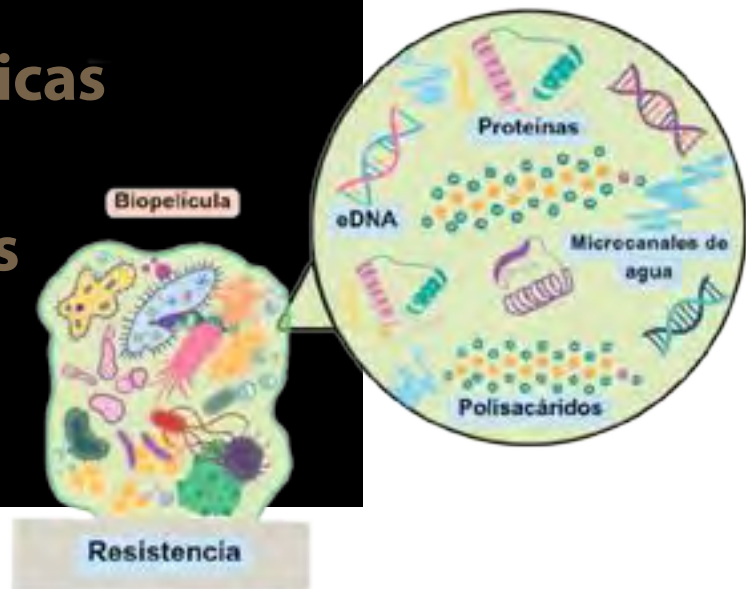


Las urbes microscópicas donde coexisten bacterias y levaduras

Carolina Ricardez-García^{a,‡}, Salvador Uribe-Carvajal^{a,§}



Resumen

Las biopelículas son estructuras producidas por diversos microorganismos mediante la secreción de polímeros de carbohidratos y proteínas que constituyen la sustancia polimérica extracelular (SPE). La SPE es fundamental para la adherencia de los microorganismos a distintas superficies y juega un papel clave en la organización y funcionamiento de la biopelícula. Una biopelícula madura está constituida por 80 a 90% SPE y 10 a 20% microorganismos. Dentro de la biopelícula los microorganismos tienen diferentes funciones que dependen de la especie y su ubicación en la biopelícula, algunos quedan expuestos al ataque del hospedero y deben resistir condiciones adversas, otros se encargan de adherirse a la superficie, mientras que algunos producen más SPE para mantener la estabilidad y cohesión de la biopelícula. La SPE no sólo proporciona soporte estructural, sino que también contiene vías de comunicación para coordinar

esas funciones. Las biopelículas pueden proteger diversas superficies contra la corrosión y contra el ataque de otros organismos. En medicina, las biopelículas representan un problema grave, pues en ellas los microorganismos se protegen de los antibióticos y antisépticos, lo que perpetúa las infecciones. Además, las biopelículas pueden liberar toxinas y bacterias al torrente sanguíneo, y generar cuadros sistémicos que agravan el estado de los pacientes. Para eliminar a las biopelículas, se han desarrollado diversas estrategias innovadoras, como el diseño de superficies rugosas que impidan la adhesión microbiana, el uso de bacteriófagos que ataquen a los microorganismos en la biopelícula, la aplicación de ultrasonidos para desestabilizar la estructura de EPS y el uso de implantes inteligentes que liberan agentes antimicrobianos de manera controlada. Con estas nuevas técnicas se espera superar las limitaciones de los tratamientos convencionales y el rechazo a los implantes quirúrgicos.

Palabras clave: Biopelículas; resistencia; implantes quirúrgicos; adhesión; infección.

^a Departamento de Genética Molecular, Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México, México.

ORCID ID:

[‡] <https://orcid.org/0000-0003-0062-8909>

[§] <https://orcid.org/0000-0002-7028-8121>

Autor para correspondencia: Salvador Uribe Carvajal.

Correo electrónico: suribe@ifc.unam.mx

Recibido: 20 marzo 2025. Aceptado: 28 abril 2025.

