistemas de adquisición de hierro para la nutrición, protectinas y toxinas) quienes se transfieren horizontalmente entre bacterias a través de islas asociadas a la patogenicidad y, elementos genéticos móviles (plásmidos, transposones e integrones ) en las cuales las cepas se han asociado a ciertos serogrupos O específicos y, la multirresistencia de las cepas de *E. coli* a varios grupos de antibióticos representa un grave problema de salud que reduce las opciones terapéuticas para el tratamiento de infecciones. (32)

De igual forma, *E. coli* juega un papel importante en la infección urogenital tanto en mujeres embarazadas y no embarazadas clasificándose no sólo en tipos del Antígeno O si no que también, en propiedades de virulencia, antecedentes filogenéticos y patrones de susceptibilidad antimicrobiana considerando que las cepas de *Escherichia coli* causantes de infecciones genitourinarias poseen varios genes que codifican factores urogenito virulentos, (33) quienes promueven la colonización bacteriana, el daño del tejido del huésped, la formación de biopelículas y la evasión inmunitaria; (Figura 8) por lo que se puede deducir que la colonización vaginal persistente por *E. coli* es un factor de riesgo significativo de cistitis aguda, infecciones recurrentes del tracto urinario y ruptura prematura de membranas, que conducen a un trabajo de parto prematuro (34)



**Figura 8: Esquema de factores de virulencia de *Escherichia coli* cervicovaginal y características que estos promueven.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

Teniendo en cuenta que una bacteria que es considerada patógena afecta a su hospedero causándole infecciones las que pueden llegar a ser graves, se debe analizar el cómo una bacteria pasa a ser patógena. Es por lo anterior que a continuación se discutirá a nivel genético el por qué una bacteria “inofensiva” se convierte en un potencial patógeno.

### 2.3 Transferencia de factores de virulencia

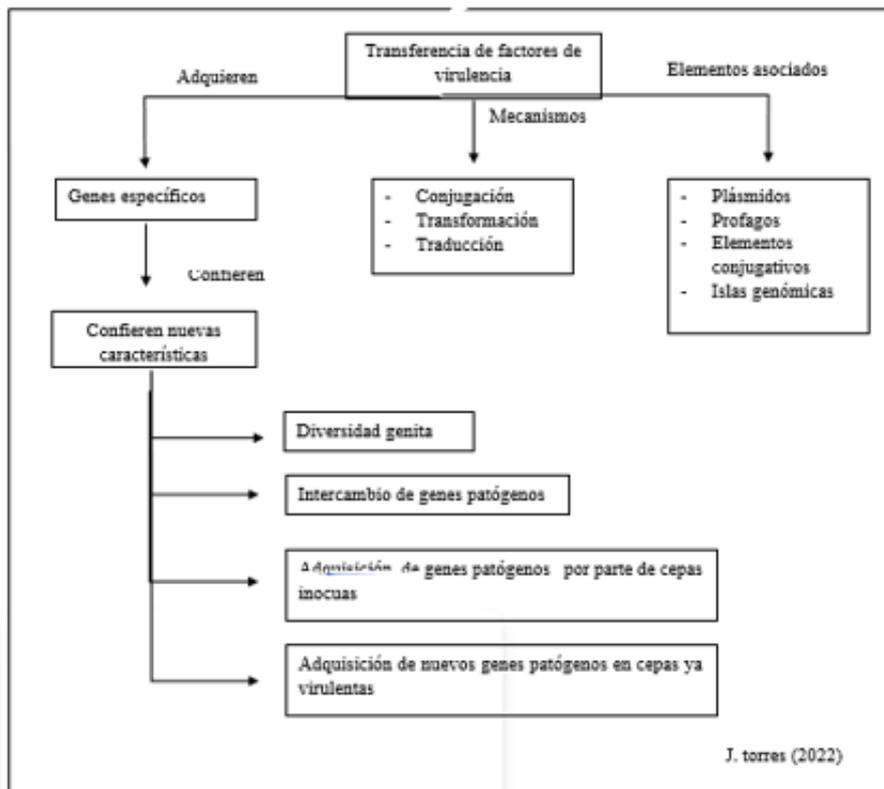
A lo largo de la historia de la medicina, se ha ido recabando información sobre el comportamiento bacteriano llegando a ser conscientes del constante cambio en dicho comportamiento. Ejemplo de lo anterior ocurre cuando una bacteria obtiene resistencia ante microbianos o cuando, siendo inofensiva, se transforma en un potencial patógeno. Todo lo anterior está basado en que la bacteria adquiere genes específicos que le confieren dichas características. Esta adquisición puede ser algo netamente intrínseco como una mutación o bien extrínseco como la adquisición de genes desde otras bacterias. De este modo, una bacteria

que adquiriera genes codificantes de factores de virulencia, cambiara su comportamiento debido a que estos pueden afectar la interacción patógeno-hospedador de una asombrosa cantidad de formas tan diversas como la adquisición de nutrientes durante la infección, el blindaje de las defensas inmunitarias del hospedador o la unión o manipulación de las respuestas de hospedador por parte del patógeno (23).

Se ha detectado que *E. coli* tiene una gran diversidad genotípica y un tamaño en su pangenoma mayor a 18.000 genes (35). Dentro de su genoma, tiene elementos que son móviles y que se puede intercambiar horizontalmente hacia bacterias relacionadas o en bacterias de diferentes familias, de modo tal, que si una cepa es un posible reservorio para genes de virulencia de otra cepa patógena, se podría explicar la diversidad genética y el intercambio de genes patógenos (36) con la consiguiente consecuencia de adquisición de características virulentas explicando así el cambio a patogenicidad en cepas inofensivas para el ser humano o bien, de la adquisición de nuevas características virulentas en cepas ya patógenas.

En cuanto a la adquisición de resistencia bacteriana, ha sido muy estudiada preocupando a la comunidad científica debido a que, a pesar de ser una herramienta esencial e indispensable en la medicina moderna, el uso extenso e inadecuado de antibióticos, tanto por la administración sin receta médica como por su mala indicación, ha impulsado la propagación de los mecanismos de resistencia a estos y, como resultado, cada año más personas mueren por infecciones resistentes, prediciendo que para el 2050 las bacterias resistentes a antibióticos mataran más personas que el cáncer.(37)

En muchos casos los genes que codifican factores de virulencia están ausentes en el genoma de cepas inocuas y, a menudo se codifican en elementos genéticos móviles o en loci que retienen características de estos adquiridas horizontalmente que se han transferido por conjugación, transformación o traducción viéndose implicados elementos como plásmidos, profagos, elementos conjugativos, integradores o islas genómicas (23). Las islas asociadas a patogenicidad, son regiones específicas del cromosoma bacteriano donde se acumulan los genes de virulencia diseminándose, islas y sus genes, en poblaciones bacterianas por transferencia horizontal (36) (figura 9)



**Figura 9: transferencia de los factores de virulencia y algunas consecuencias en cepas bacterianas que los adquieren.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

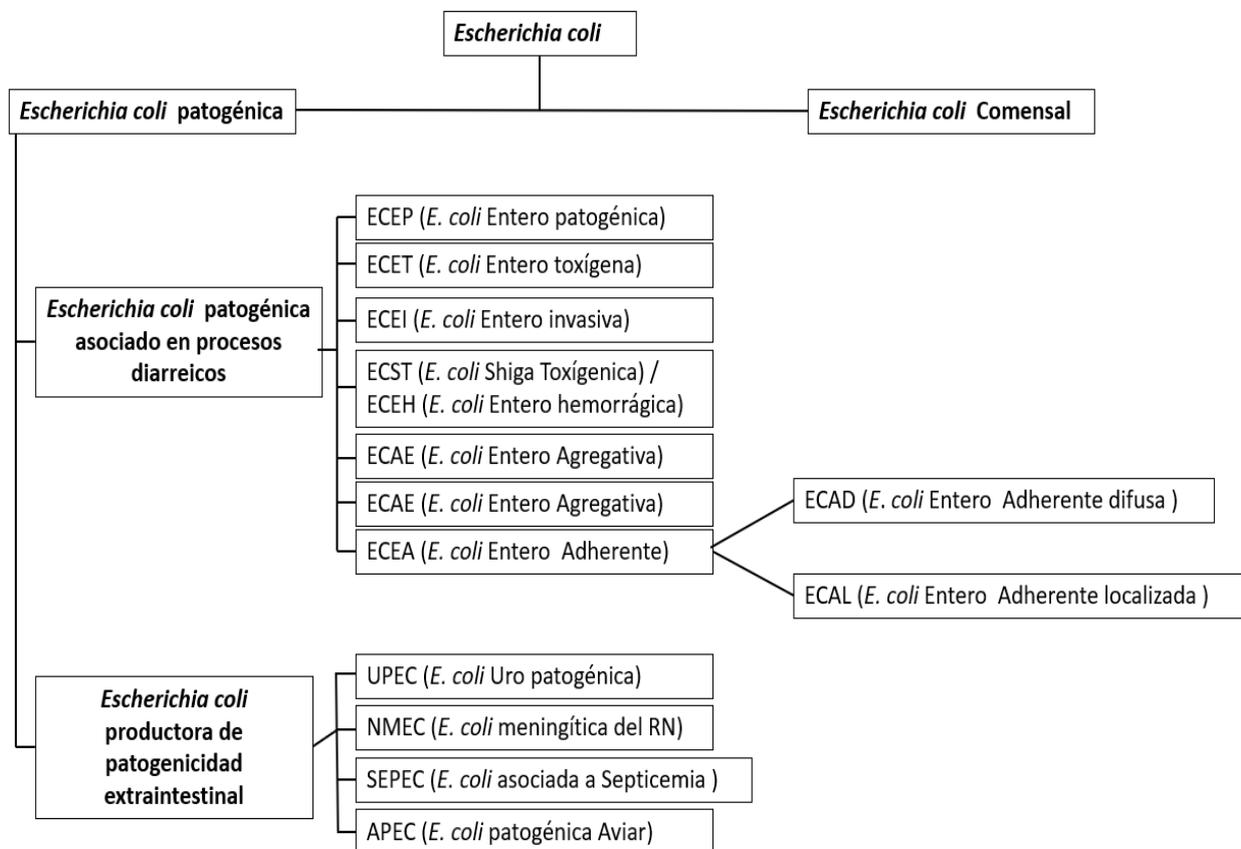
## 2.4 Patotipos de *Escherichia coli* y sus procesos infecciosos

Considerando que el nicho de *Escherichia coli* comensal es la capa de la mucosa del colon de los mamíferos, hay clones de *E. coli* que son distintos de *E. coli* comensal y, que posee una aptitud específica y atributos de virulencia y patogenicidad que les permite la adaptación a otros nichos y confiere una mayor capacidad para causar un amplio espectro de enfermedades en sitios extraintestinales constituyendo la población ExPEC.(33)

Dentro del primer grupo, se pueden encontrar *E. coli* **Enteropatógena (ECEP)**, *E. coli* **Enterotoxigénica (ECET)**, *E. coli* **Enteroinvasiva (ECEI)**, *E. coli* **productora de toxina Shiga (STEC)** o **Enterohemorrágica (ECEH)**, *E. coli* **Entero agregativa** y (ECAE), *E. coli* **Enteroadherente (ECEA)** con sus dos variantes: *E. coli* **Entero Adherente difusa (ECAD)** y *E. coli* **Entero Adherente localizada (ECAL)** (38) **ECET** se asocia a diarrea acuosa en niños en países en vías de desarrollo y son la principal causa de diarrea en los viajeros adultos que visitan zonas endémicas, **STEC** corresponde a un grupo de patógenos más importantes

transmitidos por alimentos en el cual la gastroenteritis puede llegar a colitis hemorrágica o síndrome urémico hemolítico, **ECEP** esta asociada a diarrea infantil e induce una alteración histopatológica en el intestino (Lesión de adherencia e eliminación), **ECAE** esta asociada a episodios de diarrea infantil con cuadros diarreicos agudos a persistentes y, finalmente, **ECEI** causa diarrea acuosa y disentería en los humanos. (39)

Dentro del segundo grupo, aquel que hace referencia a aquellos patotipos de *E. coli* productora de procesos infecciosos extraintestinales, se mencionan las siguientes: *E. coli* **Uro patogénica** (UPEC), *E. coli* **Meningítica del recién nacido** (NMEC), *E. coli* **asociada a Septicemia** (SEPEC) y, *E. coli* **patogénica Aviar** (APEC) (35) y, el posible patotipo descubierto hace menos tiempo, *E. coli* **vaginitipo** (VTEC) el cual aún necesita de investigaciones a nivel molecular para asentar su capacidad patogénica (5)



**Figura 10: Esquema de la división de *E. coli* comensal y patógenas con sus respectivos subtipos.** Tomado y adaptado de Sarowska J, et al (2019). (10)

Tomando en cuenta solo aquellas *E. coli* productoras de infecciones extraintestinales, siendo el grupo donde se encuentra el patotipo de esta revisión se menciona lo siguiente:

- ***E. coli* patogénica Aviar (APEC)**

Hace referencia a cepas de *E. coli* que pueden causar enfermedades extraintestinales en pollos y otras aves siendo visualizado como el mayor patógeno bacteriano en la industria avícola pudiendo causar colibacilosis típica en pollos de engorde como colisepticemia, granuloma, aerosaculitis, pericarditis y celulitis; infectando a pollos de diferentes tipo y edades dando así una alta morbi – mortalidad en pollos jóvenes. (40)

- ***E. coli* asociada a septicemia (SEPEC)**

La sepsis es una de las principales causas de mortalidad, morbilidad y costos médicos y, *E. coli* es el principal agente etiológico (41) En un estudio en donde se recuperaron 230 cepas de *E. coli* desde muestras de pollos en la india, se encontraron cepas ExPEC de las cuales un 47,0% correspondían a muestras de SEPEC. (42).

