



EFICACIA DE LAS VACUNAS EN INFECCIONES URINARIAS POR ESCHERICHIA COLI

TRABAJO DE FIN DE GRADO
CURSO 2022-2023

Microbiología

Alumna: Delioma De La Cruz Hernández
Tutora: Laila Moujir Moujir

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	1
1. INTRODUCCIÓN.....	2
2. OBJETIVOS.....	3
3. MATERIAL Y MÉTODOS	3
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
4.1 INFECCIONES URINARIAS. CLASIFICACIÓN.....	4
4.1.1 Patogenia de las infecciones del tracto urinario recurrentes	
4.1.2 Factores de riesgo	
4.2 ESCHERICHIA COLI.....	9
4.2.1 Factores de virulencia y patogenia	
4.2.2 Mecanismos de defensa del huésped	
4.3 MEDIDAS TERAPÉUTICAS.....	17
4.3.1 Desarrollo de vacunas	
5. CONCLUSIÓN.....	21
6. BIBLIOGRAFÍA.....	22

RESUMEN

Las infecciones del tracto urinario son las segundas infecciones más frecuentes en la actualidad. Se consideran un problema de salud pública debido a su elevada recurrencia, causando un deterioro en la calidad de vida de los pacientes. Las infecciones urinarias son independientes de la edad y del género, sin embargo, predominan más en las mujeres y según la presencia de diversos factores de riesgo. Las infecciones del tracto urinario (ITU) causadas por *E. coli* uropatógenas son comunes y pueden ser recurrentes. Los antibióticos han sido tradicionalmente la primera línea de tratamiento para estas infecciones. Sin embargo, debido al aumento de las resistencias antibióticas y los efectos secundarios asociados con su uso prolongado, se ha buscado desarrollar alternativas terapéuticas.

Una de las opciones prometedoras son las vacunas, que pueden ayudar a prevenir o tratar las infecciones urinarias causadas por *E. coli*. Las vacunas contra las ITU generalmente se dirigen a los antígenos de la superficie bacteriana, como los pili o fimbrias, que son estructuras utilizadas por las bacterias para adherirse a las células del tracto urinario y causar infecciones.

Palabras clave: Infección urinaria, *Escherichia coli* uropatógenos, factores de virulencia, infecciones urinarias recurrentes, vacunas.

ABSTRACT

Urinary tract infections are the second most frequent infections nowadays. They are considered a public health problem due to their high recurrence, causing a deterioration in the quality of life of patients. Urinary tract infections are independent of age and gender; however, they predominate more in women and according to the presence of various risk factors.

Urinary tract infections (UTIs) caused by uropathogenic *E. coli* are common and can be recurrent. Antibiotics have traditionally been the first line of treatment for these infections. However, due to increasing antibiotic resistance and the side effects associated with their prolonged use, there has been a search to develop therapeutic alternatives.

One of the promising options is vaccines, which can help prevent or treat urinary tract infections caused by *E. coli*. UTI vaccines generally target bacterial surface antigens, such as pili or fimbriae, which are structures used by bacteria to attach to urinary tract cells and cause infections.

Key words: urinary tract infection, uropathogenic *Escherichia coli*, virulence factors, recurrent urinary tract infections, vaccines.

1. INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto urinario (ITU) constituyen una de las patologías infecciosas más frecuentes, después de las respiratorias, en la práctica clínica. Se consideran un grave problema de salud a nivel mundial, estimándose una incidencia de alrededor de 2 a 3 casos por cada 100 habitantes al año, lo que genera altos costes económicos.^[1] Es una de las causas más frecuentes de hospitalización en ancianos y la indicación más común de prescripción de antibióticos en atención primaria.^[2]

El principal responsable de las ITU es *Escherichia coli*, y en concreto, *E.coli* uropatógeno (*UPEC*).^[3] Factores de virulencia como la adherencia mediante adhesinas/fimbrias, secreción de toxinas, secuestro de metales, y formación de biopelículas incrementan su patogenicidad y resistencia a los antimicrobianos, y por ende, a las Infecciones del tracto urinario recurrentes (ITUr).^[4] Se considera una ITUr si se padecen tres o más IU sintomáticas durante 12 meses o dos en 6 últimos meses, lo que contribuye en gran medida a las tasas de incidencia y morbilidad de las IU, ya que más del 30 % de las mujeres sufrirán nuevamente una infección dentro de los 12 meses posterior a la resolución de los síntomas, a pesar de la terapia antibiótica.^[3] Estas mujeres tienen un elevado riesgo de sufrir un impacto negativo en su calidad de vida tanto mental como física, generando un mayor riesgo de depresión, estrés, ansiedad, disfunción sexual y discapacidades físicas.^[5]

La alta morbilidad generada por las ITU y la limitación de los tratamientos debido a la aparición de uropatógenos multiresistentes, promueven la necesidad de buscar alternativas terapéuticas diferentes como las vacunas.^[6]

2. OBJETIVOS

De acuerdo a estos antecedentes nos planteamos llevar a cabo en este trabajo una revisión bibliográfica centrada en el desarrollo de vacunas como alternativas a los tratamientos antibióticos en las infecciones urinarias por *E.coli*. Para ello, abordaremos los siguientes objetivos específicos:

- Describir las infecciones urinarias por *E. coli* recurrentes.
- Analizar los factores de virulencia involucrados en la adhesión, colonización y evasión del huésped.
- Analizar los mecanismos de patogenicidad de *E. coli* uropatógenos.
- La estrategia de nuevas terapias en el tratamiento de las infecciones urinarias mediante el empleo de vacunas.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta memoria se hizo una búsqueda bibliográfica en la base de datos: PubMed, punto Q de la ULL, Google Scholar, seleccionando artículos de las plataformas online Scielo, Elsevier y Sciencedirect.

Se emplearon palabras claves como "*Escherichia coli*", "vaccines *E. coli*", "*E.coli* recurrence", "*E.coli* virulence factors", "urinary tract infections", "recurrent urinary tract infections", "*uropathogenic E.coli*". Se buscaron artículos tanto en inglés como en español y se utilizó como filtro de búsqueda artículos con fecha de publicación posterior al año 2011.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Infecciones urinarias. Clasificación

La infección del tracto urinario (ITU) es la respuesta inflamatoria del urotelio a la invasión bacteriana, generalmente asociada a bacteriuria y piuria y que suele ir acompañada de manifestaciones clínicas como urgencia y frecuencia miccional y disuria.

Existen 2 vías por las cuáles los microorganismos pueden invadir y extenderse por el tracto urinario:

1. Ascendente: Paso libre de los gérmenes desde la parte perineal al tracto urinario pudiendo progresar hasta el parénquima renal.
2. Hematógena: Infección del parénquima renal por microorganismos transportados por la sangre.^[7]

En la mayoría de los casos, las IU son causadas por uropatógenos que residen en el intestino y contaminan accidentalmente la uretra, después migran y colonizan la vejiga (Figura 1).^[8]

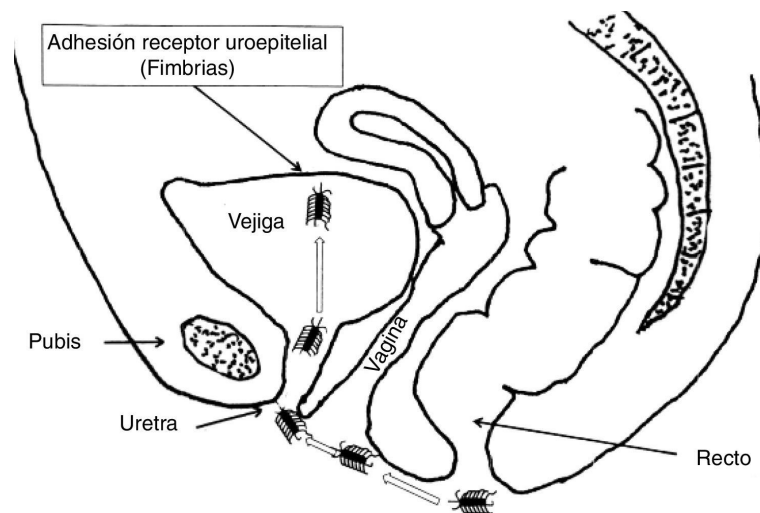


Figura 1: Mecanismo ascendente del uropatógeno mediante movimiento flagelar desde la uretra al uroepitelio.^[9]