Microscopic Cities Where Bacteria and Yeasts Coexist

Abstract

Biofilms are structures produced by several microorganisms that secrete carbohydrates and protein polymers, which together constitute the “extracellular polymeric substance”

(EPS). EPS is essential for microorganisms to adhere to different surfaces and plays a key role in the organization and functioning of the biofilm. A mature biofilm contains 80 to 90% EPS plus 10 to 20% microorganisms. Within the biofilm, microorganisms have different functions that depend on their species and location. Some are exposed to the host's immune response and must resist adverse conditions, others focus on surface adhesion, while some produce more EPS to maintain stability and cohesion in the biofilm. EPS not only provides structural support but also contains communication paths that coordinate these functions. Biofilms may protect some surfaces from corrosion or attack by other microorganisms. In medicine, biofilms are a serious problem, as they protect microorganisms from antibiotics and antiseptics, perpetuating infections. Additionally, biofilms can release toxins and bacteria into the bloodstream, leading to systemic conditions that worsen the patient's health. Due to these challenges, various innovative strategies have been developed. Some of these include designing coarse surfaces to prevent microbial attachment, using bacteriophages that target microorganisms within the biofilm, applying ultrasonic vibrations to destabilize EPS structure, and, more recently, the use of biosensors that release antimicrobial agents in a controlled manner. These new approaches aim to overcome the limitations of conventional treatments for infections and decrease rejection of surgical implants

Keywords: *Biofilms; resistance; surgical implants; adhesión; infection.*

INTRODUCCIÓN

Las sociedades humanas se basan en la cooperación y la convivencia, donde personas se agrupan en comunidades para compartir recursos, protegerse y prosperar. Al igual que los humanos, los microorganismos construyen estructuras donde pueden convivir, comunicarse, intercambian nutrientes y genes, resisten amenazas y optimizan su supervivencia. En estas estructuras, denominadas biopelículas (*biofilms* en inglés), los microorganismos están rodeados por una sustancia polimérica extracelular (EPS por sus siglas en inglés) que está formada por heteropolisacáridos, lípidos, material genético extracelular (eDNA) y proteínas y además, tiene una arquitectura definida^{1,2}. En las biopelículas, las comunidades pueden estar formadas por

una sola especie o por mezclas de bacterias, arqueas, protozoos y levaduras³⁻⁵. Una convivencia armónica entre microorganismos es deseable, al igual que en las ciudades humanas.

La formación de una biopelícula es un proceso ordenado y secuencial que se puede describir en 5 etapas (**figura 1a**)². Primero, la biopelícula se origina cuando algunos microorganismos se agrupan y se adhieren débilmente a una superficie mediante fuerzas electrostáticas y estructuras como fimbrias o flagelos, esta adhesión puede ser reversible (**figura 1a-1**). Con el tiempo, estas células se multiplican y secretan una matriz extracelular (SPE) que les proporciona protección al formar una microcolonia adherida irreversiblemente (**figura 1a-2**). A medida que la biopelícula crece, sus habitantes desarrollan interacciones cooperativas e intercambian nutrientes o material genético (**figura 1a-3**). Conforme madura, la biopelícula se vuelve más compleja y aumenta su resistencia (**figura 1a-4**). Finalmente, algunas células pueden desprenderse y viajar buscando donde reiniciar un ciclo de colonización (**figura 1a-5**).

COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DE LAS BIOPELÍCULAS

Las biopelículas, al igual que las comunidades humanas, se dividen en zonas donde los microorganismos contribuyen de manera diferente en la formación y mantenimiento de la biopelícula, que, además, es altamente organizada y dinámica (**figura 1b**)⁶⁻⁸. Cada biopelícula está conformada por una matriz de SPE y los microorganismos que ahí habitan: la SPE constituye el 75% del total de la biopelícula y funciona como un andamio surcado por microcanales de agua, lo que proporciona adhesión y cohesión, facilita el flujo de nutrientes, optimiza la transferencia horizontal de genes y la protege de la desecación; los polisacáridos y las proteínas interactúan entre sí y con las superficies a las que se adhieren. La estructura interna de la biopelícula (**figura 1b**) se estabiliza mediante interacciones como fuerzas de Van der Waals, cargas electrostáticas de atracción y repulsión, fuerzas iónicas de atracción y puentes de hidrógeno. En la biopelícula, el eDNA es diverso, y provee información en forma de genes

