

A close-up photograph showing two hands, one from the left and one from the right, holding a blue cylindrical object. The hands are positioned as if they are about to pass the object or are examining it. The background is a blurred green, suggesting an outdoor setting.

# Diagnóstico microbiológico de las infecciones. ¿Qué necesita el clínico?

**Dr. Diego Domingo**  
**Servicio de Microbiología**  
**Hospital Univ. de La Princesa. Madrid.**

R

MicroScan®

Neg Combo Panel Type 54

Spec

81016-143  
81016-142  
81016-141

	C	Q	P4	GLD	PAV	MS	URE	L79	MDA	GT	TAR	DFG
	W	W+	Clp	STC	ANA	ACT	HTS	APG	ESC	MAA	ACE	CRB
	7	50	FdaA	SCB	ANA	MSL	MO	DM	SP	GMPS	GT	DLA
	8	16	32Ab	1	2	4	8	16	32Ag	1	2	4
	1	2	4	8Am	1	2	4	8	16Ag	0.5	1	2
	1	4	8Tb	4/2	8/4	160Ag	1	2	4	8	16Ag	CC
	0.5	1	2Toc	4	8Min	16	32	64T	8	16	32	64pT
	1	2	4	8mp	1	2	4	8Ag	16	32	64Min	200Tb

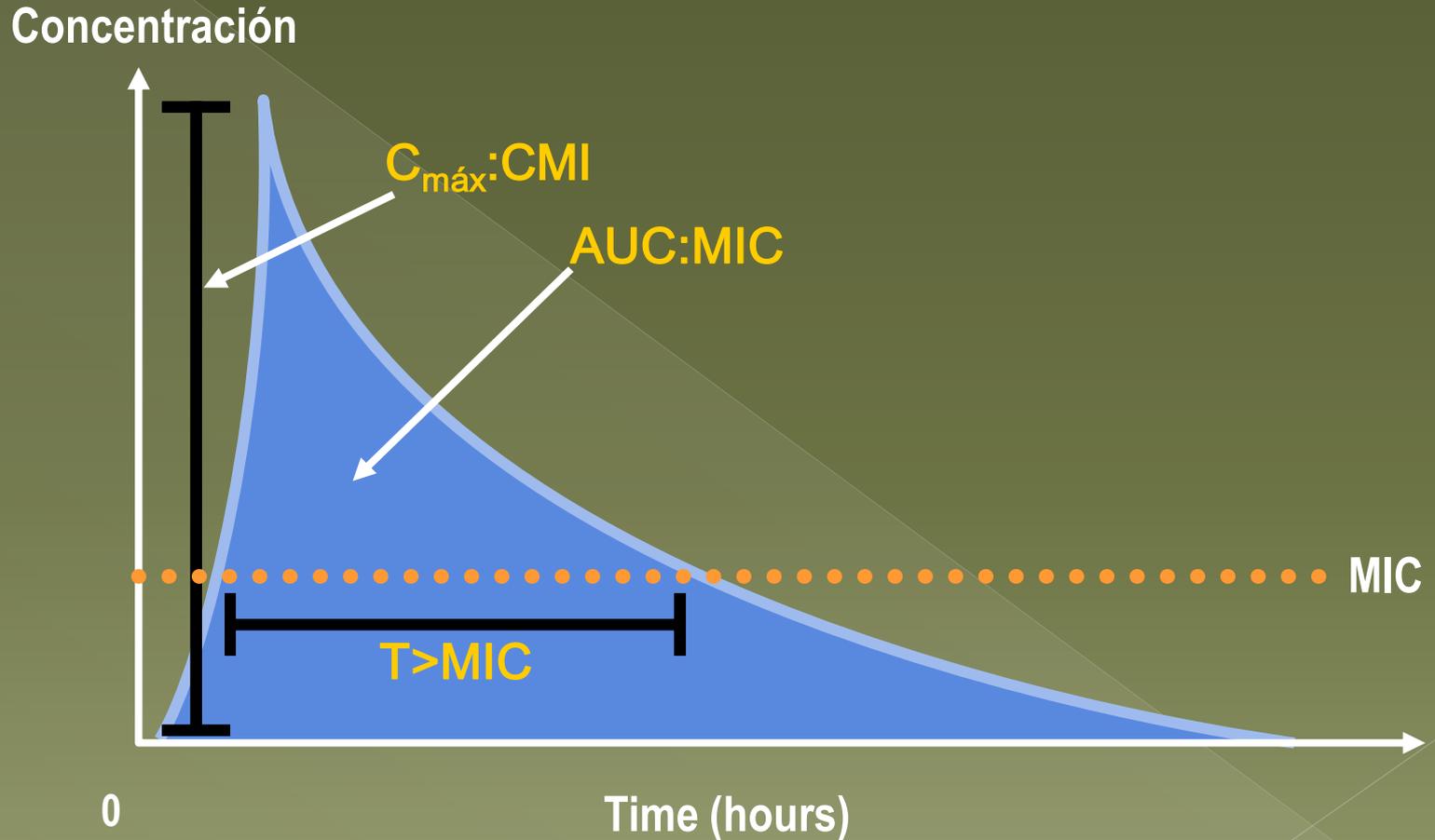


# Tratamiento antimicrobiano

- Estudios de sensibilidad antimicrobiana
- Otros estudios: sinergias, capacidad bactericida del suero...
- Nuevos agentes antimicrobianos.
- Informes “experto” de la interpretación del antibiograma.
- Aplicación de los parámetros pK/pD en el tratamiento de las infecciones.

# Parámetros PK/PD

Modelos matemáticos que describen la relación entre la concentración del fármaco y el efecto farmacológico /tóxico.



ABC = Área Bajo la Curva

$C_{\text{máx}}$  = Concentración máxima plasmática

# Parámetros predictivos de éxito

Parametro	T por encima CMI /CMI	ABC/CMI	C <sub>max</sub> /CMI
Ejemplos:	$\beta$ -Lactámicos Eritromicina Claritromicina	Azitromicina Fluoro-quinolonas	Fluoro-quinolonas Aminoglucosidos
Muerte celular:	Tiempo-dependiente	Concentracion-dependiente	Concentracion-dependiente
Objetivo terapeutico:	Optimizar la duración de la exposición	Maxima exposición	Maxima exposición

ORIGINALES

---

# Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología

Arantxazu Isla<sup>a</sup>, Andrés Canut<sup>b</sup>, Alicia Rodríguez-Gascón<sup>a</sup>, Alicia Labora<sup>b</sup>, Bruno Ardanza-Trevijano<sup>c</sup>, María Ángeles Solinís<sup>a</sup> y José Luis Pedraz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. <sup>b</sup>Sección de Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. <sup>c</sup>Cirugía Maxilofacial. Policlínica San José. Vitoria-Gasteiz. España.

Enferm Infecc Microbiol Clin 2005;23(3):116-21

# Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología

Arantzazu Isla<sup>a</sup>, Andrés Canut<sup>b</sup>, Alicia Rodríguez-Gascón<sup>a</sup>, Alicia Labora<sup>b</sup>, Bruno Ardanza-Trevijano<sup>c</sup>, María Ángeles Solinís<sup>a</sup> y José Luis Pedraz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. <sup>b</sup>Sección de Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. <sup>c</sup>Cirugía Maxilofacial. Policlínica San José. Vitoria-Gasteiz. España.

