

Aspectos microbiológicos de las infecciones asociadas a biomateriales

Álvaro Pascual

Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina. Sevilla.

Se define como biomaterial aquellos sustratos que reaccionan con el organismo de manera no tóxica, controlada y predecible. Existe una gran cantidad de biomateriales de uso común en Medicina incluyendo metales, aleaciones, polímeros, cerámicas, plásticos, etc. Solamente en EE.UU. se consumen más de 150 millones de dispositivos intravasculares al año, de los que más de 5 millones son catéteres intravasculares centrales¹. El uso de estos dispositivos produce más de 200.000 bacteriemias. Los riesgos de este tipo de infecciones dependen del tipo de catéter, de la duración, del tipo de Servicio o Unidad y del hospital. Las infecciones también suponen la principal complicación del uso de prótesis en Ortopedia Clínica. La infección de una prótesis de rodilla, por ejemplo, multiplica por 10 el costo del tratamiento². En cualquier caso, las infecciones asociadas a materiales protésicos suponen un incremento en los costos hospitalarios, duración de hospitalización y morbilidad¹. La patogenia de las infecciones asociadas a biomateriales depende de la interacción de 4 factores esenciales: el microorganismo, los mecanismos de defensa del huésped, el biomaterial y, en su caso, los agentes antimicrobianos. Durante muchas décadas al hablar de infecciones asociadas a prótesis se le concedía al biomaterial un papel secundario y pasivo; sin embargo, hoy en día disponemos de numerosos datos que destacan la importancia que la naturaleza del biomaterial tiene en la patogenia de estas infecciones.

Centrándonos en las infecciones asociadas a catéteres intravasculares centrales (CVC), la patogenia de las infecciones asociadas a CVC no tunelizados se produce principalmente por el paso de microorganismos desde la piel a la punta de catéter siguiendo la vía extraluminal. Al hablar de CVC tunelados, el paso de bacterias desde la conexión por vía intraluminal adquiere especial relevancia. Las especies bacterianas más frecuentemente involucradas son los estafilococos coagulasa negativa (ECN). *Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos aerobios y *Candida albicans*. La mortalidad de las bacteriemias asociadas a CVC producidas por *S. aureus* es superior a la producida por otro microorganismos, especialmente a las causadas por ECN¹.

El primer paso en la patogenia de esta infección es la adherencia bacteriana que depende de la naturaleza de la superficie del biomaterial y de la bacteria. La adhesión inicial depende de interacciones fisicoquímicas tales como interacciones electrostáticas, fuerzas de Van der Waals o interacciones hidrofóbicas. Estas interacciones también afectan a la adherencia de proteínas y otros componentes tisulares o séricos en la superficie del catéter. La naturaleza íntima de esta interacción es extraordinariamente compleja y ha sido fruto de interesantes revisiones^{3,4}. La práctica totalidad de los biomateriales plásticos utilizados para fabricar catéteres son lógicamente de naturaleza hidrofóbica, lo que en principio favorece la adherencia inicial de las bacterias que en su mayoría poseen en su superficie componentes de naturaleza hidrofóbica. Esta adhesión inicial es reversible si no se sigue de un segundo paso de adherencia específica, adhesina-receptor. *S. aureus* expresa adhesinas específicas que reconocen algunas proteínas del huésped. Las proteínas humanas que pueden servir de receptor para estas bacterias son proteínas y glucoproteínas del plasma y del tejido conectivo, especialmente fibronectina, fibrinógeno y fibrina, aunque existen muchas otras⁴. *S. epidermidis*, sin embargo, tiene menor capacidad de adherencia a biomateriales recubiertos de glucoproteínas humanas, y su interacción con los plásticos parece estar mediada en mayor medida por interacciones hidrofóbicas. De hecho, la adherencia de *S. aureus* a fibrinógeno está mediada por una proteína de unión al fibrinógeno (Fbe) que es expresada por muy pocas cepas de *S. epidermidis*⁴. El dominio de fibronectina que actúa como receptor está situado cerca del dominio de unión de la heparina, lo que explica parcialmente la disminución de la adherencia de *S. aureus* en presencia de la misma. El papel de fibronectina en la adherencia de *S. epidermidis* es controvertido. En nuestra experiencia, y la de otros autores, fibronectina no promueve la adherencia de esta bacteria a catéteres intravasculares *in vitro*.

En el curso de la colonización de los catéteres, los estafilococos producen grandes cantidades de una sustancia mucosa o *slime* que cubre a las bacterias y las protege frente a los mecanismos de defensa y los antimicrobianos, constituyendo lo que se denomina una biocapa. La composición del *slime* no se conoce con exactitud. Todos los datos apuntan a que lo que los investigadores han denominado como adhesina capsular polisacárida (PS/A), antígeno asociado al *slime* (SAA) y adhesina polisacárida intracelular (PIA) puede tratarse de la misma sustancia⁵. La expresión de PIA está mediada por el gen *ica*. Las cepas de *S. epidermidis* que expresan este gen tienen una capacidad hasta 10 veces superior de producir biocapas⁶.