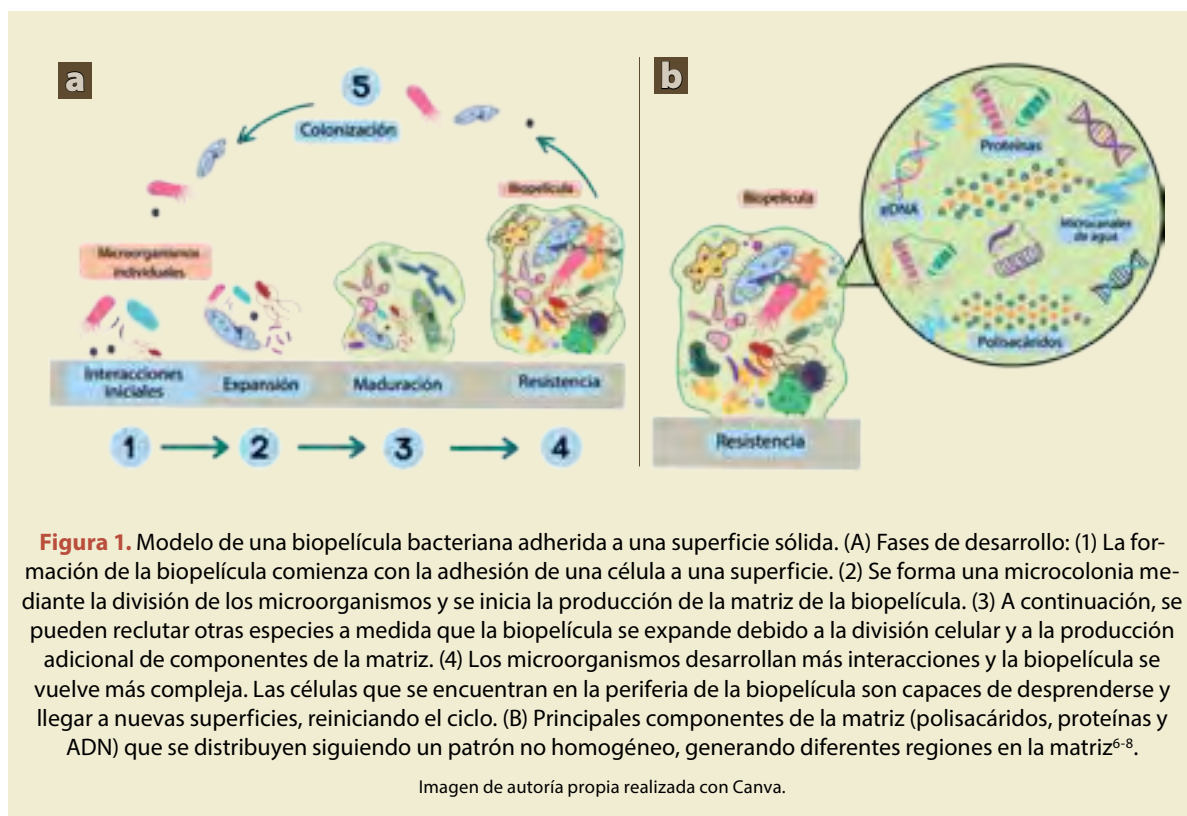


Tabla 1. Características y funciones de diferentes microorganismos usualmente encontrados en las biopelículas

Microorganismo	Función dentro de la biopelícula
<i>Haloferax volcanii</i> Arquea	Fuente de nutrientes, estructura y crecimiento
<i>Candida albicans</i> Hongo	Adhesión, unión célula a célula, interacción bacteriana-fúngica
<i>Streptococcus mutans</i> Bacteria	Adhesión, andamiaje, estabilidad, unión célula a célula, protección contra antibióticos
<i>Staphylococcus epidermidis</i> Bacteria	Adhesión, acumulación, protección contra antibióticos y evasión inmune
<i>Rhodotorula mucilaginosa</i> Levadura	Protección contra metales pesados y toxicidad ambiental
<i>Staphylococcus aureus</i> Bacteria	Adhesión, cohesión, protección, evasión inmunitaria

que aumentan la patogenicidad y la resistencia a antibióticos. Esta resistencia ha cobrado suma importancia en los últimos años en el ámbito médico y que analizaremos más adelante.

