



ACADEMIA DE FARMACIA  
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

## **Acto Inaugural Curso 2022**



ACADEMIA DE FARMACIA  
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

## **Acto Inaugural Curso 2022**

12.2. Son deberes de los académicos de número:

a) La lectura de la conferencia de inauguración del curso académico cuando, por orden de antigüedad, les corresponda.



ACADEMIA DE FARMACIA  
DE LA COMUNITAT VALENCIANA

# **Biopelículas bacterianas en infecciones crónicas humanas**

Javier Hernández Haba

Académico de Número

26 enero 2022

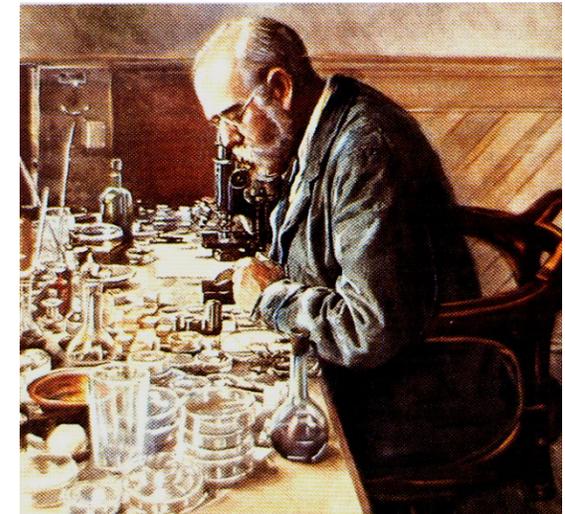
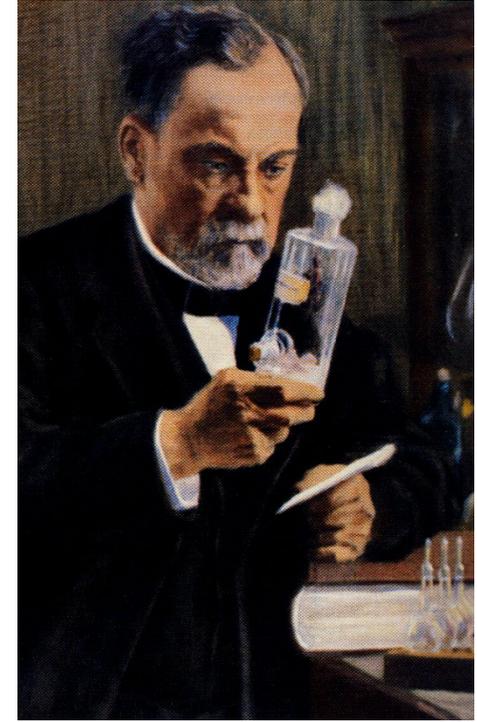
# El descubrimiento de los microorganismos

- En s.XVII el holandés **Anthony van Leewenhoek** (1632-1723) fue el primero en visualizar las bacterias, ilustrarlas gráficamente y localizarlas en numerosos hábitats, entre ellos en su propia placa dental (biopelícula).



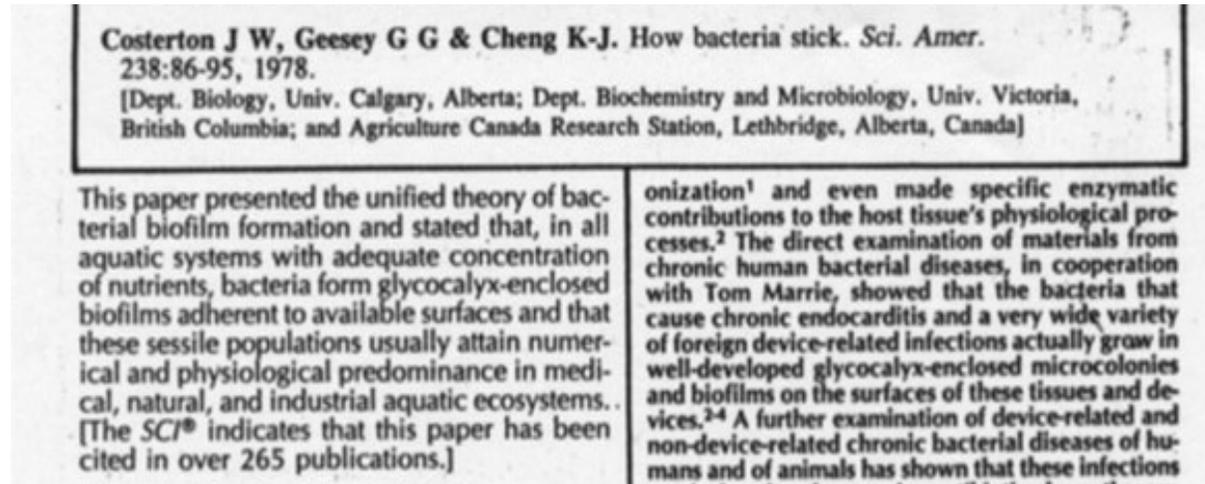
# Microorganismos y enfermedad

- En la 2ª mitad del siglo XIX, Louis **Pasteur** y Robert **Koch** sientan las bases del aislamiento y cultivo de bacterias y las relacionan con enfermedades infecciosas humanas y animales.
- **Pasteur**: biopelículas en paredes de barriles para almacenar vino



# Biopelículas: crecimiento microbiano sobre superficies

- En 1978, el canadiense **Costerton** observa que hay más microorganismos adheridos a superficies (**sésiles**) que flotando libremente (**planctónicos**)
- Esos microbios adheridos son miembros de una comunidad compleja denominada **biofilm** o **biopelícula** (Costerton, 1995).



(1934 - 2012)

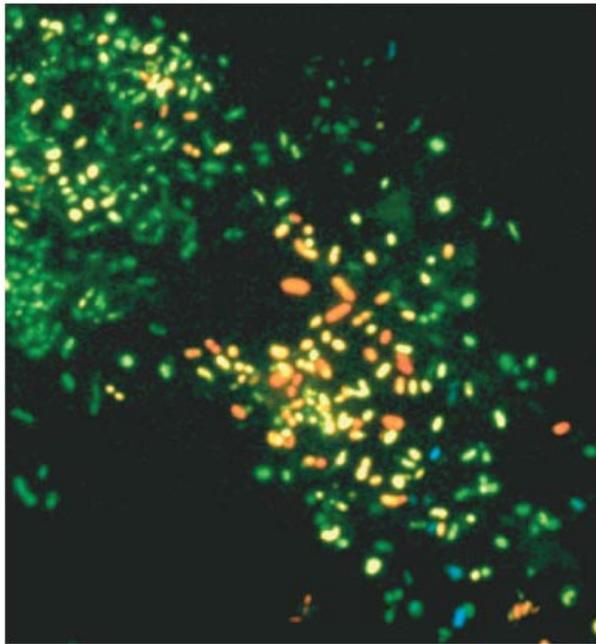
- El reconocimiento de que las bacterias son capaces de adherirse y crecer en superficies bióticas y abióticas ha cambiado el estudio de los microorganismos, y cada vez se presta más atención al concepto de **comunidad microbiana**.
- Ahora se reconoce que las bacterias que crecen como comunidades altamente organizadas y adheridas a superficies, **predominan** tanto en entornos clínicos, como en sistemas industriales.
- El modo de crecimiento de la biopelícula puede considerarse como una **estrategia** utilizada por bacterias para sobrevivir en condiciones ambientales adversas y con limitaciones de nutrientes

# Biopelículas: definición

*Son comunidades de microorganismos sésiles formadas por células irreversiblemente unidas a un substrato, que crecen embebidas en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (SPE), fabricada por ellos mismos, y que exhiben un fenotipo alterado en relación con su velocidad de crecimiento y a su transcripción génica.*

Dos grandes avances han contribuido sustancialmente a la comprensión actual de las biopelículas:

1. **El microscopio confocal láser de barrido**
2. **La investigación de los genes involucrados en la adhesión celular y la formación de la biopelícula**



Cindy E. Morris

Microscopía confocal de una biopelícula natural en una superficie de una hoja.

El color indica su profundidad en la biopelícula:

**rojo** células sobre la superficie;

**verde** a 9  $\mu\text{m}$  de profundidad;

**azul** a 18  $\mu\text{m}$  de profundidad

**(b)** Biopelícula natural en la superficie de una hoja

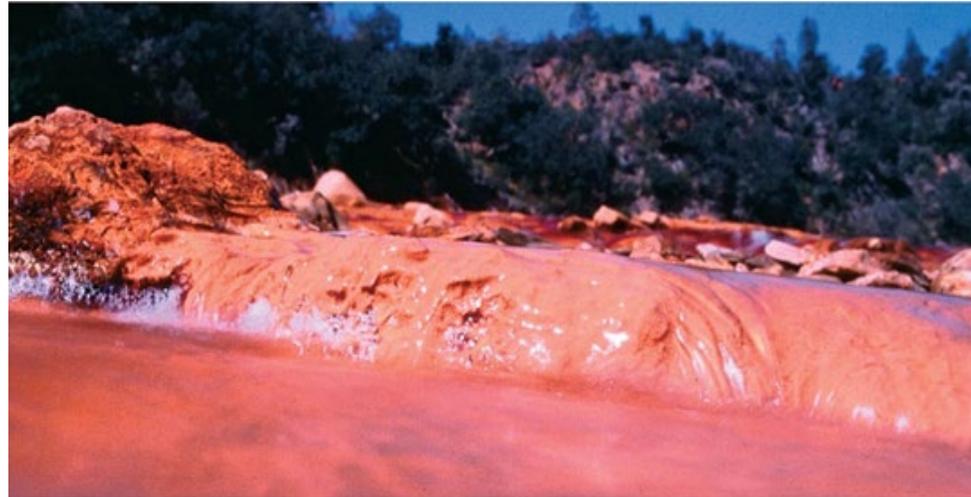
# Biopelículas

- Son ubicuas en la naturaleza y en el agua
- Parece ser la **forma típica** (“por defecto”) de crecimiento de las bacterias en la naturaleza
- Cualquier bacteria, bajo condiciones ambientales adecuadas (superficie+agua+nutrientes), puede existir dentro de biopelículas
- Cualquier superficie puede ser atacada (metal, polímero, cristal, cemento, minerales)

# Ejemplos de biopelículas

- Material mucoso que recubre un jarrón que ha tenido depositadas flores.
- Material resbaladizo que recubre las piedras de los lechos de los ríos.
- Superficie interna de tuberías
- Cascos de barcos

Biopelícula de bacterias oxidadoras del hierro adheridas a rocas en el Río Tinto



J.M. Sánchez, J.J. deLope,  
and Ricardo Amils

- Enorme impacto en muchos aspectos de nuestras vidas
  - Corrosión de materiales
  - Alimentos contaminados durante su procesado
  - Obstrucción de tuberías
  - Interacción planta-microorganismo en la biosfera
  - Formación de placa dental
  - Infecciones crónicas en tejidos humanos vivos
  - Problemas relacionados con implantes médicos

# Biopelículas: composición

- Las células bacterianas de la biopelícula constituyen el 15-20% del volumen.
- Una biopelícula deshidratada puede contener  $10^8 - 10^{10}$  células / gramo
- La matriz (80-85%) está formada principalmente por exopolisacáridos.
- En menor cantidad otras macromoléculas como proteínas, eDNA (extracelular) y productos diversos procedentes de la lisis de las bacterias.