**TABLA 3. Valores del parámetro tsupraCIM, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, de las penicilinas estudiadas. El tratamiento se considera eficaz cuando tsupraCIM > 40%**

		PENV				AMOX						AMOX-CA					
		500 mg/6 h	1.000 mg/6 h	500 mg/8 h	1.000 mg/8 h	500 mg/8 h	750 mg/8 h	1.000 mg/8 h	500 mg/12 h	750 mg/12 h	1.000 mg/12 h	500 mg/8 h	875 mg/8 h	1.000 mg/8 h	500 mg/12 h	875 mg/12 h	1.000 mg/12 h
Estreptococos del grupo viridans	PS PR	91,8	100	68,6	81,2	60,3	70,7	73,1	40,1	47,0	48,7	60,3	70,7	73,1	40,1	47,0	48,7
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS PR	40,1	57,9	29,8	43,1	85,8	95,9	98,3	57,1	63,9	65,5	85,8	95,9	98,3	57,1	63,9	65,5
<i>Prevotella intermedia</i>	PS PR	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	8,2	47,0	58,7	60,3	31,3	38,4	40,1
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS PR	100	100	81,9	94,5	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	8,2	47,0	58,7	60,3	31,3	38,4	40,1
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS PR	57,9	75,0	43,1	56,0	0,0	0,0	12,5	0,0	0,0	8,2	47,0	58,7	60,3	31,3	38,4	40,1

Para siglas fármacos véase tabla 1.

□ TsupraCIM > 40%. □ TsupraCIM < 40%.

PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

# Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología

Arantzazu Isla<sup>a</sup>, Andrés Canut<sup>b</sup>, Alicia Rodríguez-Gascón<sup>a</sup>, Alicia Labora<sup>b</sup>, Bruno Ardanza-Trevijano<sup>c</sup>, María Ángeles Solinís<sup>a</sup> y José Luis Pedraz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. <sup>b</sup>Sección de Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. <sup>c</sup>Cirugía Maxilofacial. Policlínica San José. Vitoria-Gasteiz. España.

**TABLA 4. Valores del parámetro tsupraCIM, expresado como porcentaje del intervalo de dosificación, de los antibióticos tiempo-dependientes excluyendo penicilinas. El tratamiento se considera eficaz cuando tsupraCIM > 50%**

		CROX-AX			ERY					SPY				CLI			
		250 mg/12 h	500 mg/12 h	1.000 mg/12 h	500 mg/6 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	500 mg/24 h	250 mg/12 h	500 mg/8 h	500 mg/12 h	1.000 mg/12 h	2.000 mg/12 h	150 mg/6 h	300 mg/6 h	300 mg/8 h	600 mg/8 h
Estreptococos del grupo viridans	PS	0,0	17,6	32,0	100	100	100	54,2	94,0	100	44,5	100	100	100	100	100	100
	PR				55,8	34,3	19,3	9,1	0,0								
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	44,5	100	100	100	100
	PR				0,0	0,0	0,0	0,0	0,0								
<i>Prevotella intermedia</i>	PS				98,3	69,3	44,2	21,8	19,3	100	100	100	100	100	100	100	100
	PR				0,0	0,0	0,0	0,0	0,0								
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS				100	100	78,0	38,8	62,0	100	100	100	100	100	100	100	100
	PR																
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS				0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100	100	100	100
	PR																

Para siglas fármacos véase tabla 1.

□ TsupraCIM > 50%. □ TsupraCIM < 50%. ■ No hay datos de CIM<sub>90</sub> disponibles.

PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

# Análisis farmacocinético/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología

Arantxazu Isla<sup>a</sup>, Andrés Canut<sup>b</sup>, Alicia Rodríguez-Gascón<sup>a</sup>, Alicia Labora<sup>b</sup>, Bruno Ardanza-Trevijano<sup>c</sup>, María Ángeles Solinís<sup>a</sup> y José Luis Pedraz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad del País Vasco. <sup>b</sup>Sección de Microbiología. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz. <sup>c</sup>Cirugía Maxilofacial. Policlínica San José. Vitoria-Gasteiz. España.

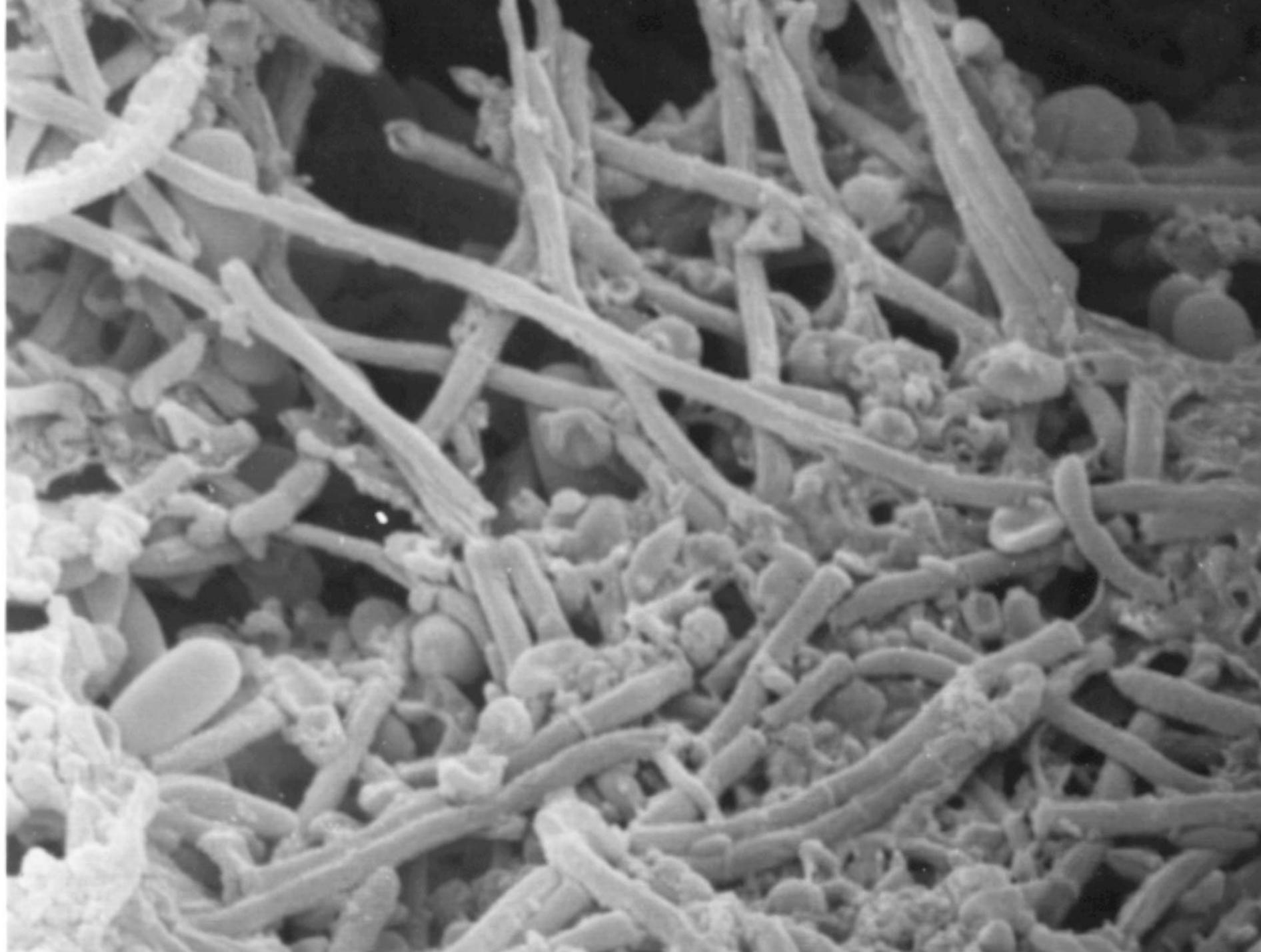
**TABLA 5. Valores del parámetro ABC/CIM de los antibióticos concentración-dependientes. El tratamiento se considera eficaz cuando ABC/CIM > 25**