- ***E. coli* Uropatogenica (UPEC)**

Dentro de 50-90% de las infecciones del tracto urinario (ITUs) no complicadas, tienen como agente infeccioso a *E. coli* (43). Tal es la importancia de estas infecciones causadas por esta bacteria ya sea por su frecuencia o por las complicaciones que pueden generar, que se le ha designado como un grupo patogénico. UPEC son aquellas cepas de *E. coli* que fueron capaces de colonizar el tracto urinario, creciendo y persistiendo en dicho espacio anatómico y, que además, exhiben una variedad de factores de virulencia diversos con los cuales producen las ITUs. (43).

Es interesante mencionar las contribuciones realizadas en un estudio que aportan información sobre la capacidad de UPEC para moverse entre tractos urinarios y reproductivo. Además, demostraron que UPEC puede ser internalizada por el epitelio vaginal siendo un paso previo a la cascada patológica y que contribuye a la infección (44)

- ***E. coli* Meningítica del recién nacido (NMEC)**

Este patotipo tiene una asociación particular con *E. coli* vaginotipo debido a que esta última estando en la vagina de una mujer embarazada, puede llegar a infectar al feto.

El parto prematuro se ve influenciado con infecciones bacterianas que ascienden desde la vagina provocando infecciones neonatales, generalmente, congénitas causadas frecuentemente por *Escherichia coli* y *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus* del grupo B. (45)

En estos cuadros de procesos infecciosos se ve comprometido un órgano fundamental para el buen funcionamiento de la maquinaria corporal, el cerebro y, a pesar de que no está del todo explorado, se sabe que las meningitis neonatales provocan secuelas neurológicas de por vida incluyendo alteraciones del aprendizaje y la memoria siendo, la meningitis neonatal, una causa de peso de la mortalidad neonatal (46)

Más aun, se han visto casos de meningitis neonatal por *E. coli* de transmisión vertical tanto en Chile como en el resto del mundo, identificando en estos casos que las cepas de *Escherichia coli* eran productoras de BLEE lo cual implica una resistencia antimicrobiana en estas cepas capaces de provocar estos cuadros en pacientes y brotes intrahospitalarios. (45, 47)

Más adelante se abordará sobre el impacto, tanto en la mujer embarazada como el recién nacido, la presencia y transmisión vertical de *Escherichia coli* vaginal debido a que se hace necesario, casi obligatorio, mantener una información constante y actualizada de *E. coli* presente en el nicho vaginal así como sus factores de virulencia, sus cuadros clínicos en las mujeres embarazadas, transmisibilidad a los recién nacidos y su gama de resistencia.

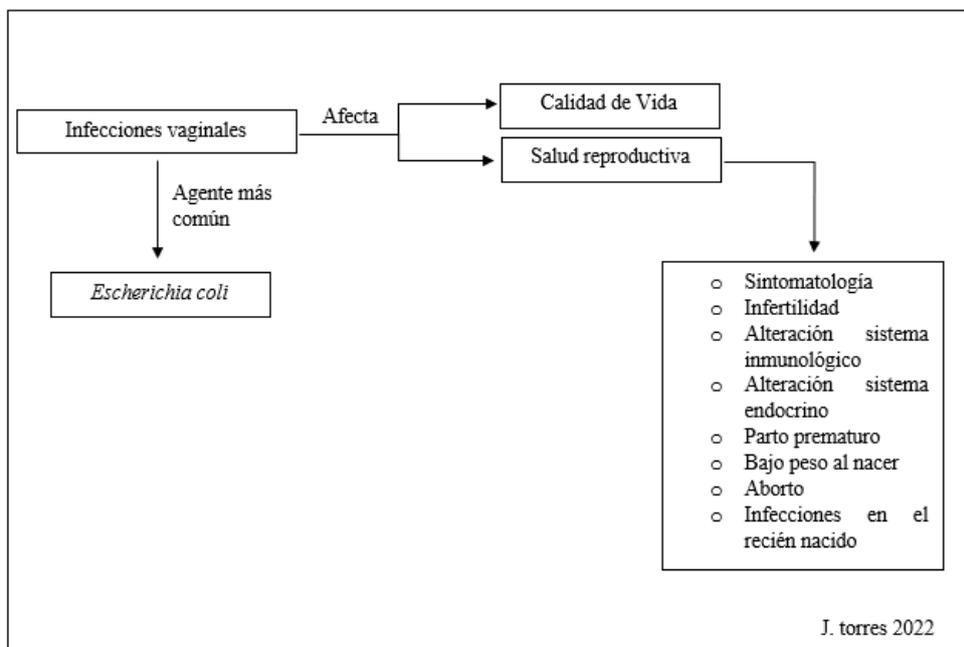
*E. coli* vaginotipo se tratará en el siguiente capítulo con más profundidad.

### **CAPÍTULO III: INFECCIONES VAGINALES Y *Escherichia coli* VAGINOTIPO (VTEC)**

#### **3.1 Infecciones vaginales**

A lo largo de esta revisión se ha dado a conocer los procesos infecciosos provocados por bacterias en diversas partes del cuerpo humano. Bajo este concepto, la vagina también es un área anatómica en la cual se produce infecciones por agentes bacterianos los que afectan en la calidad de vida de la mujer a cualquier edad debido a que presenta sintomatología que va desde picazón a ardor o dolor en la zona genital. Lo anterior deja al descubierto que las

infecciones genitourinarias afectan a la salud reproductiva la cual puede llegar a causar infertilidad, alteraciones del sistema inmune y endocrino, parto prematuro, bajo peso al nacer, infecciones neonatales graves que pueden llegar a causar la muerte en el recién nacido (48) abortos espontáneos y otras enfermedades infecciosas debido a que los diagnósticos y tratamientos inadecuados provocan que estas infecciones persistan. Sumando a lo anterior, se tiene conocimiento de que *Lactobacillus* puede llegar a disminuir, disminuyendo de esta forma sus propiedades protectoras en esta zona corporal. (21) (Figura 11)



**Figura 11: Consecuencia en la salud reproductiva de la mujer la presencia de infecciones vaginales.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

Las infecciones cérvico-vaginales (IVC) son uno de los trastornos inflamatorios femeninos que dan cuenta de las visitas ginecológicas más frecuentes y tienen profundas implicaciones en el estado de salud y la vida social (33) siendo *Escherichia coli* la especie bacteriana más comúnmente involucrada en las infecciones cervicovaginales (32) y que afecta a más del 60% de las mujeres durante su vida. (33)

Visto de otro modo, la colonización vaginal por *Escherichia coli* causa varias enfermedades genitourinarias, incluida la enfermedad pélvica inflamatoria, la infección del tracto urinario y la meningitis neonatal durante el embarazo, demostrando que la transmisión de *E. coli* en CVI se debe a la proximidad anatómica de la región "anorectal/vagina" (34)

A continuación, se darán a conocer dos tipos de infecciones vaginales: la vaginosis y la vaginitis bacterianas:

### **A. Vaginitis**

De modo general, la vaginitis habla de una inflamación en la zona genital femenina. Esta, al igual que mayoría de las infecciones, afecta el diario vivir de la personas que la padecen con la existente probabilidad de perjudicar a embriones o fetos en el caso de ser una mujer gestante. A pesar de que se habló anteriormente, es necesario profundizar en este ámbito destacando que el útero, a medida que la gestación avanza, comprime el tracto digestivo provocando un aumento en la presión venosa rectal y junto al estreñimiento por residuos en el tubo digestivo que se quedan más tiempo, pueden formar hemorroides las que son normales en el embarazo pero que, los microorganismos que colonizan el tubo digestivo se pueden diseminar y colonizar de forma cruzada a la vagina cuando la mucosa rectal se expone al perineo en las mujeres con hemorragias externas (49).

La vaginitis se logra diagnosticar con criterios de Amsel lo cual tiene los siguientes puntos: a. secreción fina y homogénea; b. prueba de olor positiva y, c. presencia de célula clave en microscopía y un pH vaginal superior a 4,5 (se necesitan 3 de 4 criterios para hacer diagnostico) siendo las causas más comunes de vaginitis la vaginosis bacteriana, la candidiasis vulvovaginal, la tricomoniasis y, menos frecuente, causas no infecciosas como vaginitis atrófica, irritante, alérgica e inflamatoria. (50) (Figura 8)

La vaginitis aeróbica es una disbiosis de la flora vaginal la cual pasa a estar compuesta por microorganismos aerobios comensales de origen intestinales (más frecuentemente son *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Estafilococos coagulasa negativos* como *S. epidermidis*, *Streptococcus grupo B* y *Enterococcus faecalis*) y tiene síntomas de inflamación, enrojecimiento introital y vaginal, sensación de escozor y ardor, presencia de flujo vaginal amarillo y pegajoso y, dispareunia (49).

### **B. Vaginosis bacteriana**

Al igual que la infección anterior, esta es una disbiosis en la cual cambian las condiciones normales de la vagina en cuanto a su microbiota ya que se puede presenciar una

disminución de *Lactobacillus* y, un aumento de bacterias patógenas siendo la más común *G. vaginalis* seguido de *Atopobio* y *Prevotella*. (13)

Se recomienda para su identificación emplear la combinación de los criterios de Nugent con a lo menos una puntuación de 7 y, un criterio de Amsel positivo. (51)

