

ANALES MEDICOS

Volumen
Volume **50**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2005**

Artículo:

Biopelículas y salud pública

Derechos reservados, Copyright © 2005:
Asociación Médica del American British Cowdray Hospital, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



medigraphic.com

Biopelículas y salud pública

José Antonio Rivera Tapia,* Cristian Román Méndez**

RESUMEN

Hoy en día se sabe que las biopelículas tienen una amplia distribución en diversos ambientes e inclusive en aparatos utilizados en la práctica médica. Utilizando la microscopía electrónica confocal (scanning) se ha revelado que las biopelículas presentan una estructura uniforme, en forma de depósitos homogéneos y cúmulos viscosos celulares, además de ser comunidades complejas rodeadas de una matriz de polímeros que presentan canales abiertos para el movimiento de agua. Los microorganismos que forman una biopelícula son resistentes a los agentes antimicrobianos por medio de uno o más mecanismos. Estos agregados se han relacionado con diversas enfermedades en el humano, además de su facilidad para colonizar una amplia variedad de aparatos médicos, especialmente los sistemas de agua de las unidades dentales. Actualmente se diseñan estrategias para prevenir la colonización en aparatos médicos, buscando minimizar que se depositen, por medio de la penetración de la matriz de la biopelícula y destruyendo la asociación celular.

Palabras clave: Biopelícula, diversidad microbiana, sistemas de agua en unidades dentales, salud pública.

INTRODUCCIÓN

Cuando alguien se introduce en un río de montaña observa que las piedras son muy resbaladizas debido a la existencia de una película orgánica que cubre la superficie de la roca. Esta película se ha formado en presencia de una fuerte corriente que elimina todo lo que no esté firmemente unido a la superficie de las piedras. Algo similar ocurre con

ABSTRACT

We now understand that biofilms are universal, occurring in aquatic and industrial water system as well as a large number of environments and medical devices relevant for public health. Using tools such as the scanning electron microscope and, more recently, the confocal laser scanning microscope, biofilms researchers now understand that biofilms are not unstructured, homogeneous deposits of cells and accumulated slime, but complex communities of surface-associated cells enclosed in a polymer matrix containing open water channels. Microorganisms growing in a biofilm are highly resistant to antimicrobial agents by one or more mechanisms. Biofilm-associated microorganisms have been shown to be associated with several human diseases and to colonize a wide variety of medical devices. Current intervention strategies are designed to prevent initial device colonization, minimize microbial cell attachment to the device, penetrate the biofilm matrix and kill the associated cells.

Key words: Biofilms, microbial diversity, biofilms in dental unit water systems, public health.

las bacterias que colonizan las paredes internas de los oleoductos o con aquellas que producen el sarro de nuestros dientes. En todos estos casos las bacterias se adhieren a superficies inertes, permaneciendo allí a pesar de la acción mecánica de los fluidos y/o de la lengua. Algo similar ocurre en los procesos infecciosos. De hecho, el Centro para el Control de Enfermedades (CDC, USA) estima que en 65% de las enfermedades bacterianas humanas interviene la formación de biopelículas, como agentes etiológicos o factores predisponentes^{1,2} (*Cuadro I*).

Las biopelículas son comunidades microscópicas que consisten primariamente de bacterias naturales del agua y hongos. Forman capas finas en diversas superficies, incluyendo sistemas dentales. Estos microorganismos se acumulan dentro de los objetos como la cabeza de la ducha, lavamanos, fuentes de agua y en la tubería utilizada para el tratamiento odontológico.¹⁴

* Laboratorio de Micoplasmas del Centro de Investigaciones Microbiológicas del Instituto de Ciencias de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

** Laboratoire Odontologique de Recherche, Université Victor Segalen-Bordeaux II, France.

Recibido para publicación: 01/02/05. Aceptado para publicación: 17/02/05.

Correspondencia: M. en C. José Antonio Rivera Tapia

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Instituto de Ciencias, Centro de Investigaciones Microbiológicas. Edificio 76 Complejo de Ciencias, Ciudad Universitaria, 72570 Puebla, Puebla
Tel: 2 33 20 10. E-mail: jart70@yahoo.com

Cuadro I. Microorganismos involucrados con infecciones en el humano y que pueden formar biopelículas.