# Biopelículas: formación fases

1. Adhesión
2. Colonización o agregación
3. Maduración o desarrollo
4. Disgregación o dispersión

### **Adhesión**

(unas pocas células móviles se adhieren a una superficie sólida adecuada)

### **Colonización**

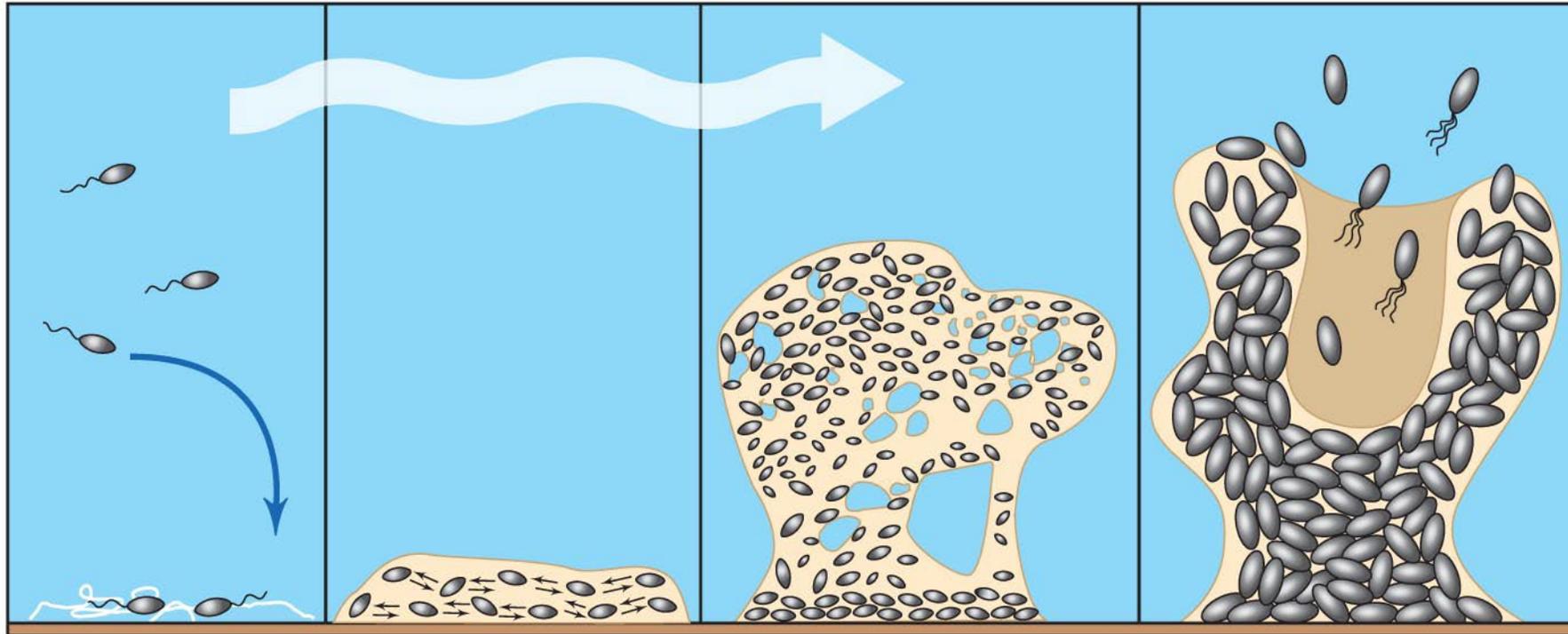
(comunicación intercelular, crecimiento, y formación de polisacáridos)

### **Desarrollo**

(más crecimiento y polisacáridos)

### **Dispersión activa**

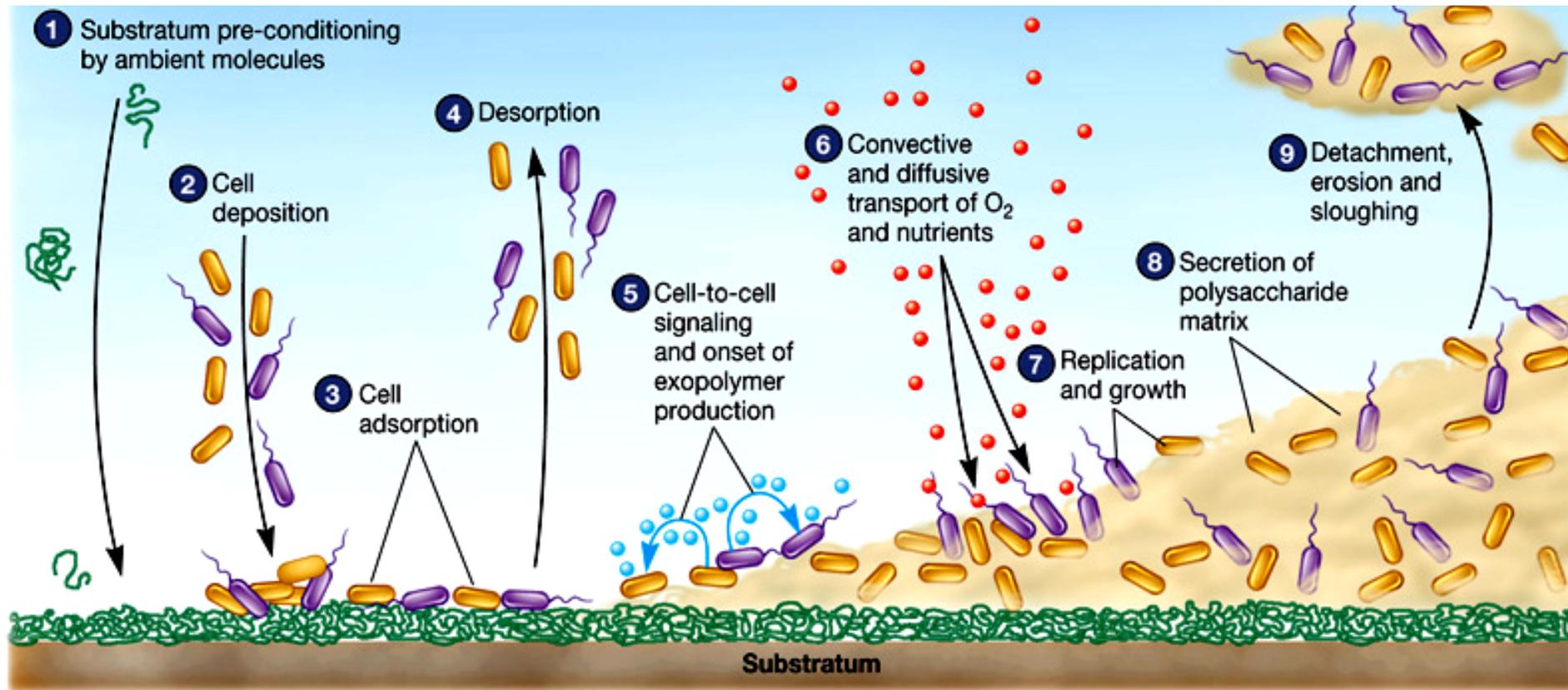
(desencadenada por factores ambientales tales como la disponibilidad de nutrientes)



**(a)** Las biopelículas comienzan con la adhesión de unas pocas células que luego crecen y se comunican con otras células. Se forma la matriz y se extiende a medida que crece la biopelícula.

# Biopelículas: formación

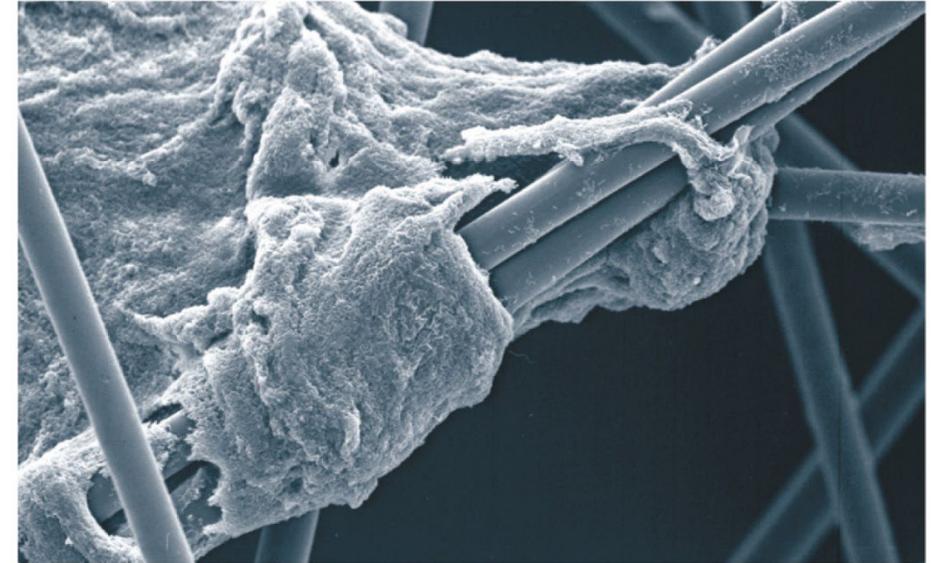
- La formación de la biopelícula se inicia mediante la **adhesión** de unas pocas células a una superficie viva o inerte.
  - En Gram negativas: flagelos, pili tipo IV y fimbrias
  - En Gram positivas: proteínas de superficie, ácidos teicoicos
- La adhesión va seguida por la expresión de los genes específicos para la biopelícula
- Estos genes codifican proteínas que sintetizan las moléculas de señalización intercelulares e inician la formación de la matriz.



1. Acondicionamiento del sustrato debido a moléculas del ambiente
2. Depósito de células planctónicas
3. Adhesión de las células
4. Desprendimiento de células
5. Señalización intercelular y comienzo de la producción de exopolímeros
6. Transporte de O<sub>2</sub> y nutrientes mediante convección y difusión
7. Replicación y crecimiento
8. Secreción de matriz polisacáridica
9. Desprendimiento, erosión y descamación

# Biopelículas: formación

- Matriz de SPE formada por exopolisacárido de diferente composición en cada tipo de bacteria:
  - Alginato en *Pseudomonas aeruginosa*
  - Celulosa en *Salmonella typhimurium*
  - Glucosa y galactosa en *Vibrio cholerae*
  - Poli-N-acetilglucosamina en *Staphylococcus aureus*



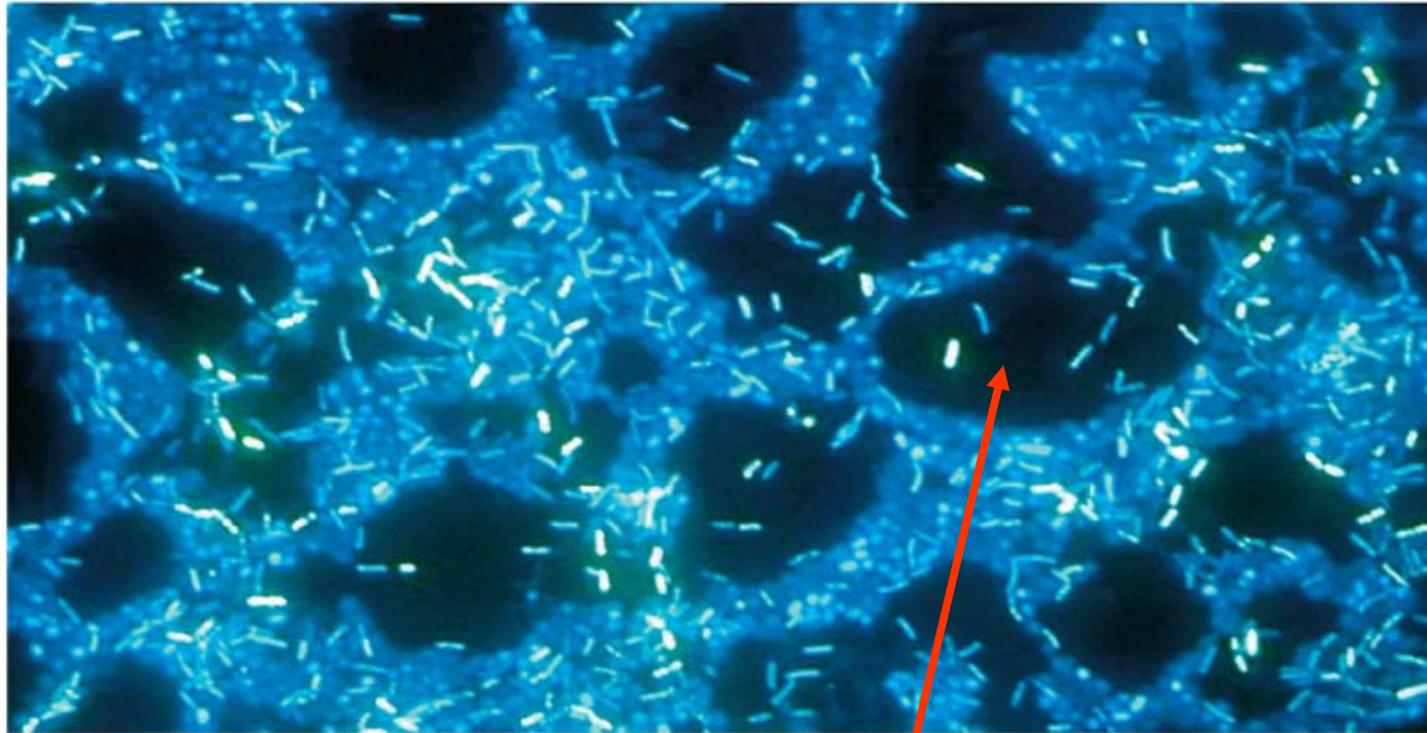
Biopelícula de *Ps. aeruginosa*

5  $\mu$ m

SEM

# Biopelículas: formación

- La arquitectura de la matriz de la biopelícula no es sólida y presenta **canales** que permiten el flujo de agua, nutrientes y oxígeno hasta las zonas más profundas de la biopelícula
- La existencia de estos canales no evita sin embargo, que dentro de la biopelícula existan diferentes ambientes con distintas concentraciones de nutrientes, pH u oxígeno
- Aumenta la heterogeneidad sobre el estado fisiológico de la bacteria dentro de la biopelícula