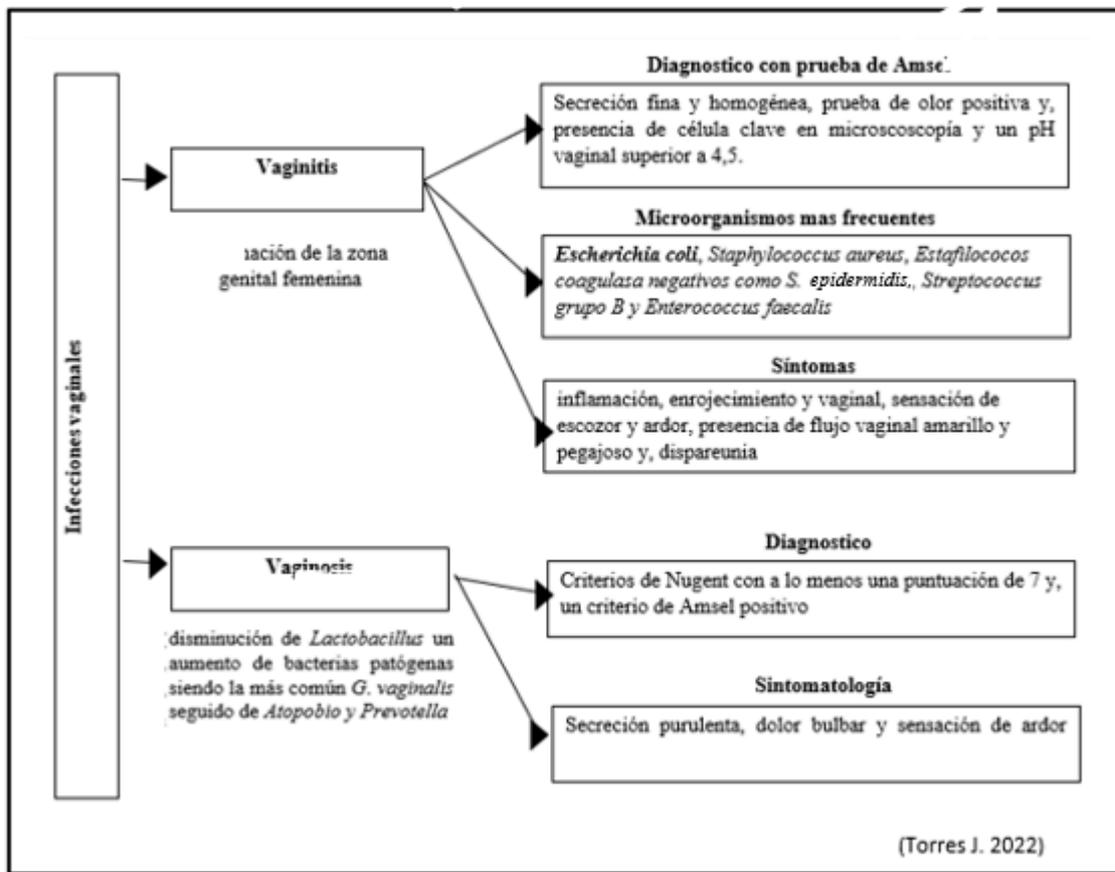
De lo anterior se puede dilucidar que la vaginitis aeróbica se diagnostica por dos criterios: Amsel y Nugent. Sin embargo se hace necesario elegir diagnóstico que sea el más sensible y específico, es decir, se hace necesario elegir aquella técnica diagnóstico que pueda detectar en este caso la cepa bacteriana por muy poca carga bacteriana exista y a la vez, que sea capaz de detectar lo que corresponda. Ante esto, un estudio reciente demostró que los criterios de Amsel mostraron alta especificidad y baja sensibilidad en comparación con la puntuación de Nugent considerando que la presencia de células clave mostró una especificidad del 100% para el diagnóstico de Vaginosis bacteriana y el flujo vaginal con  $\text{pH} > 4,5$  tuvo la mejor sensibilidad. (52) Estos investigadores tomaron en cuenta el hecho de que el sistema de Nugent es un método estándar de oro debido a su reproducibilidad y alta sensibilidad, pero consume mucho tiempo, es costoso, necesita un equipo de laboratorio y equipo para su realización y, por otro lado, los criterios de Amsel son rápidos, económicos y simple, pero se debe conocer su sensibilidad. Es por ello por lo que decidieron comparar cada prueba individual de los criterios de Amsel con el sistema de puntuación de Nugent entendiendo esta última, criterio de Nugent, como una evaluación de foros normales en el frotis de flujo vaginal teñido con Gram; específicamente, se basaron en el número de diferentes morfotipos de bacterias similares a *Lactobacillus* (bacilos Gram positivos grandes y uniformes), similares a *Gardnerella vaginalis* (bacilos Gram variables pleomórficos pequeños) o similares a *Prevotella/Bacteroides* (bacilos Gram positivos pequeños y uniformes). bacilos gramnegativos) y similares a *Mobiluncus* (bacilos Gram variables curvos), considerando una puntuación de Nugent de 7 a 10 como consistente de vaginosis bacteriana, de 4 a 6 como intermedia y, 0 a 3 como negativa para vaginosis bacteriana. Estos científicos demostraron que ambas pruebas fueron estadísticamente significativas concluyendo que el diagnóstico de vaginosis bacteriana por los criterios de Amsel se puede hacer fácilmente con la instalación limitada y, por lo tanto, son aplicables en configuraciones donde hay escasez de instalaciones de laboratorio.

La vaginosis causa secreción purulenta, dolor bulbar y sensación de ardor, por ello se hace obligatorio distinguir la vaginitis de la vaginosis para poder adecuar de forma eficiente y oportuna el tratamiento considerando que utilizar antibióticos de forma intensiva puede eliminar algunas bacterias beneficiosas para salud de la zona vaginal. (32)

Es necesario destacar estudios como los realizados por López y col. quienes quisieron determinar la prevalencia de vaginosis bacteriana en una población general de mujeres peruanas de 18 a 29 años. (53) Aquí la prevalencia de VB es de 23,7% siendo la prevalencia mayor en mujeres más jóvenes. No casadas, con más de una pareja sexual y que no usaron condón en su último acto sexual. Esto, pone sobre la mesa la discusión de identificar a VB como una ITS.

De igual forma, se ha descrito que a medida que avanza la vaginosis bacteriana, se desarrolla una biopelícula polimicrobiana altamente estructurada en el epitelio vaginal de *G. vaginalis* y otras variedades de bacterias en donde tanto *E. coli* como *E. faecalis* tienen la capacidad de incorporarse a una biopelícula de *G. vaginalis* preformada por, posiblemente, sus diversos factores de virulencia. (54)

En un estudio del año 2021, Yasin y col. demostraron que la prevalencia general de vaginosis bacteriana y vaginitis aeróbica fue alta siendo la vaginitis aeróbica mayor entre las mujeres no embarazadas en comparación con las mujeres embarazadas y, más prevalente entre las mujeres sexualmente activas. También se informaron el alto rendimiento de la positividad del cultivo en donde *E. faecalis* fue el patógeno predominante, mientras que *E. coli* fue la más común entre las bacterias Gram negativas. (55)



**Figura 12: Esquema de Vaginitis y vaginosis bacteriana.** Elaboración propia. Torres J (2022)

### 3.2 *Escherichia coli* Vaginitipo (VTEC)

Considerando la historia científica de este patotipo, se puede decir que en el año 2002 Obata y colaboradores estudiaron que *Escherichia coli* vaginal comparte perfiles de factores de virulencia, serotipos y filogenia comunes con otras *E. coli* extraintestinales (56) Específicamente de *E. coli* urinario y neonatal dando como postulado la evidencia de que *E. coli* vaginal son un reservorio a lo largo del curso de transmisión “fecal-vaginal-urinaria / neonatal” en las infecciones por *E. coli* extraintestinal.

Años más tarde, precisamente en el año 2007, C. Padilla y Col. en un estudio de caso control de 425 mujeres en edad fértil de las cuales 160 tenían diagnóstico de vaginitis bacteriana y 265 diagnósticos de vaginosis bacteriana (casos) y 100 mujeres sanas (controles), visualizaron en los 47 aislados mono microbianos de *E. coli* un masivo número de colonias y, además, pudieron evidenciar que cepas de *E. coli* eran 4,7 veces más frecuentes en los casos respecto

los controles lo que apoyaría su postulado de en la implicación de estas bacterias en las infecciones vaginales (5). (tabla 2)

**Tabla 2: Distribución por rango de edad de microorganismos aislados desde mujeres con infección vaginal (casos) y sin infección vaginal (controles).** Tomado y Adaptado de C.

	Casos					Controles				
	Rango de edad					Rango de edad				
	17-23	24-30	31-37	38-41	Total (%)	17-23	24-30	31-37	38-41	Total (%)
<i>G. vaginalis</i>	11	52	43	35	141 (33,1)	3	10	4	3	20 (20)
<i>E. coli</i>	16	44	21	15	96(22,3)	3	0	3	0	6 (6)
<i>C. albicans</i>	6	29	20	11	66 (15,5)	-	-	-	-	-
<i>T. vaginalis</i>	0	9	11	19	39 (9,2)	-	-	-	-	-
<i>Mobiluncus sp.</i>	0	2	3	7	12 (2,8)	2	5	6	1	14 (14)
<i>E. faecalis</i>	2	3	4	1	10 (2,4)	1	2	0	1	4 (4)
BGAE	0	3	4	2	9 (2,1)	-	-	-	-	-
<i>M. hominis</i>	3	2	0	0	5 (1,2)	1	0	0	0	1 (1)
<i>S. agalactiae</i>	1	0	2	0	3 (0,7)	0	1	2	0	3 (3)
<i>C. trachomatis</i>	2	0	0	0	2 (0,5)	-	-	-	-	-
<i>U. urealyticum</i>	-	-	-	-	-	0	1	0	0	1 (1)
NHDME	12	11	14	5	42 (9,8)	9	14	16	12	51 (51)
Total (%)	53 (12,5)	155 (36,5)	122 (28,7)	95 (22,3)	425 (100)	19 (19)	33 (33)	31 (31)	17 (17)	100

NHDME: no hay desarrollo de microorganismos estudiados pero se obtiene crecimiento de *Lactobacillus sp.* Y *Staphylococcus coagulasa negativa*  
 BGAE: Bacilos Gram negativos anaerobios estrictos (*B. fragilis*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *F. nucleatum*)

padilla et al (2007) (5)

Sin buscar muy lejos, dos años después (2009) O. Lobos y C. Padilla trabajaron en la caracterización fenotípica y ADN genómico polimorfismos de cepas de *E. coli* aisladas como único microorganismo de infecciones vaginales (57). Ellos pudieron deducir, en base a sus estudios moleculares, que las cepas de *E. coli* aisladas como único microorganismo de las infecciones vaginales, constituyen una población separada dentro de la especie.

Siguiendo la misma línea, en el año 2013, O. Lobos, A. Padilla y C. Padilla realizaron análisis genético y propiedades virulentas de cepas de *E. coli* aisladas desde infección vaginal (58). Estos científicos, demostraron que las *E. coli* vaginales presentaban un elevado número de factores de virulencia presente en *E. coli* aisladas de infecciones extraintestinales y concluyeron que *E. coli* vaginales (aisladas de infecciones vaginales monomicrobinas) se concentran en dos grupos genéticos principales según perfiles EGCP.

Tabla 3: Frecuencia de detección de los diferentes genes de virulencia presentados por *E. coli* aislada desde infección vaginal. Tomado de Lobos A. et al (2013) (58)

Gen	N y % de cepas positivas
<i>papC</i>	51 (34,9)
<i>hly</i>	98 (67,1)
<i>iucC</i>	89 (61,0)
<i>afa</i>	0 (0)
<i>neuC</i>	73 (50,0)
<i>fimH</i>	130 (89,0)
<i>sfa/foc</i>	79 (54,1)
<i>cnf1</i>	142 (97,3)
<i>usp</i>	38 (26,0)
<i>ibeA</i>	32 (21,9)

En el Año 2014, se manifestó que los serotipos O25 y O15, *fimH* y gen de virulencia *irp2* junto con la resistencia a ampicilina, amikacina y cefazolina tuvo las frecuencias más altas en aislados de *E. coli* cérvico-vaginal patológico junto con la presencia de genes *cnf1*, *fimH*, *hlyA*, *iha*, *iroN*, *irp2*, *iucD*, *ompT*(59) (figura 13)