Infección	Microorganismo(s) presente(s)	Referencia
Endocarditis valvular	<i>Streptococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Candida</i> , <i>Aspergillus</i>	3, 4
Otitis media	<i>Streptococcus</i> , <i>Haemophilus</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i>	5, 6
Prostatitis bacteriana	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Corynebacterium</i>	7-9
Fibrosis quísticas	<i>Staphylococcus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia</i>	10
Periodontitis	<i>Fusobacterium</i> , <i>Peptoestreptococcus</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Haemophilus</i>	11-13

Diferentes estudios demuestran que la mayoría de las bacterias que forman biopelículas se encuentran viables. Y dentro de la biodiversidad que presentan estos agregados que se forman en los sistemas de agua en unidades dentales, se ha revelado la presencia de diversos géneros bacterianos (*Cuadro II*), algunos de los cuales son patógenos para el humano.^{15,17} Por la importancia que tienen estos agregados celulares, presentamos aspectos de relevancia que deben ser considerados en la práctica médica y que inciden sobre la salud pública.

AGREGADOS MICROBIANOS

Estos complejos no sólo están conformados por células microbianas, sino también por un biopolímero extracelular que producen esos microorganismos. En el caso de las bacterias, éstas se adhieren a la superficie por apéndices proteicos caracterizados por una estructura filiforme que se engancha en la superficie donde van a permanecer. Cuando esos "brazos" pegan la célula a la superficie es muy difícil desplazar a estos microorganismos. Y una vez fijados empiezan a produ-

Cuadro II. Géneros bacterianos aislados en sistemas de agua en unidades dentales.
 El porcentaje representa los datos de diversos estudios.

Género bacteriano	%
<i>Legionella</i>	68
<i>Leptospira</i>	20
<i>Mycobacterium</i>	19
<i>Staphylococcus</i>	16
<i>Sphingomonas</i>	14
<i>Moraxella</i>	12
<i>Flavobacterium</i>	9
<i>Bacillus</i>	7
<i>Escherichia</i>	6
<i>Geobacter</i>	5
<i>Pseudomonas</i>	5

cir material polimérico, que consiste básicamente en polisacáridos y agua. La cantidad producida puede exceder la masa de las células bacterianas por un factor de 100 veces o más. De tal forma, la estructura de la biopelícula provee una protección muy favorable para la supervivencia de los

microorganismos.^{18,19} En la cavidad oral sucede algo similar, así como sobre los dientes y en el periodonto donde existen biopelículas supra y subgingivales.

Es importante resaltar que para eliminar el sarro dental se requiere de una limpieza bucal realizada por un dentista con un equipo especial, aunque la frecuencia y la intensidad con que lavemos los dientes determinarán el tiempo transcurrido entre dos limpiezas. Análogamente, los oleoductos hay que limpiarlos energéticamente, ya que las películas bacterianas que corroen sus paredes no se eliminan con cualquier desinfectante. Por lo señalado, parece que estas películas bacterianas juegan un papel importante en la colonización de diferentes superficies y en la resistencia a su eliminación por métodos físicos y/o químicos.²⁰

DINÁMICA DE LAS BIOPELÍCULAS

Antes, las bacterias habían sido estudiadas cultivándolas en el laboratorio, pero con la tecnología de la microscopia confocal scanner, se han podido observar las biopelículas en su estado natural, aquí los microorganismos se comportan de forma diferente que como lo hacen en un medio de cultivo.²

Los microorganismos que forman una biopelícula vistos a través del microscopio no están distribuidos caprichosamente, están agrupados en microcolonias rodeadas por una matriz intermicobiana. La matriz es penetrada por fluidos y canales que conducen una corriente de nutrientes, productos de desecho, enzimas, productos de secreción del metabolismo y oxígeno. Estas colonias tienen un microambiente con diferentes valores de pH, disposición de nutrientes y concentraciones de oxígeno. Las bacterias en una biopelícula se comunican enviando señales químicas, disparando la producción de diversas proteínas y enzimas.^{22,23}

