

# XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

## II Congreso Ibérico de Medicina Interna

**OVIEDO**  
17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos  
"Príncipe Felipe"

**VII Congreso de la Sociedad  
Asturiana de Medicina Interna**

¿Por qué se infecta el material protésico?

¿Es difícil su tratamiento?

Dr. Víctor Asensi

Hospital Universitario Central de Asturias

Universidad de Oviedo

# Algunos datos

- ❑ Las enf. infecciosas representan la 2º causa de mortalidad en Europa (14,9 millones de muertes/año ) tras las enf. cardio-vasculares (16,9 millones de muertes/año) y el doble que las debidas al cáncer (7,1 millones de muertes/año ) (WHO 2002).
- ❑ Más de la mitad de estas infecciones se deben a bacterias formadoras de biocapa (endocarditis sobre válvula nativa, infecciones urinarias, osteomielitis, infecciones asociadas con implantes).



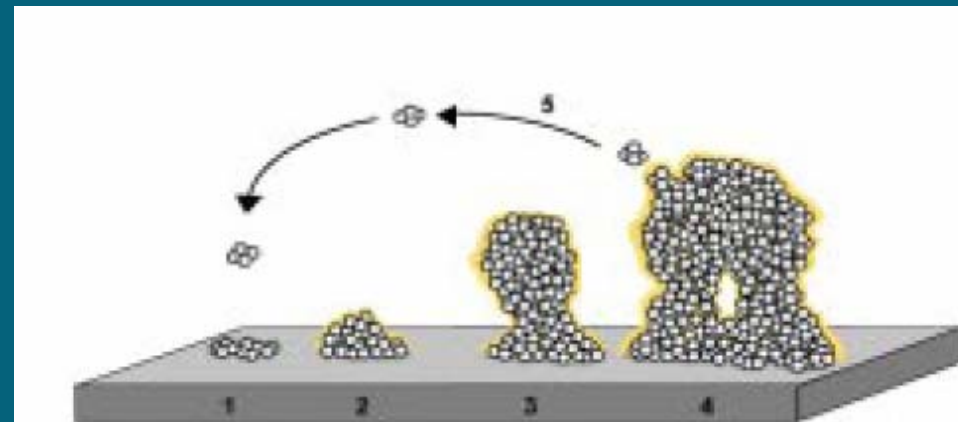
# Composición del exopolisacárido de la biocapa

Es diferente en cada bacteria:

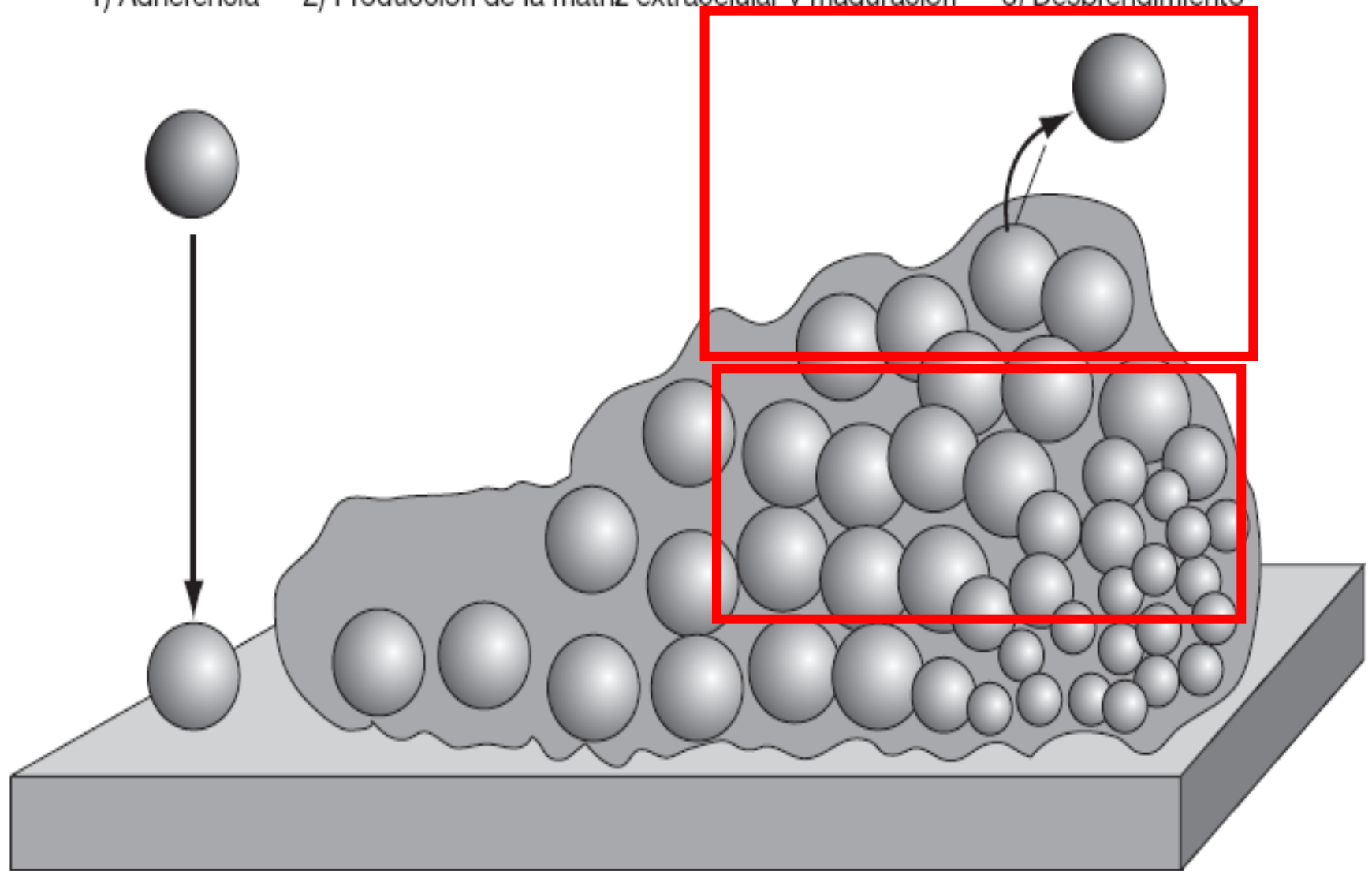
- *P.aeruginosa* → alginato
- *S.typhimurium* → celulosa
- *V.cholerae* → exopolisacárido con glucosa/galactosa
- *S.aureus* → Poly-N-acetilglucosamina (PNAG, slime)
- *S.coagulasa* negativos (*S.epidermidis*) → polisacárido de adhesión intercelular, PAI)