En las biopelículas, las células constituyen entre el 10 y 25% del total de la biomasa. Aquí pueden

coexistir diferentes especies de microorganismos, con una interacción cooperativa o competitiva, lo que contribuye a su estabilidad y persistencia en diversas superficies y ambientes (tabla 1)^{3,5,9-12}. La diversidad de microorganismos dentro de una biopelícula es muy amplia y cada uno participa de

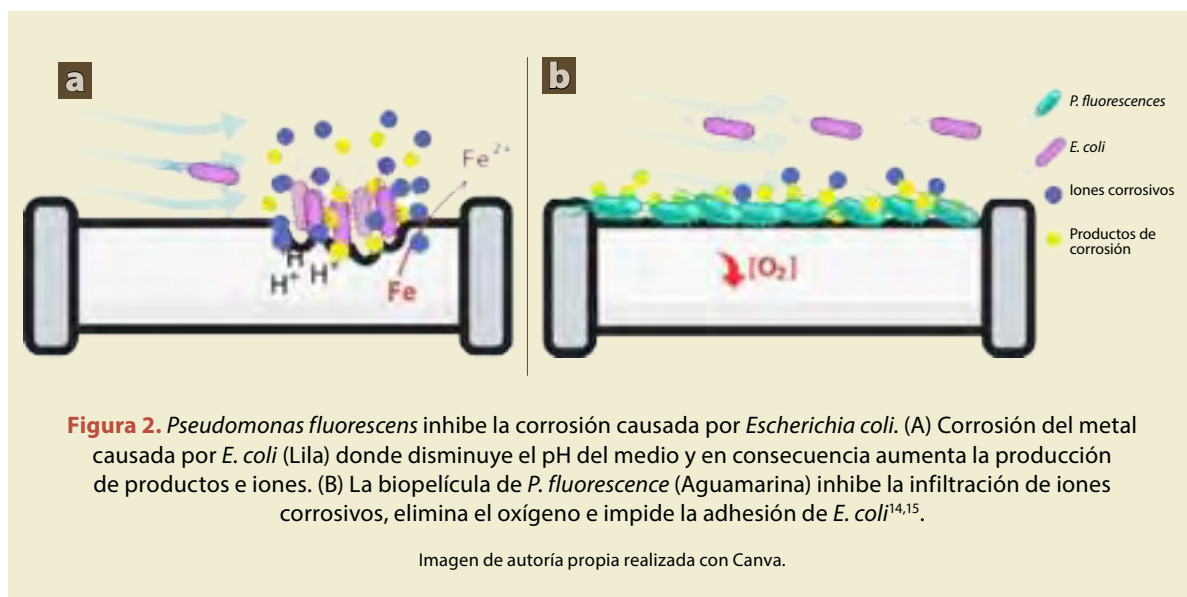
manera diferente en ella, por ejemplo, se sabe que la arquea *Hallobacterium volcanii*, utiliza el eDNA casi exclusivamente como fuente de fósforo y con ello aumenta el crecimiento dentro de la biopelícula. Levaduras como *Candida albicans* contribuyen con proteínas de adhesión y crecimiento como las adhesinas y enzimas que hidrolizan glucano. *Streptococcus mutans* una bacteria gram positiva, se encuentra principalmente en contacto con el sitio de anclaje y secreta enzimas adhesivas como proteínas de unión al glucano (GbpA, GbpB, GbpC que ayudan a mantener la biopelícula adherida a la superficie). *Staphylococcus epidermidis* una bacteria gram positiva, sintetiza una enzima (PIA: polysaccharide intercellular adhesin) que es esencial para la adhesión y evasión del sistema inmune. Además, posee múltiples sistemas para protegerse contra el sistema inmunológico innato, como péptidos antimicrobianos y leucocitos; todo con esto ayuda a aumentar la patogenicidad de la biopelícula. *Staphylococcus aureus*, otra bacteria gram positiva, generalmente se encuentra en la superficie de la biopelícula y tiene que contener con agentes nocivos como sustancias tóxicas secretadas por otros microorganismos o la acidez del medio. *Staphylococcus aureus* evade al sistema inmune gracias a los ácidos teicoicos y lipoteicoicos presentes en su pared celular. Finalmente, la levadura *Rhodotorula mucilaginosa* contribuye con el secuestro metales pesados y con excelentes sistemas antioxidantes que son sus carotenoides y sus activas enzimas, la superóxido dismutasa y la catalasa (**tabla 1**).

Importancia biológica de las biopelículas

Las biopelículas desempeñan un papel crucial en la naturaleza, ya que influyen en procesos ecológicos y en la transformación de superficies minerales. Un caso sumamente interesante son los petrograbados, encontrados en desiertos y montañas, que fueron dibujados por homínidos hace cientos de años y que al quedar cubiertos por una biopelícula han sido protegidos contra la agresión del medio¹³. Este es el caso de un petrograbado situado en los Alpes Austríacos, donde los petrograbados se han podido conservar casi intactos por una biopelícula conformada por una amplia diversidad de microorganismos como:



Foto: Jess Loiterton-Pexels



bacterias (*Cyanobacteria*, *Bacteroidota*, *Firmicutes* y *Actinobacteria*), hongos (*Chaetothyriales*) y arqueas (*Thaumarchaeota*).