Los intentos para prevenir y controlar las enfermedades periodontales se basan en los cultivos de laboratorio. Por tanto, el aumento en el conocimiento de las biopelículas ha demostrado que hay grandes diferencias entre la "conducta" bacteriana en el laboratorio y en el ecosistema natural. Por ejemplo, las bacterias que en la biopelícula produ-

cen compuestos, pueden no producir estos mismos en un cultivo; asimismo, la matriz que rodea a las microcolonias sirve como una barrera protectora. Esto permite explicar porqué ciertos sistemas microbianos en una infección sistémica no actúan de la misma forma y con el mismo éxito que cuando están localizados como microorganismos específicos. Esto también explica porqué el control mecánico de la placa en la higiene oral debe ser constante en la terapéutica periodontal. Las biopelículas pueden ser eliminadas por medios mecánicos; sin embargo, inmediatamente empiezan a modificar su forma, por tanto la investigación continua para encontrar los caminos para combatirlas.²⁴

BIOPELÍCULAS Y ANTIMICROBIANOS

Los microorganismos comúnmente se adhieren a superficies tanto vivas como inertes y forman biopelículas constituidas de polímeros extracelulares que facilitan la adhesión y proveen una matriz estructural. En este estado, los microorganismos son altamente resistentes al tratamiento antimicrobiano y están tenazmente aferrados a la superficie. Para entender mejor y controlar estos agregados se investiga el papel de la resistencia a los medicamentos, tratando de establecer el vínculo entre la formación de biopelículas y la infección del paciente.^{21,24}

Las biopelículas se desarrollan cuando los microorganismos, como las células planctónicas, se adhieren irreversiblemente a una superficie sumergida y producen polímeros extracelulares que facilitan la adhesión y un andamiaje estructural; sin embargo, los microorganismos asociados bajo biopelículas se comportan diferente que los microorganismos planctónicos (en suspensión libre) con respecto a tasas de crecimiento y habilidad para resistir tratamientos antimicrobianos. En consecuencia, se han convertido en un problema para la salud pública, ya que recientemente se han reportado formaciones de biopelículas en aparatos utilizados en la práctica médica, como es el caso de las válvulas cardíacas,²⁵ catéteres venosos,²⁶ catéteres urinarios,²⁷ lentes de contacto,^{28,29} dispositivos intrauterinos (DIU)³⁰ y en líneas de agua de unidades dentales.³¹⁻³⁴

Hoy el cultivo de células planctónicas puede ser considerado histórico, ya que la mayor parte de las formaciones microbianas crecen como biopelículas, lo que los hace notoriamente resistentes a los antibióticos. Por ello resultan extremadamente difíciles de eliminar; en consecuencia, las biopelículas juegan un papel significativo en la mayor parte de las infecciones.^{24,35}

Los mecanismos por los cuales las bacterias en biopelículas son más resistentes a los antibióticos que las planctónicas son todavía objeto de estudio. Se ha investigado la participación de las bombas de flujo MexAB-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN y MexXY de *Pseudomonas aeruginosa* en la resistencia de las biopelículas, con la sorpresa de que estas bombas no tienen participación en el fenotipo de resistencia de las células en la biopelícula. Por su parte, los tratamientos con tobramicina y cefalexina favorecen la eliminación de biopelículas de *Staphylococcus aureus*.³⁶⁻³⁸

Las investigaciones persiguen nuevas tecnologías para combatir las biopelículas, una de ellas es la de interferir las señales entre las bacterias, de manera que no se puedan comunicar entre ellas. Otra táctica es de imitar de la mejor manera la superficie de ciertos animales, como las ballenas o los delfines, que dificultan que se acumulen microorganismos en forma de biopelículas.