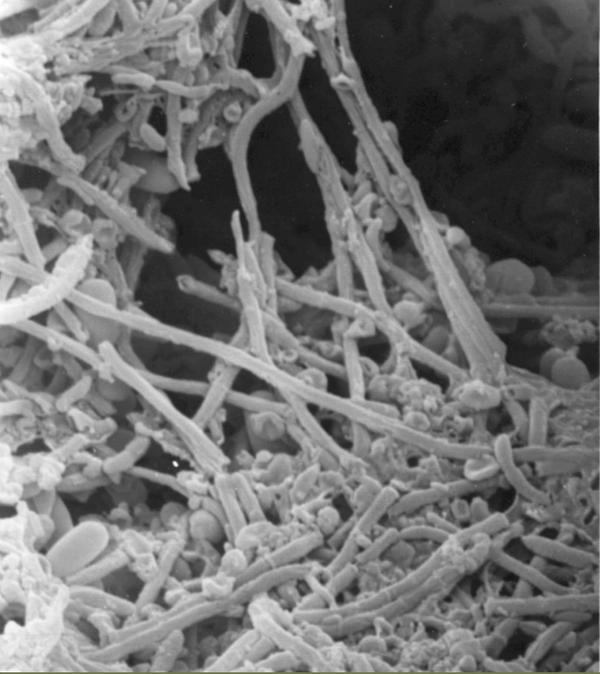
		AZM	LVX		MTR						MIN		MXF	TEL		
		500 mg/24 h	500 mg/12 h	500 mg/24 h	250 mg/8 h	400 mg/8 h	500 mg/8h	750 mg/8 h	250 mg/12 h	400 mg/12 h	500 mg/12 h	750 mg/12h	100 mg/12 h	100 mg/24h	400 mg/24 h	800 mg/24 h
Streptococos del grupo viridans	PS	64,8	11,8	5,8	1,4	2,3	2,9	4,3	1,0	1,5	1,9	2,9	117	58,7	72,3	20,9
	PR	0,5											29,3	14,7		
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	PS	3,9	94,4	46,7	2,9	4,6	5,7	8,6	1,9	3,0	3,8	5,7	29,3	14,7	289	174
	PR		11,8	5,8									14,7	7,3		
<i>Prevotella intermedia</i>	PS	7,8	23,6	11,7	91,3	146	183	274	60,9	97,4	122	183	488	244	36,2	10,5
	PR												7,3	3,7		
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	PS	7,8	94,4	46,7	91,3	146	183	274	60,9	97,4	122	183	29,3	14,7	72,3	174
	PR															
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	PS	2,0	23,6	11,7	22,8	36,5	45,6	65,8	15,2	24,3	30,4	45,6	58,7	29,3	144	0,3
	PR												29,3	14,7		

Para siglas fármacos véase tabla 1.

□ ABC/CIM > 25. □ ABC/CIM < 25.

PS: cepas sensibles a penicilina; PR: cepas resistentes a penicilina.

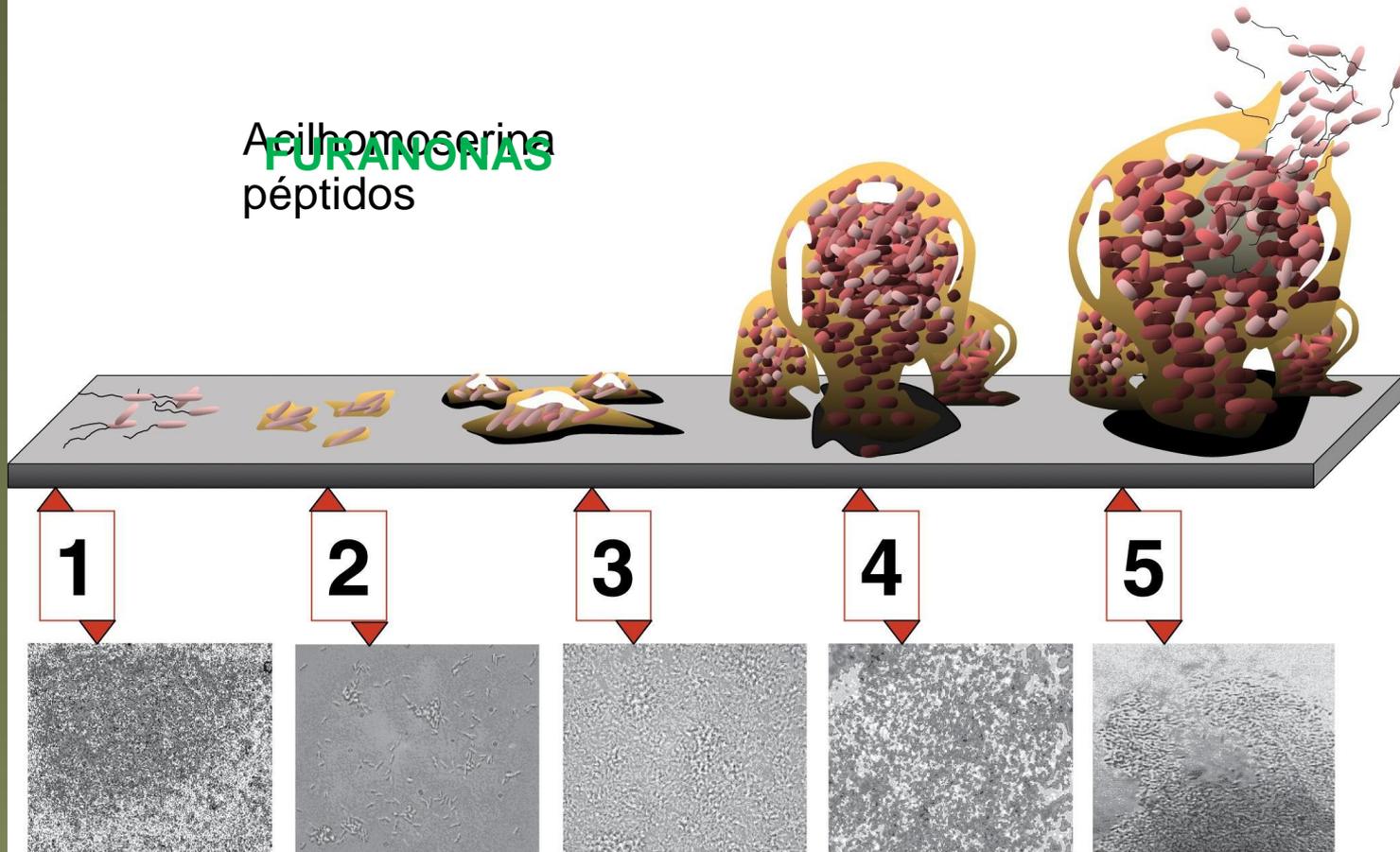




## ¿Qué es el biofilm?

Son comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de exopolisacáridos y adheridos a una superficie inerte o a un tejido vivo.