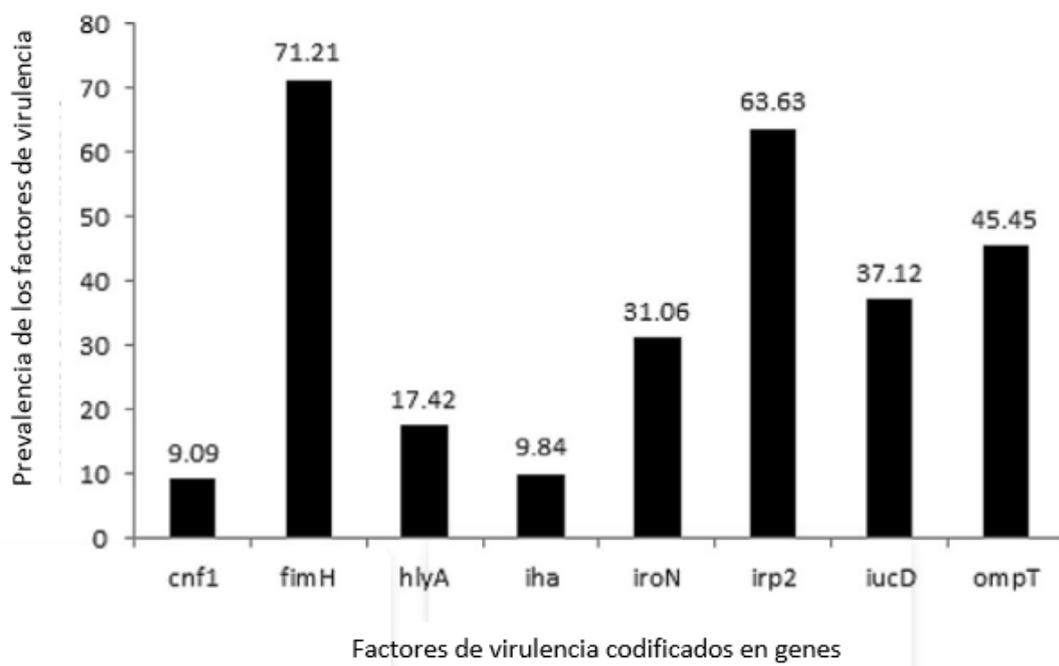
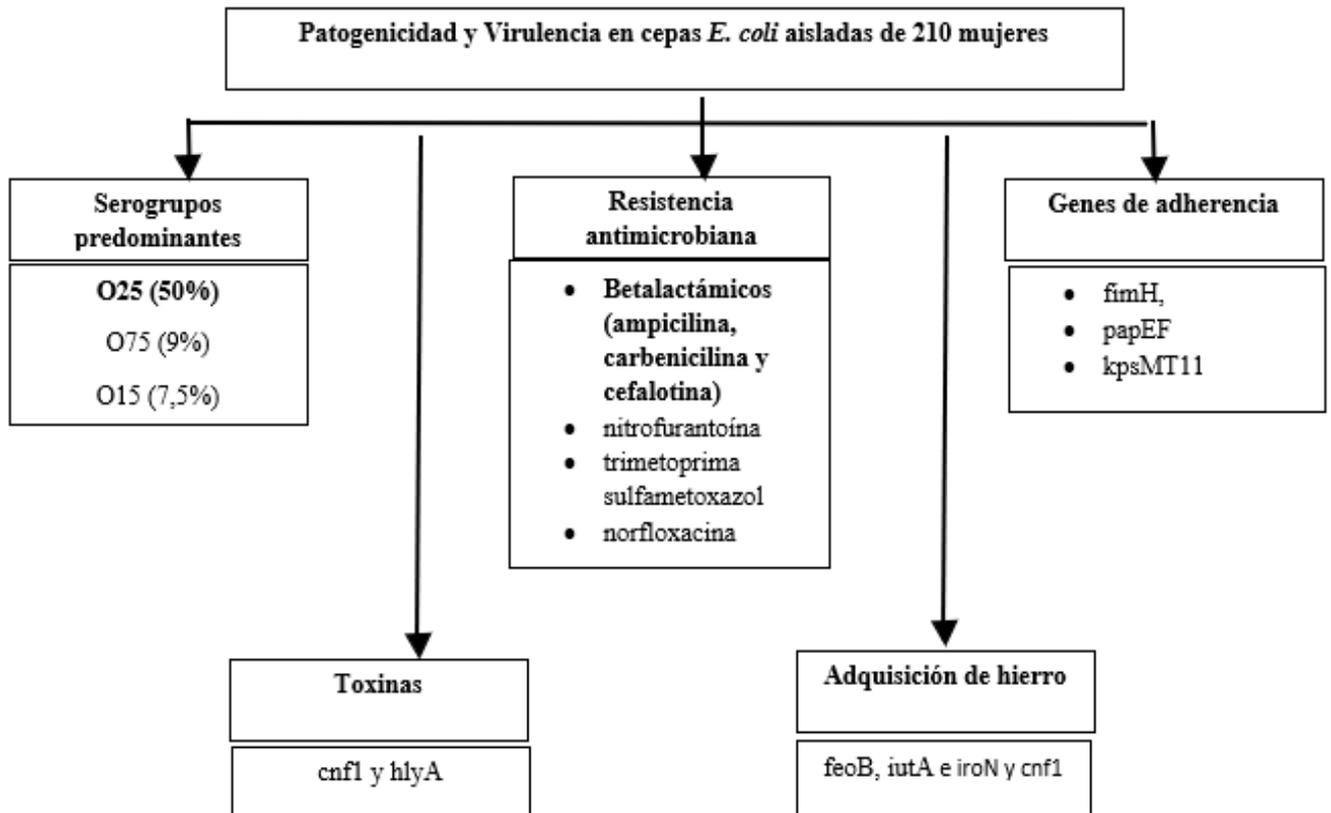


Fig 13: Prevalencia de genes asociados al factor de virulencia entre 132 aislados de *E. coli* de pacientes con IVC. Tomado de Rashki A (2014) (59)

Un estudio realizado en el año 2019, en el cual Paniagua y col. determinaron patrones de genes de virulencia, resistencia a antibióticos y serogrupos O de *E. coli* cervicovaginal en 210 mujeres de 18 a 69 años con signos y síntomas de infección cervicovaginal en la ciudad de México. Estos científicos demostraron que los serogrupos O25 (50%), O75 (9%) y O15 (7,5%) fueron los más frecuentes encontrados con resistencia a betalactámicos (ampicilina, carbenicilina y cefalotina ) y, nitrofurantoína, trimetoprima, sulfametoxazol y norfloxacina. De igual forma, describen a las adhesinas como parte importante de los factores de patogenicidad de *E. coli* debido a que pueden desencadenar la señalización de las vías entre las bacterias y la células del hospedero promoviendo en el tejido la colonización e invasión. Además, los genes más comunes que hallaron fueron fimH, papEF y kpsMT11 encontrándose los dos primeros principalmente en los serogrupos O25, O75 y O15 y, el último puede estar relacionado con la cronicidad o recurrencia de las infecciones vaginales ya que se ha demostrado que el antígeno capsular (K) promueve la resistencia a la fagocitosis y evita la muerte por complemento. Correlacionada mente, detectaron con mayor frecuencia en los serotipos anteriormente mencionado los genes feoB, iutA, iroN y el gen de la toxina cnf1 que codifica a la adquisición de hierro para la nutrición de las bacterias considerando que el este es necesario para procesos celulares incluida la transferencia de electrones durante la respiración celular favoreciendo la supervivencia y la multiplicación durante el curso de la infección. Finalmente, comentan que las toxinas más frecuente para la colonización bacteriana y las respuestas inflamatorias durante las infecciones fueron cnf1 y hlyA y, expresada en más cantidad en el serogrupo O25 la cuales pueden aumentar la agudeza de las infecciones. De igual forma cnf1 y hlyA son importante marcadores de patogenicidad en las cepas que causan pielonefritis. (32) (Figura 14)

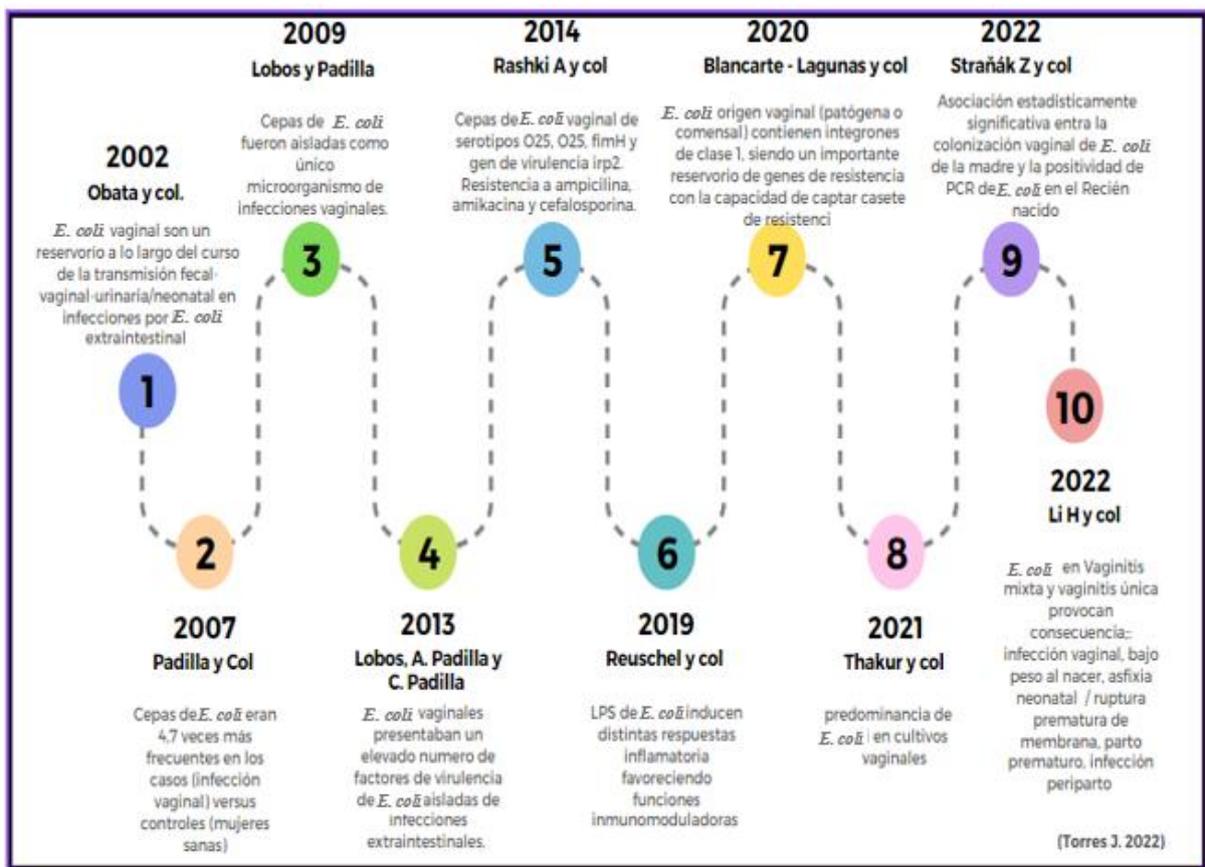
Estudios recientes, específicamente publicados en el año 2020, demuestran la presencia de *E. coli* origen vaginal tanto virulenta como comensal que contienen integrones de clase 1 representando, estas cepas, un importante reservorio de genes de resistencia con la capacidad de captar casetes de resistencia. (60)



**Figura 14: Esquema de determinación patrones de genes de virulencia, resistencia a antibióticos y serogrupos O de *E. coli* cervicovaginal.** Elaboración propia. Torres J. (2022) basado en el estudio de Serogrupos O de *Escherichia coli* cervicovaginal resistente a múltiples fármacos que albergan una batería de genes de virulencia.

Como se mencionó en el capítulo 2 de esta revisión, el estrógeno cumple un papel fundamental en la adherencia de *Escherichia coli* a las células epiteliales de la vagina. De esta forma, se hace necesario mencionar un estudio realizado en el año 2021 en el cual se analizó el papel de 17 $\beta$ -estrógeno en la adhesión de *E. coli* a células epiteliales vaginales humanas a través de la fosforilación FAK y, en cual se comentó que la adhesión, siendo el primer paso en la infección bacteriana, es un fenómeno biológico universal con una relación entre los microorganismos y sus hospederos en donde, específicamente, la adhesión de *E. coli* a las células de los mamíferos requiere de la integración y coordinación de señales bioquímicas y biomecánicas complejas. Los hallazgos de este estudio sugieren que con un cierto nivel de 17 $\beta$ -estradiol y, cuando las células epiteliales habían interactuado con *E. coli*, el elemento clave de la adhesión-FAK se activó a través de la fosforilación haciendo a las células epiteliales vaginales más permisivas a la adherencia de *E. coli* lo que aumenta notablemente el número de bacterias adheridas a las células epiteliales del hospedero. Estos investigadores inferían que

la adhesión promotora de estrógenos de *E. coli* a las células epiteliales vaginales es una activación rápida y sostenida de la cascada FAK en consideración que 17 $\beta$ -estradiol activa FAK y la cascada E2/ER/FAK provocando la mejora de la adherencia de *E. coli*. En otras palabras, el estrógeno puede promover la adhesión de *E. coli* a la vagina y la activación de FAK en las células epiteliales vaginales. (31)



**Figura 15: Línea de tiempo de los estudios que postulan a cepas *Escherichia coli* como patotipo vaginal.** Elaboración propia. Torres J. (2022)

### 3.3 *Escherichia coli* en infecciones vaginales y sus consecuencias clínicas

Durante el embarazo, por todo lo que aquello conlleva, ocurren cambios hormonales los cuales traen consecuencias que puede llevar a un aumento de la susceptibilidad para desarrollar infecciones cervicovaginales. Ejemplo de lo anterior es lo que ocurre con el estrógeno quien reduce la resistencia de las células epiteliales vaginales a los patógenos y, la progesterona quien mejora la adhesión de estas bacterias patógenas al epitelio vaginal pudiendo aumentar la virulencia de las cepas patógenas lo que lleva a un cambio en la respuesta inmune de las mujeres embarazada con resultados adversos graves. (61) debido a que los microorganismos que colonizan el tracto genital y la vagina pueden ascender al útero para causar una infección jugando un papel importante en el parto prematuro (62) y, en casos de vaginitis mixta, considerando que el principal agente infeccioso vaginal es *E. coli*, provoca una infección neonatal, bajo peso al nacer, asfixia neonatal, e ingreso a la unidad de cuidados intensivos; en comparación con la vaginitis única durante el embarazo la cual se asocia con un aumento en la incidencia de ruptura prematura de membranas (RPM), parto prematuro, infección periparto e infección neonatal así como signos y síntomas evidentes (aumento de la picazón genital, ardor genital, enrojecimiento y edema bulbar, eritema vaginal, secreción amarilla, secreción espesa y mal olor en conjunto con inflamación. (61)