En la práctica dental, se ha demostrado que, variando la concentración de oxígeno, el pH y la disposición de nutrientes en la placa dental puede modificar la microflora de la biopelícula; por ejemplo, los patógenos periodontales requieren un bajo potencial de reducción para crecer. El agregar un agente reductor, como el azul de metileno, a las bolsas periodontales inhibe el crecimiento de diversos microorganismos. También se ha observado que, cuando aumenta la corriente gingival crevicular, incrementa la producción de nutrientes de la biopelícula subgingival. Por tanto, el control de la corriente crevicular gingival puede ser usado en el futuro para controlar la formación de agregados subgingivales. El uso de agentes antiinflamatorios puede no sólo ayudar a inhibir los senderos destructivos del huésped, sino también puede reducir el suministro de nutrientes en la corriente gingival crevicular para la comunidad de la biopelícula.

CONCLUSIONES

Una de las principales ventajas de vivir en biopelículas radica en que estos agregados presentan un tamaño demasiado grande y, por tal motivo, no son presa fácil de los fagocitos. Es más, la liberación de enzimas de los fagocitos que rodean al agregado pueden producir daños en los tejidos alrededor de la biopelícula, lo que favorece el crecimiento del mismo. Por otro lado, las bacterias englobadas en las biopelículas son extremadamente resistentes a los tratamientos con antibióticos. Esta resistencia puede explicarse de la siguiente forma: 1) aunque los antibióticos pueden penetrar en la biopelícula, no alcanzan una concentración suficiente en algunas partes de la misma, 2) las bacterias situadas en la base de la biopelícula son metabólicamente inactivas y por ello resistentes a algunos antibióticos y 3) existen mecanismos de degradación activa de los antibióticos que evitan que en algunas partes de la biopelícula se alcancen concentraciones efectivas.

En cualquier caso, la práctica demuestra que, en los procesos crónicos mediados por biopelículas, los tratamientos antibióticos no pueden eliminar la infección. Por ejemplo, independientemente de la cantidad de amoxicilina utilizada, no se consigue eliminar *Streptococcus suis* o *Staphylococcus hyicus* y con frecuencia estos patógenos se convierten en un problema recurrente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Potera C. Forging a link between biofilms and disease. *Science* 1999; 284: 1837-1839.
2. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marcie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol* 1987; 41: 435-464.
3. Livornese LL, Korzeniowski OM. Pathogenesis of infective endocarditis. In: Kaye D (ed). *Infective endocarditis*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1992; 19-35.
4. Tunkel AR, Mandell GL. Infecting microorganisms. In: Kaye D (ed). *Infective endocarditis*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1992; 85-97.
5. Giebink GS, Juhn SK, Weber ML, Le CT. The bacteriology and cytology of chronic otitis media with effusion. *Pediatric Infect* 1982; 1: 98-103.
6. Stenfors LE, Raisanen S. Quantification of bacterial in middle ear effusions. *Acta Otolaryngol* 1988; 106: 435-440.
7. Domingue GJ, Hellstrom WJG. Prostatitis. *Clin Microbiol Rev* 1998; 11: 604-613.
8. Nickel JC, Costerton JW, McLean RJC, Olson M. Bacterial biofilms: Influence on the pathogenesis, diagnosis, and treat-