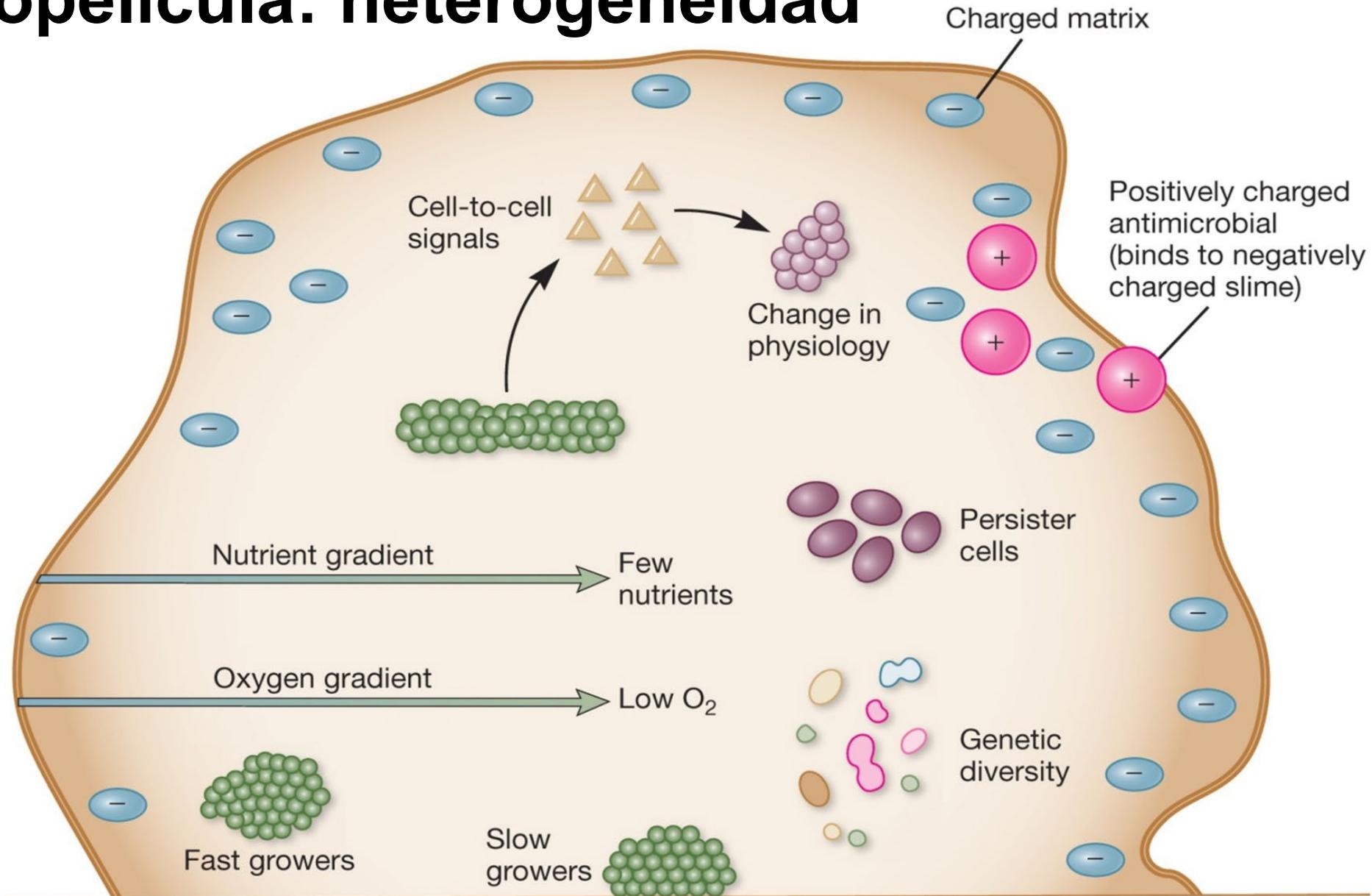
Rodney M. Donlan and Emerging Infectious Diseases

(b)

Fotografía al microscopio de una biopelícula teñida con DAPI que crece sobre una tubería de acero inoxidable.

Obsérvense los canales de agua

# Biopelícula: heterogeneidad



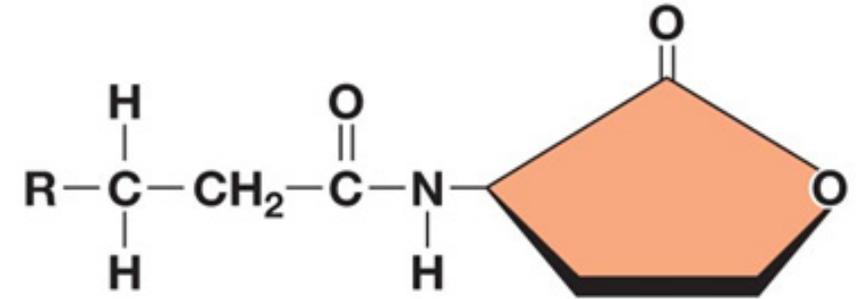
**Persisters: células durmientes (latentes) muy resistentes a antibióticos (sin genes de resistencia)**

# Biopelículas: regulación

- Ciertas bacterias se comunican con otras de la misma especie dentro de la biopelícula y las vías reguladoras están controladas por la densidad de células de su mismo tipo.
- Cuando aumenta su densidad de población, las células secretan moléculas de bajo peso molecular que señalizan cuando la población ha alcanzado un límite crítico.
- Este fenómeno se denomina **percepción de quórum** (quórum = número suficiente) o “**quorum sensing**” y es responsable de la expresión de factores de virulencia.
- Esta molécula señalizadora específica se denomina **autoinductor**

# Biopelículas: regulación

- La comunicación intercelular (percepción de quorum o autoinducción) es decisiva para el desarrollo y mantenimiento de biopelículas
- En bacterias Gram negativas, la principal molécula señalizadora intercelular (autoinductor) es un compuesto llamado *acilhomoserina-lactona*
- En Gram positivas son péptidos autoinductores
- La señalización tanto *intra-* como *inter-*especies ocurre en las biopelículas para coordinar las etapas necesarias para formar y mantener la estructura



Acil Homoserina Lactona (AHL)

# Biopelículas: dispersión

- Las bacterias sésiles se pueden desprender o liberar para poder colonizar nuevas superficies cerrando el proceso de desarrollo de formación de la biopelícula.
- Se conocen 3 posibles mecanismos:
  1. Erosión de pequeñas partes de la biopelícula
  2. Separación rápida y masiva
  3. Liberación por colisión de partículas del líquido circulante con la biopelícula

# Biopelículas: ventajas

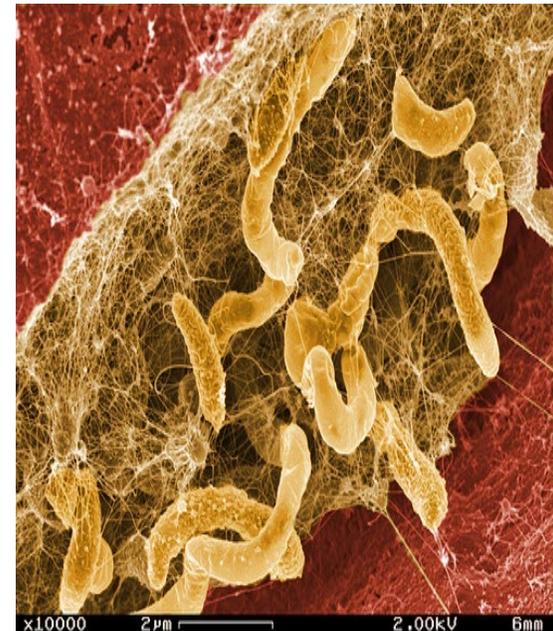
## Las bacterias forman biopelículas por varias razones:

- Permite que las células permanezcan en un nicho favorable (rico en nutrientes)
- Permiten que las células bacterianas vivan muy cerca unas de otras (intercambio de nutrientes y material genético)
- Autodefensa
  - Biopelículas resisten fuerzas físicas que podrían llevarse las células no adheridas.
  - Resistencia a la fagocitosis de células del sistema inmunitario

Las células fagocíticas no son capaces de digerir eficazmente las bacterias que estén creciendo dentro de matrices polisacaroideas adheridas a superficies sólidas. Esto provoca la liberación de grandes cantidades de enzimas pro-inflamatorias y citoquinas, lo que ocasiona inflamación y destrucción de tejidos cercanos
  - Resistencia a la penetración de moléculas tóxicas (antibióticos)

# Biopelículas protegen de los agentes antimicrobianos

- Las bacterias que crecen formando biopelículas pueden ser hasta 100-1.000 veces más resistentes a los antimicrobianos que la misma bacteria en estado planctónico.
- La terapia antibiótica estándar es generalmente inútil y el único recurso posible es la eliminación del material (implante) contaminado
- Causas:
  1. Penetración lenta o incompleta del antibiótico
  2. Bacterias con baja actividad metabólica o sin crecimiento en la biopelícula (zonas profundas), no son susceptibles p.e., a  $\beta$ -lactámicos.
  3. Aminoglicósidos son menos eficaces en anaerobiosis
  4. Cambios genéticos pueden potenciar mecanismos de resistencia a Atb, aunque si la biopelícula se rompe las bacterias se vuelven sensibles



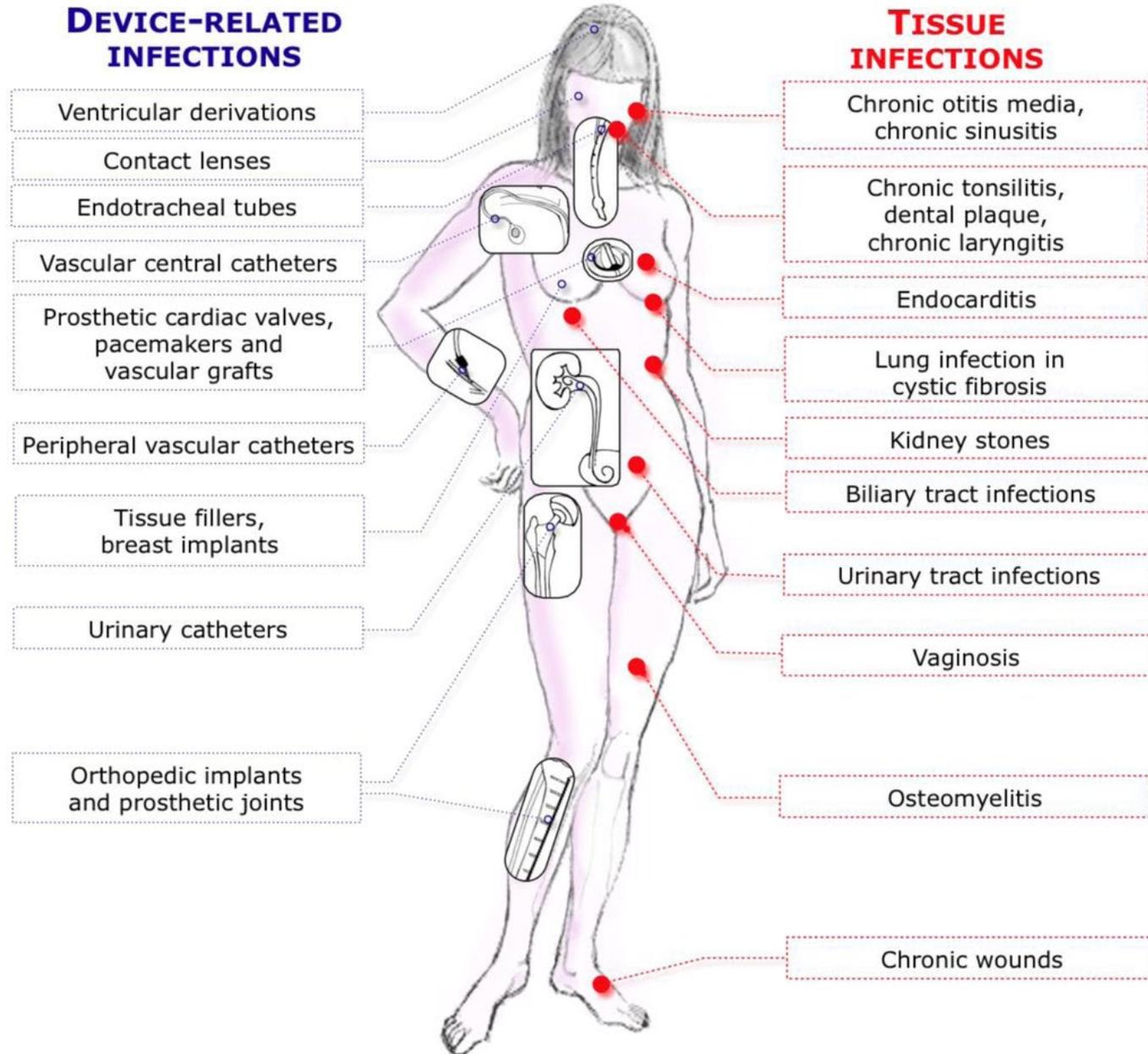
**Tabla 1.** Lista parcial de infecciones humanas en las que están involucrados biofilms bacterianos<sup>25</sup>.