El Papel de las biopelículas en la vida humana

En ingeniería esta protección no ha pasado desapercibida, y se está experimentando con diversos microorganismos formadores de biopelículas que generan un ambiente anaerobio para proteger el casco de acero de los barcos contra la corrosión^{14,15}. Las biopelículas se adhieren a la superficie del metal mediante interacciones electrostáticas y químicas de la SPE y generan una barrera contra bacterias aerobias, cloruros y sulfatos e incluso contra el oxígeno. Un ejemplo es *Pseudomonas fluorescens* (figura 2) que inhibe la infiltración de iones corrosivos y oxígeno gracias a la formación de un ambiente anódico y de esa manera evita la corrosión causada por *Escherichia coli* (figura 2).

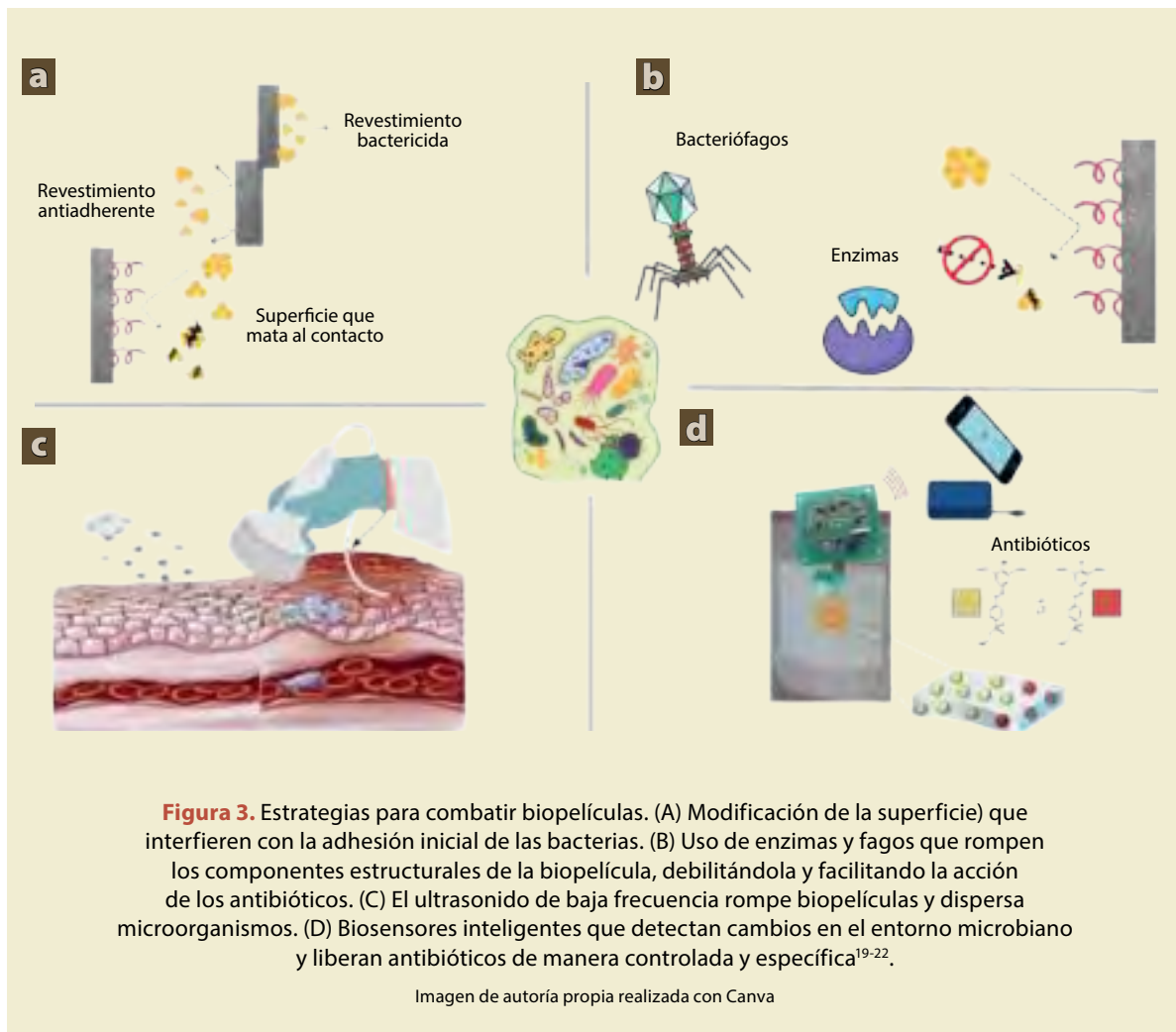
Las biopelículas anticorrosivas son importantes pues la corrosión de tuberías representa un problema grave, al generar fugas, fallas estructurales y altos costos de mantenimiento. Este tipo de biopelículas puede reducir la degradación del metal, y prolongar su vida útil. Esto también se traduce en menor impacto ambiental, ya que se evita