Las ITU se caracterizan por su frecuencia y por su variedad. Por eso, es fundamental para la selección de un tratamiento adecuado distinguir el tipo de infección urinaria:

A. Según su localización

- Vías urinarias bajas: La cistitis es la inflamación de la vejiga cuyos síntomas son el incremento de la necesidad de orinar pero con bajos volúmenes, ardor, urgencia, dolor o molestia al orinar, dolor suprapúbico y/o molestias en la parte baja del abdomen con orina turbia.^[10]
- Vías urinarias altas: En algunos casos, los patógenos ascienden a través de los uréteres hacia el riñón, provocando una infección de la pelvis, los cálices y la corteza renal ocasionando pielonefritis. Si no se tratan, los patógenos pueden propagarse desde el riñón al torrente sanguíneo (bacteriemia) y, si se presenta una respuesta inflamatoria sistémica concurrente, puede provocar septicemia.^[3]

B. Si son adquiridas en la comunidad o en el ámbito hospitalario

C. Según la presentación clínica:

- Asintomática: Se caracterizan por presentar bacteriuria, es decir, la presencia de uropatógenos en la orina con más de 10^5 UFC /mL sin sintomatología urinaria.
- Sintomática: Además de la bacteriuria, presenta los síntomas claros de infección urinaria. Los síntomas más comunes de una infección urinaria incluyen dolor o ardor al orinar, necesidad frecuente y urgente de orinar, orina turbia o con olor fuerte, sangre en la orina, malestar en la parte inferior del abdomen y sensación de presión en la vejiga. En los casos más graves, las infecciones urinarias pueden causar fiebre, escalofríos, náuseas y vómitos, lo que indica una posible propagación de la infección a los riñones.^[11]

D. Según los factores asociados y la gravedad:

- Las IU no complicadas: Afectan a pacientes sanos en ausencia de anomalías estructurales o neurológicas del tracto urinario.
- Las IU complicadas: Se asocian con factores que comprometen el tracto urinario o la defensa del huésped que pueden provocar cuadros clínicos graves. Incluyen una tasa mayor de fracaso al tratamiento.^[3]

4.1.1 Patogenia de las infecciones del tracto urinario recurrente (ITUr)

Es fundamental distinguir entre recurrencias, recidivas y reinfecciones para determinar la actuación terapéutica.

Las ITUr, como ya indicamos se definen como la presencia de 3 episodios de infección urinaria (IU) en los 12 meses previos o de 2 episodios en 6 meses. Aproximadamente la mitad de las mujeres presentarán una IU a lo largo de su vida y el 50% de ellas tendrá una recurrencia en los siguientes 6 meses. Éstas se dividen en:

- Las recidivas, son debidas a la persistencia o reaparición de la cepa original y ocurren en las primeras semanas tras finalizar el tratamiento antibiótico. Se debe a la persistencia de bacterias en el compartimento intracelular en la que permanecen en fase quiescente. Diversos factores favorecen esta situación como un tratamiento antibiótico corto, inadecuado, la presencia de enfermedad urológica subyacente, o el alojamiento de las bacterias en un lugar inaccesible para el antibiótico. Algunos pacientes presentan recidivas sin causa aparente, es decir, después de haber realizado un tratamiento antibiótico correcto y a pesar de tener un estudio urológico normal. Representan el 20% de las ITUr.
- Las reinfecciones representan el 80% de las ITUr y son infecciones causadas por cepas distintas a la original, aunque en ocasiones podrían estar producidas por la misma cepa, que persistiría en el tracto digestivo. Las reinfecciones acontecen más tardíamente que las recidivas.^[9]

4.1.2 Factores de riesgo

En el origen y desarrollo de una bacteriuria influyen múltiples factores:

Sexo:

- Las IU aparecen principalmente en el sexo femenino, debido a la corta distancia entre la uretra y el ano.^[12] Entre el 40-60% de las mujeres contraerán una infección del tracto urinario al menos una vez en su vida, y la mitad de ellas experimentará una recurrencia en

un año.^[3] Otros factores asociados a las ITU en la mujer son los que se indican en el gráfico 1.

- En los hombres, la incidencia de infecciones urinarias se reduce al 10-15 % y suelen estar asociadas a factores como la hipertrofia prostática, la diabetes, el cateterismo urinario permanente, inmovilización, vejiga neurogénica y trasplante renal.^[13]