# Etapas en la formación de la biocapa

- ❑ Adherencia sobre la superficie:
  - ❖ BGN: estructuras móviles: flagelos, fimbrias tipo I ,IV, curli ( *P. aeruginosa*, *E.coli*, *V.cholerae*, *S. enterica*).
  - ❖ Cocos Gram +: proteínas de superficie (AtLE, PS/A, SSP-1 y-2 , AAP, Bhp)
- ❑ División y formación de microcolonias
- ❑ Secreción de exopolisacárido y formación de “mushrooms”.
- ❑ Liberación de microorganismos de la biocapa y colonización de nuevas superficies.



1) Adherencia    2) Producción de la matriz extracelular y maduración    3) Desprendimiento



Superficie inerte

## Staphylococcal surface structures and their putative functions

Surface structure	Putative function
Staphylococcal surface proteins: SSP-1, SSP-2	Adherence of <i>S epidermidis</i> to unmodified polystyrene
Autolysin: AtlE	Adherence of <i>S epidermidis</i> to unmodified and/or Vn-coated polymer surface
Biofilm-associated protein: Bap	Adherence of <i>S aureus</i> to a polymer surface and biofilm accumulation
Bap-homologous protein: Bhp	<i>S epidermidis</i> biofilm formation
Capsular polysaccharide/adhesin: PS/A	Adherence of <i>S epidermidis</i> to a polymer surface and biofilm accumulation
Fibrinogen-binding protein: Fbe	Binding of <i>S epidermidis</i> to the $\beta$ chain of fibrinogen
SD-repeat containing proteins: SdrG (homologous to Fbe), SdrF, SdrH	SdrG: binding of <i>S epidermidis</i> to the $\beta$ chain of fibrinogen and inhibition of thrombin-induced fibrinogen-clotting. SdrF, SdrH: unknown
Intercellular adhesion gene cluster: <i>icaADBC</i>	PIA production
Polysaccharide intercellular adhesin: PIA (N-acetyl-glucosaminoglycan)	Intercellular adhesion and biofilm accumulation
Slime-associated antigen: SAA	Same composition and function as PIA
Accumulation-associated protein: AAP	Biofilm accumulation of <i>S epidermidis</i>
Autolysin: aas	Binding <i>S saprophyticus</i> to fibronectin and uroepithelial cells; haemagglutination
<i>S saprophyticus</i> surface-associated protein: Ssp	Adherence of <i>S saprophyticus</i> to uroepithelial cells