Correspondencia: Dr. A. Pascual.
Departamento de Microbiología.
Facultad de Medicina.
Apdo. 914.
41080 Sevilla
Correo electrónico: atomas@cica.es

Manuscrito recibido el 28-8-2001; aceptado 3-10-2001.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2001; 19: 459-461

Estudios recientes destacan el papel que tiene un fenómeno denominado *quorum sensing* en la formación de biocapas bacterianas en plástico⁵. Consiste en un sistema de comunicación célula a célula que usan las bacterias para controlar numerosas funciones. El mejor conocimiento de este fenómeno permitirá desarrollar nuevas estrategias frente a estas bacterias. El papel de la trombosis que produce el catéter en la patogenia de las infecciones asociadas a su uso es controvertido. Se sabe que el empleo de catéteres cubiertos con heparina disminuye la trombosis y el riesgo de infecciones asociadas a CVC, pero la heparina está unida al biomaterial mediante cloruro de benzalconio, de reconocida actividad antibacteriana, por lo que se desconoce cuál de las dos sustancias es responsable de este fenómeno.

Los fenómenos descritos hasta ahora van a ser diferentes en función del tipo de biomaterial plástico empleado para la fabricación de catéteres. La adherencia bacteriana depende del microorganismo y del tipo de biomaterial. Incluso se ha observado que algunas bacterias pueden utilizar algún componente del catéter como fuente de energía única para su crecimiento, lo que puede favorecer la formación de la biocapa⁷. La dinámica interna de las biocapas bacterianas es extraordinariamente compleja y no del todo conocida. Los biomateriales también pueden ejercer un efecto deletéreo sobre los mecanismos de defensa del huésped. Algunos implantes producen una depresión local de la inmunidad inespecífica. Nosotros hemos observado que materiales como el látex siliconizado o el acero inoxidable disminuyen la capacidad bactericida de los leucocitos humanos.

Las biocapas bacterianas son muy resistentes a la acción de la mayoría de los antimicrobianos. Existen excelentes revisiones referentes al efecto de antimicrobianos sobre biocapas bacterianas o micóticas^{8,9}. Sin embargo, la mayoría de estos estudios no destacan la importancia que tiene la naturaleza del biomaterial. En ese sentido, hemos observado que el látex siliconizado elimina algún componente, desconocido hasta ahora, que induce la resistencia *in vitro* a carbapenemas en *Pseudomonas aeruginosa*. Este fenómeno está mediado por la pérdida de una porina (OprD) y la expresión de otra proteína de membrana externa⁷. La trascendencia clínica de este fenómeno es actualmente desconocida.

La resistencia de las biocapas bacterianas producidas por ECN en las superficies plásticas parece estar medida por la producción de *slime*. Esta sustancia puede, en primer lugar, impedir la penetración de antimicrobianos tales como los aminoglucósidos. También se ha observado que las bacterias en el interior de una biocapa se pueden encontrar en estado semilatente, lo que impide la actuación de antimicrobianos que actúen sobre bacterias en crecimiento. Actualmente se está investigando si existen genes específicos de resistencia en las bacterias que se encuentran en biocapas. Se ha postulado que algunas bombas de expulsión activa de *P. aeruginosa* se pueden sobreexpresar cuando la bacteria se encuentra en una biocapa, pero otros estudios descartan este fenómeno¹⁰. Algunos autores destacan el papel de lo que denominan «bacterias persistentes» en la supervivencia de las biocapas. Existiría una pequeña subpoblación de bacterias en las biocapas que son las que resisten la actividad de los antimicrobianos y que son especialmente relevantes

cuando los mecanismos de defensa del huésped no funcionan adecuadamente. En estas circunstancias, esta subpoblación volvería a constituir la biocapa cronificando la infección⁸. Si tenemos en cuenta que aproximadamente el 60% de todas las infecciones bacterianas están producidas por biocapas, entenderemos la importancia que tiene el conocimiento de los mecanismos íntimos involucrados en la formación de las mismas para desarrollar estrategias de prevención adecuadas.

Una de las principales limitaciones para el desarrollo de estos estudios es la metodología utilizada. Es muy difícil desarrollar un modelo *in vitro* que se asemeje al sofisticado proceso de formación de biocapas *in vivo* por la gran cantidad de factores que actúan de manera simultánea. Uno de los modelos mejores desarrollados es el de *P. aeruginosa* sobre todo en relación con la patogenia de la fibrosis quística¹¹.