<b>Infección o enfermedad</b>	<b>Especie bacteriana formadora de biofilm</b>
Caries dental	Cocos Gram positivos acidogénicos (ej. <i>Streptococcus</i> )
Periodonditis	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 negativos
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>

# Biopelículas involucradas en infecciones humanas

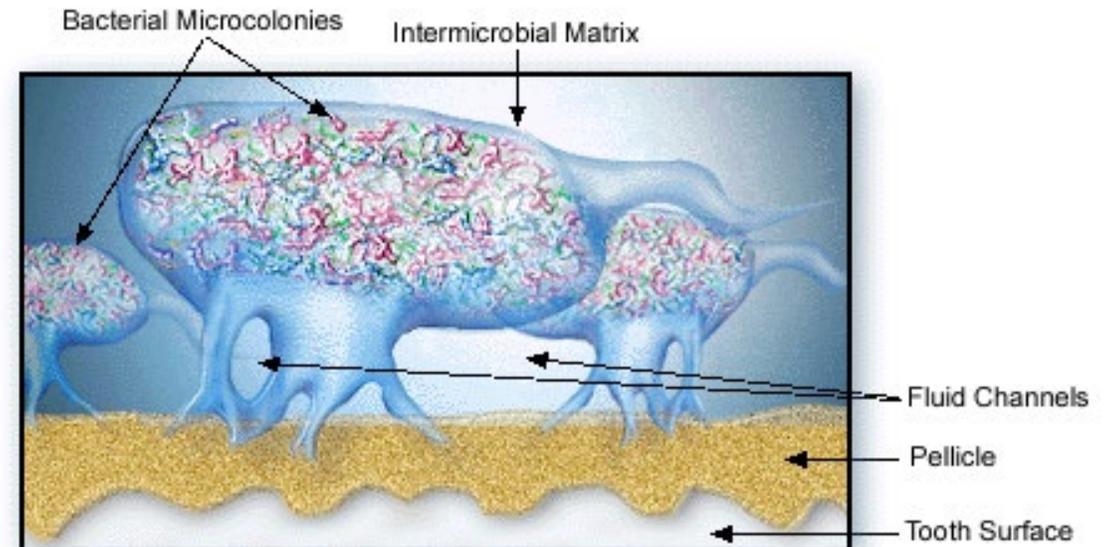
**Según el CDC:**

70-80% de todos los procesos infecciosos bacterianos humanos en el mundo occidental involucran biopelículas



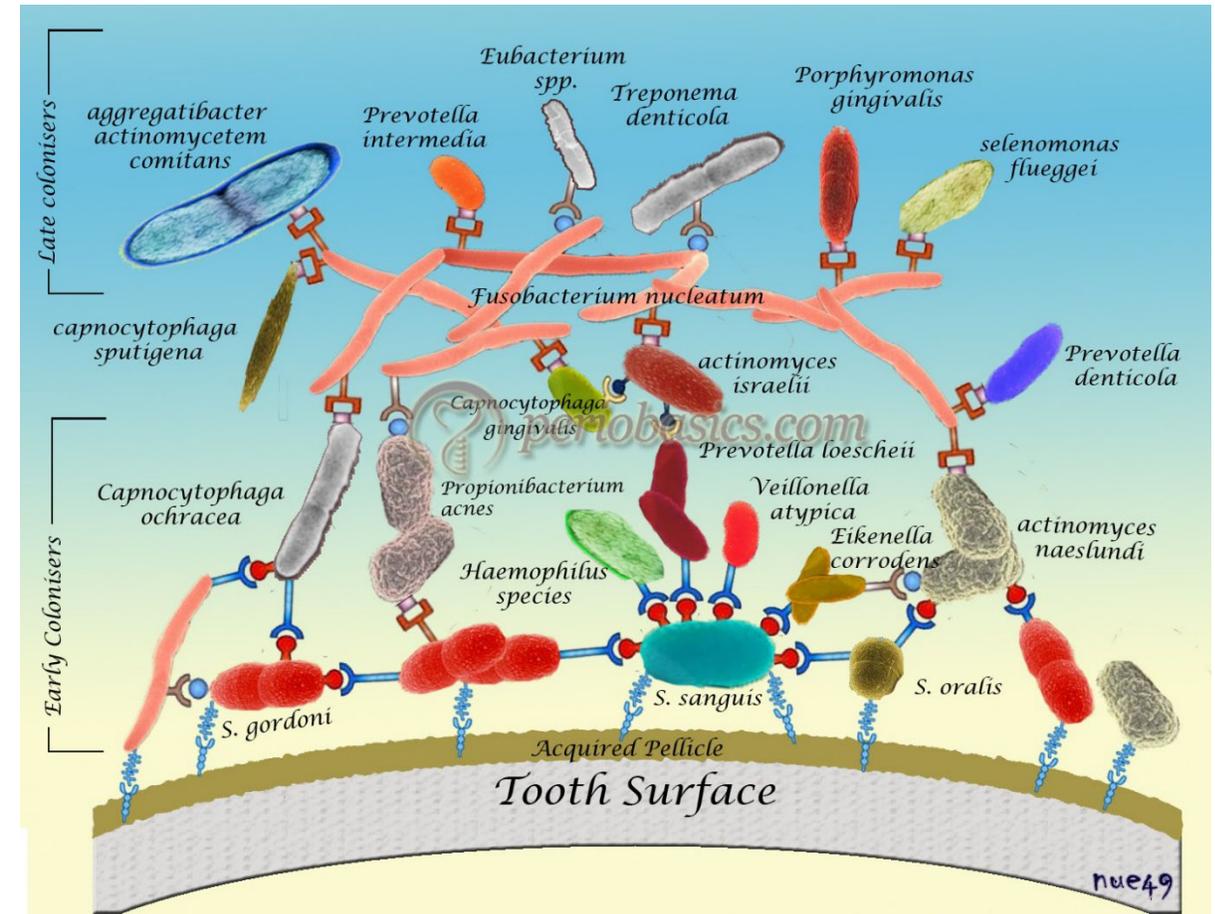
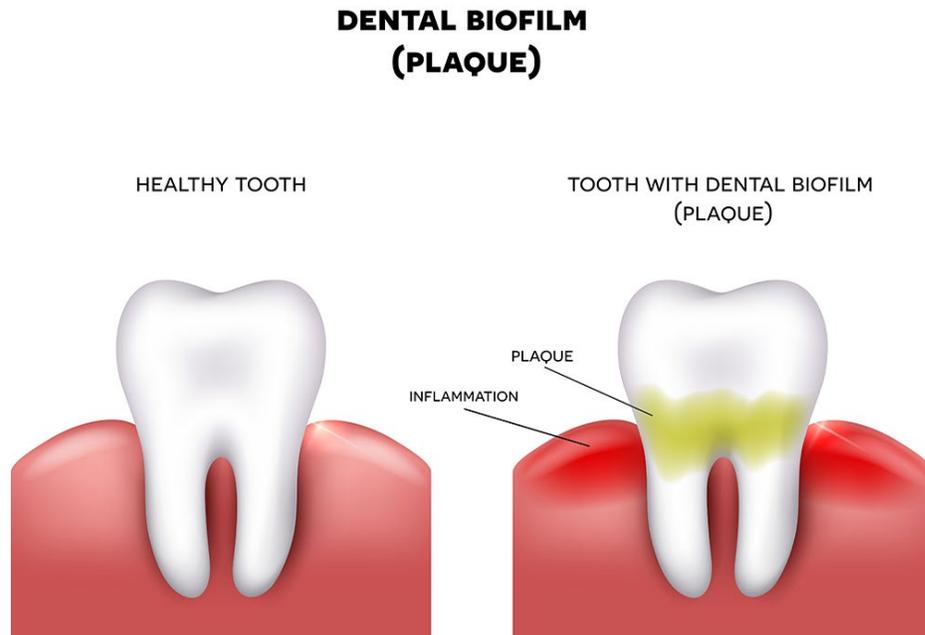
# Placa dental

- La cavidad oral de una persona sana está colonizada por más de 500 tipos distintos de bacterias (la mayoría son microbiota normal)
- Si con medidas higiénicas estas bacterias no son eliminadas de la superficie dental pueden formar una biopelícula amarillenta (placa)
- Si la placa dental no se elimina regularmente, los ácidos y azúcares de la biopelícula pueden causar inflamación, y originar caries y daño en las encías (gingivitis, periodontitis)



# Placa dental: formación

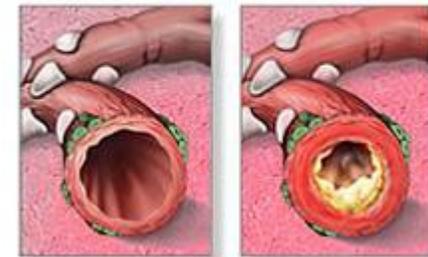
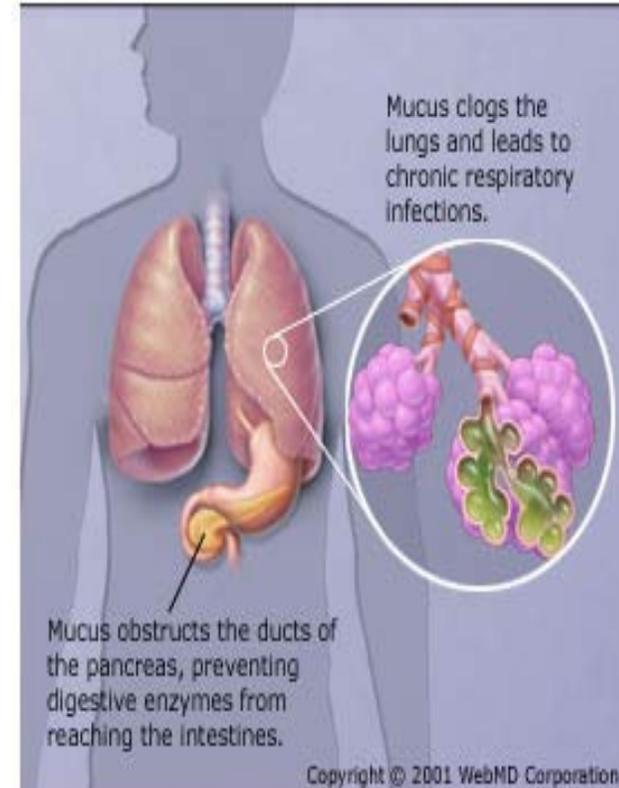
- Durante las fases iniciales de formación de la placa dental predominan las bacterias Gram positivas, fundamentalmente estreptococos.
- Conforme la biopelícula va pasando a un estadio más maduro son los anaerobios Gram negativos los gérmenes más abundantes



# Fibrosis quística

- Enfermedad genética de herencia autosómica recesiva caracterizada por la excesiva producción de secreciones pulmonares espesas (moco) que predispone a la colonización bacteriana persistente de los pulmones.
- Las bacterias prosperan en el moco acumulado en las vías respiratorias más estrechas. El moco estimula el desarrollo de biopelículas que resultan difíciles de penetrar para las células inmunes y los antibióticos.
- Por su parte, los pulmones responden al daño continuo, infligido por las secreciones espesas y las infecciones crónicas, ensanchando gradualmente las vías respiratorias inferiores (bronquiectasia), lo que vuelve a la infección aún más difícil de erradicar.

Cystic Fibrosis

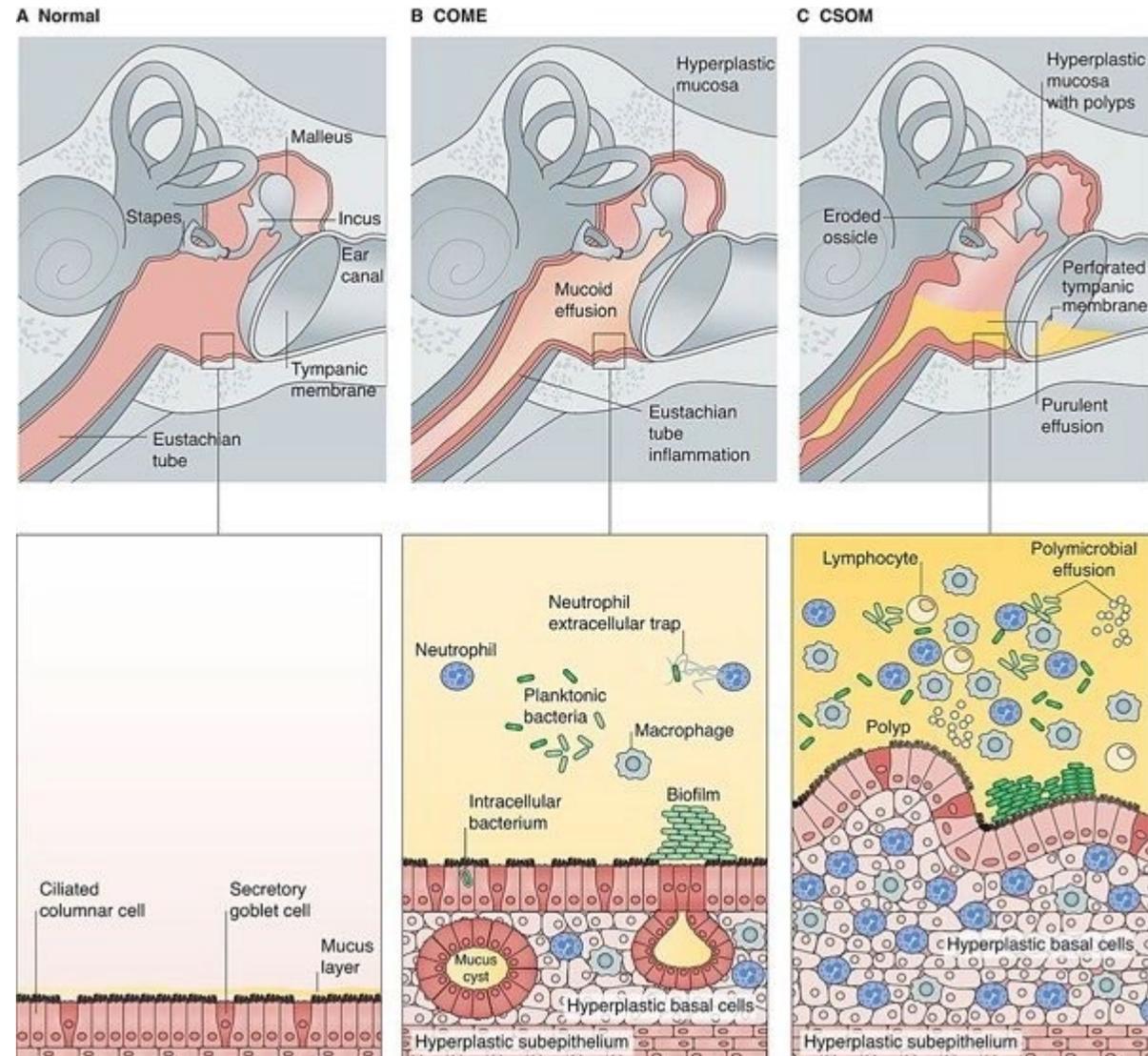


# Fibrosis quística

- En la FQ, inicialmente ciertas bacterias ordinarias como *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* colonizan e infectan los pulmones.
- Más tarde, sin embargo, prevalecen *Pseudomonas aeruginosa* y, a veces, *Burkholderia cepacia*.
- Una vez diseminadas por las vías respiratorias, estas bacterias desarrollan resistencia a los antibióticos convencionales.
- Tratamiento antimicrobiano temprano (durante la colonización) con **ciprofloxacino** y **colistina** para prevenir la infección crónica de *P. aeruginosa*