En un estudio realizado en el año 2021, Thakur y col. encontraron una predominancia de cepas *E. coli* en cultivos vaginales seguido por *Streptococcus sp*; más aún, en pacientes con corioamnionitis histológica. Esto demuestra la correlación positiva entre la ocurrencia de trabajo de parto prematuro y la presencia de *E. coli* en cultivos vaginales. Lo anterior respalda el concepto de que los microorganismos ascienden desde el tracto genital y producen inflamación local que puede resultar en trabajo de parto prematuro. De igual forma, estos científicos postulan que una prueba positiva de vaginosis bacteriana se asocia con infección intrauterina considerando que la vaginosis bacteriana es una infección polimicrobiana en la que se reemplaza las bacterias protectoras *Lactobacillus* con otros microorganismos patógenos y anaerobios. (62)

**Tabla 4: Asociación de corioamnionitis histológica (HCA) con flora microbiana vaginal.**

Tomada de Thakur M. et al (2021) (62)

	Casos			Controles
	28 a <32 semanas n° y %	32 a <37 semanas n° y %	Total n° y %	n° y %
<i>E. coli</i>	10 (31,2)	16 (23,5)	26 (26)	7 (7)
<i>Staphylococcus</i>	1 (3,1)	3 (4,4)	4 (4)	5 (5)
<i>Streptococcus</i>	5 (15,6)	4 (5,8)	9 (9)	7 (7)
<i>Candida</i>	2 (6,2)	5 (7,3)	7 (7)	6 (6)
Contaminantes	2 (6,2)	2 (2,9)	4 (4)	8 (8)
Crecimiento mixto	3 (9,3)	5 (7,3)	8 (8)	8 (8)
Aislamientos estériles	9 (28,1)	33 (48,5)	42 (42)	59 (59)

De esta forma, cuando las membranas fetales se rompen durante el embarazo no se puede mantener la integridad de la cavidad uterina, lo que puede conducir a una infección ascendente causada por microorganismos en el tracto genital inferior y, la infección ascendente de vaginitis mixta con un microambiente vaginal complicado puede aumentar aún más la carga de infección de la cavidad uterina provocando la aparición de infecciones de periparto siendo la aparición de líquido amniótico teñido de meconio en mujeres embarazadas con membranas fetales intactas un factor de riesgo para la invasión microbiana de la cavidad amniótica teniendo en cuenta que la infección de tracto reproductivo es la principal causa de sepsis perinatal (61)

Reuschel y col. realizaron una investigación la cual constaba en determinar el perfil de citoquinas de las células mononucleares de sangre del cordón umbilical (UBMC) estimuladas con LPS de siete bacterias Gram negativas vaginales que se encuentran comúnmente en mujeres embarazadas con trabajo de parto prematuro (parto que surge de la contractilidad uterina prematura y ocurre antes de las 37 semanas de gestación en humanos) y ruptura prematura de membrana. Ellos comentaron en su trabajo que el parto prematuro es la causa más común de muerte neonatal la que se relaciona con una mayor morbilidad neonatal, daños graves en el cerebro, el intestino, los pulmones, los ojos y defectos del desarrollo. Consideraron además que hasta el 40 % de los partos prematuros espontáneos pueden atribuirse a una infección prenatal la que puede ser una vaginosis bacteriana que se propaga a los tejidos

gestacionales, incluidos los coriodecuidos, las membranas fetales, la cavidad amniótica y, finalmente, el feto sufriendo así, diversos cuadros clínicos aumentando el riesgo de sepsis, síndromes de aspiraciones de meconio, encefalopatías neonatales, discapacidades del neurodesarrollo incluido el deterioro cognitivo y parálisis cerebral. Además, demostraron con sus resultados que los LPS de diferentes especies de bacterias gramnegativas, en especial LPS de *E. coli*, inducen distintas respuestas inflamatorias ejerciendo diferentes funciones de inmunomodulación. Específicamente demostraron que la estimulación in vitro de UBMC de recién nacidos aislado con LPS y purificado con bacterias indujo diferentes niveles de citoquinas y quimioquinas pro y antiinflamatorias. Sus resultados respaldan la observación de que la infección intrauterina da como resultado la secreción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF y MCP-1, en asociación con el trabajo de parto prematuro y la lesión cerebral fetal. (63)

El primer caso en Chile de meningitis neonatal precoz por *E. coli* consistió en un neonato nacido por parto prematuro que presentó meningitis el primer día de vida por *E. coli* BLEE+ por transmisión vertical de la madre al niño (45) En este caso, la evolución favorable se debió al diagnóstico precoz y la administración de un tratamiento oportuno

De igual forma, en el año 2017 un grupo de profesionales documentaron la primera aparición de un brote de *Escherichia coli* productor de BLEE CTX-M en neonatales en una unidad de cuidados intensivos de Irlanda. Estos neonatales habrían adquirido la cepa mediante una transmisión vertical de la madre al recién nacido seguido de la transmisión de paciente a paciente. Los investigadores se basaron en casos documentados con anterioridad los cuales constan de los años 2010 en Suiza de un brote que comenzó con la transmisión de madre a sus gemelos recién nacidos durante el parto vaginal con la posterior diseminación facilitada a los trabajadores de la salud y, en el año 2013 en donde se documentó un brote de productores de BLEE con origen en un recién nacido por cesárea y alimentado exclusivamente con fórmula. Una vez que se declaró un brote, la contención y el control se lograron a través del cierre oportuno de la unidad a nuevos ingresos, educación del personal, adherencia estricta a las medidas de higiene de manos con auditorías frecuentes del cumplimiento del personal, agrupación a los recién nacidos infectados, examinación a todos los pacientes hospitalizados, mejoría en la limpieza profunda de todos los equipos dentro de la UCIN y utilización de un equipo de gestión de brotes. (47). Es preciso destacar del estudio anterior la importancia del buen manejo y diagnóstico oportuno de brotes de *E. coli* productoras de BLEE así como

también el hecho de que las transmisiones verticales de infecciones por esta bacteria, no sólo se dio en aquellos pacientes nacidos por parto vaginal.

Lo anterior se correlaciona con otro trabajo realizado en el año 2021 el cual tuvo por objetivo evaluar la utilización y capacidad diagnóstica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) multiplex en tiempo real en lactantes muy prematuros evaluados para el riesgo de sepsis neonatal de aparición temprana. Estos científicos se basaron en que la sepsis neonatal de inicio temprano es un problema desafiante para los profesionales de la salud el cual conlleva una alta mortalidad y otros resultados adversos en el cual la edad gestacional <34 semanas es un factor de riesgo importante donde la incidencia de sepsis neonatal de inicio temprano sólo incluye casos de confirmados por cultivos a pesar de existir un gran número de casos de neonatos tratados con antibióticos para sepsis con cultivo negativo. Más aún, la definición pediátrica de sepsis se basa en la disfunción orgánica ya que el cultivo negativo no descarta la sepsis debido a la sensibilidad limitada del hemocultivo, el tratamiento antimicrobiano materno y la recolección insuficientes de muestras. Lo anterior sumado a que, a pesar de que la PCR multiplex en tiempo real es valiosa en el diagnóstico de sepsis en la población neonatal general, existen datos muy limitados sobre recién nacido prematuros. Sin menospreciar el hecho de que las conclusiones de dicho estudio comentan una capacidad insuficiente de la PCR multiplex en tiempo real para detectar ADN bacteriano en el torrente sanguíneo de los pacientes muy prematuros con alto riesgo de sepsis neonatal de aparición temprana, estos investigadores encontraron que de los 19 casos con PCR positiva, se detectó *E. coli* en 12 prematuros lo que equivale al 63% de los casos encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre la colonización vaginal por *Escherichia coli* de la madre y la positividad por PCR de *E. coli* del recién nacido lo cual fue inesperado y sugieren la importancia de aumentar la investigación en este tema. (64)

En otro ensayo realizado en Gambia de doble ciego, cuyo objetivo fue la evaluación del impacto de dosis de azitromicina sobre la portación y resistencia a los antibióticos de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* en área anatómica de la nasofaringe, leche materna y frotis vaginales de madres y *Klebsiella pneumoniae* en nasofaringe sus recién nacidos recolectados ambos en diferentes periodos a lo largo de 4 semanas de seguimiento; se encontró una prevalencia similar de portadores de *E. coli* en la leche materna y en los asilados de hisopos vaginales con una mayor resistencia a azitromicina en los asilados vaginales, (65) (tabla 5)

**Tabla 5: Prevalencia de transporte de *E. coli* y resistencia en el estudio de aumento a corto plazo de la resistencia a azitromicina.** Tomado de Getanda P. et al (2021) (65)

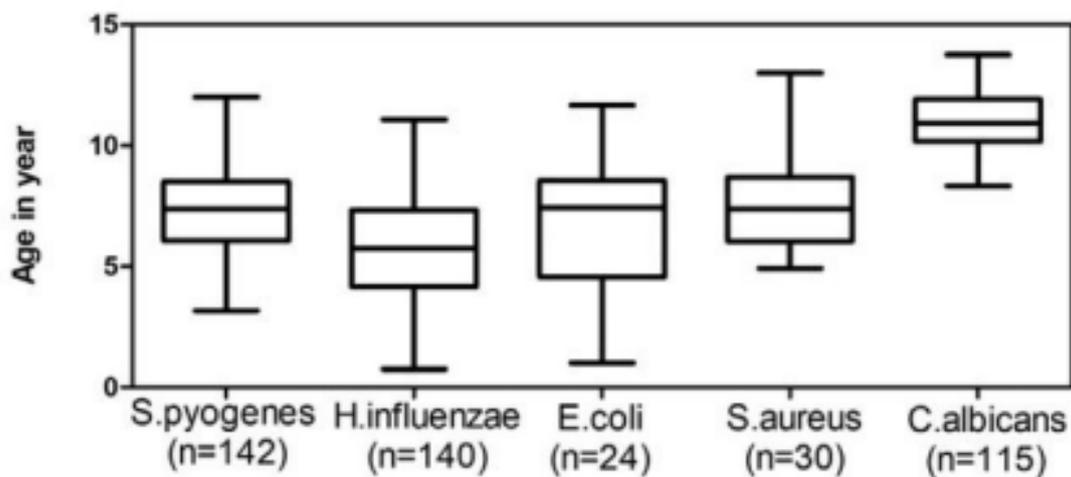
Prevalencia del transporte de <i>E. coli</i> y resistencia en el estudio				
	Azitromicina (%) (n=313)	Placebo (%) (n=313)	Razón de prevalencia	<i>P value</i>
Prevalencia del transporte				
<b>Leche materna</b>				
Post <sup>a</sup>	17 (5.4)	16 (5,1)	1.08 (0.55-2.09)	0.028
<b>Muestra vaginal</b>				
Pre <sup>b</sup>	43 (13.7)	29 (9.2)	1.50 (0.96-2.34)	0.070
Post <sup>c</sup>	38 (12.1)	49 (15.5)	0.79 (0.53-1.16)	0.227
Prevalencia de transmisión de islotes de resistencia				
<b>Leche materna</b>				
Post <sup>a</sup>	2 (0.6)	1 (0.3)	2.03 (0.18-22.22)	0.622
<b>Muestra vaginal</b>				
Pre <sup>b</sup>	1 (0.3)	0	-	0.497
Post <sup>c</sup>	8 (2.6)	0	-	0.004

PR: razón de prevalencia / *P value* desde test  $\chi^2$  y Fisher's exact test para la prevalencia de resistencia. <sup>a</sup> Incidencia acumulada de transporte/resistencia, es decir, proporción positiva en una o más visitas posteriores al tratamiento (días 3, 6, 14 y 28). <sup>b</sup> Incidencia de transporte/resistencia en el día 0. <sup>c</sup> Incidencia de transporte/resistencia en el día 8

Anteriormente se ha mencionado estudios que evidencian los daños provocado por la presencia de cepas de *E. coli* en la vagina tanto para la mujeres en edad fértil, embarazadas y recién nacido; sin embargo, también es de suma importancia mencionar aquellos perjuicios provocados por estas cepas patógenas en otras edades del desarrollo de las mujeres como en la niñez y, la pubertad.