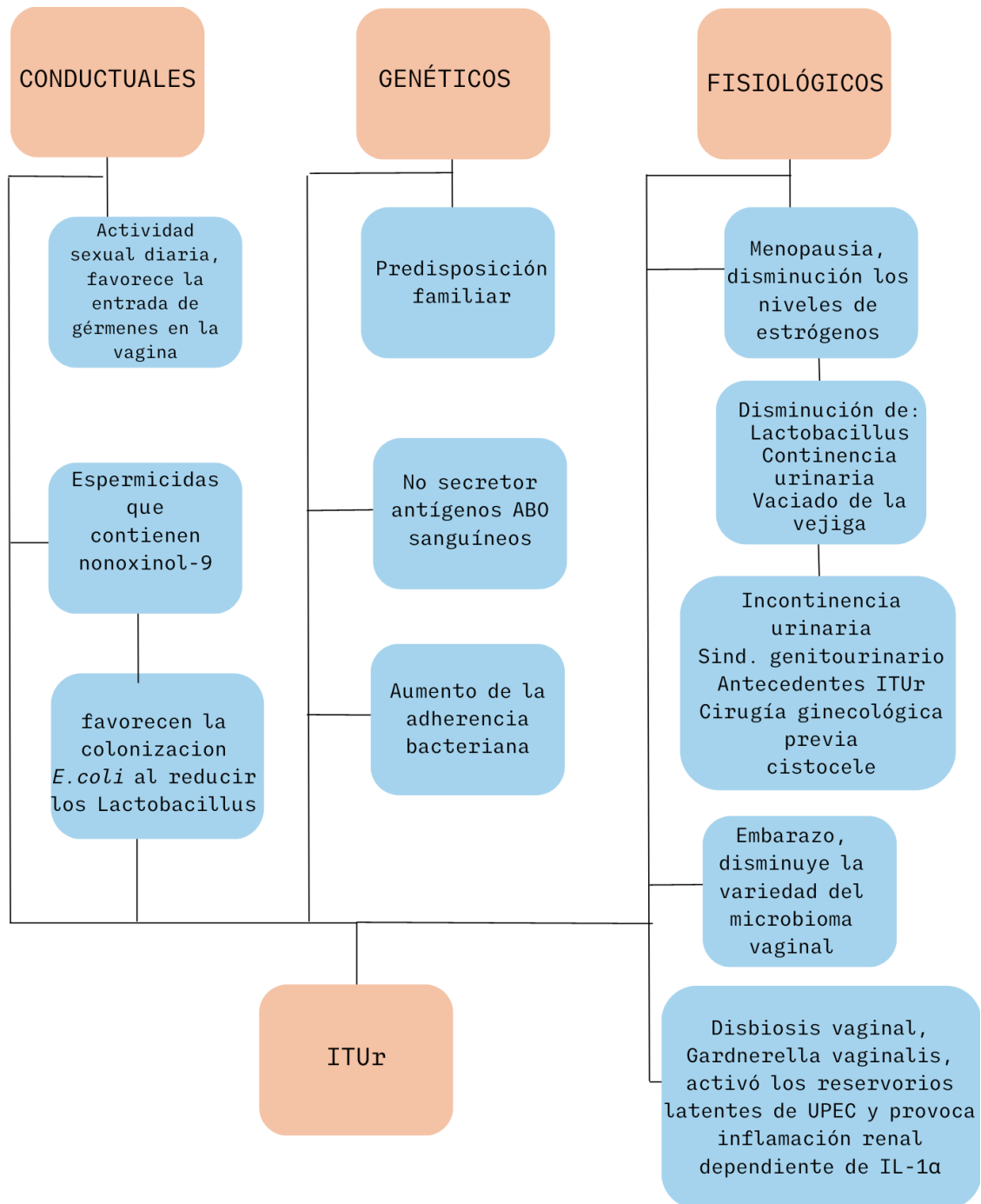


Gráfico 1: Otros factores de riesgo asociados a la mujer .Adaptado de [2],[20],[40] y [11].

Edad:

Las ITU son independientes de la edad, sin embargo, encontramos un cierto predominio en distintas etapas del desarrollo humano.

- Los niños tienen una mayor prevalencia debido a la presencia de fimosis que favorece la colonización del meato urinario y la uretra.^[13] Además, en los niños, las infecciones urinarias son un marcador de posibles anomalías de las vías urinarias y es probable que estas anomalías causen infecciones recurrentes si hay reflujo vesicoureteral.^[14]
- En adultos es más frecuente en las mujeres con edad entre 20-56 años y en hombres mayores de 85 años.^[15]

Como se indica en el Gráfico 2, hay que tener en cuenta otra serie de factores que pueden estar implicados en la instauración de ITUr tanto en el sexo femenino como masculino y a cualquier edad.

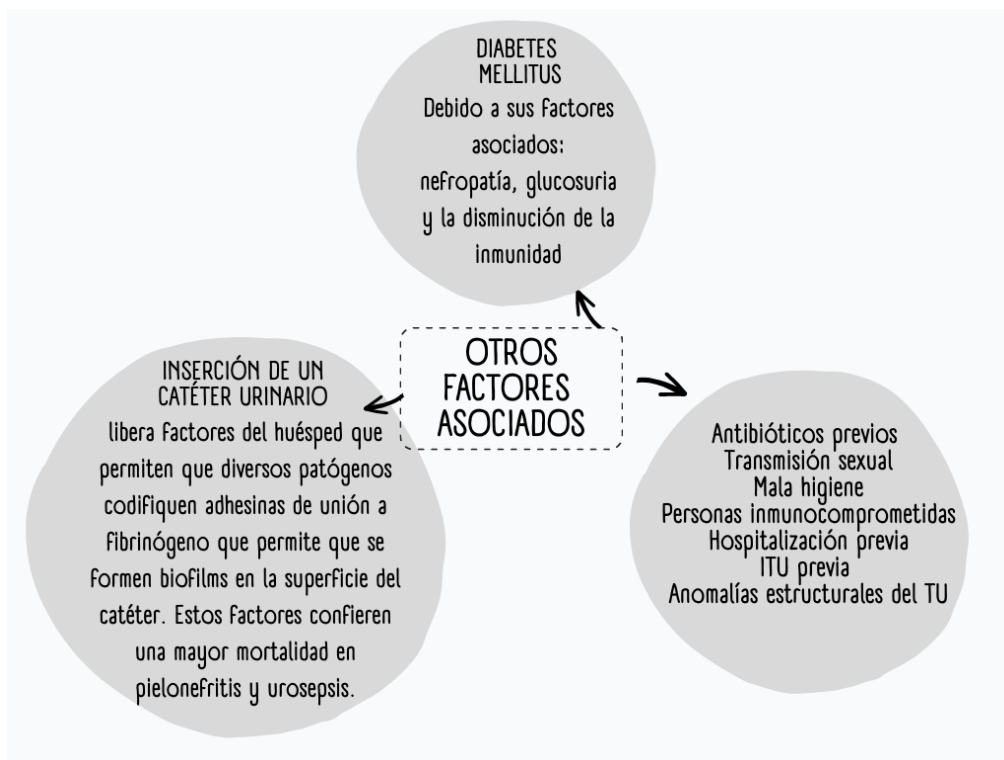


Gráfico 2: Otros factores asociados. Adaptado de [1,3 y 16]

4.2 Infecciones del tracto urinario por *E. coli*

Las IU son una condición común que afecta el tracto urinario, que comprende los riñones, la vejiga, los uréteres y la uretra. Estas infecciones son causadas principalmente por bacterias, siendo *E. coli* la bacteria más comúnmente implicada. Sin embargo, también pueden ser causadas por otros microorganismos como *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococcus* y *Staphylococcus*.

E. coli pertenece a la familia Enterobacteriaceae, y se trata de una bacteria Gram-negativa con forma bacilar, anaerobia facultativa, mesófila, ubicua y cuyo principal reservorio es el intestino de los animales de sangre caliente.

- Se han clasificado más de 160 tipos serológicos de *E. coli* en función de los principales antígenos de superficie:
 - O (oligosacárido del LPS), que presenta una gran variabilidad estructural entre cepas, describiéndose 8 serogrupos (O1, O2, O4, O6, O7, O16, O18 y O75).
Serogrupo O1: ha sido asociado con infecciones urinarias recurrentes en mujeres jóvenes y ha demostrado una mayor capacidad para colonizar y persistir en el tracto urinario.
Serogrupo O2: también se ha encontrado en infecciones urinarias recurrentes, especialmente en mujeres jóvenes y sexualmente activas.
Serogrupo O4: ha sido asociado con infecciones urinarias recurrentes en niños y mujeres adultas.
Serogrupo O6: ha sido implicado en infecciones urinarias recurrentes en mujeres adultas.
 - K (polisacárido capsular "Kapsel") del que existen más de 80 tipos y antígenos.
 - H (componente del flagelo "Hauch")
- Por la presencia de islas de patogenicidad en el genoma, se dividen en los grupos A, B1, B2, C, D, E y F, y el clado I.
 - A y B1: Cepas no patógenas de *E. coli*.
 - B2 y D: *E. coli* patógenas que causan infecciones extraintestinales entre las que se encuentran las uropatógenas (UPEC) y productoras de meningitis en neonatos.
 - E y F: relacionados con los grupos principales B2 y D, respectivamente.

- Las cepas de *E. coli* clado I presentan un fenotipo indistinguible, pero no son genéticamente idénticas.
- En función de los factores de virulencia adquiridos y del tipo de enfermedad que producen, las cepas patógenas se pueden clasificar en ocho patotipos, seis intestinales y dos extraintestinales.^[17]

Las UPEC son responsables del 80% de las infecciones urinarias en la comunidad y del 65 % en hospitales.