*Lancet Infect Dis* 2002 **2**: 677–85

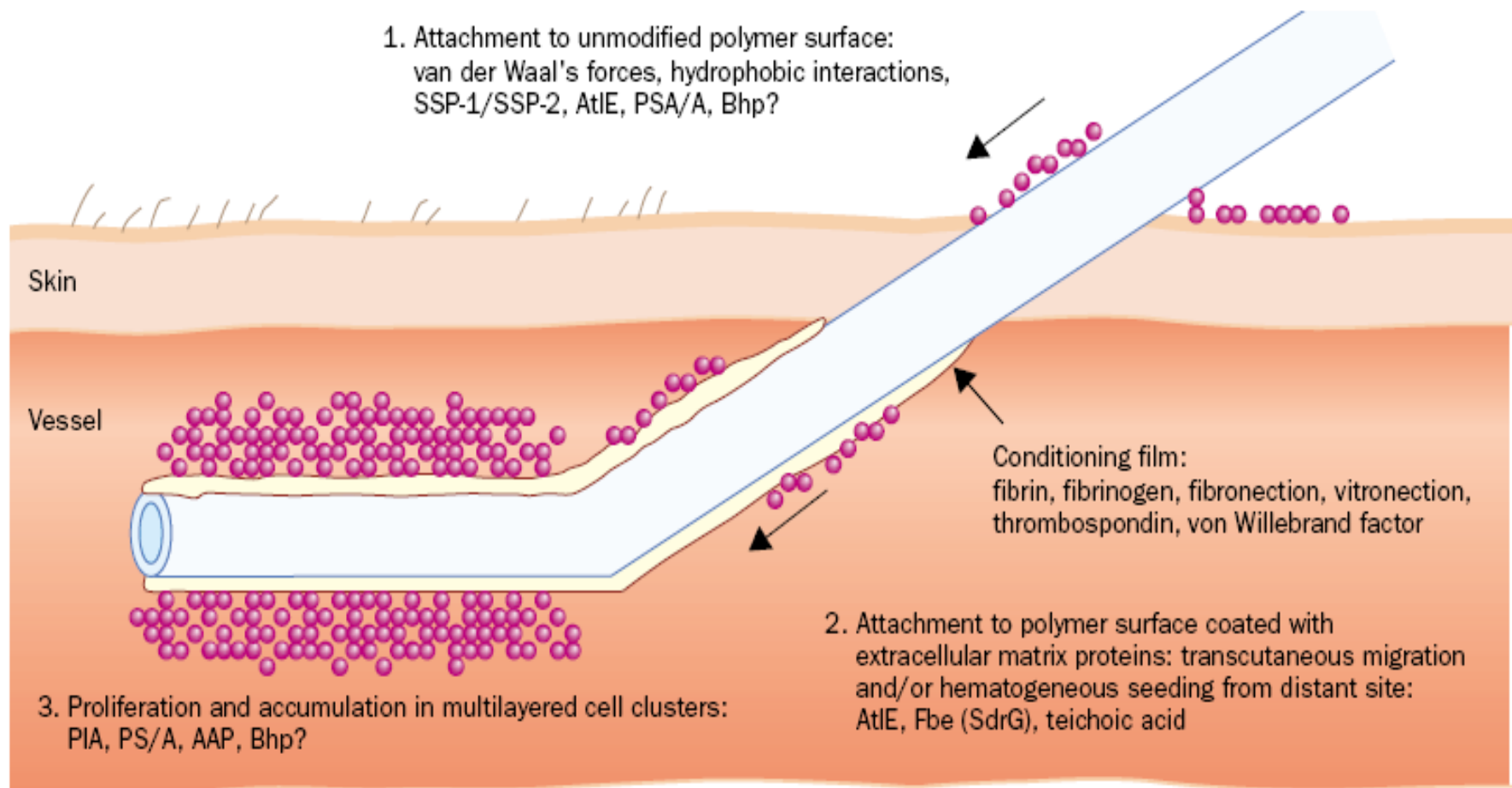
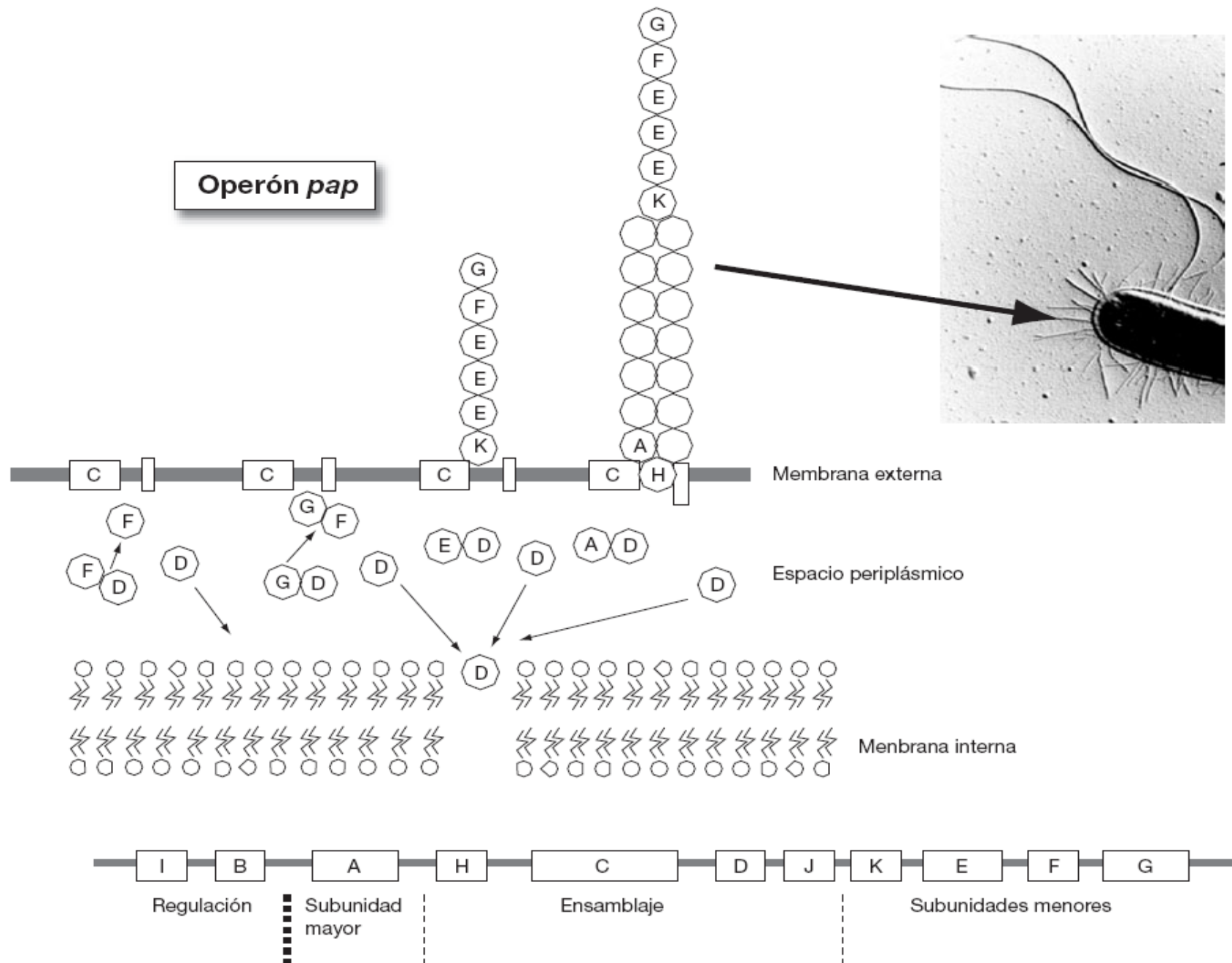