Los nuevos datos sobre la patogenia de las infecciones asociadas a biomateriales plásticos, y en concreto los relacionados con la interacción bacteria-biomaterial, permitirán el desarrollo de nuevas estrategias para la fabricación de catéteres que impidan o dificulten de alguna manera la colonización y posterior infección del mismo. En primer lugar se está intentando el desarrollo de biomateriales con características antiadherentes. Una posibilidad consiste en recubrir el biomaterial con sustancias hidrofílicas tales como heparina u óxido de polietileno, que dificulten la adhesión inicial de las bacterias. Estos componentes también dificultan la adsorción de proteínas séricas. El éxito de estas técnicas es limitado, porque al recubrirse el biomaterial rápidamente con sustancias séricas o tisulares, se pierden estas propiedades iniciales. Otra posibilidad es la utilización de biomateriales recubiertos con sustancias antimicrobianas. Existen diferentes catéteres recubiertos con sales de plata o con manguitos impregnados en la misma que ofrecen una disminución de las bacteriemias asociadas al uso de CVC. Sin embargo, los iones de plata, en presencia de albúmina precipitan rápidamente en forma de cloruro de plata de escasísima actividad antibacteriana. Otras sustancias evaluadas con relativo éxito han sido heparina, clorhexidina, minociclina-rifampicina, etc. Desde el punto de vista microbiológico, el uso de estos materiales impregnados con sustancias antimicrobianas siempre supone el riesgo de la aparición de resistencias u otros efectos indeseables. Por ejemplo, se ha descrito que tetraciclina en concentraciones subinhibitorias activa el gen *ica*, responsable de la formación de biocapas en *S. epidermidis*¹². El uso de fuerzas físicas, tales como fuerzas electromagnéticas o ultrasonidos, asociadas a antimicrobianos podrían también en el futuro favorecer la destrucción de las biocapas. Otra estrategia consistiría en la fabricación de «polímeros bioespecíficos», por ejemplo, recubiertos con anticuerpos antifibronectina, para disminuir el grado de colonización por bacterias específicas. El uso de agentes bloqueantes de los mensajeros involucrados en el fenómeno de *quorum sensing* podrían dificultar la formación de las biocapas bacterianas. Finalmente, el uso de métodos que bloquen la expresión de genes que controlen la adherencia, especialmente de *S. epidermidis* podrían prevenir este tipo de infecciones.

En resumen, los avances en el conocimiento de la patogenia de las infecciones asociadas a CVC nos permitirán

diseñar estrategias específicas que impidan la colonización e infección de los biomateriales. Hasta entonces, la mejor medida para evitar este tipo de infecciones continúa siendo el seguimiento de estrictos protocolos de cuidados de CVC.

Bibliografía

1. Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1.249-1.272.
2. Steckelberg JM, Osmon DR. Prosthetic joints infections. En: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. *Infections associated with indwelling medical devices*. Washington: ASM Press, 2000; 173-210.
3. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1.318-1.322.
4. Geesey GG. Bacterial behavior at surfaces. *Curr Opin Microbiol* 2001; 4: 296-300.
5. Götz F, Peters G. Colonization of medical devices by coagulase negative staphylococci. En: Waldvogel FA, Bisno AL, eds. *Infections associated with indwelling medical devices*. (3rd ed.) Washington DC: American Society for Microbiology 2000; 55-88.
6. Cramton SE, Gerke C, Schnell NF, Nichols WW, Götz F. The intercellular adhesion (*ica*) locus is present in *Staphylococcus aureus* and is required for biofilm formation. *Infect Immun* 1999; 67: 5.427-5.433.
7. Martínez-Martínez L, Pascual A, Conejo MC, Picabea L, Pereira EJ. Resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to imipenem induced by eluates from siliconized latex urinary catheters is related to outer membrane protein alterations. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 397-399.
8. Lewis K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 999-1.007.
9. Chandra J, Kuhn DM, Mukherjee PK, Hoyer LL, McCormick T, Ghanoum MA. Biofilm formation by the fungal pathogen *Candida albicans*: Development, architecture and drug resistance. *J Bacteriol* 2001; 183: 5.385-5.394.
10. De Kievit TR, Parkins MD, Gillis RJ, Srikumar R, Ceri H, Poole K, et al. Multidrug efflux pumps: Expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1.761-1.770.
11. De Kievit TR, Gillis R, Marx S, Brown C, Iglewski BH. Quorum-Sensing Genes in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: Their-pole an expression patterns. *Appl Environ Microbiol* 2001; 67: 1.865-1.873.
12. Rachid S, Ohlsen K, Witte W, Hacker J, Ziebuhr W. Effect of subinhibitory antibiotic concentrations on polysaccharide intercellular adhesin expression in biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 3.357-3.363.