la contaminación por fugas de sustancias tóxicas o hidrocarburos. En los sistemas de distribución de agua, la corrosión de tuberías metálicas puede liberar metales como hierro, plomo o cobre, lo que afecta la calidad del agua potable. La corrosión en sistemas de agua potable puede favorecer la proliferación de microorganismos dañinos.

Las biopelículas en la medicina

Las biopelículas son un reto para la medicina, pues en ellas los microorganismos responsables de una infección se protegen del ataque de su hospedero. Por ejemplo, la levadura *C. albicans* se hace más infecciosa y resistente cuando se asocia con la bacteria *Enterococcus faecalis*, ya que forman biopelículas y producen infecciones crónicas en pulmones, en heridas y en senos paranasales¹⁶.

El problema de las biopelículas es aún mayor ahora que las prótesis o implantes se han convertido en una parte importante de la cirugía ortopédica, cardiovascular y estética. En las prótesis, es especialmente grave la formación de biopelículas, pues en la zona donde los tejidos entran en contacto con el implante, el sistema inmune es menos capaz de rechazar una infección. Así, las biopelículas pueden forzar la remoción de un implante, lo cual lleva a una nueva cirugía y aumenta el riesgo para el paciente^{2,17,18}.



Para contender con las biopelículas, se están explorando diferentes estrategias como la modificación de la superficie de los implantes, la adición de enzimas o virus que degradan la EPS, la aplicación de ultrasonido en la zona afectada y recientemente, la combinación de biosensores y antibióticos de nueva generación¹⁹⁻²², algunas de estas estrategias se muestran en la **figura 3**.

La modificación de la superficie con cargas positivas o negativas crea fuerzas electrostáticas de repulsión e inhibe la formación de biopelículas (**figura 1a**). La heparina puede alterar la hidrofobicidad de la superficie y se ha empleado para recubrir catéteres y sondas uretrales, inhibiendo la adhesión

bacteriana hasta por 28 días. Los biosurfactantes provenientes de bacterias comensales pueden evitar la adhesión y proliferación de bacterias patológicas como *Clostridium difficile* (**figura 3a**).

Los bacteriófagos son virus que infectan y matan bacterias y pueden eliminar biopelículas. También pueden degradar la EPS pues producen enzimas como endolisinas y depolimerasas (**figura 3b**). Algunos fagos, como PSCs1 y PSDs1, eliminan biopelículas de *Salmonella typhimurium* en superficies como cálculos biliares y dientes. La combinación de fagos con antibióticos, como el fago EFLK1W con vancomicina, mejora la eliminación de biopelículas al debilitar la pared bacteriana. Por otro lado, el fago

T7 bloquea la comunicación bacteriana (*quorum sensing*), y evita la formación de biopelículas de *P. aeruginosa* y *E. coli*

La terapia con ultrasonido implica el uso de ondas sonoras de baja frecuencia (20 a 60 Hz) para romper las biopelículas y dispersar a los microorganismos. El uso de ultrasonido combinado con microburbujas de agentes antimicrobianos está emergiendo como una eficiente terapia contra las biopelículas y ya mostró alta eficacia contra biopelículas de *S. epidermidis* y *Acinetobacter baumannii* (figura 3c).