Ejemplo de lo anterior, se evidencia en un estudio realizado en China en un hospital infantil en donde se estudió el aislamiento microbiológico de 1235 cuadros de vulvovaginitis en 1235 niñas prepuberales (1 mes a 13,92 años, con una edad media de  $8,03 \pm 3,02$  años) de los cuales 515 tuvieron como agente causal un microorganismo. (66) Estos investigadores recopilaron que la vulvovaginitis en esta etapa del desarrollo también es una causa frecuente de problemas ginecológicos considerando las condiciones fisiológicas propia de esta etapa como factores de riesgos, esto es el bajo nivel de las hormonas sexuales; ausencia de vello púbico y bolsas de grasas labiales; mucosa vulvovaginal atrófica por deficiencia de estrógeno, piel de la vulva

delgada, poca secreción vaginal, pH vaginal neutro, vagina anatómicamente cerca del ano, mala higiene, exploración de su cuerpo y, otros factores que también son considerados factores de riesgo como la obesidad, disfunción miccional, diabetes y uso de antibióticos. De igual forma, estos consideraron que la vulvovaginitis inespecífica se considera como la manifestación clínica más común en niñas antes de la pubertad sin dejar de lado las vulvovaginitis específicas las que se asocian a un agente etiológico particular entre los que se encuentran bacterias, hongos y virus siendo las bacterias la causa más frecuentes de vulvovaginitis a esta edad. Dentro de sus resultados encontraron la presencia de *Streptococcus pyogenes* (27,6%), *Haemophilus influenzae* (27,2%), *Candida albicans* (22,3%), *Sataphylococcus aureus* (5,8%) *Escherichia coli* (4,7%).



**Figura 16:** La distribución de edades en niñas con vulvovaginitis causada por *S. pyogenes*, *H. nfluenzae*, *E. coli*, *S. aureus* y *C. albicans*. Tomado de Hu BF et al (2021) (66)

#### CAPÍTULO IV: IDENTIFICACIÓN DE *Escherichia coli*

Para todos los estudios e investigaciones, se hace necesario comprender a grandes rasgos la forma en la que se realiza el diagnóstico de bacterias y otros microorganismos. Específicamente el aislamiento y posterior identificación del género o especie bacteriana, dependiendo del caso, para poder realizar un diagnóstico certero y la aplicación de un tratamiento oportuno cuando corresponda.

De esta forma, según el Manual de inducción de Microbiología clínica I, del departamento de Microbiología de la Universidad de Talca, se entiende por aislamiento a la separación, en cultivos puros, de diferentes bacterias que se encuentran en cultivos o productos

polimicrobianos (67) siendo los tipos de siembras utilizadas en microbiología I y II de la dicha universidad los siguientes:

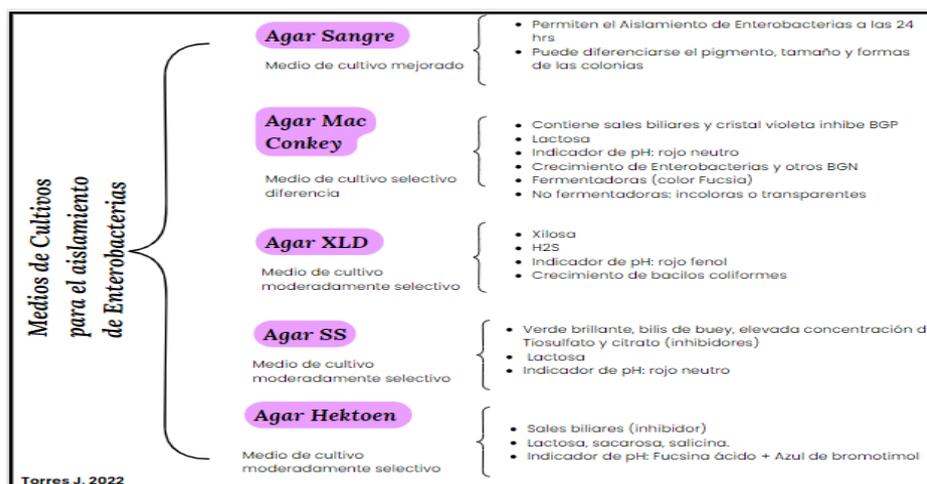
- Siembra de superficie: Es la modalidad más empleada, en donde se debe inocular la muestra en la placa Petri con una torula y luego estriar con un asa microbiológica en argolla. Existen diversas técnicas destacando la técnica del Pentágono.
- Siembra de agar en picadura o profundidad: se utiliza el asa en punta o recta la que se carga con la bacteria y se inocula verticalmente en el centro del agar. (Siembra en tubo, principalmente en Enterobacterias)
- Siembra en medio sólido a líquido: consiste en trasladar al microorganismo de un medio sólido a un líquido con un asa generalmente y con las medidas de asepsias correspondientes.
- Siembra de líquido a líquido: se puede emplear el asa o la pipeta para trasladar asépticamente el microorganismo a su nuevo medio de cultivo.

Luego de la siembra, se debe realizar una identificación a través de pruebas primarias y bioquímicas tanto del género y, dentro de lo posible o lo recomendable, la especie que este provocando el cuadro clínico. Para ello, es importante mencionar los materiales que se deben manejar para la identificación bacteriana encontrándose: elementos de protección personal, asas bacteriológicas, esterilizador de asas o mechero, asas calibradas, torulas estériles, cajas contenedoras de plástico para desechos de material sucio, portaobjetos y jarra con vela para atmosfera en CO<sub>2</sub>. Dentro de este mismo ámbito, los reactivos que se van a usar son aquellos relacionados con las placas con agar y tubos de medios de cultivos; y, los equipos van desde gabinete de bioseguridad y, estufa de cultivo (35°C), hasta refrigeradores (4 a 8°C). Cabe destacar, que cada tipo de muestra tiene asignados los medios de cultivos en los cuales se debe sembrar (tabla 6). Considerando siempre que, al sembrar una muestra en más de un medio de cultivo, se debe sembrar los agares en orden creciente en cuanto a su inhibición; esto es, Agar chocolate, Agar sangre, Agar Mc Conkey y, en caso de coprocultivos, se van a utilizar los Agares XLD, TCBS, SS y HK. Óptimamente, la siembra debe ser sembrada con estrías a modo de generar colonias aisladas, llevando a una incubación de 35°C y, en caso del Agar chocolate, incubar en un medio de CO<sub>2</sub> (67, 68).

Según el Instituto de Salud Pública de Chile, la identificación y/o confirmación de enterobacterias se realiza a nivel de género y especie mediante pruebas bioquímicas a través de

métodos de cultivo convencional. El tipo de muestra es una cepa bacteriana aislada de origen humano. De igual forma, es muy importante los criterios de aceptación, considerando la toma de muestra, el almacenamiento y el transporte de las muestras; los cuales comprenden: tubo de agar TSI o TSA o en medio de transporte Amies, tubos rotulados con codificación interna del laboratorio, nombre completo del paciente como mínimo, triple embalaje y , no se requiere cadena de frío. De igual forma, la muestra se rechaza si: la cepa viene sin formulario, si viene una placa con antibióticos (antibiograma), tubo o placa visiblemente contaminada con hongos, cultivo en placa petri con más de una cepa, cultivos en medios líquidos, tubos con rótulo inadecuado o sin rotular, quebrados o con derrame en contenedor secundario, cepas duplicadas del mismo paciente (solo se aceptará una), y, también se rechaza si la identificación del formulario no coincide con datos relacionados a la cepa. (69)

Según manual de Microbiología clínica I del departamento de microbiología de la Universidad de Talca, la diferenciación y caracterización de las enterobacterias se fundamenta en las diferentes reacciones bioquímicas y de cultivo, además de las diferencias de las estructuras antigénicas. Siendo estas vistas al Gram como bacilos Gram negativos, aerobias y anaerobias facultativas, oxidasa negativa y **fermentan la glucosa** (aunque no siempre producen gas en la fermentación), con pocas excepciones reducen nitratos a nitritos. De igual forma, *Escherichia*, *Klebsiella* y *Enterobacter spp* fermentan rápidamente la lactosa y, son clasificadas como patógenos primarios: *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhi*, *S. paratyphi A*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Yersinia enterocolitica* y *E. coli*; esta última considera también como patógeno oportunista. De igual manera, en el Atlas de este manual, se identifica a *Escherichia coli* como un bacilo Gram negativo que al ser cultivada en distintos medios, dependiendo de la toma de muestra, puede crecer en Agar sangre, Agar Mac Conkey, Agar XLD, Agar SS y Agar Hektoen. En cuanto a la batería en el TSI es capaz de fermentar la lactosa, sacarosa y, por ende, la glucosa generando ácidos en el medio, puede formar gas solo con una cruz y, no es capaz de formar H<sub>2</sub>S. En medio LIA es capaz de descarboxilar la lisina cambiando a un medio básico, no puede generar gas ni H<sub>2</sub>S. En el medio MIO es móvil, indol y ornitina positiva; no es capaz de utilizar el citrato como única fuente de carbono para su metabolismo, es negativo para urea y no es capaz de usar el malonato como única fuente de carbono por lo que no puede alcalinizar el medio por la utilización del sulfato de amonio como fuente de N<sub>2</sub> debido a la formación de NaOH. (Figura 17 y 18) (67)



**Figura 17: Medios de cultivos para el aislamiento de Enterobacterias.** Creación propia. (Torres J. 2022) Basada en el Manual de identificación de Enterobacterias de Microbiología clínica I del departamento de Microbiología Universidad de Talca. Se observan las principales características de los agares para el aislamiento de enterobacterias.

**Tabla 6: Características para la identificación de *Escherichia coli* por método convencional.** Creación propia (Torres J. 2022) Basado del Atlas de Microbiología del departamento de Microbiología Universidad de Talca.

Apartado	Descripción
Características	Bacilo Gram negativo, Oxidasa negativo
Agar sangre	Circulares, medianas a grandes, blancas, superficie brillante, densidad opaca, elevación convexa, con o sin hemólisis.
Agar MacConkey	Lac positivo
Agar XLD	Amarillentas, con zona amarillentas alrededor, opacas, con halo de precipitación.
Agar SS	Lac positivo
Agar Hektoen	Color anaranjado
TSI	A/A (+/-)
LIA	K/K (-/-)
MIO	(+,+,+)
Malonato	(-)
Citrato	(-)
Urea	(-)

**Tabla 7: Agares para siembra de muestras.** Tomado de Manual de procesamientos de Bacteriología 2019 del Hospital Regional de Rancagua. (68)

Tipo de toma de muestra	Toma de muestra	Agar para siembra
<b>Líquidos</b>	<b>LCR-articular-pleural</b>	Agar chocolate
	<b>Sinovial- Amniótico</b>	Agar sangre
	<b>Ascítico- Pericárdico</b>	Caldo- Gram
	<b>Líquido peritoneal</b>	Agar sangre, Agar Mac Conkey, Caldo -Gram
<b>Tracto genitourinario</b>	<b>Flujo vaginal</b>	Agar Chocolate, Agar sangre, Agar Mac Conkey (>14 <sup>a</sup> ), Gram, directo al fresco, Agar Cromo Cándida
	<b>Endocervical -cérvix</b>	Agar Chocolate
	<b>Trompa – Ovario</b>	Agar sangre
	<b>Semen</b>	Agar Mac Conkey
	<b>Uretral</b>	Gram
	<b>Urocultivo</b>	Agar sangre, Agar Mac Conkey
	<b>Portación SGB</b>	Agar Cromógeno SGB
<b>Piel</b>	<b>Absceso- Furúnculo</b>	Agar sangre
	<b>Herida – Quemadura</b>	Agar Mac Conkey
	<b>Úlcera – Flictena</b>	Caldo – Gram
	<b>Piel – Escara</b>	Agar sangre, Agar Mac Conkey.
<b>Respiratoria</b>	<b>Bronquial</b>	Agar Chocolate
	<b>Expectoración</b>	Agar sangre, Agar Mac Conkey, Gram
	<b>Traqueal</b>	Agar sangre
	<b>Endotraqueal</b>	Agar Mac Conkey, Gram
<b>Traumatológicas</b>	<b>Hueso</b>	Agar chocolate
	<b>Cadera</b>	Agar sangre
	<b>Prótesis</b>	Agar Mac Conkey, Gram
	<b>Trozo tejido en frasco</b>	Caldo
<b>Coprocultivo</b>	<b>Deposición</b>	Agar Mac Conkey, Agar XLD, Agar TBCS, Gram
	<b>En sospecha de colera agregar</b>	Caldo peptonado
	<b>Estudio de VRE</b>	Agar Cromógeno VRE
<b>Otorrino-oftalmológico</b>	<b>Ocular – ótica</b>	Agar chocolate, Agar Sangre, Agar Mac Conkey Gram
	<b>Nasal – faríngea</b>	Agar chocolate
	<b>Nasofaríngea</b>	Agar sangre
	<b>Amígdala</b>	Gram
<b>Cultivo de hongos</b>	<b>Muestra respiratoria</b>	Agar Sabouraud tubo
	<b>Secreciones – orina</b>	Agar Sabouraud placa
	<b>Uñas – Pelos</b>	Agar Sabouraud placa
<b>Otras secreciones</b>	<b>Gástrica – Episiotomía</b>	Agar sangre
	<b>Bilis- Umbilical -GGT</b>	Agar Mac Conkey, Gram, Caldo
	<b>Punta de catéter</b>	Agar sangre
<b>Cultivo de gonococo</b>	<b>Vaginal- uretral</b>	Agar chocolate
	<b>Ocular – umbilical</b>	Gram
<b>Otras muestras</b>	<b>Lav. Bronquial</b>	Agar Chocolate, Agar sangre, Gram
	<b>Empiemas</b>	Agar Chocolate
	<b>Meningitis</b>	Agar sangre
	<b>Subdural</b>	Gram