Acilhomoserina  
**PURANONAS**  
péptidos

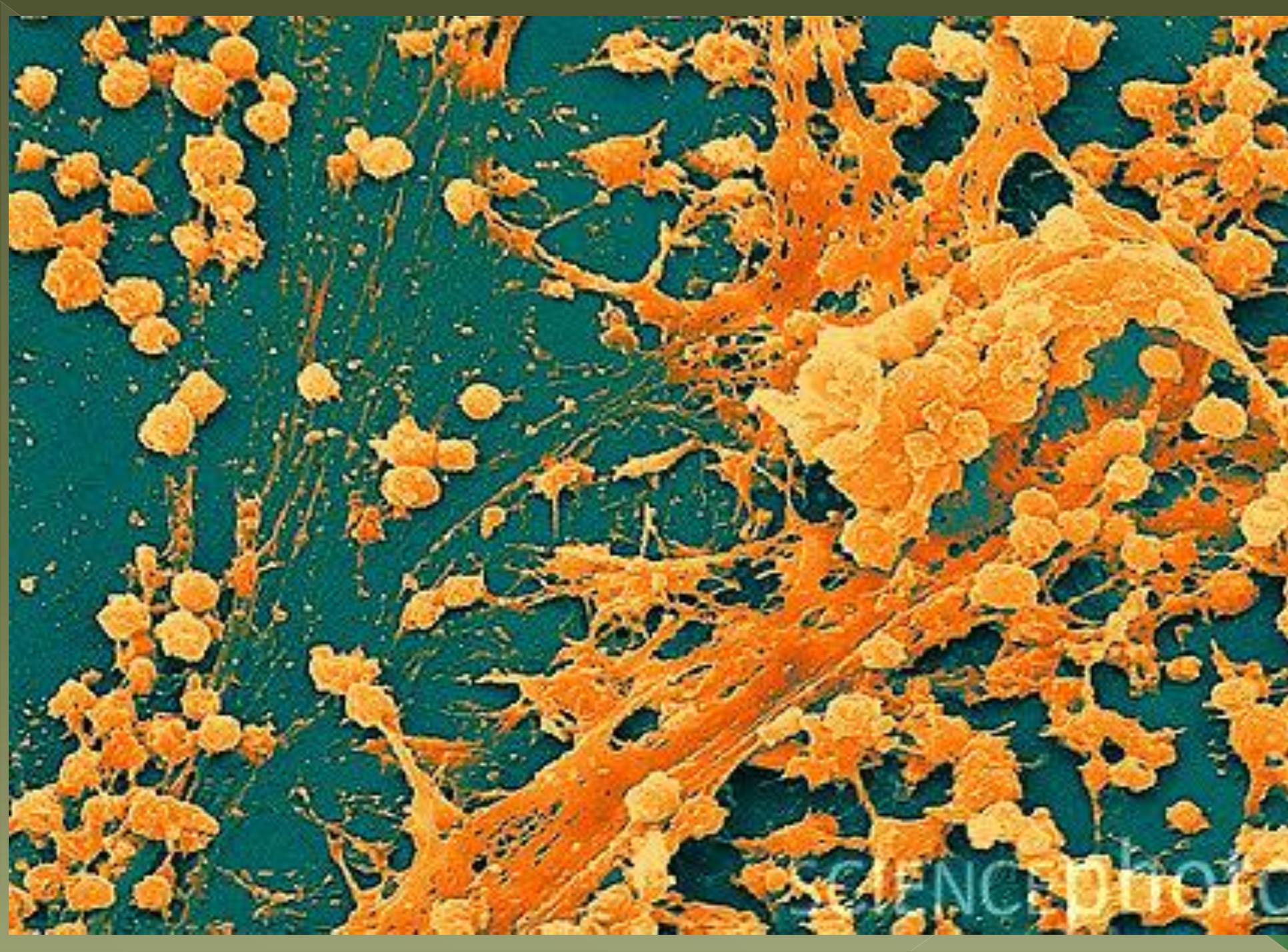


ADHESIÓN

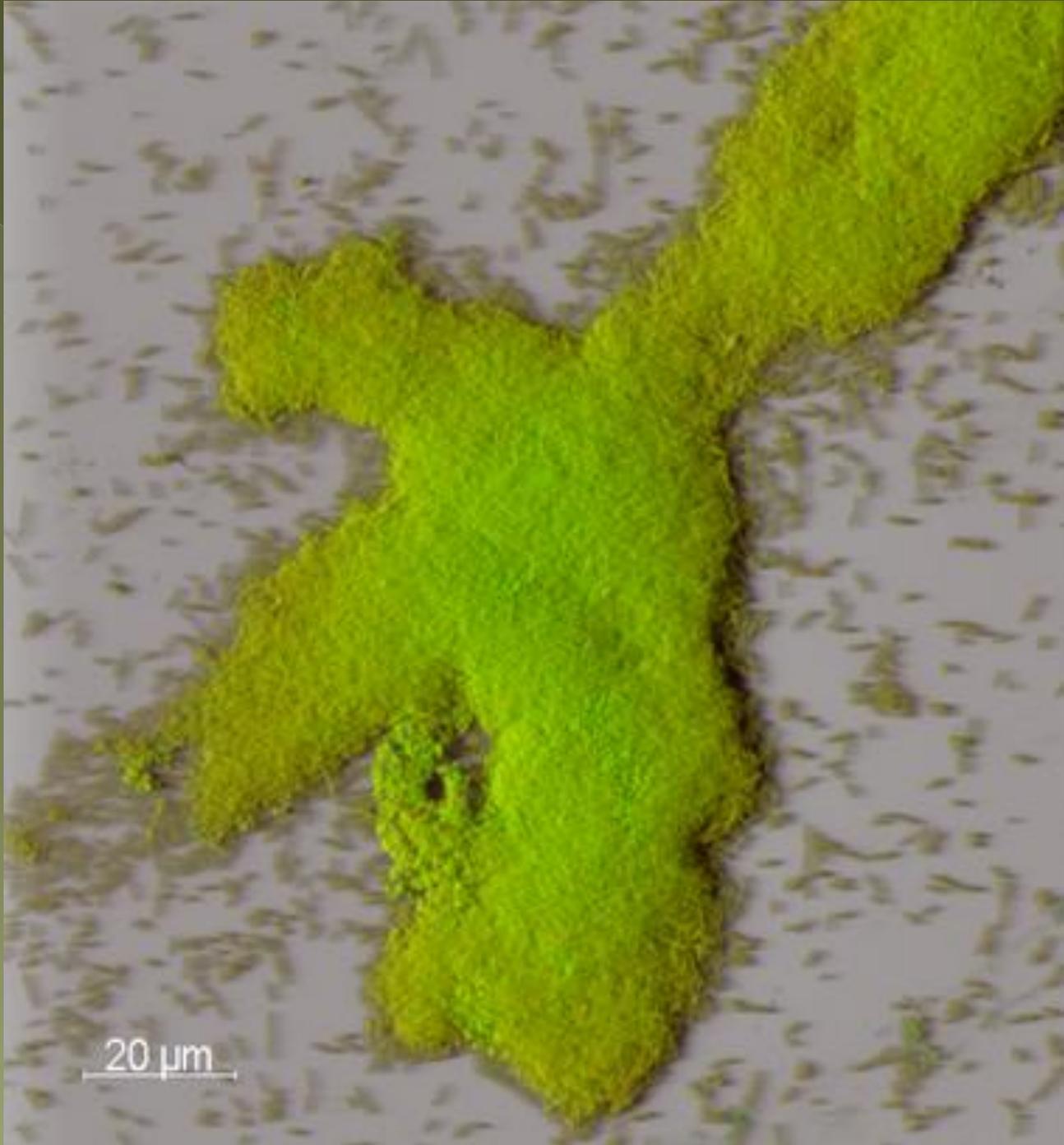
DIVISIÓN

FORMACIÓN  
DE LA MATRIZ

LIBERACIÓN



SCIENCE PHOTO

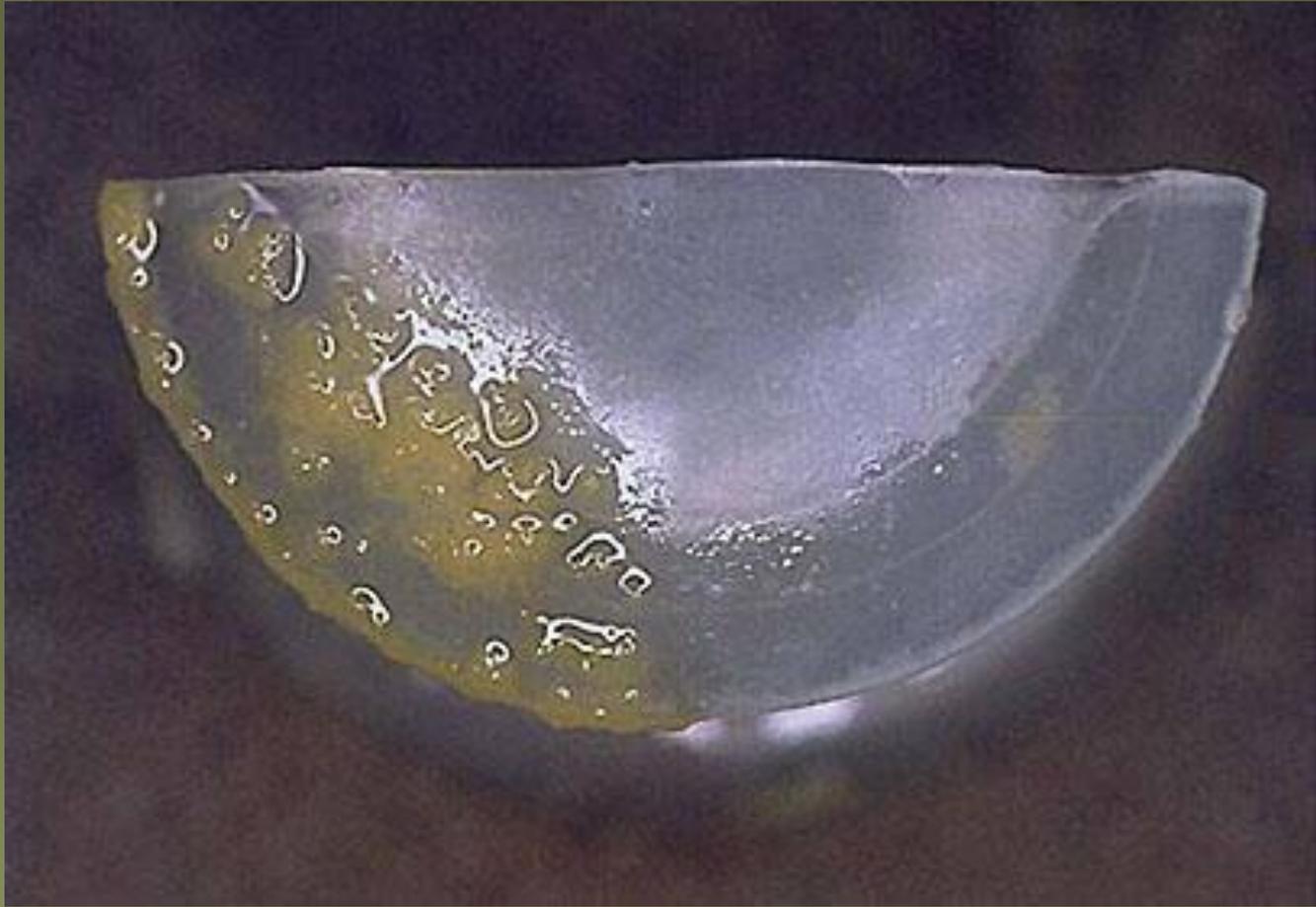


20  $\mu\text{m}$

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

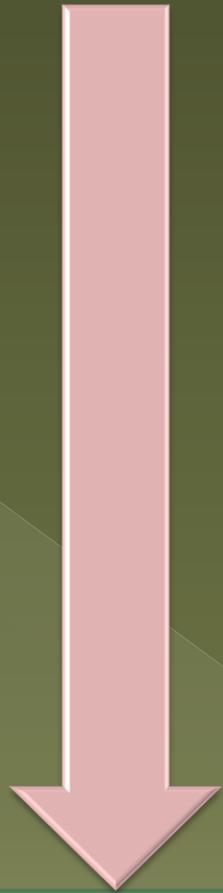
<b>Infección o enfermedad</b>	<b>Especie bacteriana formadora de biofilm</b>
Caries dental	Cocos Gram positivos acidogénicos (ej. <i>Streptococcus</i> )
Periodontitis	Bacterias anaeróbicas orales Gram negativas
Otitis media	Cepas no tipables de <i>Haemophilus influenzae</i>
Infecciones del músculo-esqueleto	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 negativos
Peritonitis por diálisis peritoneal	Una variedad de bacterias y hongos
DIU	<i>Actinomyces israelii</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>





# ¿Qué ocurre cuando existe un biofilm?

- Barrera de difusión física y química del exopolisacárido.
- Tasa alterada de crecimiento de las bacterias
- Microambientes antagonistas a la acción del antimicrobiano.
- Mecanismos de resistencia expresados en bacterias planctónicas.
- Elementos genéticos de transferencia horizontal.
- El papel del biomaterial en la inducción de resistencias.