- ment of urinary tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1994; 33 (suppl 1): 31-41.
9. Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis. *Prostate* 1993; 23: 107-114.
 10. Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia celiacia*. *Microbiol Rev* 1996; 60: 539-574.
 11. Lamont RJ, Jenkinson HF. Life below gum line: Pathogenic mechanisms of *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiol Mol Biol Rev* 1998; 62: 1244-1263.
 12. Socransky SS, Haffajee AD. The bacteriology of destructive periodontal disease: Current concepts. *J Periodontol* 1992; 63: 322-331.
 13. Dzink JL, Socransky SS, Haffajee AD. The predominant cultivable microbiota of active lesions of destructive periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1988; 15: 316-323.
 14. Dunne WM. Bacterial adhesions: seen any good biofilms lately? *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 155-166.
 15. Singh R, Stine OC, Smith DL, Spitznagel JK, Mohamed EL, Williams HN. Microbial diversity of biofilms in dental unit water systems. *Appl Environ Microbiol* 2003; 69: 3412-3420.
 16. Walker JT, Bradshaw DJ, Bennett AM, Fulford MR, Martin MV, Marsh PD. Microbial biofilm formation and contamination of dental unit water system in general dental practice. *Appl Environ Microbiol* 2000; 66: 3363-3367.
 17. Atlas RM, Williams JF, Huntington MK. *Legionella* contamination of dental unit waters. *Appl Environ Microbiol* 1995; 61: 1208-1213.
 18. Christensen BE. The role of extracellular polysaccharides in biofilms. *J Biotechnol* 1989; 10: 181-202.
 19. Davies D, Geesey GG. Regulation of the alginate biosynthesis gene *algC* in *Pseudomonas aeruginosa* during biofilm development in continuous culture. *Appl Environ Microbiol* 1995; 61: 860-867.
 20. Davies D, Parsek M, Pearson J, Iglesias B, Costerton JW, Greenberg EP. The involvement of cell-to cell in the development of bacterial biofilm. *Science* 1998; 280: 295-298.
 21. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinical relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 167-193.
 22. Bradling MG, Jass J, Lappin-Scott HM. Dynamics of bacterial biofilm formation. En: Lappin-Scott, Costerton JW (eds). *Microbial biofilms*. New York, NY: Cambridge University Press, 1995; 46-63.
 23. Singh PK, Schaefer AL, Parsek MR, Moninger TO, Welsh MJ, Greenberg EP. Quorum-sensing signals indicate that cystic fibrosis lungs are infected with bacterial biofilms. *Nature* 2000; 407: 762.
 24. Costerton JW, Stewart S, Greenberg EP. Bacterial biofilms: A common cause of persistent infection. *Science* 1999; 284: 1318-1322.
 25. Ilingsworth BL, Twenden K, Schroeder RF, Cameron JD. *In vivo* efficacy of silver-coated (silzone) infection-resistant polyester fabric against a biofilm-producing bacteria, *Staphylococcus epidermidis*. *J Heart Valve Dis* 1998; 7: 524-530.
 26. Raad I. Intravascular-catheter-related infections. *Lancet* 1998; 351: 893-898.
 27. Stickler DJ. Bacterial biofilms and the encrustation of urethral catheters. *Biofouling* 1996; 94: 293-305.
 28. Stapleton F, Dart J. *Pseudomonas keratitis* associated with biofilms formation on a disposable soft contact lens. *Br J Ophthalmol* 1995; 79: 864-865.
 29. Elder MJ, Stapleton JF, Evans E, Dart JKG. Biofilm related infections in ophthalmology. *Eye* 1995; 9: 102-109.
 30. Lewis R. A review of bacteriological culture of removed intrauterine contraceptive devices. *Br J Fam Plan* 1998; 24: 95-97.
 31. Barbeau J, Tanguay R, Fauche E, Aveillard C, Trudel L, Cote L, Prevost AP. Multiparametric analysis of waterline contamination in dental units. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 3954-3959.
 32. Furuhashi M, Miyamae T. Prevention of bacterial contamination of water in dental units. *J Hosp Infect* 1985; 6: 81-88.
 33. Mayo JA, Oertling KM, Andreieu SC. Bacterial biofilm: A source of contamination in dental air-water-syringes. *Clin Prev Dent* 1990; 12: 13-20.
 34. Williams HN, Kelley J, Folino D, Williams GC, Hawley CL, Sibiski J. Assessing microbial contamination in clean water dental units and compliance with disinfection protocol. *JADA* 1994; 125: 1205-1211.
 35. Chigo JM. Natural conjugative plasmid induced bacterial biofilm development. *Nature* 2001; 412: 442.
 36. De Kievit TR, Parkins MD, Gillis RJ, Srikumar R, Cieri H, Poole K, Iglesias BH, Storey DG. Multidrug efflux pumps: expression patterns and contribution to antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Antimicrob Chemother* 2001; 45: 1761.
 37. Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Establishment of aging biofilms: possible mechanism of bacterial resistance to antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36: 1347-1351.
 38. Anwar H, Strap JL, Costerton JW. Eradication of aging biofilms cells of *Staphylococcus aureus* with tobramycin and cephalexin. *Can J Microbiol* 1992; 38: 618-625.