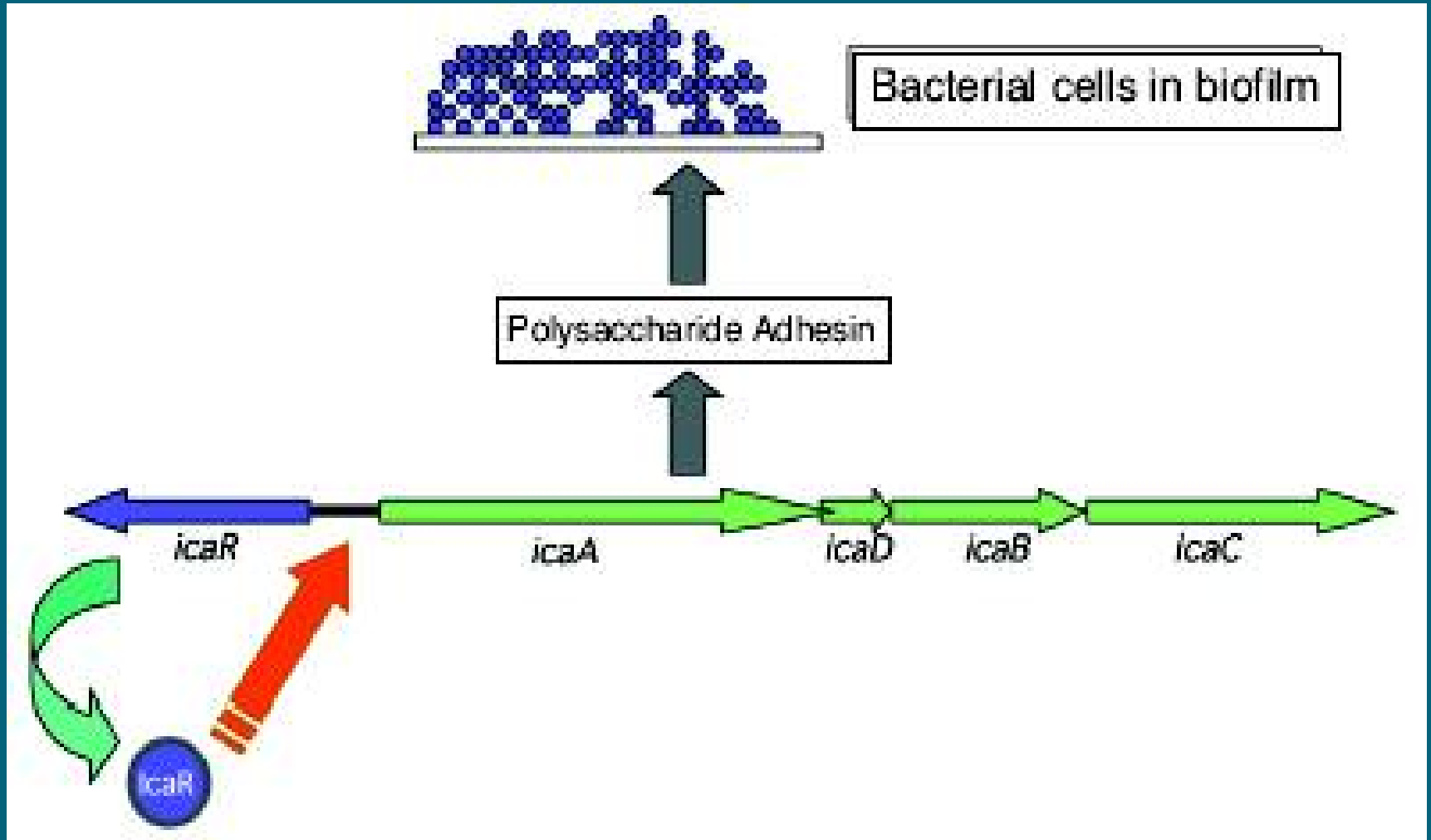
Figure 2. Schematic model of the phases involved in *S. epidermidis* biofilm formation and bacterial factors involved. Bhp whose homologous counterpart in *S. aureus* has been shown to be involved in *S. aureus* biofilm formation is labelled with a question mark. SSP-1/SSP-2=staphylococcal surface proteins, AtIE=autolysin, PS/A=polysaccharide/adhesin, Bhp=biofilm-associated (Bap)-homologous protein, Fbe=fibrinogen-binding protein, SdrG=serine-aspartate-repeat-containing protein G, PIA=polysaccharide intercellular adhesin, AAP=accumulation-associated protein.





**Figura 2.** Genes del operón *pap*. Síntesis y estructura de la fimbria P.

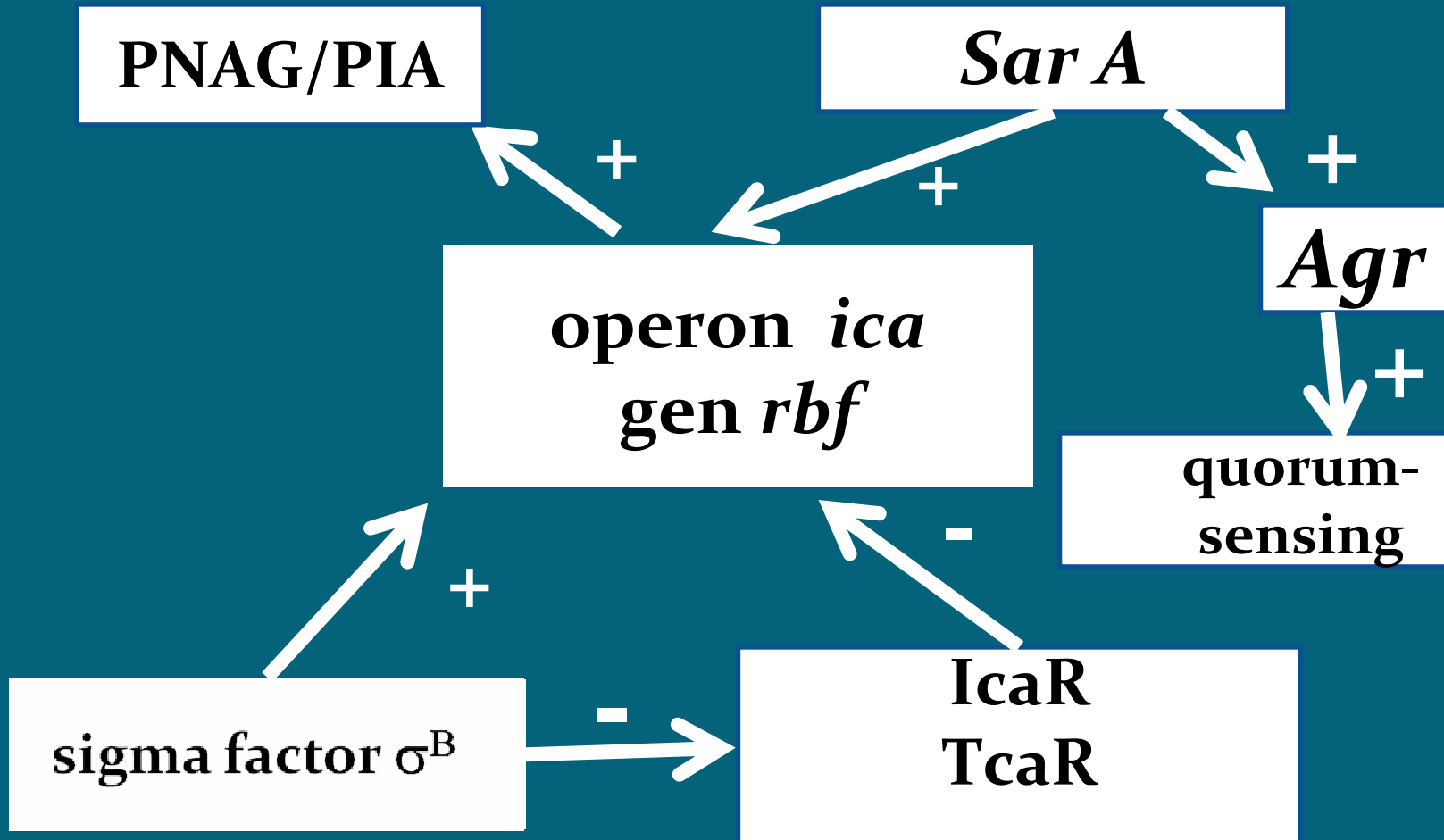
# Liberación de microorganismos de la biocapa