Actualmente, el tratamiento de las ITU supone un desafío por la aparición de resistencia de los UPEC a los antibióticos de uso hoy en día.^[8]

4.2.1 Factores de virulencia y Patogenicidad

El determinante más importante de la patogenicidad de *E. coli* es su capacidad de adhesión mediante las fimbrias o pilis al uroepitelio en diferentes condiciones ambientales. Esto provoca la inducción de la respuesta inmune con la consecuente liberación de citoquinas, la inflamación de los tejidos y la formación de biopelículas, permitiéndole evitar el flujo de orina, la actividad de los anticuerpos y la acción antimicrobiana, sobreviviendo así durante largos períodos de tiempo.^[10]

Los principales factores de virulencia son:

- ✓ Fimbrias: En el gráfico 3, se presentan los distintos tipos de fimbrias, indicando los receptores de unión y mecanismo de acción. Resaltar el importante papel que ejercen en la adhesión las fimbrias tipo 1 y las fimbrias P.
- ✓ Secreción de Toxinas:
 - α -hemolisina (HlyA): Toxina formadora de poros en la membrana celular del huésped que ocasiona la lisis celular, liberando hierro y nutrientes necesarios para el crecimiento de la bacteria.^[18] También induce la apoptosis promoviendo su propagación a otras células.^[8]
 - Factor necrosante citotóxico 1 (CNF1): Activa a las Rho GTPasas, que conduce a la internalización de UPEC en la célula huésped. Asociado a pielonefritis.^[8]
 - Autotransportadores de serina proteasa de Enterobacteriaceae (SPATE): Se incluye la toxina autotransportadora vacuolizante (VAT) y la toxina autotransportadora secretada (SAT). Esta última se caracteriza por tener efectos citopáticos en riñón y vejiga,

también induce la vacuolización en el interior del citoplasma de células uroepiteliales.

[18]

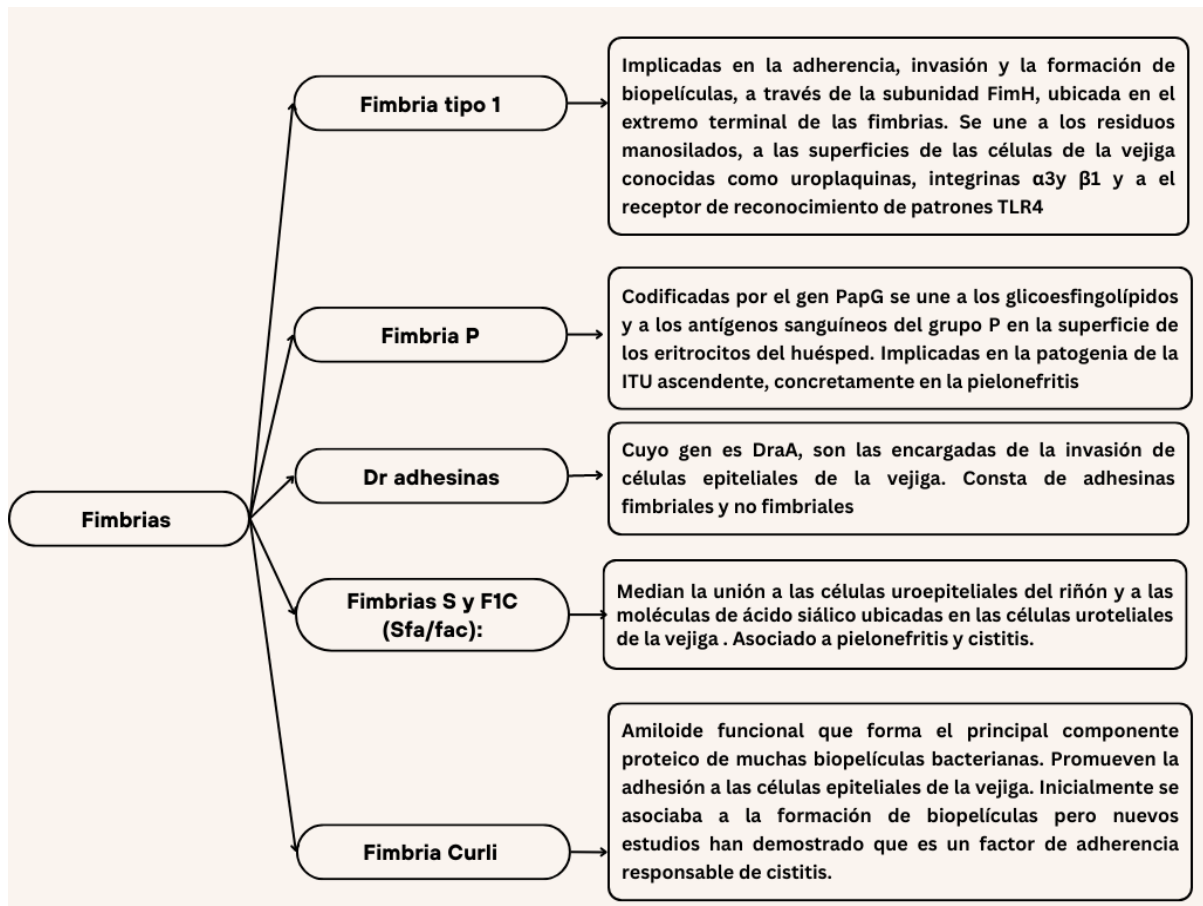


Gráfico 3: Fimbrias implicadas en la adhesión de UPEC. Adaptado de [3, 8, 10 y 19]

✓ **Secuestro de metales:** Ciertos metales son esenciales para la supervivencia y colonización de la UPEC:

- **Hierro:** Para garantizar niveles adecuados de hierro intracelular se emplean:
 1. Sideróforos, pequeños compuestos quelantes con una gran afinidad por el hierro. Encontramos yersiniabactina (contribuye a la resistencia a la toxicidad del cobre en la orina), salmoquelina, enterobactina y aerobactina.
 2. La captación directa del hierro en forma de hemo libre o de proteínas que contienen hemo, como la hemoglobina.^[10]
 3. La Captación de hierro ferroso mediante transportadores de hierro ^[20]. Se unen los receptores de unión al hierro Hma y ChuA al hemo y se transportan

al periplasma. Su transferencia al citoplasma es mediada por ChuT a través de un transportador de casete de unión a ATP (ABC).^[10]

- Zinc: Su adquisición es mediante sistemas de transporte de zinc. Produce alivio del estrés oxidativo y el mantenimiento de la función celular.^[21]

- ✓ Biopelículas: Una vez que *E. coli* se adhiere a las células del huésped, puede formar biopelículas, que se tratan de comunidades bacterianas adheridas a superficies biológicas o abióticas, como el epitelio del tracto urinario. Estas biopelículas brindan protección a las bacterias, permitiendo su supervivencia y resistencia a los mecanismos de defensa del huésped, así como a los antibióticos. (Figuras 2 y 3)