**CONCENTRACIONES  
SUPERIORES A 1.000 veces la CMI**

# The Calgary Biofilm Device: New Technology for Rapid Determination of Antibiotic Susceptibilities of Bacterial Biofilms

H. CERI,<sup>1,2,3\*</sup> M. E. OLSON,<sup>1,2,3</sup> C. STREMICK,<sup>1</sup> R. R. READ,<sup>1,3</sup> D. MORCK,<sup>1,2</sup> AND A. BURET<sup>1,2</sup>

*Biofilm Research Group,<sup>1</sup> Biological Sciences,<sup>2</sup> and Microbiology & Infectious Diseases,<sup>3</sup>  
University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada T2N 1N4*

Received 25 August 1998/Returned for modification 21 December 1998/Accepted 8 March 1999



TABLE 2. Antibiotic susceptibility of *E. coli* ATCC 25922 as a planktonic population (MIC) and as a biofilm population (MBEC) as derived by the NCCLS assay and an assay with the CBD

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) <sup>a</sup>		MBEC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	NCCLS assay <sup>a</sup>	Assay with CBD <sup>a</sup>	$A_{650}$ <sup>a</sup>	0 CFU/peg <sup>b</sup>
Ampicillin	2	4	>1,024	>1,024
Piperacillin	1	4	32	32
Cefazolin	1	4	>1,024	>1,024
Cefotaxime	0.06	1	256	256
Ciprofloxacin	0.004	0.008	8	8
Gentamicin	2	4	16	16
Tobramycin	1	4	2	2
Trimethoprim-sulfa- methoxazole	0.06/1.14	0.12/2.28	64/1,216	32/608

<sup>a</sup> The values were obtained by measuring the turbidity at 650 nm ( $A_{650}$ ) on a 96-well plate reader.

<sup>b</sup> The values were obtained by determination of plate counts.

TABLE 3. Antibiotic susceptibility of *P. aeruginosa* ATCC 27853 as a planktonic population (MIC) and as a biofilm population (MBEC) as derived by the NCCLS assay and an assay with the CBD

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		MBEC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	NCCLS assay <sup>a</sup>	Assay with CBD <sup>a</sup>	$A_{650}$ <sup>a</sup>	0 CFU/peg <sup>b</sup>
Amikacin	2	4	16	16
Aztreonam	2	4	>1,024	>1,024
Ceftazidime	1	2	>1,024	>1,024
Ciprofloxacin	0.25	0.25	4	4
Gentamicin	2	4	128	128
Imipenem	1	4	>1,024	>1,024
Piperacillin	2	16	>1,024	>1,024
Tobramycin	0.5	1	2	2

<sup>a</sup> The values were obtained by measuring the turbidity at 650 nm ( $A_{650}$ ) on a 96-well plate reader.

<sup>b</sup> The values were obtained by determination of plate counts.

TABLE 4. Antibiotic susceptibility of *S. aureus* ATCC 29213 as a planktonic population (MIC) and as a biofilm population (MBEC) derived by the NCCLS assay and an assay with the CBD

Antibiotic	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )		MBEC ( $\mu\text{g/ml}$ )	
	NCCLS assay <sup>a</sup>	Assay with CBD <sup>a</sup>	$A_{650}$ <sup>a</sup>	0 CFU/peg <sup>b</sup>
Cefazolin	0.5	0.5	>1,024	>1,024
Ciprofloxacin	0.25	0.5	512	512
Clindamycin	0.12	0.25	128	256
Gentamicin	0.5	0.5	2	2
Oxacillin	0.12	0.25	>1,024	>1,024
Penicillin	1	4	128	128
Vancomycin	1	1	>1,024	>1,024

<sup>a</sup> The values were obtained by measuring the turbidity at 650 nm ( $A_{650}$ ) on a 96-well plate reader.

<sup>b</sup> The values were obtained by determination of plate counts.

OPEN  
-ING CEREMONY

right this way

LET ME TELL YOU  
I'M A LITTLE BIT  
CRAZY AND I'M  
A LITTLE BIT  
LOVEY

WOULDN'T YOU TELL ME YOUR NAME

hello, I love you

let me jump in your game

.....  
.....

  SHE'S WALKING DOWN THE STREET

BLIND TO EVERY  SHE MEETS

DO YOU THINK YOU'LL BE THE GUY  
*To make the queen of the angels sigh?*

HELLO, I LOVE YOU 

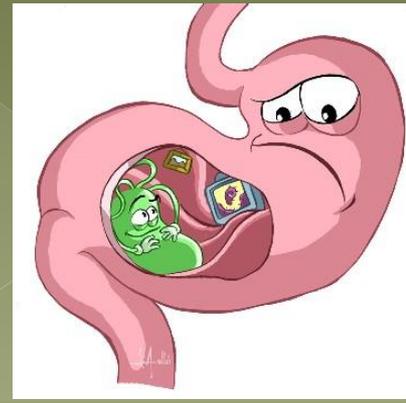
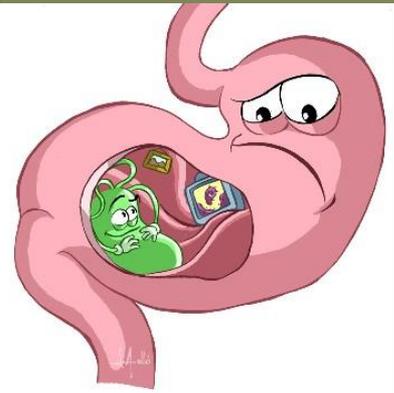


# "microorganismos más peligrosos"

- Hepatitis C / genotipos: 1, 2, 3, 4, 5, 6 (más de 50 subtipos).
- Virus del papiloma humano (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66).
- Cepas hipervirulentas de *Clostridium difficile* (ribotipo 027).
- *Staphylococcus aureus* (PVL).