# Regulación del proceso de formación de la biocapa

- ❑ Está regulado por “quorum sensing” o autoinducción.
- ❑ Depende de la acumulación en el medio de una molécula señal o autoinductor que permite a la bacteria conocer la densidad de población existente. El autoinductor activa un receptor que altera la expresión de genes.
- ❑ Autoinductores: Gram + → péptidos (RIP) , BGN → acilhomoserina lactona.
- ❑ Furanonas: inhibe la formación de la biocapa
- ❑ Otros reguladores: CsrA (*E.coli*), CytR (*V.cholerae*), SarA (*S.aureus*)

# Regulación del proceso de formación de la biocapa



# ¿Por qué la biocapa proporciona resistencia frente a los antimicrobianos?

La biocapa proporciona resistencia a los antimicrobianos por:

- ❖ Efecto barrera de difusión física y química de los exopolisacáridos a su penetración
- ❖ El crecimiento ralentizado de los microorganismos dentro de la biocapa por limitación de nutrientes
- ❖ Existencia de microambientes en el interior de la biocapa que antagonizan la acción del antibiótico
- ❖ Activación de respuestas de estrés que producen cambios en la fisiología de la bacteria y aparición de un fenotipo específico de la biocapa que combate los efectos de los antimicrobianos

Vancomicina y teicoplanina muy afectados, rifampicina, clindamicina y macrólidos poco afectados.

TABLE 4. Susceptibility of planktonic and biofilm bacteria to selected antibiotics

Reference	Organism	Antibiotic	MIC or MBC of planktonic phenotype ( $\mu\text{g/ml}$ )	Concn effective against biofilm phenotype ( $\mu\text{g/ml}$ )
215	<i>S. aureus</i> NCTC 8325-4	Vancomycin	2 (MBC)	20 <sup>a</sup>
26	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	Imipenem	1 (MIC)	>1,024 <sup>b</sup>
26	<i>E. coli</i> ATCC 25922	Ampicillin	2 (MIC)	512 <sup>b</sup>
208	<i>P. pseudomallei</i>	Ceftazidime	8 (MBC)	800 <sup>c</sup>
114	<i>Streptococcus sanguis</i> 804	Doxycycline	0.063 (MIC)	3.15 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Concentration required for 99% reduction.

<sup>b</sup> Minimal biofilm eradication concentration.

<sup>c</sup> Concentration required for ~99% reduction.

<sup>d</sup> Concentration required for >99.9% reduction.

## Nuevos antibióticos y biocapa

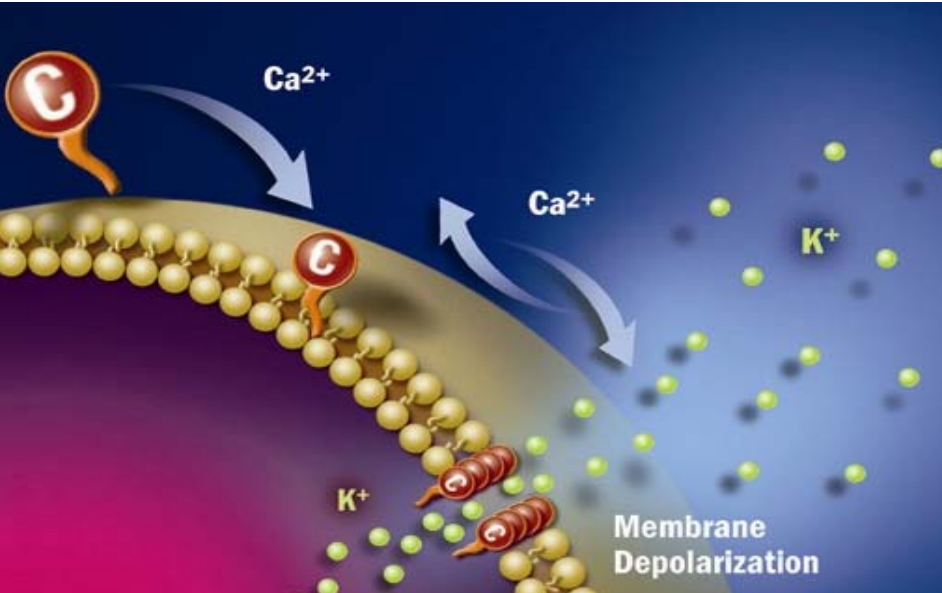
Los nuevos antibióticos como daptomicina, tigeciclina y linezolid han mostrado actividad frente a *Staphylococcus spp* embebidos en las biocapas.

# Daptomicina

- ❑ Licopéptido aislado de *Streptomyces roseosporus*
- ❑ Espectro idéntico a vancomicina
- ❑ Mecanismo de acción bactericida con despolarización y muerte celular
- ❑ Rápida penetración en la biocapa producida por *Staphylococcus spp.*
- ❑ Útil también frente a *Enterococcus sp.* vanco-resistente (*E. faecium*)
- ❑ Vida media larga
- ❑ Escasa toxicidad
- ❑ Sólo puede administrarse IV
- ❑ Aprobado en infec. piel y tejidos blandos , endocarditis derecha y bacteriemia por *S.aureus* en U.E.



# Mecanismo de acción de la daptomicina



## Morfología de *S. aureus* tras la exposición a daptomicina



4 horas post-exposición a 4 x daptomicina CMI. Aparecen unas pequeñas vesículas en la superficie de las bacterias. Están muertas pero permanecen intactas.