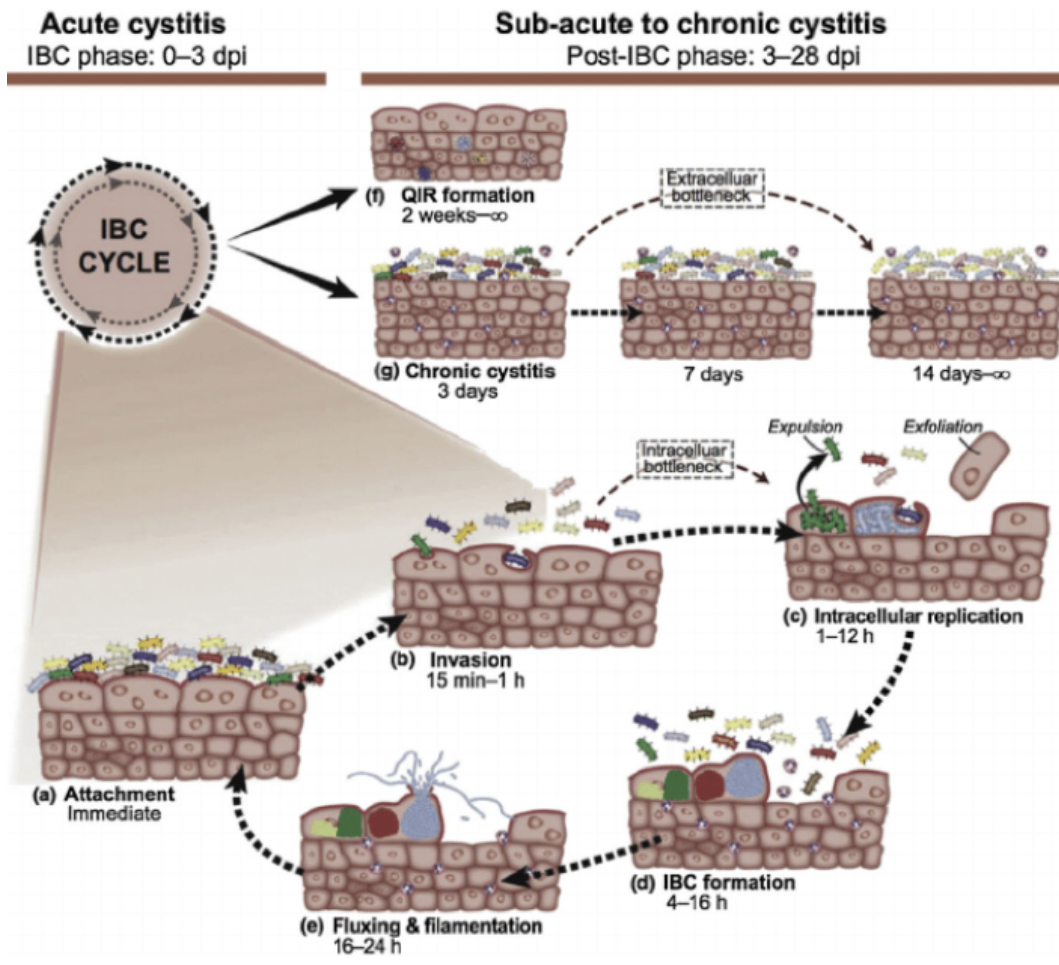


Figura 2: Mecanismo de formación de comunidades bacterianas intracelulares (IBC) y reservorios intracelulares inactivos (QIR). [22]

UPEC escapa de la respuesta inmunitaria innata del huésped introduciéndose en el citoplasma celular, donde empiezan a multiplicarse rápidamente formando (IBC) y (QIR), responsables de las ITUr y la cistitis crónica.

Las IBC consisten en el desarrollo de una biopelícula formada por una matriz de polisacáridos envuelta en un recubrimiento de uroplaquina, permitiendo el paso de la UPEC al citoplasma intracelular. A medida que los IBC se agrandan, disminuye el volumen de las células eucariotas, por lo que las células de UPEC alteran su morfología, se alargan y salen de la célula huésped. Estas bacterias UPEC filamentosas se dispersan y reinician la formación de IBC en las células vecinas.

Sin embargo, la UPEC puede invadir capas más profundas del uroepitelio y permanecer latentes en un compartimento unido a la membrana sin que lo detecte el sistema inmunitario del huésped, formando QIR. Esto permite que sobrevivan a los antibióticos y a la respuesta inmune del huésped.

Pueden permanecer en este estado durante meses y luego reactivarse tras la exfoliación de las capas superiores de las células del uroepitelio. Esto libera bacterias de regreso a la vejiga, reiniciando el ciclo IBC y causando ITUr. [23, 24]

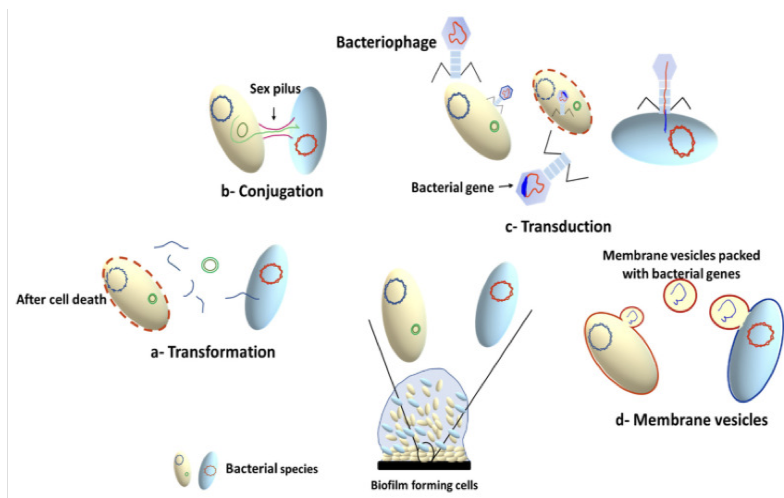


Figura 3: Mecanismo de una HGT en biofilms bacterianos.^[16]

Entre los miembros de la misma biopelícula se pueden intercambiar los genes responsables de los factores de virulencia mediante una transferencia horizontal de genes (HGT), agrupándose en elementos genéticos transmisibles, como islas de patogenicidad (PAI), bacteriófagos, secuencias de inserción (IS), integrones, plásmidos o transposones, produciendo una mayor diversidad y creación de nuevas cepas patógenas, así como la diseminación de genes de virulencia adquiridos, como por ejemplo, la resistencia a antibióticos.^[16]

4.2.2 Mecanismos de defensa del huésped

En respuesta a la invasión bacteriana, el huésped despliega diversos mecanismos de defensa para contrarrestar la infección:

- Sistema inmunológico innato: Las células del sistema inmunológico, como los neutrófilos y los macrófagos, reconocen y fagocitan a las bacterias invasoras. Estas células también pueden liberar moléculas antimicrobianas y generar una respuesta inflamatoria para eliminar las bacterias. (Figura 4)

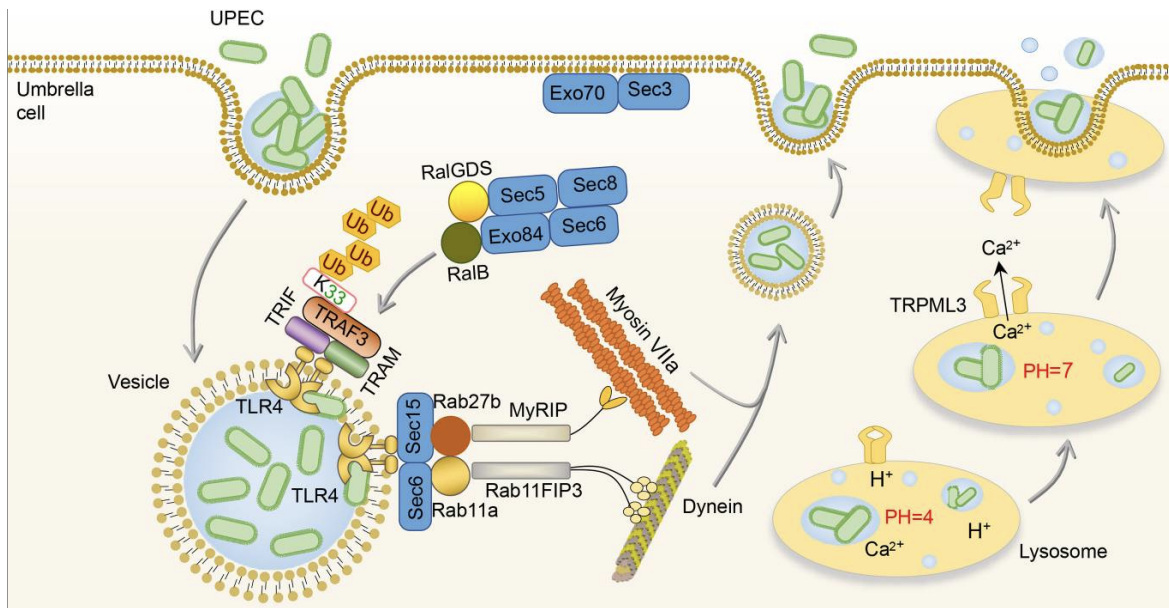


Figura 4 : Respuesta inmune intracelular a UPEC. [25]