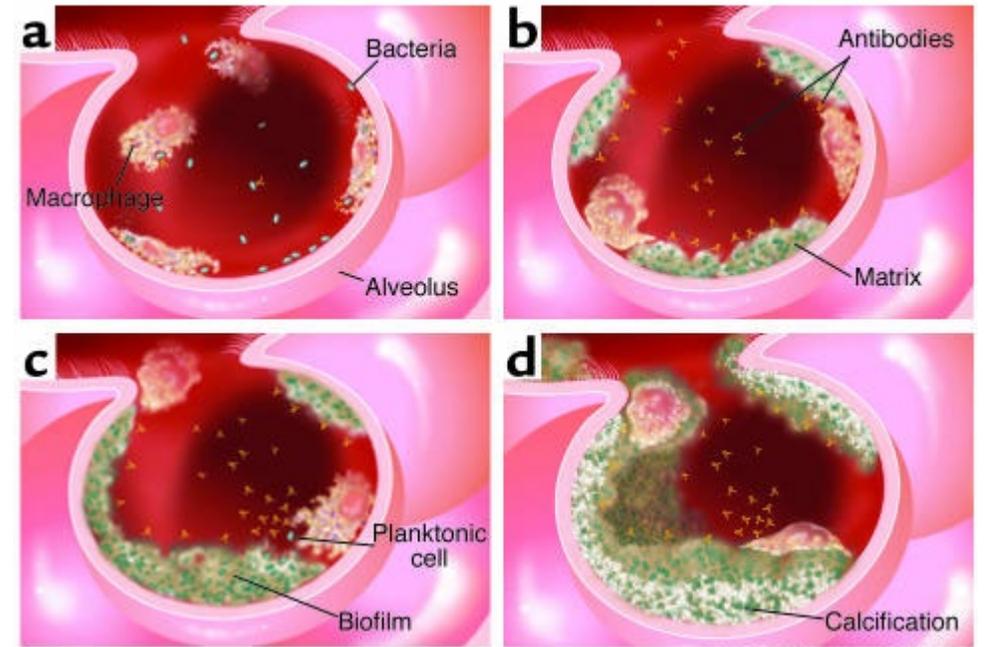
# Otitis media

- Infección crónica del oído debido a la inflamación del revestimiento mucoperiosteal (periostio).
- En el oído medio, se acumula líquido que afecta el desarrollo del habla y la capacidad de aprendizaje del paciente.
- Bacterias responsables:  
*S. pneumoniae*, *H. influenzae*,  
*Moraxella catarrhalis*, *S. epidermidis*,  
*P. aeruginosa*
- Antibióticos: amoxicilina, cefaclor, eritromicina y claritromicina



# Prostatitis crónica

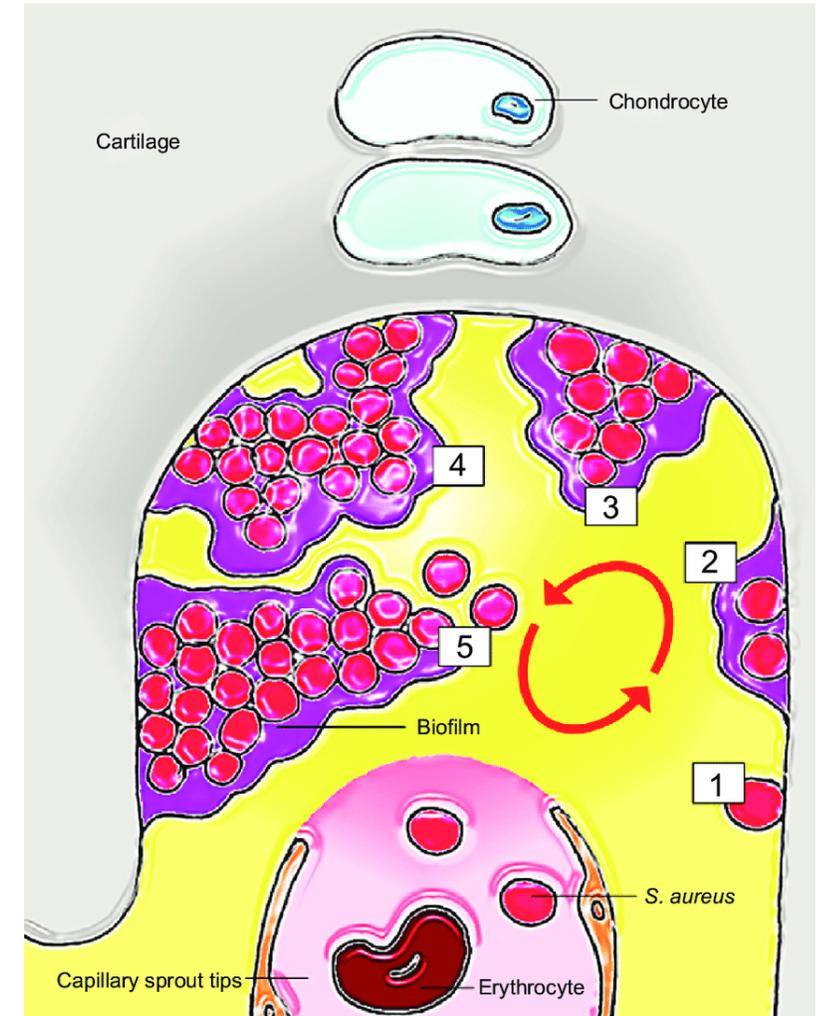
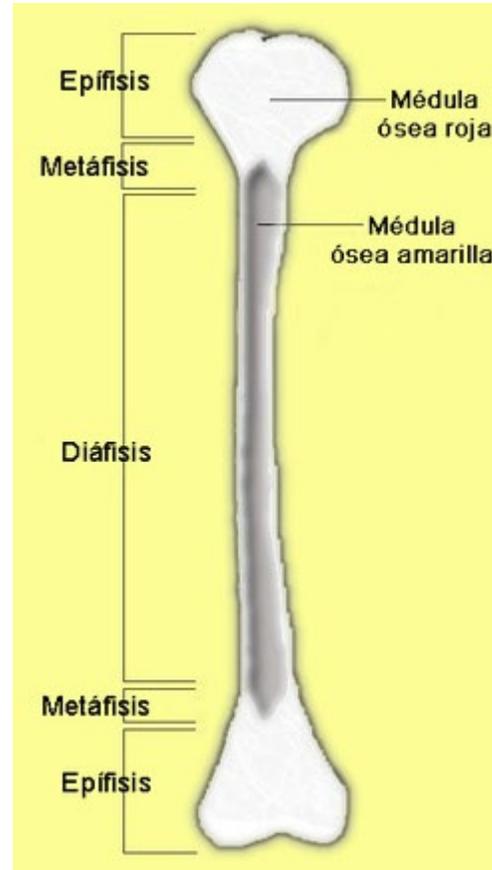
- La prostatitis es la inflamación de la glándula prostática debido a bacterias que han ascendido desde la uretra o por el reflujo de orina infectada.
- Una vez que las bacterias entran en el conducto prostático, comienzan a multiplicarse rápidamente y pueden formar biopelículas que se adhieren a las células epiteliales.
- *E. coli*, *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*, *Bacteroides*



P. DIRCKX, 2002, MSU-CBE

# Osteomielitis

- La osteomielitis es un trastorno óseo inflamatorio caracterizado por una infección en la médula ósea que conduce a la necrosis y la destrucción ósea
- Debido a la resistencia bacteriana a los antibióticos en modo biopelícula, causan infecciones persistentes.
- Más del 50% de los casos son causadas por *Staphylococcus aureus*



## Formación de biofilm en osteomielitis hematogena.

Cuando *Staphylococcus aureus* escapa del torrente sanguíneo a través de los capilares de la metáfisis, pueden crecer como una biopelícula en el cartílago y el tejido óseo.

# Ojos y lentes de contacto

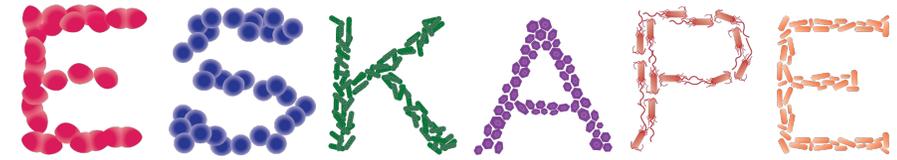
- La presencia de biopelículas ha sido demostrada en diverso material ocular como lentes de contacto, materiales de sutura, hebillas para el desprendimiento de retina y lentes intraoculares.
- Muchas infecciones oculares ocurren cuando esos dispositivos entran en contacto o son implantados en el ojo
- La formación de biopelículas en las lentes de contacto o en sus **estuches de almacenamiento** puede ser un factor de riesgo en las infecciones corneales
- Se calcula que hasta un 80% de estos estuches pueden estar contaminados por bacterias. *Staphylococcus*, *Serratia* y *Pseudomonas* son las más comunes.



# Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS)

- Infecciones **nosocomiales**: infección local o sistémica adquirida en un centro de atención sanitaria
- Prolongan la estancia en el hospital 4-13 días
- Algunas son adquiridas de otros pacientes, pero otras son causadas por patógenos que se mantienen en el ambiente hospitalario
- CDC estima que 65-80% de las IAAS pueden ser atribuidas a biopelículas
- Cepas bacterianas resistentes a antibióticos
  - *Escherichia coli* (18%),
  - *Pseudomonas aeruginosa* (12%),
  - *Staphylococcus aureus* (9%),
  - MRSA (4%)

- Las infecciones causadas por bacterias resistentes a antibióticos en todo el mundo matan a 1,2 millones de personas al año. Además, este tipo de bacterias también infectó a casi 5 M de personas que murieron en hospitales por otras causas.
- Los responsables del estudio consideran que en menos de 30 años las superbacterias acabarán con la vida de 10 millones de personas cada año, es decir, tres veces más que lo estimado para la covid en 2020. La investigación ha sido publicada en Lancet (2019) y ha analizado datos de 204 países, el estudio más completo de este tipo hasta la fecha.
- De todas las bacterias analizadas, tan solo seis de ellas (ESKAPE) son responsables de la mayor parte de las defunciones (920.000).



### Pathogens

---

*Enterococcus faecium*

---

*Staphylococcus aureus*  
(*Stenotrophomonas maltophilia*)

---

*Klebsiella pneumoniae*  
(*Clostridioides difficile*)

---

*Acinetobacter* spp.