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY  
0066-4804/09/\$08.00+0 doi:10.1128/AAC.01411-09  
Copyright © 2009, American Society for Microbiology

## Daptomycin Rapidly Disrupts *S. aureus* Biofilm

Philip S. Stebbins<sup>1</sup>

*Center for Biofilm Engineering,  
Bozeman, Montana*

Received 31 January 2009

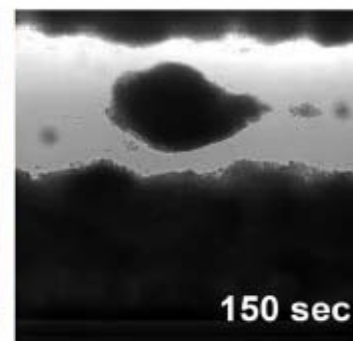
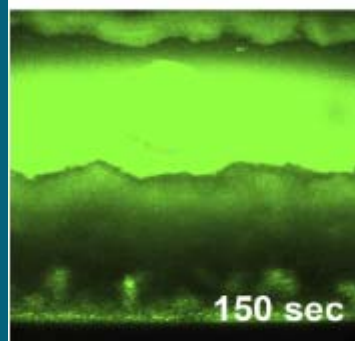
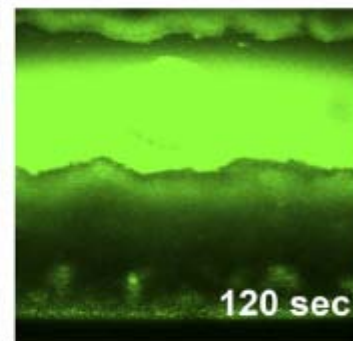
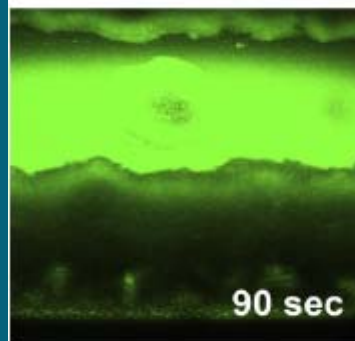
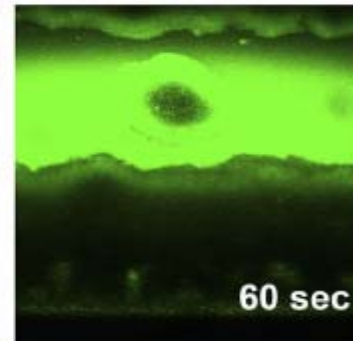
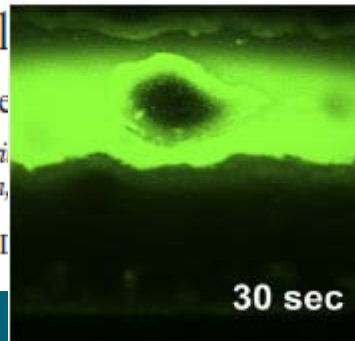
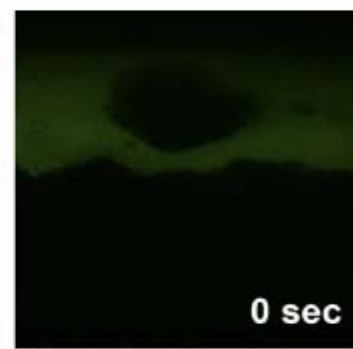
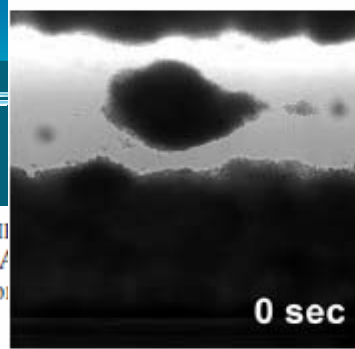
Vol. 53, No. 8

## *S. aureus* Biofilm<sup>∇†</sup>

Bergersen<sup>2</sup>

*Montana State University,  
Bozeman, Montana*

May 2009



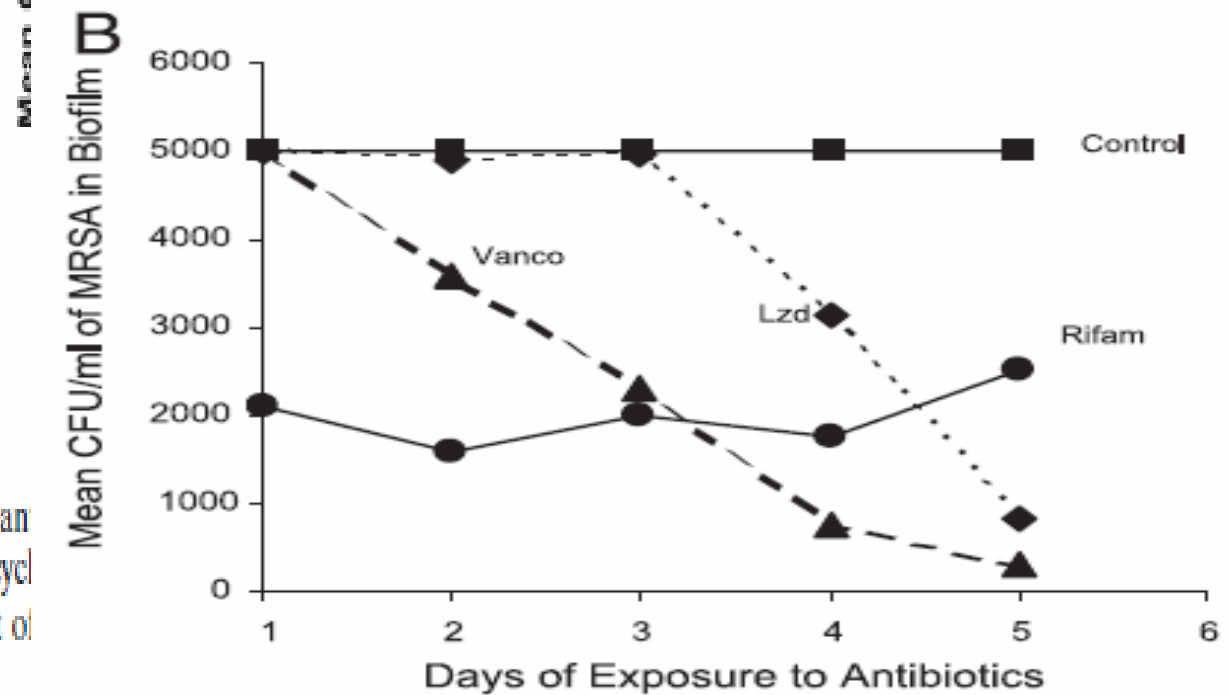
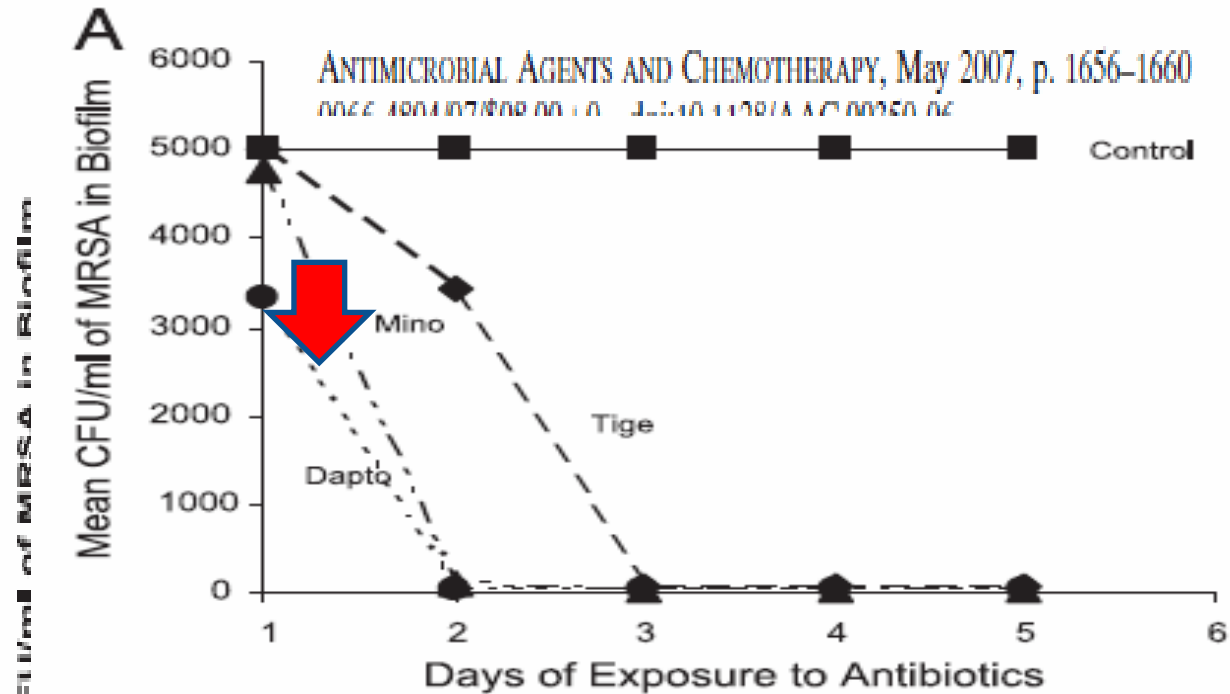