El lipopolisacárido (LPS), afecta los ciclos de vida de la UPEC, activa las vías de señalización intracelular y las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, mediante la activación de receptores tipo Toll.[23] Las proteínas transmembrana (TLR2, TLR4 y TLR5) se encargan de la defensa del TU y ayuda a la inmunidad innata a eliminar la UPEC extracelular e intracelular.[26]

Una vez en el compartimento intracelular, UPEC se encapsula en vesículas fusiformes RAB27b+. La interacción del LPS con TLR-4, aumenta el cAMP y favorece su expulsión.[25]

Sin embargo, este proceso no expulsará todas las UPEC, por lo que se necesita un segundo proceso de expulsión: La autofagia lisosomal. Ésta neutraliza el pH, provocando la salida de iones calcio que conduce a la salida definitiva de la UPEC.[25]

- Proteína Tamm-Horsfall (THP), también conocida como uromodulina, proteína secretada por las células tubulares, que tiene importante un papel en la defensa del huésped contra las infecciones del tracto urinario por inhibir la adhesión y colonización de bacterias en el tracto urinario (Figura 5).^[9]

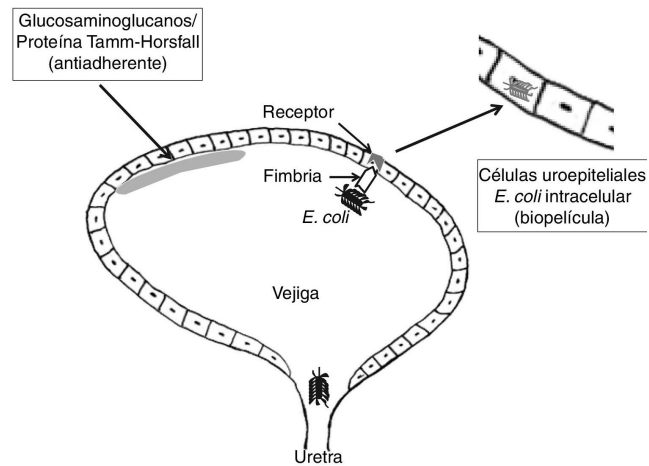


Figura 5: Acción protectora de la capa de glucosaminoglucanos y de la proteína de Tamm-Horsfall ^[9]

La THP tiene un alto contenido de manosa que tiene un papel antiadherente. Reduce la adhesión y la colonización de la UPEC a la vejiga al unirse a las fimbrias tipo 1 y competir con los receptores de manosa de los BEC. También previene la inflamación al inhibir la quimiotaxis y con la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS).
^[25]

- Otros mecanismos de defensa del huésped. (Tabla 1)

Tabla 1: Otros Mecanismos de defensa del huésped. Adaptada de [7,12 y 19]

Orina	La elevada osmolalidad, la alta concentración de urea, y el nivel ácido del pH son inhibitorios para el crecimiento de algunas bacterias causantes de ITU
Flujo urinario	Genera un lavado por arrastre que impide la colonización del uroepitelio
Descamación celular y lavado mecánico	Las células epiteliales del tracto urinario se renuevan constantemente y se desprenden, llevándose consigo a las bacterias adheridas.
Mucosa	La mucosa es una efectiva barrera frente a la colonización.
Flora comensal	Forma una barrera contra la colonización de uropatógenos. Los <i>Lactobacillus</i> mantienen el pH vaginal ácido mediante la producción de ácido láctico y tienen función protectora mediante la creación de bacteriocinas y peróxido de hidrógeno que inhiben el crecimiento de uropatógenos en la vejiga y la uretra.

4.3 NUEVAS MEDIDAS TERAPÉUTICAS

La aparición de resistencia a los antimicrobianos y la alta tasa de ITUr se debe a un uso abusivo de éstos, de una terapia inapropiada, de terapias incompletas o prolongadas y a la falta de adherencia al tratamiento. Esto conlleva el desarrollo de infecciones complicadas y la afectación de la calidad de vida de los pacientes.^[15] De hecho, las cepas de *E. coli* se han mostrado resistentes a una amplia variedad de antibióticos como β -lactámicos, quinolonas, aminoglucósidos, sulfonamidas y fosfomicina, lo que ha llevado a la situación de un tratamiento ineficaz.^[10,27]

La terapia antimicrobiana a corto plazo genera múltiples efectos secundarios, como alergias y problemas gastrointestinales, puesto que aumenta la inflamación, destruye el entorno inmunitario del paciente y promueve la proliferación de *E. coli* al aumentar la disponibilidad de nitrato.^[3] Para controlar las ITUr, se utiliza un tratamiento prolongado de antimicrobianos lo que genera un aumento de la resistencia, que puede provocar complicaciones graves e incluso la muerte.^[5]

Para no fomentar el uso abusivo de antimicrobianos se recomienda el uso de éstos cuando los síntomas sean insoportables y/o se sospeche una infección más grave y en asintomáticos, sólo se deben tratar mujeres embarazadas, pacientes neutropénicos y sometidos a cirugía genitourinaria.

Actualmente, en casos recurrentes o complicados, se emplean enfoques terapéuticos adicionales, como el uso de profilaxis antibiótica a largo plazo o la identificación y corrección de factores predisponentes. Además, se recomienda mantener una buena higiene personal, beber suficiente agua, orinar regularmente y evitar el uso de productos irritantes para prevenir las infecciones urinarias. Las opciones de prevención y tratamiento sin antibióticos más recomendadas incluyen arándanos, D-manosa y probióticos intravaginales. ^[8]

4.3.1 Desarrollo de vacunas

Recientemente, la OMS reveló que las cepas UPEC que causan ITU son 54,4% resistentes a los medicamentos de primera línea (cotrimoxazol); 43,1% resistentes a ciprofloxacino de amplio espectro; >50% resistentes a las fluorquinolonas.^[10] Por ello, una de las opciones más prometedoras que pueden ayudar a prevenir o tratar las ITUr causadas por *E. coli*, son las vacunas, y con ello reducir la incidencia y la gravedad de las infecciones urinarias.^[10,28]

Las estrategias a la hora de elaborar una vacuna contra la UPEC deben de tener en cuenta los siguientes aspectos: (i) la heterogeneidad de las cepas de UPEC (ii) los posibles efectos secundarios sobre la microbiota comensal del intestino y (iii) la producción de múltiples factores de virulencia de las cepas UPEC. Dado que las infecciones por UPEC implican varios pasos, una vacuna eficaz debería ser capaz de proporcionar una respuesta inmunitaria protectora contra los factores de virulencia en las etapas de la patogenia de la UTI, como la colonización, la invasión y la formación de reservorios de IBC. ^[10]

Las vacunas generalmente se dirigen a los antígenos de la superficie bacteriana, como los pilis o fimbrias (FimH, CsgA, PapG) y toxinas, estimulando la respuesta inmunológica, con la producción de anticuerpos, que pueden prevenir la adherencia de *E. coli* al tracto urinario o neutralizar las toxinas producidas por la bacteria.