---

*Pseudomonas aeruginosa*

---

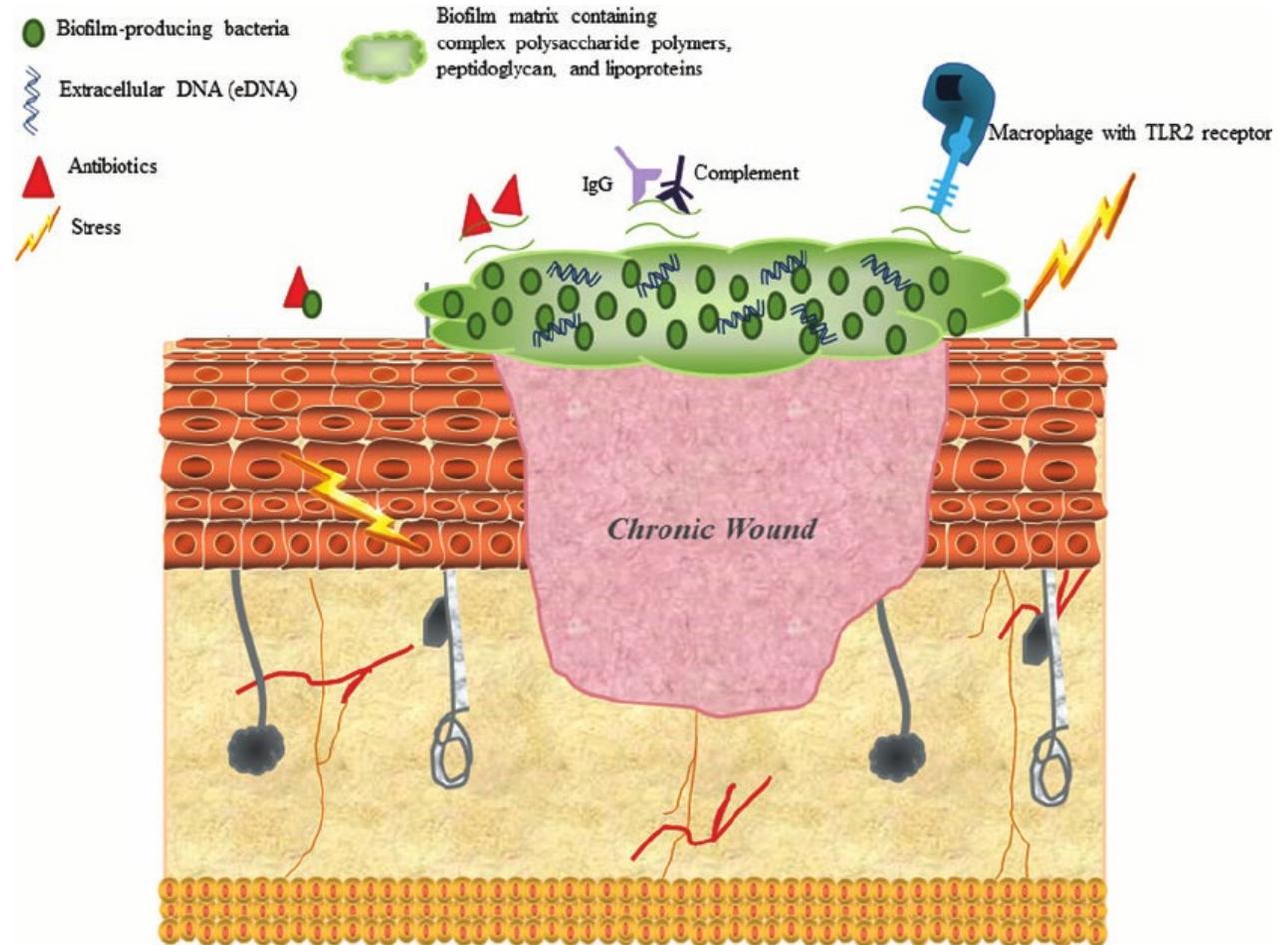
*Escherichia coli*

# Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS)

- Según la OMS, pacientes afectados / año por IAAS
  - 1.700.000 en EE.UU. (5% pacientes hospitalizados)  
100.000 muertes /año  
Neumonías (36%), Septicemias (31%), Infecciones urinarias (13%),  
Infecciones en heridas quirúrgicas (8%), otras (11%)
  - 4.500.000 en Europa (7% pacientes hospitalizados)  
50.000 muertes/año en UE (1% pacientes ingresados)
  - En países con pocos recursos la incidencia puede llegar al 15%
  - En las UCI, el 30% pacientes adquieren al menos una IAAS

# Infecciones quirúrgicas

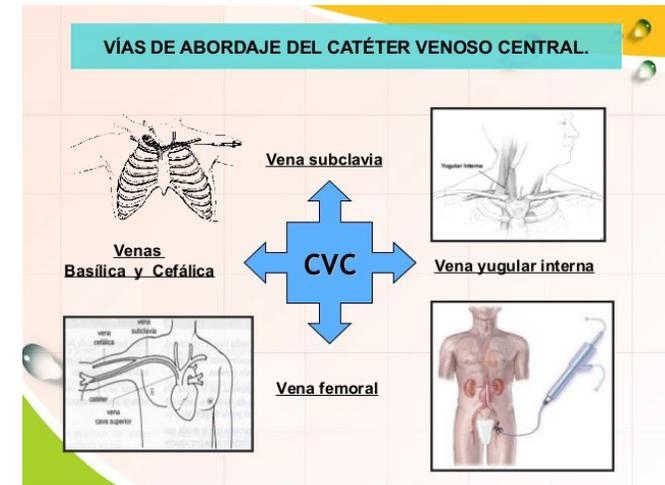
- Dentro de las IAAS, la incidencia de las infecciones de heridas quirúrgicas es de un  $\approx 20\%$
- La cicatrización de la herida puede ser interrumpida por el desarrollo de microorganismos
- Si se trata de una biopelícula, su eliminación es fundamental para que la herida aguda no progrese hacia una infección crónica



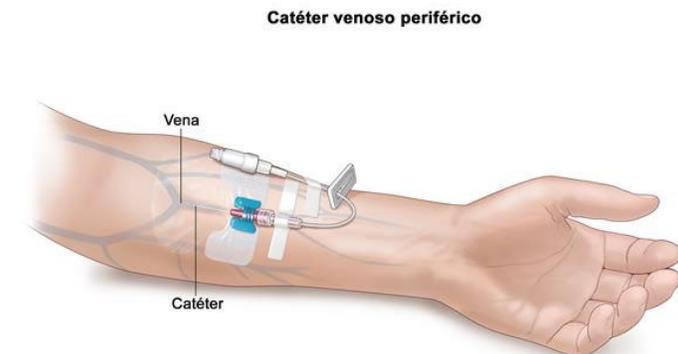
La biopelícula aporta beneficios a las bacterias residentes: protección frente a la respuesta inmune, resistencia a los antimicrobianos y fácil transferencia génica, pudiendo convertirlas en fenotipos más virulentos

# Biopelículas en dispositivos médicos: Catéteres intravenosos

Un **catéter venoso central** (CVC) es una sonda plástica larga y suave (generalmente de silicona) que se coloca a través de una incisión en el cuello, tórax o ingle, dentro de una vena grande (yugular, subclavia, femoral) con el fin de permitir la administración de fluidos, medicamentos, monitorización hemodinámica, etc., durante un período de tiempo prolongado.



Un **catéter venoso periférico** (CVP) es un tubo delgado y flexible que se inserta en una vena. Normalmente, se inserta en la parte inferior del brazo o la parte posterior de la mano. Se usa para administrar líquidos, transfusiones de sangre, quimioterapia y otros medicamentos por vía IV.



# Catéteres intravenosos

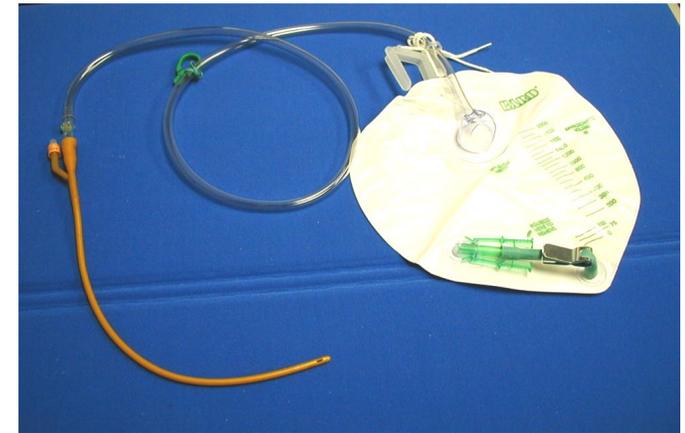
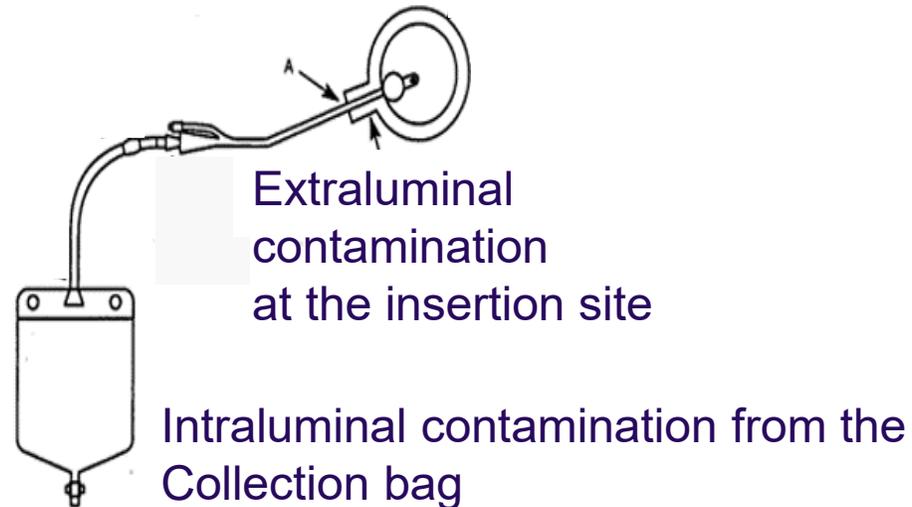
- Anualmente se implantan en todo el mundo unos 15 millones de catéteres venosos centrales (CVC) y más de 500 millones de catéteres venosos periféricos (CVP)
- La complicación mas frecuente es la flebitis, inflamación del vaso donde se inserta el catéter, y la aparición de infecciones del torrente circulatorio.
- De los 15 millones de CVC implantados anualmente, se calcula que entre 12 y 25% están colonizados por microorganismos, y que mueren entre el 3 y 8% de esos pacientes infectados.
- Se cree que el 60% de las IAAS se deben al uso de catéteres intravenosos.

# Contaminación de catéteres

- Extraluminal. Contacto con microorganismos de la piel, durante la inserción y colonización a lo largo de la superficie externa del catéter
- Intraluminal, por el interior del catéter. Transferencia de microorganismos desde el paciente o el sanitario (médico, enfermera) hasta el conector del catéter, con la consiguiente colonización.

## Prevención:

- técnica aséptica
- lavado de manos
- sistema cerrado
- sujeción adecuada

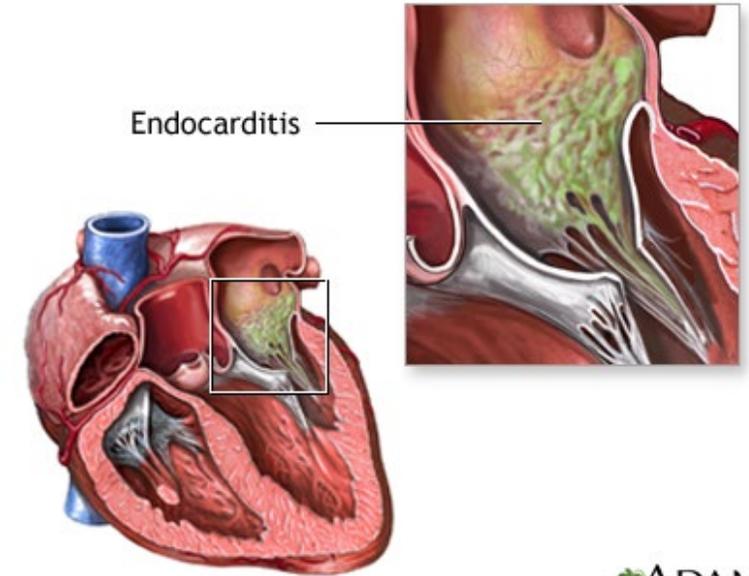


# Bacteriemia asociada a catéteres

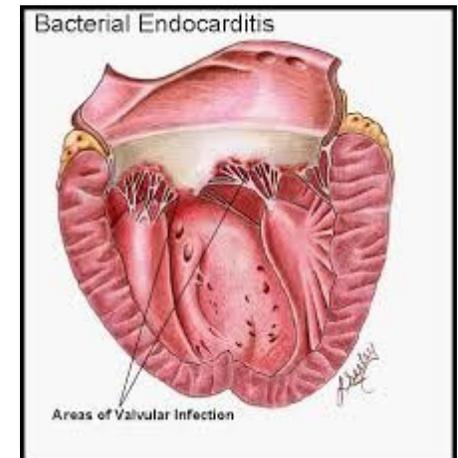
- Dado que el catéter está en contacto directo con la corriente sanguínea, su superficie se cubre con plaquetas, plasma y proteínas como albúmina, fibrinógeno, fibronectina, laminina, elastina, colágeno e inmunoglobulinas
- Estos materiales actúan acondicionando el sustrato y la colonización se produce rápidamente formándose la biopelícula al cabo de unos 3 días
- Materiales como silicona, látex y PVC son más propensos a la colonización microbiana que otros como el acero inoxidable o el titanio.
- Empleo de catéteres con antimicrobianos para prevenir colonización impregnados de clorhexidina, sulfadiacina de plata, povidona yodada. Mejores resultados con minociclina y rifampicina.