Los implantes o prótesis inteligentes poseen biosensores para detectar y eliminar biopelículas. Por medio de electrodos o sensores específicos, estos biosensores detectan cambios en el microambiente del implante como la concentración de oxígeno, pH, temperatura, producción de ácido úrico o lactato. Al detectar cambios en algún parámetro, se emite una señal para liberar antibióticos de nueva generación de manera controlada. Sin embargo, los biosensores aún necesitan tener mayor precisión, sensibilidad, portabilidad y biocompatibilidad (figura 3d). Todas estas aplicaciones tecnológicas buscan combatir las infecciones y además mejorar la eficiencia de la implantación de prótesis.

Es importante recalcar que la investigación en biopelículas no sólo aborda desafíos médicos, sino que también, abre nuevas posibilidades en biotecnología, evolución y terapias personalizadas, lo que marca un avance significativo hacia tratamientos más eficaces y sostenibles. ●

REFERENCIAS

- Karygianni L, Ren Z, Koo H, Thurnheer T. Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends Microbiol.* 2020;28(8):668-81. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.016>
- Rather MA, Gupta K, Mandal M. Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Braz J Microbiol.* 2021;52(4):1701-18. <https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x>
- Hoque MM, Espinoza-Vergara G, McDougald D. Protozoan predation as a driver of diversity and virulence in bacterial biofilms. *FEMS Microbiol Rev.* 2023;47(4).
- Karygianni L, Ren Z, Koo H, Thurnheer T. Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends Microbiol.* 2020;28(8):668-81. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.016>
- Zanditenas E, Ankri S. Unraveling the interplay between unicellular parasites and bacterial biofilms: implications for disease persistence and antibiotic resistance. *Virulence.* 2023;15(1). <https://doi.org/10.1080/21505594.2023.2289775>
- Balducci E, Papi F, Capialdi DE, Del Bino L. Polysaccharides' Structures and Functions in Biofilm Architecture of AMR Pathogens. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4).
- Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(9):623-33.
- Panlilio H, Rice CV. The role of extracellular DNA in bacterial biofilms. *Biotechnol Bioeng.* 2021;118(6):2129-41. <https://doi.org/10.1002/bit.27760>
- Burmølle M, Ren D, Bjarnsholt T, Sørensen SJ. Interactions in multispecies biofilms. *Trends Microbiol.* 2014;22(2):84-91.
- Gattlen J, Zinn M, Guimond S, et al. Biofilm formation by *Rhodotorula mucilaginosa*. *Biofouling.* 2011;27(9):979-91.
- Sadiq FA, Burmølle M, Heyndrickx M, et al. Community-wide changes in multispecies biofilms. *Crit Rev Microbiol.* 2021;47(3):338-58. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2021.1887079>
- Yao S, Hao L, Zhou R, et al. Multispecies biofilms in fermentation. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2022;21(4):3346-75. <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12991>
- Rabbachin L, Piñar G, Nir I, et al. Natural biopatina on historical petroglyphs. *Int Biodeterior Biodegradation.* 2023;183. <https://doi.org/10.1016/j.ibiod.2023.105632>
- Chattopadhyay I, J RB, Usman TMM, Varjani S. Microbial biofilm for industrial effluents treatment. *Bioengineered.* 2022;13(3):6420-40.
- Wang J, Du M, Li G, Shi P. Microbiological inhibition of corrosion: a review. *J Clean Prod.* 2022;373. <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2022.133658>
- Alshanta OA, Albashaireh K, McCloud E, et al. *Candida albicans-Enterococcus faecalis* biofilm "frenemies." *Biofilm.* 2022;4.
- Ehrlich GD, Stoodley P, Kathju S, et al. Engineering approaches for the detection and control of orthopaedic biofilm infections. *Clin Orthop Relat Res.* 2005;(437).
- Gallo J, Holinka M, Moucha CS. Antibacterial surface treatment for orthopaedic implants. *Int J Mol Sci.* 2014;15(8):13849-80.
- Aransiola SA, Selvaraj B, Maddela NR. Bacterial biofilm formation and anti-biofilm strategies. *Res Microbiol.* 2024;175(3).
- Mishra S, Gupta A, Upadhye V, et al. Therapeutic strategies against biofilm infections. *Life.* 2023;13(1). <https://doi.org/10.3390/life13010172>
- Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms. *Virulence.* 2018;9(1):522-54. <https://doi.org/10.1080/21505594.2017.1313372>
- Shrestha L, Fan HM, Tao HR, Huang JD. Recent strategies to combat biofilms. *Pathogens.* 2022;11(3). <https://doi.org/10.3390/pathogens11030292>