# INFECCIÓN POR *Helicobacter pylori*

ULCERA  
GASTRITIS  
CÁNCER



## Flagella

bacterial mobility & chemotaxis  
to colonize under mucosa

## Urease

neutralize gastric acid  
gastric mucosal injury (by ammonia)

## Lipopolysaccharides

adhere to host cells  
inflammation

## Outer proteins

adhere to host cells

## Exotoxin(s)

- **vacuolating toxin (vacA)**  
gastric mucosal injury

## Secretory enzymes

- **mucinase, protease, lipase**  
gastric mucosal injury

## Type IV secretion system

pilli-like structure  
for injection of effectors

## Effectors (cagA e.t.c)

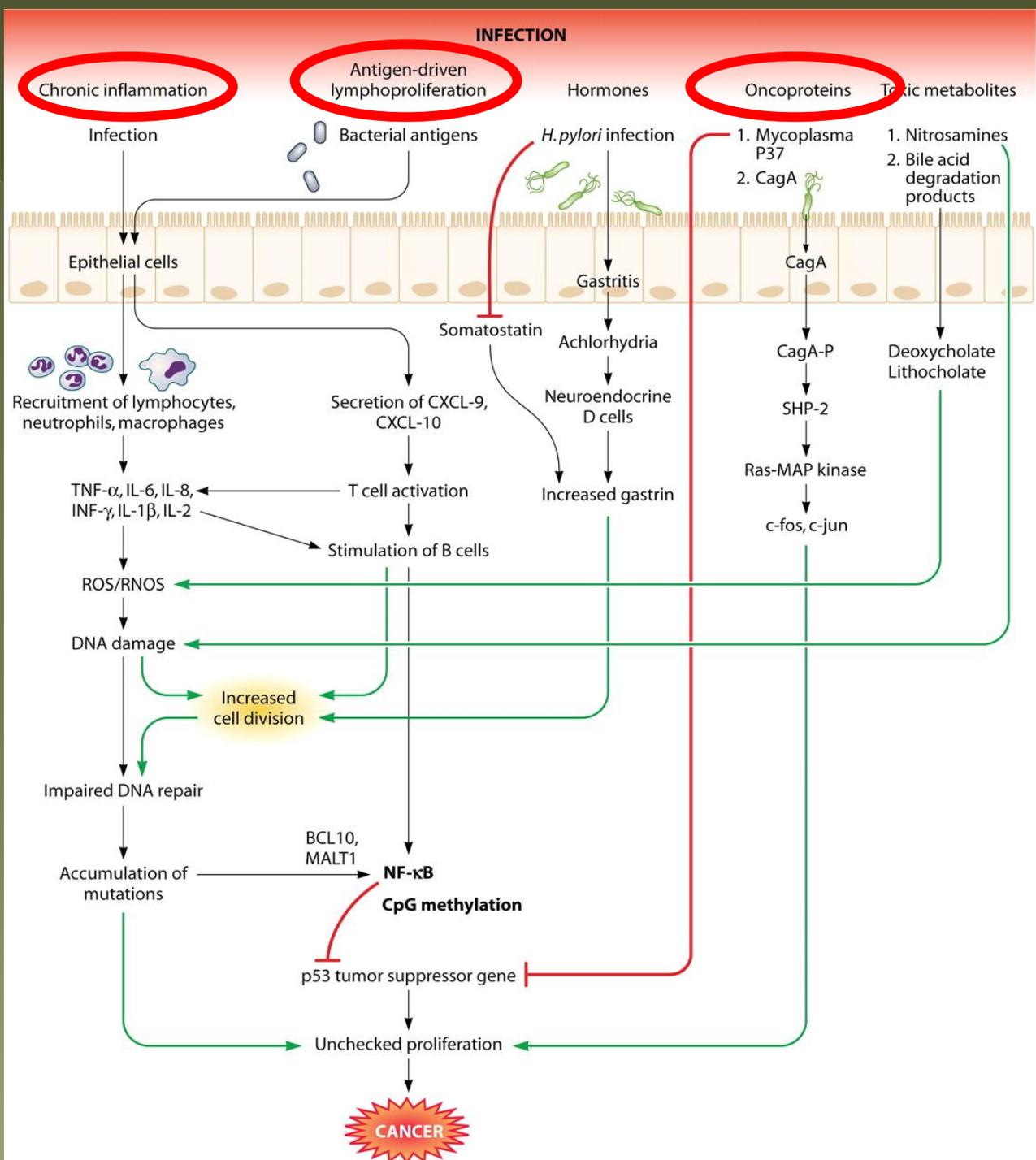
actin remodelling,  
IL-8 induction, host cell growth  
and apoptosis inhibition

host cell

“Se estima que alrededor del 18% de los cánceres globales se atribuyen a agentes infecciosos”

Parkin, Int J Cancer 2006

***Schistosoma haematobium* | cáncer de vejiga 1911**



# Bacterias oncogénicas

## Inflamación crónica

- *Helicobacter pylori* y cáncer gástrico (RR 3-5,9).
- *Helicobacter* spp. y cáncer tracto biliar (RR 6).
- *Chlamydomphila trachomatis* y cáncer de cuello de útero (RR 2,2-6,6).
- Microflora colónica (*Citrobacter rodentium*, *Bacteroides fragilis* enterotoxigénico) y cáncer de colon.
- Infecciones del tracto urinario y cáncer de vejiga
  - > *Neisseria gonorrhoeae* (RR 2,1-2,42)
  - > ITUs inespecíficas
  - > Bacterias productoras de piedras (RR 1,8-2,8)
  - > *Schistosoma hematobium* (1911)
- ITS, prostatitis y cáncer de próstata.

# Bacterias oncogénicas

## Linfoproliferación asociada a Ag

Sensibilización de Linfocitos T y B en el curso de una inflamación crónica asociada a infección crónica

- *H. pylori* y linfoma tipo MALT (RR 6,3).
- *H. pylori* y linfoma primario difuso de células B .
- *H. suis*, *H. felis*, *H. salomonis* , *H. bizzozeronii*, otros MALT.
- *Chlamydomphila psitacci* y “MALT ocular“ .
- *Borrelia burgdorferi* y linfoma MALT cutáneo.
- *Campylobacter jejuni* y enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado.

# Bacterias oncogénicas

## Oncoproteínas y transformación celular

### ● Mycoplasma

- > Inhibición del supresor p53, sobreexpresión de oncogenes c-Ras y c-myc.
- > *M. penetrans*, *M. fermentans* y *M. hyorhinis*.
- > Cáncer de próstata, cérvix y otros cánceres.

### ● *Helicobacter pylori*

- > Proteína CagA, sistema de transporte tipo IV.
- > Cáncer de estómago.

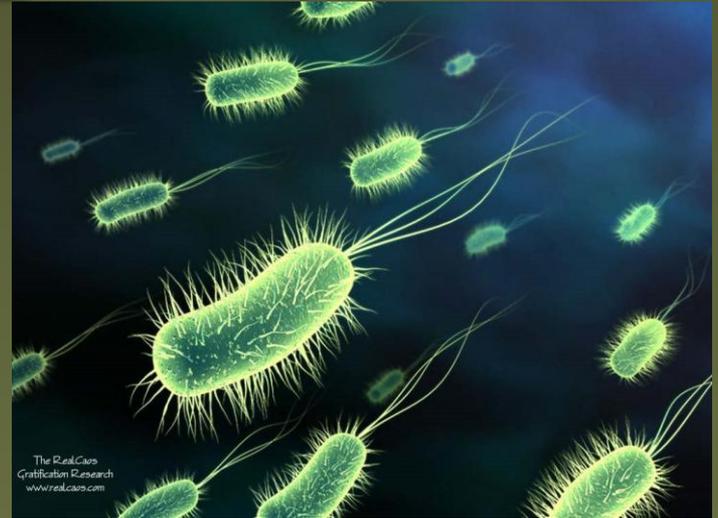
MICROORGANISMO



PROCESO  
ONCOLÓGICO



MICROBIOLÓGO



OFTALMÓLOGO

NEFRÓLOGO

NEUMÓLOGO

GASTROENTERÓLOGO

URÓLOGO

CARDIÓLOGO



# METAGENÓMICA



Acuñado en 1998 por Handelsman

**La metagenómica es el estudio de los metagenomas,  
el material genético recuperado directamente  
de muestras ambientales**