FIG. 1. Activities of an  
vancomycin; Tige, tigecycl  
because our upper limit of

nezolid; Vanco,  
is control are 0  
p. 1656-1660

**Tabla 1.** Lista parcial de infecciones humanas en las que están involucrados biofilms bacterianos<sup>25</sup>.

<b>Infección o enfermedad</b>	<b>Especie bacteriana formadora de biofilm</b>
Caries dental	Cocos Gram positivos acidogénicos (ej. <i>Streptococcus</i> )
Periodontitis	Bacterias anaeróbicas orales Gram negativas
Otitis media	Cepas no tipables de <i>Haemophilus influenzae</i>
Infecciones del músculo-esqueleto	Cocos Gram positivos (ej. staphylococos)
Fascitis necrotizante	Streptococos Grupo A
Osteomielitis	Varias especies bacterianas y fúngicas, generalmente mezcladas
Prostatitis bacteriana	<i>E. coli</i> y otras bacterias Gram negativas
Endocarditis de la válvula nativa	Streptococos del grupo viridans
Neumonía por fibrosis quística	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Burkholderia cepacia</i>
Meloidosis	<i>Pseudomonas pseudomallei</i>
Infecciones nosocomiales	
Neumonía (cuidados intensivos)	Bacilos gram-negativos
Suturas	<i>Staphylococcus epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Orificios de salida	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Vías arteriovenosas	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Bucles esclerales	Cocos Gram positivos
Lentes de contacto	<i>P. aeruginosa</i> y cocos Gram positivos
Cistitis por catéteres urinarios	<i>E. coli</i> y otros bacilos Gram negativas
Peritonitis por diálisis peritoneal	Una variedad de bacterias y hongos
DIU	<i>Actinomyces israeli</i> y muchos otros
Tubos endotraqueales	Una variedad de bacterias y hongos
Catéteres hickman	<i>S. epidermidis</i> y <i>Candida albicans</i>
Catéteres centrales venosos	<i>S. epidermidis</i> y otros
Válvulas mecánicas del corazón	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Injertos vasculares	Cocos Gram positivos
Bloqueo del conducto biliar	Una variedad de bacterias entéricas y hongos
Dispositivos ortopédicos	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>
Prótesis del pene	<i>S. epidermidis</i> y <i>S. aureus</i>

# Otras estrategias de lucha frente a la biocapa (I)

- Evitar la contaminación inicial del dispositivo o material protésico
- Minimizar la fijación bacteriana inicial al dispositivo
- Penetrar en la biocapa y eliminar los microorganismos
- Retirar el dispositivo o material protésico

# Otras estrategias de lucha frente a la biocapa (II)

TABLE 5. Antimicrobial coating treatments that have been evaluated for the control of biofilms on central venous catheters (CVCs)

Reference	Treatment <sup>a</sup>	Evaluation criteria <sup>b</sup>	Results <sup>c</sup>
45	MR compared to CS	Patient study, 356 MR-CVC compared to 382 CS-CVC, avg D = 8.4, roll tip or sonication	MR, 7.9% colonized, 0.3% BSI; CS, 22.8% colonized, 3.4% BSI; MR significantly more effective
124	CS compared to untreated control	Patient study, 208 CS-CVC compared to 195 untreated control-CVC, avg D = 6, roll tip	CS, 13.5% colonized, 1.0% BSI; control, 24.1% colonized, 4.7% BSI; CS significantly more effective
97	TC compared to untreated control	Patient study, 97 TC-CVC compared to 81 untreated control-CVC, avg D = 7, roll tip	TC, 2.06% colonized, no BSI; control, 13.6% colonized, no BSI; TC significantly more effective
10	Silver ions compared to untreated control	Patient study, 34 SI-CVC compared to 33 untreated control-CVC, avg D = 4.49 (SI) and 4.06 (control), sonication	SI, 52.9% colonized; control, 57.6% colonized; no significant difference
19	Silver(s) compared to untreated control	Patient study, 86 S-CVC compared to 79 untreated control-CVC, median D = 9 (S) and 8 (control), roll tip	S, 14% colonized, 4.65% CAI; control, 22.8% colonized, 16.5% CAI; S significantly more effective
7	Heparin compared to untreated control	Patient study, 13 H-CVC compared to 19 untreated control-CVC, D not given, semiquantitative and quantitative method	H, 31% colonized, no BSI; control, 74% colonized, 26.3% BSI; H significantly more effective
— <sup>d</sup>	Ciprofloxacin compared to untreated control	Laboratory study, <i>P. aeruginosa</i> in a flow cell, D = 300 min	>50% reduction in attachment compared to control