# Válvulas cardíacas: Endocarditis

- Las bacterias pueden formar biopelículas sobre los componentes de las válvulas cardíacas mecánicas y tejidos adyacentes, provocando la denominada endocarditis de las válvulas prostéticas.
- Entre estas bacterias destaca *Staphylococcus epidermidis*, *St.aureus*, *Streptococcus*, bacilos Gram negativos, y enterococos
- Esos organismos provienen de la propia piel, o de otros dispositivos permanentes tales como catéteres venosos centrales.
- Se recomienda la penicilina para el tratamiento normal de la *endocarditis estreptocócica* y puede combinarse con gentamicina



ADAM.



# Tubos endotraqueales

## Neumonía asociada a ventilación mecánica

- En los pacientes intubados, el moco puede acumularse dentro del tubo ET, formando biopelículas polimicrobianas en menos de 24 h.
- Ciertas células pueden desprenderse de la biopelícula y alcanzar los pulmones, causando infección.
- Pacientes con ventilación mecánica pueden sufrir una neumonía al cabo de 48-72 h de haberles implantado un ET.
- Los tubos ET incrementan entre 6 y 20 veces el riesgo de neumonía en estos pacientes, con porcentajes de mortalidad >76%
- *Pseudomonas aeruginosa*

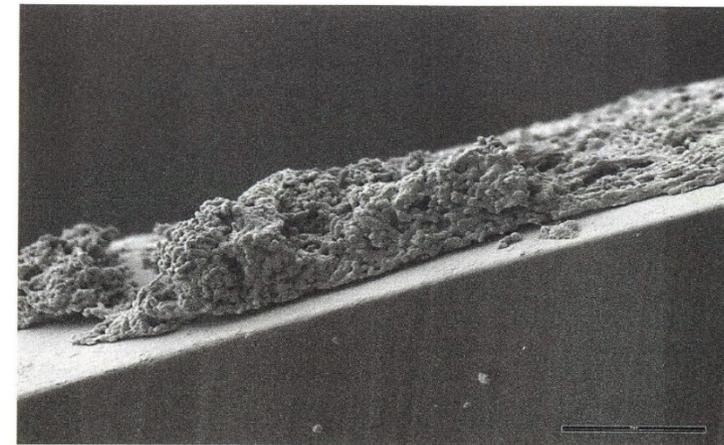
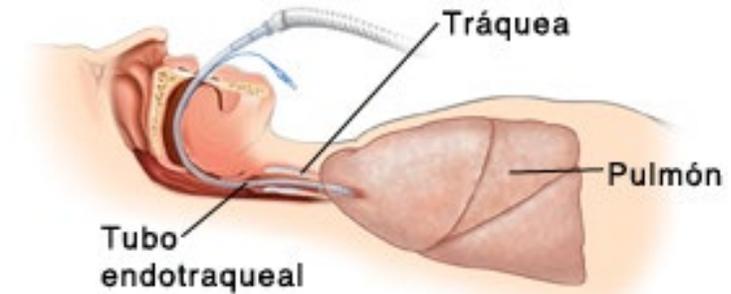


Figure 12.1 Scanning electron micrograph showing biofilm formation on the inner lumen of an ET tube. Source: Image courtesy of Kirsty Sands, School of Dentistry, Cardiff, Wales.

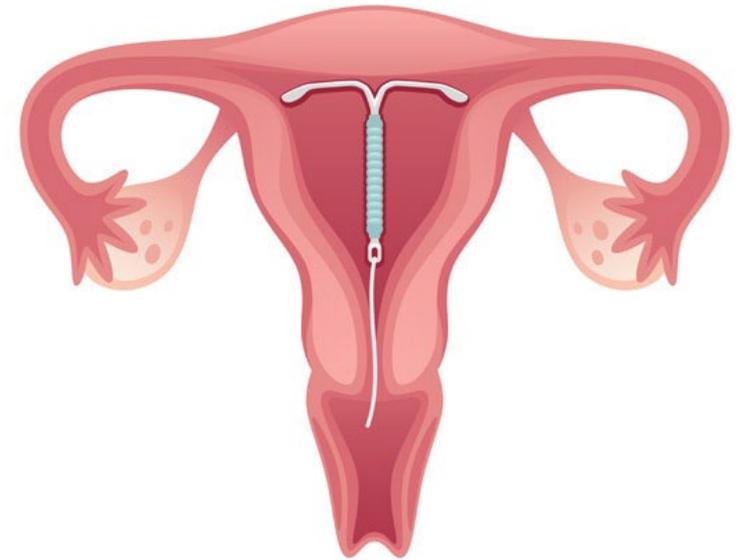
# Catéteres urinarios (UTI)

- Las UTI son una de las IAAS más importantes (20-30%)
- 70-80% de las UTI son atribuidas al uso de catéteres urinarios
- En EE.UU. se implantan anualmente más de 30 millones de catéteres urinarios, de los que un  $\approx 20\%$  están infectados, si bien la tasa de mortalidad es baja (5%).
- La formación de la biopelícula comienza inmediatamente tras la inserción del catéter.
- Algunas se ven a simple vista
- Principales microorganismos aislados en catéteres:
  - *E.coli*, *Enterococcus faecalis*, *Ps.aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.

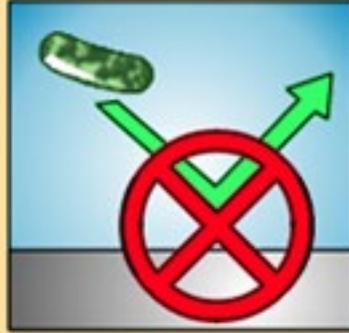


# Dispositivos intrauterinos

- La parte de la cola de los DIU que se compone de un microfilamento de plástico rodeado de vaina de nylon es posiblemente la principal fuente de infección.
- Los microorganismos que contaminan los DIU son *Lactobacillus plantarum*, *S. epidermidis*, *C. albicans*, *S. aureus*, *Corynebacterium* y *Enterococcus*
- Candidiasis vulvovaginal: la capacidad de formación de biopelículas debe ser considerada como un importante factor de virulencia del género *Candida*.



# Options for Microbial Control



Stop  
Attachment



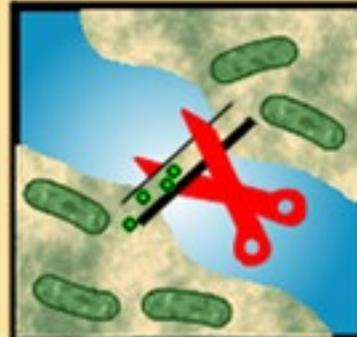
Stop  
Growth



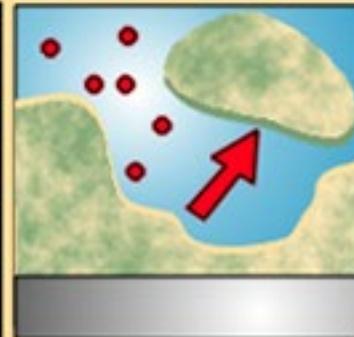
Block Matrix  
Synthesis



Kill



Disrupt  
Communication



Promote  
Detachment



Mechanical  
Removal

# Medidas de control

## Fase de adhesión

1. Modificar la estructura físico-química de los materiales, mediante la incorporación de agentes antibacterianos
  - Alteración de la superficie (superficies lisas son más difíciles de colonizar)
2. Recubrir las superficies con moléculas antiadherencia (biosurfactantes)
  - Polietilenglicol (PEG) y polisorbato-80 inhiben la adhesión
  - Biosurfactantes producidos por *L. rhamnosus* (probióticos)
  - Si-Quat, compuesto de amonio cuaternario silanado, hidrofóbico, no tóxico: dispositivos médicos

# Medidas de control

## Bloquear la síntesis de la matriz polisacaroidea

- Enzimas que disuelvan los exopolímeros de la matriz
- Polisacárido capsular de *E.coli* inhibe formación biopelícula de *Vibrio sp.*
- Hongos shiitake (Japón): reducen la formación de biopelículas por *Streptococcus mutans* (gingivitis)
- Macrólidos inhiben síntesis de polisacáridos
- Claritromicina reduce la matriz que cubre la biopelícula (*P.aeruginosa* y *S.epidemidis*) aunque la bacteria sea resistente al antibiótico
- Rifampicina y fosfomicina

# Medidas de control

## Bloquear la señalización intercelular

- **Furanonas**, producidas por el alga *Delisea pulchra*, estructura similar a la acil-homoserina-lactona, bloquea el QS
- Análogos de la furanona menos tóxicos
- Análogos de proteínas y péptidos señalizadores que interfieren en la señalización intercelular
- Extractos obtenidos de *Tenacibaculum* (bacteria marina)
- Fibrosis quística: péptidos antimicrobianos destruyen *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *Stentrophomonas maltophilia*

Las algas marinas (*Delisea pulchra*) permanecen libres de adherencias mucosas debido a la producción de furanonas

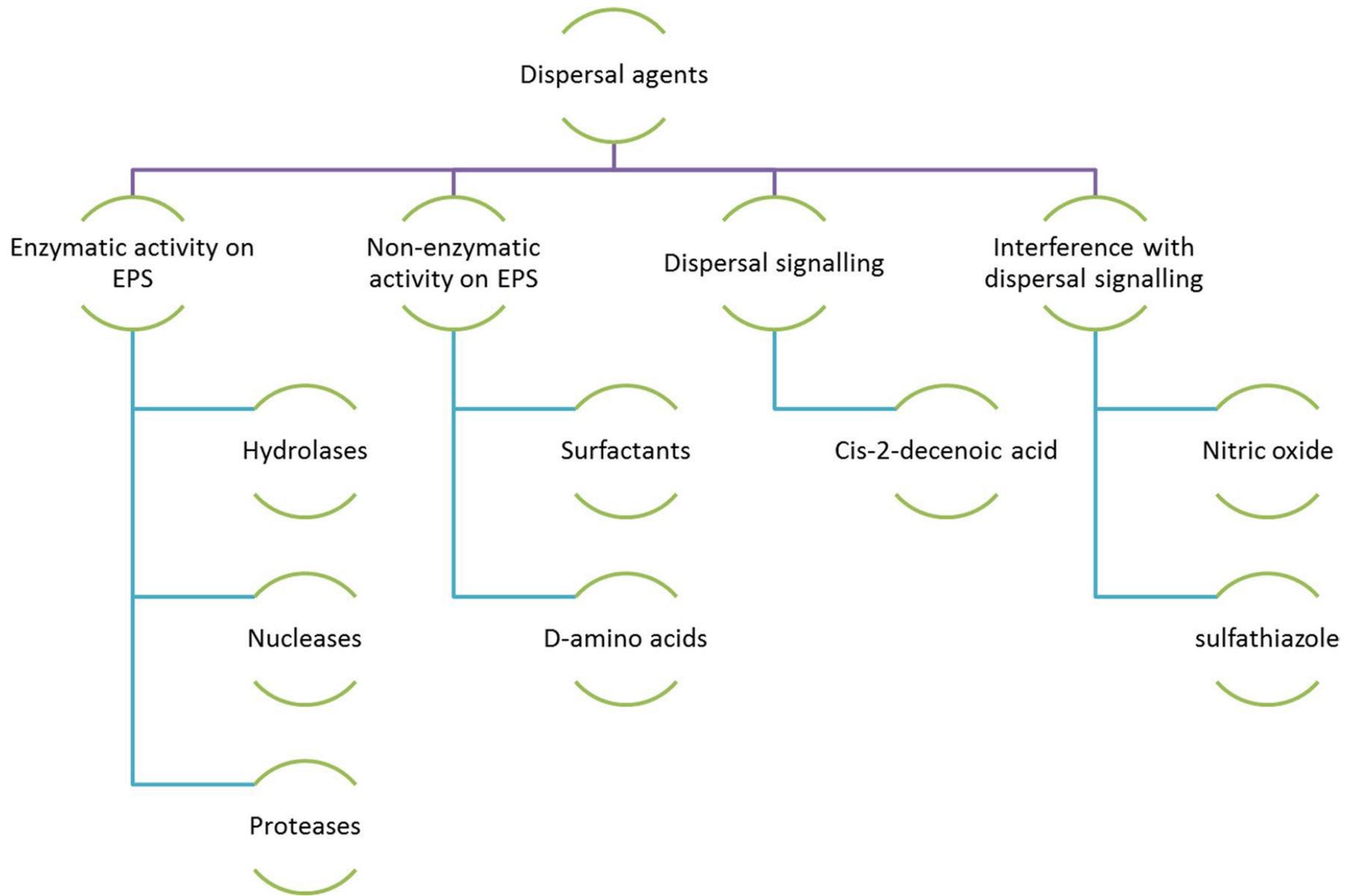
Furanonas evitan que las bacterias se unan a superficies  
→ no se forman biopelículas



# Medidas de control

**Inducir la dispersión** de células para después atacarlas con antimicrobianos o anticuerpos

- Ultrasonidos
- Agitación, Raspado
- DNasa (NucB) de *Bacillus licheniformis*: provoca dispersión de bacterias de la biopelícula
- Proteasas: tripsina y proteinasa K
- **Dispersina B**: hidrolasa producida por el patógeno periodontal *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* que degrada los polímeros de N-acetil-glucosamina que se encuentran en las matrices de la biopelícula, permitiendo la liberación de bacterias que pueden adherirse a nuevas superficies cercanas.
- Ácido cis-2-decenoico (molécula señalizadora de la dispersión) producido por *Ps. aeruginosa*
- Dadores de óxido nítrico (NO)
- Nanoburbujas de vapor inducidas por láser