En cuanto a la toma de muestra de Flujo vaginal tomada del tracto genital femenino, o secreción vaginal- cervical, se debe realizar aseo genital según normativa, usar espejito sin lubricante y, se debe tomar la muestra con torula de la mucosa vaginal-cervical enviando en medio de cultivo-transporte Stuart al laboratorio de forma inmediata a temperatura ambiente, en donde la presentación del exámenes es al fresco, cultivo corriente y/o cultivo de hongos (70)

En cuanto al procedimiento del flujo vaginal, se debe sembrar en Agar Chocolate, luego en Agar sangre de cordero, luego en Agar Cromo Candida (también se puede usar Agar Sabouraud) y, finalmente, sembrar en agar Mac Conkey (más aún, en pacientes menores de 14 años). Posteriormente se debe realizar el frotis en portaobjeto estéril dejando secar para teñir con Gram. Por otro lado, se debe emulsionar una torula rotando en el tubo con 1 ml de suero fisiológico reservando a temperatura ambiente hasta realizar la observación microscópica del directo al fresco, incubar las placas en estufa a 35°C por 18 a 24 horas, en atmósfera normal. La placa de Agar chocolate se incuba en microfilia (jarra con vela) en estufa de 35°C. Se debe observar 2 veces, la primera después de 18 a 24 hrs de incubación buscando colonias patógenas en las placas y luego dejar en estufa de cultivo a 35°C por otras 18 a 24 hrs. Cabe destacar que se debe realizar identificación bacteriana y estudio de sensibilidad cuando corresponda. (68)

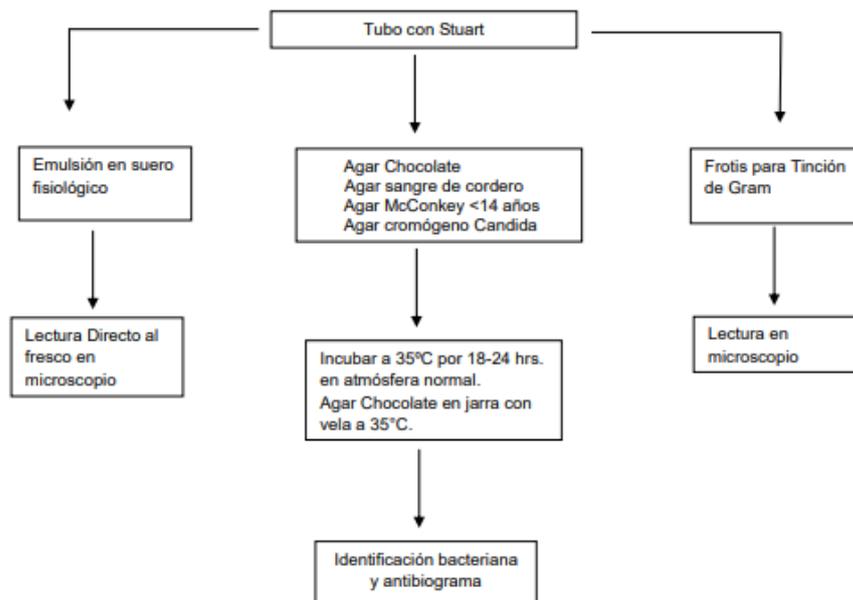


Figura 18: **Flujograma de la toma de muestra de flujo vaginal.** Tomado del Manual de procesamientos de Bacteriología 2019 del Hospital Regional de Rancagua. (68)

Es necesario enfatizar, la búsqueda de mecanismo de resistencia de las especies bacterianas identificados. De esta forma, cuando se aísla e identifica una cepa patógena de *Escherichia coli*, se realiza la pesquisa de BLEE las cuales son enzimas producidas por bacilos Gram negativos capaces de hidrolizar penicilinas, cefalosporinas incluyendo las de 3ª y 4ª generación y monobactámicos; esta búsqueda se realiza de forma simultanea siempre que se realce un antibiograma por difusión de *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella oxytoca*. De igual forma, se debe realizar la pesquisa de Carbapenemasas las cuales son enzimas que tienen la capacidad de hidrolizar a todas las penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos realizándose siempre en *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli* y, *Enterobacter sp* de procedencia hospitalaria independiente del tipo de muestra y, en los cuales se detectó halos de inhibición a imipenem o meropenem menor o igual a 22mm o CIM mayor a 2 ug/ml (68)

## CONCLUSIÓN

En el análisis llevado a cabo de esta referencia, se puede concluir que *Escherichia coli* en el nicho vaginal se comporta como una bacteria patógena la que pueden provocar una infección vaginal aislándose con mayor frecuencia en mujeres con este tipo de infecciones versus aquellas que no padecen una infección en esta área anatómica. Además, es una de las especies bacterianas más frecuentemente aisladas en infecciones cervicovaginales las cuales son cuadros inflamatorios que se caracterizan por un aumento y cambio físico del flujo vaginal, picazón, dolor, disuria, dispareunia, lesiones y, disminución de la calidad de vida de mujeres en el aspecto de salud y vida social.

En conjunto con lo anterior, *E. coli* vaginotipo presenta un elevado número de genes y factores de virulencia similares a aquellas cepas que provocan enfermedades extraintestinales así como integrones del tipo I los cuales son un reservorio de genes de resistencia a, por ejemplo,  $\beta$ -lactámicos, nitrofurantoina, trimetoprima- sulfametoxazol y, norfloxacin lo que complica aún más el tratamiento dejando menos posibilidades en terapia antimicrobiana.

Más aún, la importancia también recae en la transmisión de estas infecciones a los fetos y recién nacidos considerando que en estas edades no se cuenta con un sistema inmunitario que los pueda defender de cepas bacterianas potencialmente patógenas, específicamente cepas de *E. coli* considerando que la vaginosis bacteriana conlleva una infección intrauterina lo que puede concluir en un parto prematuro y sepsis neonatal. Este último, según estudios, con una alta relación a la positividad de cepas de *E. coli* vaginales en la madre.

Es por lo anteriormente dicho, que se hace necesario seguir investigando estas cepas de *Escherichia coli* capaces de causar infecciones. Más aún, colocar énfasis en la transmisión vertical (madre –hijo) y en la resistencia antimicrobiana que va adquiriendo así como su capacidad de provocar brotes hospitalarios

## BIBLIOGRAFIA

1. Barko PC, McMichael MA, Swanson KS, Williams DA. The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *J Vet Intern Med.* 2018 Jan;32(1):9-25. doi: 10.1111/jvim.14875. Epub 2017 Nov 24. PMID: 29171095; PMCID: PMC5787212.
2. Zamudio-Vázquez VP, Ramírez-Mayans JA, Toro-Monjaraz EM, Cervantes-Bustamante R, Zárate-Mondragón F, Montijo-Barrios E, et al. Importancia de la microbiota gastrointestinal en pediatría. *Acta pediátr Méx [Internet].* 2017;1(1):49. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18233/apmlno1pp49-621323>
3. Guillot CC. Microbiota intestinal y salud infantil. *Revista Cubana de Pediatría.* [Internet]. 2017; 90 (1). Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/320/176>
4. 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. *Rev Cubana Med Trop [Internet].* 2020; 72 (1). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0375-07602020000100008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602020000100008)
5. Padilla E Carlos, Lobos G Olga, Padilla E Ramiro, Fuentes V Leoncio, Núñez F Loreto. Aislamiento de cepas de *Escherichia coli* desde casos clínicos de infección vaginal: Asociación con otros microorganismos y susceptibilidad antibacteriana. *Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet].* 2007; 72( 4 ): 222-228. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262007000400005&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262007000400005&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262007000400005>.
6. Anhe FF, Barra NG, Schertzer JD. Glucose alters the symbiotic relationships between gut microbiota and host physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 Feb 1;318(2):E111-E116. doi: 10.1152/ajpendo.00485.2019. Epub 2019 Dec 3. PMID: 31794261.

7. Guarner Francisco. Symbiosis in the human gastrointestinal tract. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2020 [citado 2021 Jul 12] ; 37( spe2 ): 34-37. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112020000600008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112020000600008&lng=es). Epub 28-Dic-2020. <https://dx.doi.org/10.20960/nh.03354>.
  
8. Sedano M Cecilia, Alvo V Andrés, Muñoz S Daniel, Cantero C Daniel. Portación nasal de *Staphylococcus aureus* en población pediátrica con epistaxis anterior recurrente. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* [Internet]. 2019 Dic [citado 2021 Jul 19] ; 79( 4 ): 414-420. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-48162019000400414&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162019000400414&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162019000400414>.
  
9. Gomes TA, Elias WP, Scaletsky IC, Guth BE, Rodrigues JF, Piazza RM, Ferreira LC, Martinez MB. Diarrheagenic *Escherichia coli*. *Braz J Microbiol.* 2016 Dec;47 Suppl 1(Suppl 1):3-30. doi: 10.1016/j.bjm.2016.10.015. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27866935; PMCID: PMC5156508.
  
10. Moreno del Castillo María Cristina, Valladares-García Jorge, Halabe-Cherem José. Microbioma humano. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [revista en la Internet]. 2018 Dic [citado 2021 Jul 19] ; 61( 6 ): 7-19. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422018000600007&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422018000600007&lng=es). <https://doi.org/10.22201.fm.24484865e.2018.61.6.02>.
  
11. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2016;375(24):2369-79. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1600266>
  
12. Imbert-Palafox JL, Mata-Olvera A, Becerril-Flores MA, Molina-Trinidad EM, Montejano-Rodríguez JR. El Microbioma Humano: Entre la salud y la enfermedad. *Educ Salud Bol Cient Cienc Salud ICSa.* 2019; 8 (15): 277–88.
  
13. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. El microbioma vaginal femenino en la salud y la vaginosis bacteriana. *Microbiol de infección de células frontales.* 2021; 11: 631972

14. Moosa Y, Kwon D, de Oliveira T, Wong EB. Determinantes de la composición de la microbiota vaginal. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 2020; 10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2020.0046>
15. Hesham H, Mitchell AJ, Bergerat A, Hung K, Mitchell CM. Impact of vaginal douching products on vaginal *Lactobacillus*, *Escherichia coli* and epithelial immune responses. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):23069. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-02426-5>
16. Lynch T, Peirano G, Lloyd T, Read R, Carter J, Chu A, et al. Diagnóstico molecular de la vaginitis: comparación de los enfoques de elaboración de perfiles de microbioma y PCR cuantitativa con la puntuación de microscopía actual. *J Clin Microbiol* [Internet]. 2019; 57 (9). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/JCM.00300-19>
17. Witkin SS, Linhares IM. ¿Por qué los lactobacilos dominan la microbiota vaginal humana? *BJOG*. 2017; 124 (4): 606-11.
18. Amabebe E, Anumba DOC. El microambiente vaginal: el papel fisiológico de los lactobacilos. *Front Med (Lausana)* [Internet]. 2018; 5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2018.00181>
19. Levy M, Kolodziejczyk AA, Thaiss CA, Elinav E. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(4):219–32.
20. Stapleton AE. La microbiota vaginal y la infección del tracto urinario. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2016; 4 (6). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016>
21. Kalia N, Singh J, Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2020;19(1):5.

22. Groussin M, Mazel F, Alm EJ. Co-evolution and co-speciation of host-gut bacteria systems. *Cell Host Microbe*. 2020;28(1):12–22.
23. Diard M, Hardt WD. Evolución de la virulencia bacteriana. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2017;41(5):679–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/femsre/fux023>
24. Niehus R, Picot A, Oliveira NM, Mitri S, Foster KR. La evolución de la producción de sideróforos como rasgo competitivo. *Evolución*. 2017; 71 (6): 1443–55
25. Kundu P, Blacher E, Elinav E, Pettersson S. Nuestro microbioma intestinal: el yo interior en evolución. *Célula*. 2017; 171 (7): 1481–93.)
26. Vila J, Sáez-López E, Johnson JR, Römling U, Dobrindt U, Cantón R, et al. *Escherichia coli*: an old friend with new tidings. *FEMS Microbiol Rev*. 2016;40(4):437–63
27. Lüthje, P. y Brauner, A. (2014). Factores de virulencia de *E. coli* uropatógena y su interacción con el hospedador. *Avances en fisiología microbiana*, 337–372. doi: 10.1016 / bs.ampbs.2014.08.006
28. Phanphak S, Georgiades P, Li R, King J, Roberts IS, Waigh TA. Estudio de microscopía de fluorescencia de superresolución de la producción de cápsulas de K1 por *Escherichia coli*: evidencia de la distribución diferencial de la cápsula en los polos y el ecuador de la célula. *Langmuir*. 2019; 35 (16): 5635–46.
29. Cané L, Guzmán F, Maté S, Herlax V. Estudio de la estructura y función de péptidos derivados de alfa hemolisina de *E. coli* para la construcción de una inmunotoxina [Internet]. Edu.ar. [citado el 16 de julio de 2021]. Disponible en: <http://revista.med.unlp.edu.ar/archivos/201710/abstract%20oct%202017%2009.pdf>
30. Millán Y, Araque M, Ramírez A. Distribución de grupos filogenéticos, factores de virulencia y susceptibilidad antimicrobiana en cepas de *Escherichia coli* uropatógena. *Rev Chilena Infectol*. 2020;37(2):117–23.