Fecal sample



Genomic DNA extraction



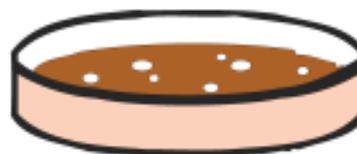
Genomic DNA sheared into - 2kb fragments



DNA fragments ligated into plasmid vector



Transformation of electrocompetent *E.coli*



Functional screen on antibiotic-containing media

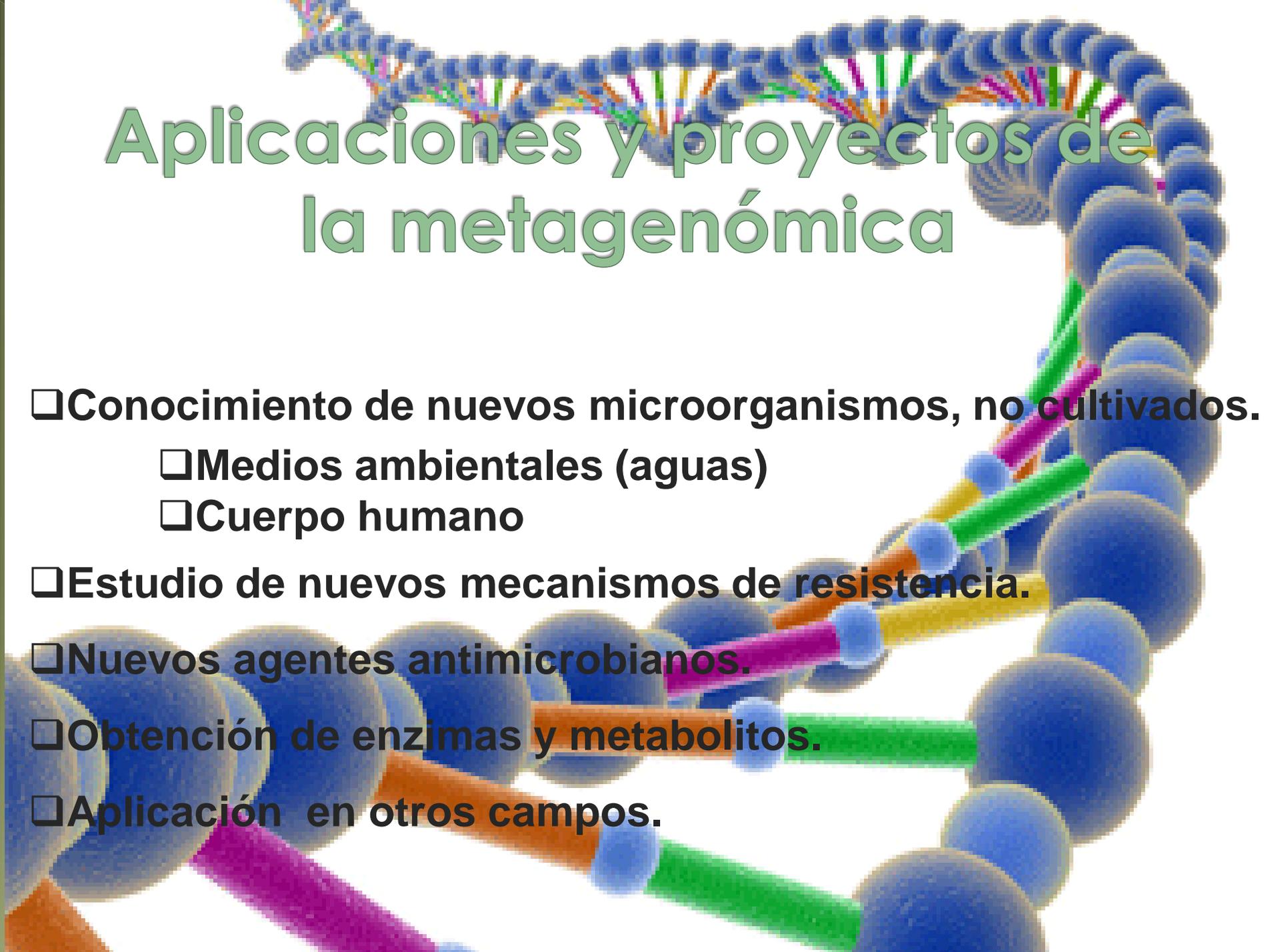


PCR amplification of functionally-selected genes



CATCGA

Sequencing and annotation



# Aplicaciones y proyectos de la metagenómica

- Conocimiento de nuevos microorganismos, no cultivados.**
  - Medios ambientales (aguas)**
  - Cuerpo humano**
- Estudio de nuevos mecanismos de resistencia.**
- Nuevos agentes antimicrobianos.**
- Obtención de enzimas y metabolitos.**
- Aplicación en otros campos.**

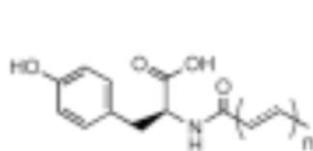
Published in final edited form as:

*Curr Opin Microbiol.* 2010 October ; 13(5): 603–609. doi:10.1016/j.mib.2010.08.012.

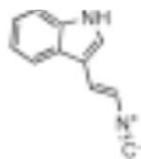
## Recent application of metagenomic approaches towards the discovery of antimicrobials and other bioactive small molecules

Jacob J. Banik and Sean F. Brady\*

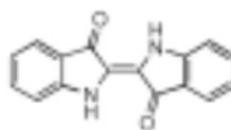
Howard Hughes Medical Institute, Laboratory of Genetically Encoded Small Molecules, The Rockefeller University, 1230 York Avenue, New York, NY 10065.



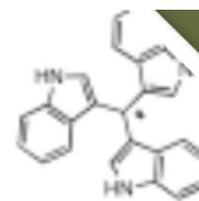
1



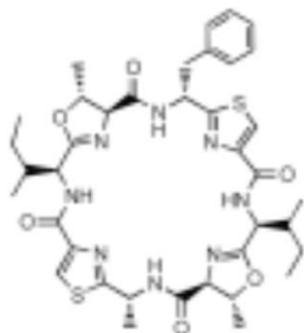
2



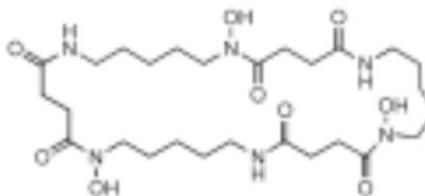
3



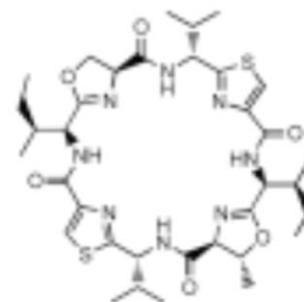
4



5



6



9



**OS ESPERAMOS**

**XXV CURSO DE AVANCES EN ANTIBIOTERAPIA  
20-24 DE FEBRERO 2011**