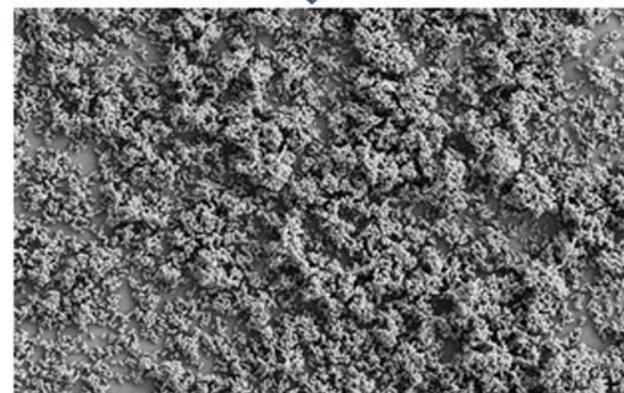
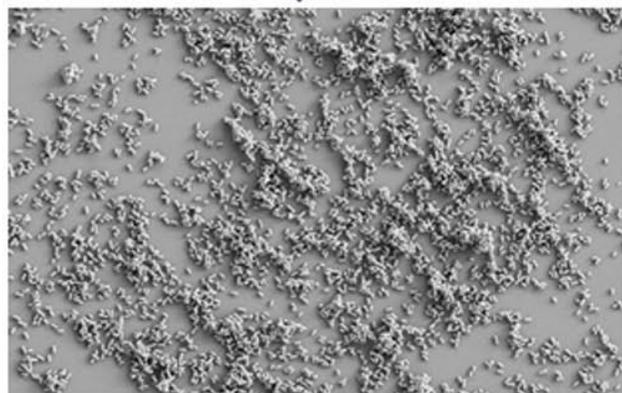
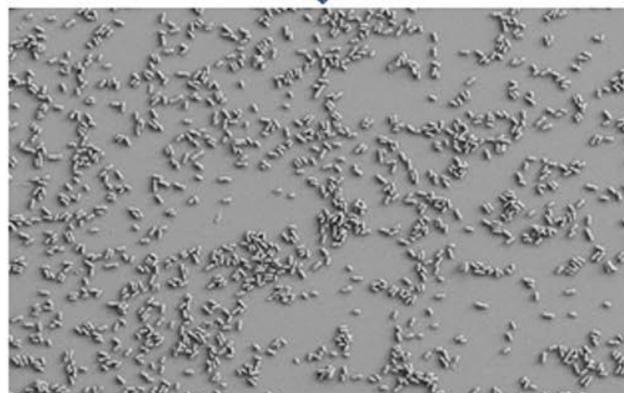
Organigrama de los agentes de dispersión en base a sus funciones

Anti-virulence agents able to interfere with one or more steps leading to biofilm formation

Anti-adhesion molecules

Quorum sensing inhibitors

Dispersal molecules



*Tissue or medical device surfaces*

Adhesion

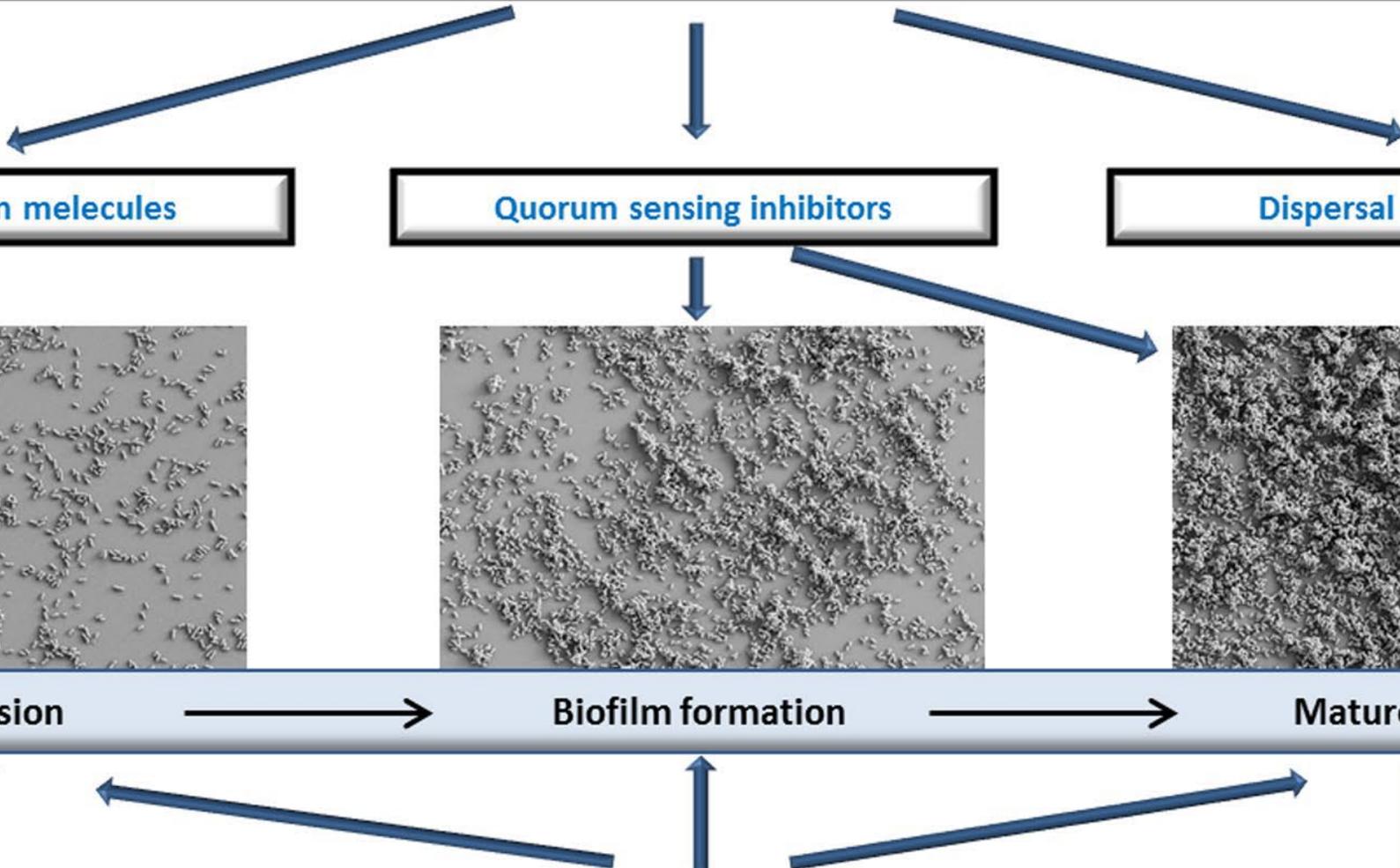
Biofilm formation

Mature biofilm

Surface modifications

Probiotic competition

Mechanical removal



# Diseñan en 3D prótesis que liberan antibióticos contra las infecciones

► Facilitarán el tratamiento contra las bacterias en implantes de rodilla y cadera

EFE. VALÈNCIA

■ El Grupo de Investigación en Medicamentos de Liberación Controlada de la Universidad CEU Cardinal Herrera (CEU UCH) ha evaluado distintos tipos de materiales y diseños para fabricar mediante impresión en 3D prótesis temporales para la liberación controlada

de antibióticos, de modo que puedan tratarse infecciones causadas por implantes protésicos de rodilla y cadera.

El estudio preliminar, que ha sido publicado en la revista científica *Pharmaceuticals*, forma parte de la tesis doctoral de Carlos Bueno, dirigida por los profesores Cristina Balaguer y Vicente Rodilla y ha comparado la porosidad y la resistencia de distintas estructuras impresas en 3D con cuatro tipos de materiales para contener y liberar de forma controlada antibióticos.

Las infecciones en prótesis de ro-

dilla y cadera surgen en menos del 2 % de los casos, pero son una de sus principales complicaciones de estas intervenciones. La proliferación de bacterias en la superficie del implante protésico es difícil de tratar con la administración habitual de antibióticos y hace necesaria una nueva intervención para reemplazarlo, primero por una prótesis temporal denominada espaciador, hasta que se elimina la infección, y después por una nueva prótesis.

Estos espaciadores provisionales se pueden impregnar de antibióticos para tratar la infección local pro-

vocada por la prótesis retirada, pero es necesario diseñar una estructura que permita su liberación controlada y garantice su resistencia. La tecnología de impresión en 3D puede facilitar el diseño de esta estructura, así como su adaptación personalizada a la anatomía de cada paciente, según explican.

En el estudio, los investigadores de la CEU UCH han valorado la idoneidad de cuatro materiales distintos para fabricar estas prótesis temporales mediante la tecnología 3D, ya que la impresión por capas permite crear estructuras cilíndricas generando en ellas cámaras huecas interconectadas por microporos, que pueden contener el antibiótico que se ha de ir liberando de forma localizada en la zona de la infección.

Así, han identificado el ácido poliláctico (PLA) como material idó-

neo y han diseñado una estructura con una porosidad que permite albergar fármaco hasta en un 10 % del volumen total sin afectar a su resistencia, que puede soportar una fuerza de hasta 500 kilos. También se han analizado otras características físicas del material, como su comportamiento a temperatura corporal y en interacción con el agua, replicando in vitro condiciones similares a las del organismo.

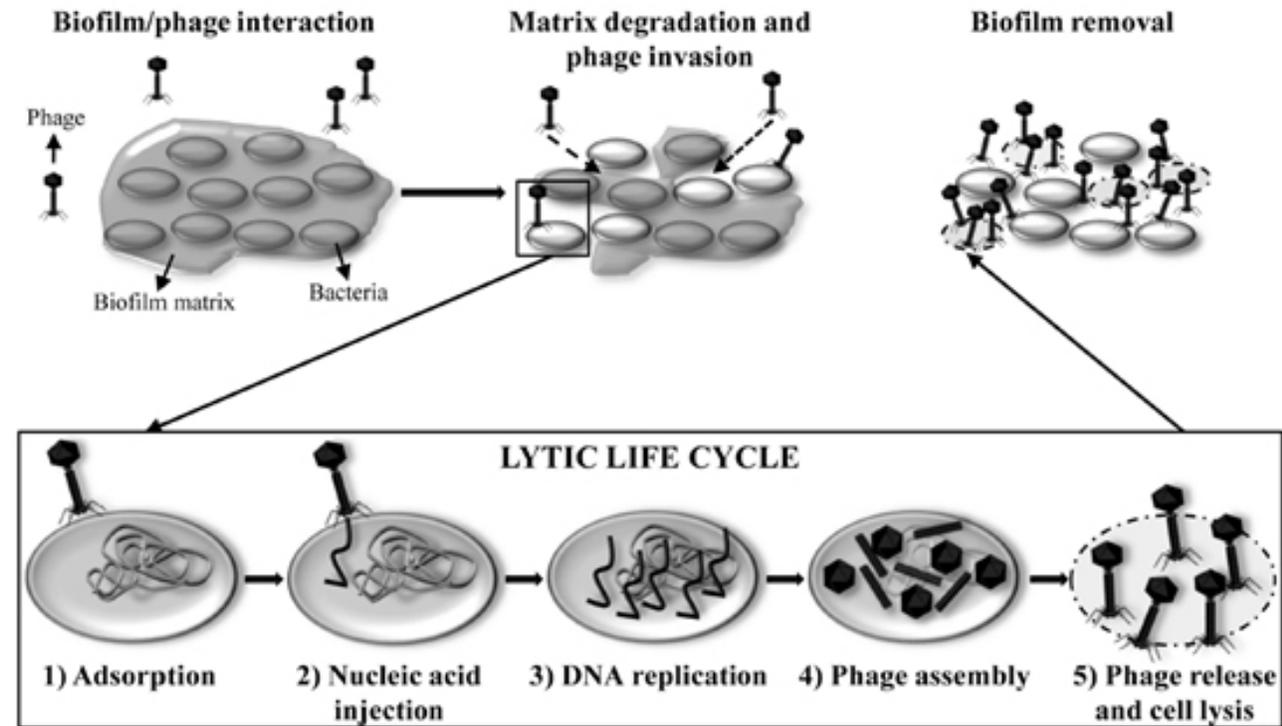
Los investigadores señalan el ácido poliláctico como el material idóneo para la fabricación

# Control por bacteriófagos

Los bacteriófagos tienen una gran capacidad para atacar las bacterias contenidas en las biopelículas sin inducir resistencia.

Modo de actuación:

- Replicación dentro de bacterias de la biopelícula, propagación a través de la biopelícula, y eliminación de las bacterias productoras de EPS



# Control por bacteriófagos

- Transporte de enzimas despolimerizantes para degradar EPS
- Infección de células persistentes, permaneciendo dentro de estas hasta que se reactivan y luego las destruyen.
- Tratamientos solos o con antibióticos para osteomielitis e infecciones articulares periprotésicas
- Actividad frente a biopelículas de **patógenos alimentarios** como *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella*, *Campylobacter jejuni* o *Escherichia coli* O157:H7.

Gracias por su atención