31. Liu X, Luan T, Zhou W, Yan L, Qian H, Mao P, Jiang L, Liu J, Rui C, Wang X, Li P, Zeng X. The Role of 17 $\beta$ -Estrogen in *Escherichia coli* Adhesion on Human Vaginal Epithelial Cells via FAK Phosphorylation. *Infect Immun*. 2021 Oct 15;89(11):e0021921. doi: 10.1128/IAI.00219-21. Epub 2021 Aug 23. PMID: 34424749; PMCID: PMC8519280.
32. Paniagua-Contreras GL, Monroy-Pérez E, Solis RR, Cerón AB, García Cortés LR, Alonso NN, et al. O-serogroups of multi-drug resistant cervicovaginal *Escherichia coli* harboring a battery of virulence genes. *J Infect Chemother* [Internet]. 2019;25(7):494–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2019.02.004>
33. Donders GGG, Bellen G, Grinceviciene S, Ruban K, Vieira-Baptista P. Vaginitis aeróbica: ya no es un extraño. *Res Microbiol*. 2017; 168 (9–10): 845–58
34. Monroy-Pérez E, Cerón AB, García Cortés LR, Alonso NN, Domínguez-Trejo P, Hernández-Jaimes T, et al. Virulence gene transcription, phylogroups, and antibiotic resistance of cervico-vaginal pathogenic *E. coli* in Mexico. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(6):e0234730. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0234730>
35. Jang J, Hur H-G, Sadowsky MJ, Byappanahalli MN, Yan T, Ishii S. Environmental *Escherichia coli*: ecology and public health implications-a review. *J Appl Microbiol*. 2017;123(3):570–81
36. Sarowska J, Futoma-Koloch B, Jama-Kmiecik A, Frej-Madrzak M, Ksiazczyk M, Bugla-Ploskonska G, et al. Virulence factors, prevalence and potential transmission of extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* isolated from different sources: recent reports. *Gut Pathog*. 2019;11(1):10.)
37. San Millan A. Evolution of Plasmid-mediated antibiotic resistance in the clinical context. *Trends Microbiol*. 2018;26(12):978–85.)

38. M Farfán-García Ana Elvira, Ariza-Rojas Sandra Catherine, Vargas-Cárdenas Fabiola Andrea, Vargas-Remolina Lizeth Viviana. Mecanismos de virulencia de *Escherichia coli* enteropatógena. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2016 Ago [citado 2021 Jun 17] ; 33( 4 ): 438-450. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182016000400009&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000400009&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000400009>.
39. Weiler Natalie, Orrego Maria, Alvarez Mercedes, Huber Claudia. Detección molecular de *Escherichia coli* diarreogénica en pacientes pediátricos con síndrome diarreico agudo en Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud [Internet]. 2017 Abr [citado 2021 Jul 19] ; 15( 1 ): 16-21. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1812-95282017000100016&lng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1812-95282017000100016&lng=es). [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015\(01\)16-021](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2017.015(01)16-021).
40. Hu R, Li J, Zhao Y, Lin H, Liang L, Wang M, et al. Exploiting bacterial outer membrane vesicles as a cross-protective vaccine candidate against avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). Microb Cell Fact. 2020;19(1):119.)
41. Mellata M, Johnson JR, Curtiss R 3rd. *Escherichia coli* isolates from commercial chicken meat and eggs cause sepsis, meningitis and urinary tract infection in rodent models of human infections. Zoonoses Public Health. 2018;65(1):103–13.)
42. Meena PR, Yadav P, Hemlata H, Tejavath KK, Singh AP. Cepas extraintestinales de *Escherichia coli* de origen avícola que portan los rasgos asociados con infección del tracto urinario, sepsis, meningitis y colibacilosis aviar en la India. J Appl Microbiol [Internet]. 2021;130(6):2087–101. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/jam.14905>
43. Shah C, Baral R, Bartaula B, Shrestha LB. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) and correlation with antimicrobial resistance. BMC Microbiol [Internet]. 2019;19(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12866-019-1587-3>.

44. Brannon JR, Dunigan TL, Beebout CJ, Ross T, Wiebe MA, Reynolds WS, et al. Invasión de células epiteliales vaginales por *Escherichia coli* uropatógena. *Nat Commun.* 2020; 11 (1): 2803.)
45. Ovalle Alfredo, García Mirna, Oda Francisco, Alvarado Sebastián, Martínez María Angélica. Meningitis Neonatal Precoz causada por transmisión vertical de *Escherichia coli* productora de beta-lactamasa de espectro extendido en parto prematuro con rotura prematura de membranas. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2017 Dic [citado 2021 Jul 19] ; 82( 6 ): 621-625. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262017000600621&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262017000600621&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262017000600621>.
46. O'Connor C, Philip RK, Kelleher J, Powell J, O'Gorman A, Slevin B, Woodford N, Turton JF, McGrath E, Finnegan C, Power L, O'Connell NH, Dunne CP. The first occurrence of a CTX-M ESBL-producing *Escherichia coli* outbreak mediated by mother to neonate transmission in an Irish neonatal intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2017 Jan 5;17(1):16. doi: 10.1186/s12879-016-2142-6. PMID: 28056822; PMCID: PMC5217319.
47. Iqbal J, Dufendach KR, Wellons JC, Kuba MG, Nickols HH, Gómez-Duarte OG, et al. Meningoencefalitis neonatal letal causada por *Escherichia coli* altamente virulenta resistente a múltiples fármacos. *Infectar Dis (Lond).* 2016; 48 (6): 461–6.)
48. Barrios GA, Barrios GA, Gamboa FAA, et al. Infección vaginal. Causas más frecuentes. 2017. *Mul Med.* 2018;22(4):790-799.
49. Han C, Li H, Han L, Wang C, Yan Y, Qi W, et al. Vaginitis aeróbica al final del embarazo y resultados del embarazo. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019; 38 (2): 233–9.)
50. Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: diagnostico y tratamiento. *Soy Famphysician.* 2018;97 (5): 321-9

51. Vazquez F, Fernández-Blázquez A, García B. Microbiota vaginal. Vaginosis. Microbiota vaginal. Enferm Infecc Microbiol Clin (Ed. Eng.) [Internet]. 2019;37(9):592–601. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2018.11.009>
52. Bhujel R, Mishra SK, Yadav SK, Bista KD, Parajuli K. Comparative study of Amsel's criteria and Nugent scoring for diagnosis of bacterial vaginosis in a tertiary care hospital, Nepal. BMC Infect Dis [Internet]. 2021;21(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-021-06562-1>
53. López-Torres L, Chiappe M, Cárcamo C, Garnett G, Holmes K, García P. Prevalencia de vaginosis bacteriana y factores asociados en veinte ciudades del Perú. Rev Perú Med Exp Salud Pública [Internet]. 2016;33(3):448. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2016.333.2350>
54. Castro J, Machado D, Cerca N. *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* are able to incorporate and enhance a pre-formed *Gardnerella vaginalis* biofilm. Pathog Dis. 2016 Apr;74(3):ftw007. doi: 10.1093/femspd/ftw007. Epub 2016 Jan 17. PMID: 26782142.
55. Yasin J, Ayalew G, Dagnaw M, Shiferaw G, Mekonnen F. Prevalencia de vulvovaginitis entre mujeres en Gondar, noroeste de Etiopía: énfasis especial en la vaginitis aeróbica que causa el perfil bacteriano, el patrón de susceptibilidad antimicrobiana y los factores asociados. Resistencia a las drogas contra infecciones [Internet]. 2021;14:4567–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IDR.S337205>
56. Obata-Yasuoka M, Ba-Thein W, Tsukamoto T, Yoshikawa H, Hayashi H. Vaginal *Escherichia coli* share common virulence factor profiles, serotypes and phylogeny with other extraintestinal *E. coli*. Microbiology. 2002;148(Pt 9):2745–52.).
57. Lobos O, Padilla C. Caracterización fenotípica y polimorfismos de ADN genómico de cepas de *Escherichia coli* aisladas como único microorganismo de infecciones vaginales. Microbiología. 2009; 155 (Pt 3): 825-30

58. Lobos Olga, Padilla Andrés, Padilla Carlos. Análisis genético y propiedades virulentas de cepas de *Escherichia coli* aisladas desde infección vaginal. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2013 Ago [citado 2021 Jul 19] ; 30( 4 ): 381-387. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182013000400005&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182013000400005&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182013000400005>.
59. Rashki A. Cervico-vaginopathogenic *Escherichia coli* in Iran: Serogroup distributions, virulence factors and antimicrobial resistance properties. Microb Pathog. 2014;75:29–34.)
60. Blancarte-Lagunas MI, Castro-Escarpulli G, Navarro-Ocaña A, Ibáñez-Cervantes G, Marquez-Valdelamar LM, Hernández-Carrillo JM, et al. Commensal and virulent *Escherichia coli* strains of vaginal origin are reservoirs of resistance cassettes in class 1 integrons. J Infect Dev Ctries. 2020;14(1):48–58
61. Li H, Dong M, Xie W, Qi W, Teng F, Li H, Yan Y, Wang C, Han C, Xue F. Mixed Vaginitis in the Third Trimester of Pregnancy Is Associated With Adverse Pregnancy Outcomes: A Cross-Sectional Study. Front Cell Infect Microbiol. 2022 Mar 28;12:798738. doi: 10.3389/fcimb.2022.798738. PMID: 35419297; PMCID: PMC8995747.
62. Thakur M, Lata S, Pal A, Sharma H, Dhiman B. Relationship between histologic chorioamnionitis and genital tract cultures in pre term labour. J Obstet Gynaecol [Internet]. 2021;41(5):721–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1080/01443615.2020.1789955>
63. Reuschel E, Toelge M, Entleutner K, Deml L, Seelbach-Goebel B. Cytokine profiles of umbilical cord blood mononuclear cells upon in vitro stimulation with lipopolysaccharides of different vaginal gram-negative bacteria. PLoS One [Internet]. 2019;14(9):e0222465. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0222465>

64. Straňák Z, Berka I, Korček P, Urbánek J, Lázničková T, Staněk L. Bacterial DNA detection in very preterm infants assessed for risk of early onset sepsis. *J Perinat Med* [Internet]. 2022;50(3):356–62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1515/jpm-2021-0184>
65. Getanda P, Bojang A, Camara B, Jagne-Cox I, Usuf E, Howden BP, et al. Aumento a corto plazo en el transporte de *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* resistentes a la azitromicina en las madres y sus recién nacidos después de la azitromicina intraparto: un análisis post hoc de un ensayo aleatorizado doble ciego. *JAC Antimicrob Resist* [Internet]. 2021;3(1):dlaa128. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jacamr/dlaa128>
66. Hu BF, Hua CZ, Sun LY, Chao-Fang, Zhou MM. Hallazgos microbiológicos de vulvovaginitis sintomática en niñas chinas prepuberales. *J Pediatr Adolesc Gynecol* [Internet]. 2021;34(6):799–804. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpag.2021.05.012>
67. Abaca P. Manual de inducción de Microbiología Clínica I, departamento de microbiología. Universidad de Talca.(2019)
68. Maria Elena Díaz F. , Ana Solis Fuentes, Rodrigo González. Manual de procedimientos bacteriología 2019, Hospital Regional de Rancagua. 2019.
69. Enterobacterias identificación y/o confirmación. Descripción: Identificación y confirmación de género y especie mediante pruebas Bioquímicas. Detalles: Ensayos: Identificación y/o Confirmación de Enterobacterias [Internet]. Ispch.cl. [citado el 20 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.ispch.cl/sites/default/files/prestacion/2009/11/2121001.pdf>
70. González L., Cornejo R, , Díaz M., Cavieres N., , Aravena M . González R. Manual toma de muestra microbiologica Hospital Regional Libertador Bernardo O