<sup>a</sup> MR, minocycline plus rifampin; CS, chlorhexidine plus silver sulfadiazine; TC, tridecylmethylammonium chloride plus cephalosporin.

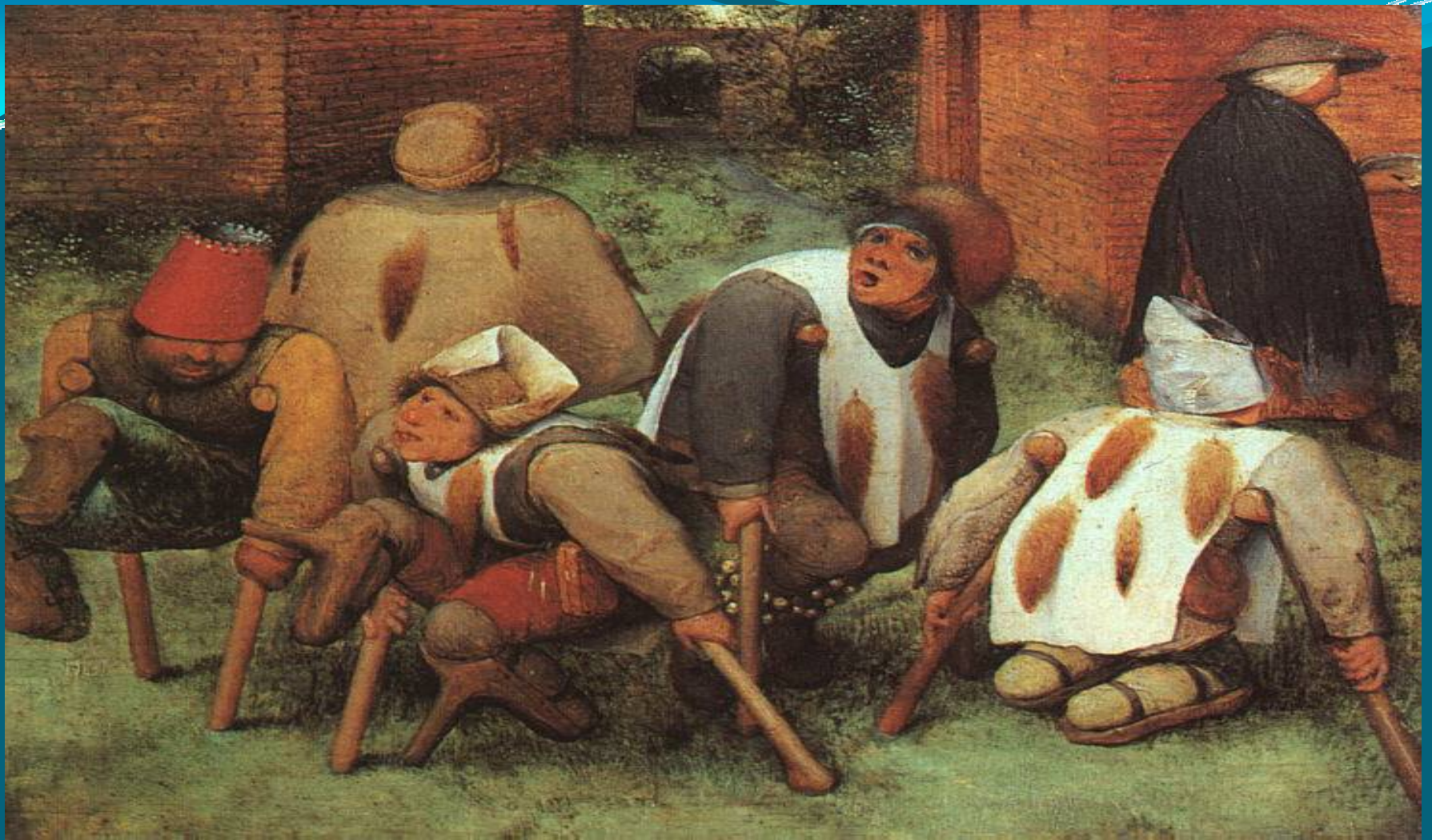
<sup>b</sup> D, duration of catheter insertion (in days); SI, silver ion; S, silver; H, heparin. Roll tip method or sonication method used for quantification of catheter colonization.

<sup>c</sup> BSI, bloodstream infection; CAI, catheter-associated infection.

<sup>d</sup> Reference: C. Kwok, S. Hendricks, C. Wan, J. D. Bryers, B. D. Ratner, and T. Horbett, Proc. 23rd Int. Symp. Controlled Release Bioactive Mat., p. 230–231, 1996.

## Otras estrategias de lucha frente a la biocapa (III)

- Bloqueadores del quorum sensing (mutaciones gen *agr*)
- Acs anti-PNAG/PIA y anti-AAP
- Dispersina B (DspB)
- Enzimas: varidasa (estreptokinasa), lisostafina
- Campos de corriente eléctrica
- Radiación ultrasónica
- Cambio del material protésico



**Pieter Bruegel el Viejo (1525-1569)**  
***Los mendigos***  
**Óleo sobre madera 185 x 215 cm. 1568**  
**Museo del Louvre**





**Pieter Bruegel el Viejo (1525-1569)**  
***El Vino del día de San Martín***  
**Sarga sobre lienzo**  
**148 x 270,5cm. Ca.1565-1568**  
**Museo Nacional del Prado**