En la Tabla 2, se indican algunos ejemplos de las vacunas desarrolladas. La vacuna OM-89 (lisados bacterianos de UPEC) comercialmente disponible y administrada por vía oral o la preparada a partir de cepas bacterianas inactivadas administradas por vía sublingual (Uromune). Sin embargo, estos enfoques requieren regímenes de dosificación prolongados (por lo general, al menos 3 meses de dosificación diaria) y no se ha demostrado que produzcan una protección duradera. En 2022, la vacuna candidata sublingual de bacterias inactivadas MV140 mostró una incidencia reducida de ITU a los 9 meses después de un período de intervención de 3 o 6 meses. El ensayo de fase 1b de EXPEC4V, una vacuna intramuscular dirigida al antígeno O ligado a lipopolisacáridos de *E. coli* extraintestinal, no mostró diferencias significativas en la incidencia de ITU. [28]

Vacunas dirigidas frente a FimH, que parecían ser prometedoras, han sido rechazadas por diversos motivos: la variación de la expresión de las fimbrias tipo 1, los antígenos desarrollados contra las fimbrias no se dirigen a su región de unión a manosa, y a la existencia de diferencias en la expresión de genes de virulencia en animales y humanos.^[10] Sin embargo, vacunas dirigidas al complejo FimCH (FimH unida a la chaperona FimC) previno la colonización de diferentes cepas de UPEC en un modelo de ratón. Esto se debe a que los complejos de adhesión-chaperona son eficaces para bloquear las interacciones entre los uropatógenos y los huéspedes protegiendo aún más al huésped contra las IU.^[21] Por esto, la FDA aprobó su administración en pacientes que no responden al estándar de atención.^[20]

La vacunación por vía intranasal con adhesinas fimbriales activa la liberación de grandes cantidades de IgA en la mucosa oral, urogenital y nasal, resultando ser la mejor vía para generar una elevada respuesta inmune frente a ITU por UPEC. De acuerdo a ello, un grupo de investigación desarrolló una biomolécula de fusión formada a partir de las adhesinas FimH, CsgA y PapG, cuya finalidad es la generación en la mucosa de Ac IgA específicos contra las principales fimbrias y con capacidad para bloquear el paso inicial de la patogenicidad de UPEC en las ITU. Los datos mostraron que el empleo de dos o más moléculas involucradas en la

patogénesis de UPEC ha otorgado una mayor respuesta inmunitaria y protección en modelo animal contra las ITU.[28]

Tabla 2: Vacunas en desarrollo. Adaptado de [5,6,10, 21, 29, 30 y 31]

OM-89/UroVaxom	Uromune/MVI40
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Esta formulación inmunoterapéutica es un extracto bacteriano preparado a partir de proteínas de membrana de 18 cepas UPEC, que mediaron su efecto al estimular el sistema inmunitario del huésped para que produzca citoquinas y anticuerpos. <input type="checkbox"/> Se administra como una dosis diaria oral durante tres meses. Lo que ha planteado dudas sobre la practicidad del uso de esta vacuna en algunas poblaciones de pacientes <input type="checkbox"/> Sus efectos adversos son mínimos y bien tolerados, entre ellos encontramos cefalea y problemas gastrointestinales. <input type="checkbox"/> Varios metanálisis han evaluado su eficacia en la prevención de ITUr en humanos controlados con placebo en un intervalo de 3 a 12 meses y los resultados obtenidos fueron la reducción de la frecuencia de las ITU, sus síntomas y el uso de antibióticos, por lo tanto, las pautas de la EAU de 2022 recomiendan su uso en mujeres con rUTI.[19] 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Es una nueva vacuna compuesta por E. coli , K. pneumoniae , Proteus vulgaris y E. faecalis inactivados y actualmente se encuentra en la fase 2-3 de desarrollo. <input type="checkbox"/> Su administración es vía sublingual, en forma de aerosol, 1 vez al día durante 3 meses . <input type="checkbox"/> En base a diversos estudios observacionales, prospectivos y aleatorizados controlados con placebo, se han demostrado una reducción de la recurrencia en las mujeres con antecedentes de ITUr que recibieron profilaxis diaria con Uromune durante tres meses en comparación con la profilaxis antibiótica. <input type="checkbox"/> También se ha demostrado que induce la producción de anticuerpos y activa las células dendríticas humanas generando T helper (Th) 1, Th17 e interleucina-10, que producen respuestas antiinflamatorias de células T en órganos linfoides secundarios y localmente en la vejiga, provocando una disminución de los síntomas de UTI, menos días con antibióticos y mejoras significativas en la calidad de vida total, general y física.
ExPEC4V	Solco-Urovac
<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Es una vacuna bioconjugada que se compone de antígenos O de cuatro serotipos de E. coli (O1A, O2, O6A y O25B) que se administra en una única dosis vía intramuscular. <input type="checkbox"/> Actualmente, está en un ensayo clínico de fase 2 y los estudios que se han realizado para evaluar la inmunogenicidad, seguridad y la tolerabilidad, han demostrado buena seguridad e inmunogenicidad. 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Es una vacuna multivalente de administración vaginal compuesta por bacterias inactivadas por calor que incluyen seis cepas de UPEC y cuatro cepas de bacterias uropatógenas. <input type="checkbox"/> El objetivo de esta de vacuna era brindar una protección amplia frente a varios uropatógenos. <input type="checkbox"/> En los diversos ensayos realizados se demostró una reducción de las ITUr, aumentada en el caso de dosis múltiples.

Los ensayos de vacunas dirigida contra las toxinas no han dado buenos resultados puesto que la bacteria los secreta y elimina y por tanto, no son buenos candidatos en el desarrollo de vacunas.^[6]

Otras estrategias han sido llevadas a cabo utilizando los agentes secuestrantes de hierro. Así el receptor de yersiniabactina (FyuA), mostró efectos protectores contra la pielonefritis.^[6]; la proteína de adquisición de hemo (Hma), protege contra la colonización de la vejiga; el receptor de aerobactina, de transporte de absorción de hierro (IutA), protege igualmente la colonización de la vejiga y el receptor sideróforo (IreA), redujo la colonización en el riñón.^[19]

Aunque se han logrado avances significativos, se necesitan más investigaciones para desarrollar vacunas más efectivas y comprender completamente su potencial en el manejo de estas infecciones.

5. CONCLUSIÓN

Como se ha demostrado en el presente trabajo, las infecciones urinarias son un gran problema de salud pública que conlleva un gran impacto económico. *E. coli* uropatógena utiliza una variedad de factores de virulencia para adherirse, colonizar y evadir las defensas del huésped en el tracto urinario, lo que puede llevar a infecciones recurrentes, y le confieren resistencia a los antimicrobianos, lo que hace casi imposible obtener una terapia eficaz.

En este contexto, las vacunas se han propuesto como una alternativa prometedora para el tratamiento y la prevención de las infecciones urinarias por *E. coli*. A pesar de que varios ensayos han demostrado la efectividad y seguridad de algunas vacunas, otras han sido rechazadas por sus ineffectividad o intolerables efectos adversos.

Por ello, es importante promover la investigación para obtener vacunas eficaces, ante el desafío de la diversidad de cepas y factores de virulencia, así como la variabilidad de la respuesta inmune en diferentes individuos. La prevención mediante la inmunización podría reducir la carga de enfermedad, disminuir la recurrencia de las infecciones y potencialmente minimizar la necesidad de tratamientos antibióticos, contribuyendo así a la lucha contra la resistencia antimicrobiana.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Núñez, A. R., Campos, K. R., Estrella, D. A. R., & Zevallos, J. C. (2017). Factores asociados a la presentación de infecciones urinarias por *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido. *Revista Medica Herediana*, 28(3), 142. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2017000300002
2. Masajtis-Zagajewska, A., & Nowicki, M. (2017). New markers of urinary tract infection. *Clinica Chimica Acta*, 471, 286-291. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0009898117302292?via%3Dihub>
3. Klein, R. A., & Hultgren, S. J. (2020). Urinary tract infections: microbial pathogenesis, host-pathogen interactions and new treatment strategies. *Nature Reviews Microbiology*, 18(4), 211-226. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7942789/>
4. Bunduki, G. K., Heinz, E., Phiri, V., Noah, P., Feasey, N. A., & Musaya, J. (2021). Virulence factors and antimicrobial resistance of uropathogenic *Escherichia coli* (UPEC) isolated from urinary tract infections: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*, 21(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8336361/>
5. Nickel, J. C., & Doiron, R. C. (2023). An Effective Sublingual Vaccine, MV140, Safely Reduces Risk of Recurrent Urinary Tract Infection in Women. *Pathogens*, 12(3), 359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10052183/>
6. Loubet, P., Ranfaing, J., Dinh, A., Dunyach-Remy, C., Bernard, L., Bruyère, F., Lavigne, J., & Sotto, A. (2020). Alternative Therapeutic Options to Antibiotics for the Treatment of Urinary Tract Infections. *Frontiers in Microbiology*, 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7350282/>
7. Lovesio, C. (2011). Etiopatogenia y fisiopatología de las Infecciones urinarias en Infecciones urinarias Ed. Corpus, pg 21-37
8. Mancuso, G., Midiri, A., Gerace, E., Marra, M., Zummo, S., & Biondo, C. (2023). Urinary Tract Infections: The Current Scenario and Future Prospects. *Pathogens*, 12(4), 623. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10145414/>
9. Pigrau, C., Escolà-Vergé, L.(2020). *Infecciones urinarias recurrentes: desde la patogenia a las estrategias de prevención*. Elsevier Volume 155, 4, 171-177 [https://www-sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S002577532030316X](https://www.sciencedirect-com.accedys2.bbtck.ull.es/science/article/pii/S002577532030316X)
10. Pokharel, P., Dhakal, S., & Dozois, C. M. (2023). The diversity of *Escherichia coli* pathotypes and vaccination strategies against this versatile bacterial pathogen. *Microorganisms*, 11(2): 344 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9965155/>
11. Murray, B. J., Flores, C., Williams, C., Flusberg, D. A., Marr, E., Kwiatkowska, K. M., Charest, J. L., Isenberg, B. C., & Rohn, J. L. (2021). Recurrent Urinary Tract Infection:

A Mystery in Search of Better Model Systems. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8188986/>

12. Baldeyrou, M., & Tattevin, P. (2018). Infecciones urinarias. *EMC - Tratado de Medicina*, 22(2), 1-8. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1636541018893114>
13. Alghoraibi, H., Asidan, A., Aljawaied, R., Almukhayzim, R., Alsaydan, A., Alamer, E., Baharoon, W., Masuadi, E., Shukairi, A. A., Layqah, L., & Baharoon, S. (2023). Recurrent Urinary Tract Infection in Adult Patients, Risk Factors, and Efficacy of Low Dose Prophylactic Antibiotics Therapy. *Journal of epidemiology and global health*, 13(2), 200-211. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10271986/>
14. Vista de Actualización en el diagnóstico y manejo de la infección urinaria en pediatría. (2022). <https://ciencialatina.org/index.php/cienciala/article/view/4263/6543>
15. Orrego-Marin, C. P.(2014). Prevalencia de infección urinaria, uropatógenos y perfil de susceptibilidad antimicrobiana. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-2448201400040000
16. Lila, A. S. A., Rajab, A. A. H., Abdallah, M., Rizvi, S. S., Moin, A., Khafagy, E., Tabrez, S., & Hegazy, W. A. H. (2023). Biofilm Lifestyle in Recurrent Urinary Tract Infections. *Life*, 13(1), 148. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9865985/>
17. Rozwadowski, M., Gawel, D. (2022). Molecular Factors and Mechanisms Driving Multidrug Resistance in Uropathogenic *Escherichia coli*—An Update. *Genes*, 13(8), 1397. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9407594/>
18. Miranda-Estrada, L. I., Ruíz-Rosas, M., Molina-López, J., Parra-Rojas, I., González-Villalobos, E., & Castro-Alarcón, N. (2017). Relación entre factores de virulencia, resistencia a antibióticos y los grupos filogenéticos de *Escherichia coli* uropatógena en dos localidades de México. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 35(7), 426-433. <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-relacion-entre-factores-virulencia-resistencia-S0213005X16300064>
19. Cordeiro, M. C., Werle, C. H., Milanez, G. P., & Yano, T. (2016). Curli fimbria: an *Escherichia coli* adhesin associated with human cystitis. *Brazilian Journal of Microbiology*, 47 (2), 414-416. <https://www.elsevier.es/en-revista-brazilian-journal-microbiology-490-articulo-curli-fimbria-an-escherichia-coli-S1517838216000757>
20. Zagaglia, C., Ammendolia, M. G., Maurizi, L., Nicoletti, M., Longhi, C. (2022). Urinary Tract Infections Caused by Uropathogenic *Escherichia coli* Strains—New Strategies for an Old Pathogen. *Microorganisms*, 10 (7), 1425. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9321218/>
21. Chen, Y., Lee, W., Chuang, Y. (2023). Emerging Non-Antibiotic Options Targeting Uropathogenic Mechanisms for Recurrent Uncomplicated Urinary Tract Infection. *International Journal of Molecular Sciences*, 24 (8), 7055. <https://>

www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10138837/

22. Glover, M., Moreira, C. G., Sperandio, V., Zimmern, P. E. (2014). Recurrent urinary tract infections in healthy and nonpregnant women. *Urological Science*, 25 (1), 1 - 8 . https://www.researchgate.net/publication/260442076_Recurrent_urinary_tract_infections_in_healthy_and_nonpregnant_women
23. Dominoni, M., Scatigno, A. L., La Verde, M., Bogliolo, S., Melito, C., Gritti, A., Pasquali, M. F., Torella, M., Gardella, B. (2023). Microbiota Ecosystem in Recurrent Cystitis and the Immunological Microenvironment of Urothelium. *Healthcare*, 11 (4), 525. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9956625/>
24. Hadjifrangiskou, M., Gu, A., Pinkner, J. S., Kostakioti, M., Zhang, E. W., Greene, S. M., Hultgren, S. J. (2012). Transposon Mutagenesis Identifies Uropathogenic *Escherichia coli* Biofilm Factors. *Journal of Bacteriology*, 194(22),6195-6205. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3486386/>
25. Li, L., Li, Y., Yang, J., Xie, X.,Chen, H. (2022). The immune responses to different Uropathogens call individual interventions for bladder infection. *Frontiers in Immunology*, 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9445553/>
26. Zhang, S., Wang, J., Fan, Y., Meng, W., Qian, C., Liu, P., Wei, Y., Yuan, C., Du, Y., Yin, Z. (2022). YciR, a Specific 3'-Phosphodiesterase, Plays a Role in the Pathogenesis of Uropathogenic *Escherichia coli* CFT073. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9339999/>
27. Kelly, S., Votaw, N. L., Cossette, B., Wu, Y., Shetty, S., Shores, L. S., Issah, L. A., Collier, J. H. (2022). A sublingual nanofiber vaccine to prevent urinary tract infections. *Science Advances*, 8 (47). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9683704/>
28. Luna-Pineda, V. M., Ochoa, S. A., Cruz-Córdova, A., Cázares-Domínguez, V., Vélez-González, F., Hernández-Castro, R., Xicohtencatl-Cortes, J. (2019). Infecciones del tracto urinario, inmunidad y vacunación. *scielo*, 75 (2). https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462018000200067
29. Jalil, M. B., Atbee, M. Y. N. A. (2022). The prevalence of multiple drug resistance *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* isolated from patients with urinary tract infections. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*, 36 (9). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9459318/>
30. O'Brien, V. P., Hannan, T. J., Nielsen, H. V., Hultgren, S. J. (2016). Drug and Vaccine Development for the Treatment and Prevention of Urinary Tract Infections. *Microbiology spectrum*, 4 (1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4887100/>
31. Terlizzi, M. E., Gribaudo, G., Maffei, M. E. (2017). UroPathogenic *Escherichia coli* (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies. *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC>