

ARTÍCULO DE REVISIÓN

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LAS BIOPELÍCULAS RELACIONADAS CON PROCESOS PATOLÓGICOS DESCRITOS EN HUMANOS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS, REVISIÓN SISTEMÁTICA

Marcela Patricia Eraso-Cadena*

Leonardo Alberto Ríos-Osorio**

Resumen

Introducción. Uno de los mayores avances en microbiología ha sido el conocimiento del crecimiento de microorganismos sobre diferentes superficies, formando biopelículas, en donde su comportamiento y fisiología es significativamente diferente de aquellos microorganismos que crecen de forma individual o planctónica. En este estudio se describen las principales características de las biopelículas relacionadas con procesos patológicos en humanos.

Métodos. Se realizó una revisión sistemática de la literatura relacionada en las bases de datos ScienceDirect, PubMed y el buscador genérico Google Scholar. Se incluyeron en el estudio 35 artículos, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión determinados.

Resultados. Se describieron los agentes etiológicos involucrados en la formación de biopelículas, así como la caracterización acorde con los sitios orgánicos donde se pueden establecer, y los factores patogénicos relacionados con la formación.

Conclusión. En la formación de biopelículas influyen factores animados e inanimados relacionados con características específicas del hospedero.

Palabras clave: Bacterias; Biofilmes; Humanos; Patogenicidad; Revisión.

*Estudiante de Maestría de Microbiología y Bioanálisis, Escuela de Microbiología, Grupo de Investigación Salud y Sostenibilidad, Universidad de Antioquia, Calle 67 Número 53 – 108, Medellín, Colombia. marcela.eraso@udea.edu.co

**Bacteriólogo y Laboratorista Clínico. Especialista en CBB, Parasitología Humana. PhD. en Sostenibilidad. Grupo de Investigación Salud y Sostenibilidad, Escuela de Microbiología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Correo electrónico: leonardo.rios@udea.edu.co

MAIN CHARACTERISTICS OF BIOFILMS RELATED WITH PATHOLOGICAL PROCESSES DESCRIBED IN HUMANS IN THE LAST TEN YEARS: SYSTEMATIC REVIEW

Marcela Patricia Eraso-Cadena
Leonardo Alberto Ríos-Osorio

Abstract

Introduction: One of the greatest advances in microbiology has been the knowledge of growth and development of microorganisms on surfaces forming biofilms, and its behavior and physiology are significantly different from those microorganisms that have an individual or planktonic growth. In this study, we describe the main characteristics of biofilms related to pathological processes in humans.

Methods: A systematic literature review was conducted in the databases ScienceDirect, PubMed and the generic search engine Google Scholar. In the study were included 35 articles, which met the specific inclusion and exclusion criteria.

Results: We describe the etiologic agents involved in the formation of biofilms, the characterization of these organic sites where these can be formed and the pathogenic factors related to the formation of biofilms.

Conclusion: Biofilm formation is influenced by animate and inanimate factors involved in the host.

Keywords: Bacteria; Biofilms; Humans; Pathogenicity; Review

PRINCIPAIS CARACTERÍSTICAS DOS BIOFILMES RELACIONADAS COM PROCESSOS PATOLÓGICOS DESCRITOS EM HUMANOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: REVISÃO SISTEMÁTICA

Marcela Patricia Eraso-Cadena
Leonardo Alberto Ríos-Osorio

Resumo

Introdução: Um dos maiores avanços em microbiologia é o conhecimento sobre o crescimento e desenvolvimento de microrganismos em diferentes superfícies formando biofilmes, sendo seu comportamento e fisiologia significativamente diferentes dos microrganismos que crescem de forma individual ou planctônicas. Neste estudo são descritas as principais características dos biofilmes relacionadas com processos patológicos em humanos.

Métodos: Uma revisão sistemática da literatura foi realizada nas bases de dados ScienceDirect, PubMed e no buscador genérico Google Scholar. No estudo foram incluídos 35 artigos, os quais cumpriram com os critérios de inclusão e de exclusão determinados.

Resultados: Os agentes etiológicos envolvidos na formação de biofilmes foram descritos, assim como a caracterização de acordo com os sítios orgânicos onde podem se estabelecer, e os fatores patogênicos relacionados com a formação.

Conclusão: Na formação de biofilmes influem fatores animados e inanimados relacionados com características específicas do hospedeiro.

Palavras-chave: Bactérias; Biofilmes; Humanos;
Patogenicidade; Revisão

Fecha de recibo: Enero/2015
Fecha de aprobación: Febrero/2016

Introducción

Una biopelícula o 'Biofilm' es una comunidad microbiana sésil, compuesta de células adheridas a un sustrato de manera irreversible, incrustada en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares producidas por si mismas(1-5); se pueden encontrar en todos los ambientes y representan hoy uno de los principales desafíos en entornos tanto industriales como médicos(6), donde se han relacionado desde el desarrollo de placa dental, hasta convertirse en causantes de endocarditis(7). Dentro de las ventajas que representa para un microorganismo estar incluido en una biopelícula, se encuentra la protección contra el medio ambiente, la disponibilidad de nutrientes, cooperación en el metabolismo, así como el intercambio genético, lo cual le asegura una supervivencia a través del tiempo(8) y por lo tanto su presencia en un organismo vivo puede desencadenar una infección crónica(9).

Las biopelículas se han podido aislar desde dispositivos médicos como catéteres venosos centrales, tubos endotraqueales(2), válvulas cardíacas artificiales, prótesis articulares(10), lentes o marcapasos, hasta del medio ambiente(11), así como en plástico, vidrio, metal, minerales, sistemas de aguas(8,12) e incluso se han visto involucrados en sistemas de suministro de agua en unidades dentales(13). De igual manera en plantas, animales y humanos en los cuales son responsables de infecciones tanto agudas como crónicas(4,14,15). Estudios refieren como ejemplo clásico de biopelícula la caries dental o placa bacteriana(16), la cual si no es controlada a tiempo puede llegar a causar periodontitis (17).

Las biopelículas son motivo de preocupación comercial, ya que están involucradas en la obstrucción de tuberías y corrosión de cascos de buques, así como en los sistemas de producción acuícola(4,14). Otros estudios refieren su presencia en alimentos tales como mariscos y lácteos, causando intoxicaciones que pueden llevar a la muerte(19,20).

Sin embargo, no todo es perjudicial en ellas; también ofrecen grandes beneficios, por ejemplo, su uso en el manejo de aguas residuales, fugas de gas y remediación en suelos contaminados y aguas(21). Son conocidas por su potencial para convertir los materiales derivados de la agricultura en productos de valor comercial, como alcoholes y ácidos orgánicos. De igual manera, se ha observado que las biopelículas juegan un papel importante en la producción de alimentos, ya que se logra obtener vinagre comercial utilizando varias especies de bacterias productoras de ácido acético. Este tipo de vinagre es valorado por su mayor calidad organoléptica, en comparación con el vinagre producido por otro tipo de procesos(22).

En cuanto a las poblaciones de microorganismos que pueden hacer parte de una biopelícula, estas consiguen ser de una sola especie bacteriana o frecuentemente se componen de diferentes especies que colectivamente dan lugar a una comunidad; y en otros casos, logran estar embebidos hongos y algas(4,23,24).

Se ha observado que las bacterias que viven en una biopelícula son más resistentes a los antibióticos, que aquellas que viven de forma libre; su resistencia se debe en gran medida a que las subpoblaciones de microorganismos que las integran poseen un metabolismo menos activo y por lo tanto baja susceptibilidad

a los fármacos, los cuales se dirigen a microorganismos de rápido crecimiento(25). De igual manera, otros estudios refieren que esta resistencia puede estar dada por la adquisición de nuevos genes de otros microorganismos que están embebidos en la biopelícula(26) y por ende generan multi-resistencia a los tratamientos convencionales(27,28).

Debido a esta gran variedad de microorganismos que tienen la capacidad de producir biopelículas y afectar la salud humana, se hace necesario recopilar información reciente y detallada que aporte un amplio conocimiento de cómo hoy en día las bacterias han desarrollado diferentes mecanismos más complejos y hacen que sus niveles de patogenicidad aumenten paulatinamente por procesos de simbiosis, se adapten a diferentes medios y se conviertan en un problema emergente para la salud humana.

Materiales y métodos

Estrategia de búsqueda: para obtener la información necesaria y dar respuesta al objetivo planteado sobre la descripción de las principales características de las biopelículas relacionadas con procesos patológicos en humanos se realizó una investigación teórica de tipo 'revisión sistemática de la literatura científica', en conformidad con la declaración PRISMA, en la cual se postulan de manera clara y explícita los pasos y la validez del proceso metodológico(29).

El objetivo principal es disminuir al máximo el riesgo de sesgo; por tanto se estableció un límite de búsqueda en años de artículos publicados desde el 2005 hasta el 2015, escritos en inglés. Se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos electrónicas: Science Direct y PubMed.

Por sensibilidad y con el objeto de utilizar la terminología adecuada para la búsqueda y permitir encontrar toda la información relacionada con el tema, se emplearon descriptores DeCS/MeSH

Por especificidad se planteó una ruta de búsqueda, utilizando la combinación de los descriptores encontrados mediante operadores booleanos.

En cuanto a exhaustividad se utilizaron descriptores No DeCS; de igual manera se incluyó literatura gris obtenida en el buscador genérico Google Scholar, eligiendo investigaciones halladas con la ruta de búsqueda establecida que no se encontraran publicadas en revistas indexadas.

Los descriptores de búsqueda planteados fueron: biofilm, biofilms, pathogenicity, humans, "environment, degradation" y su combinación en la ruta de búsqueda fue la siguiente para cada una de las bases de datos elegidas:

Science Direct

2004 and TITLE-ABSTR-KEY(biofilm OR biofilms) AND ABSTRACT(pathogenicity) AND (humans) AND NOT "environment, degradation"

PUBMED

((((biofilm(Title/Abstract) OR biofilms(Title/Abstract))) AND (pathogenicity(Title/Abstract) AND humans(Title/Abstract))) NOT "environment, degradation"(All Fields))

Criterios de elegibilidad de los artículos: el proceso de selección de los artículos para la revisión sistemática comienza con la fase de elegibilidad, que se definió a partir de la aplicación de criterios de inclusión y exclusión. Como criterios de inclusión se definió que los artículos

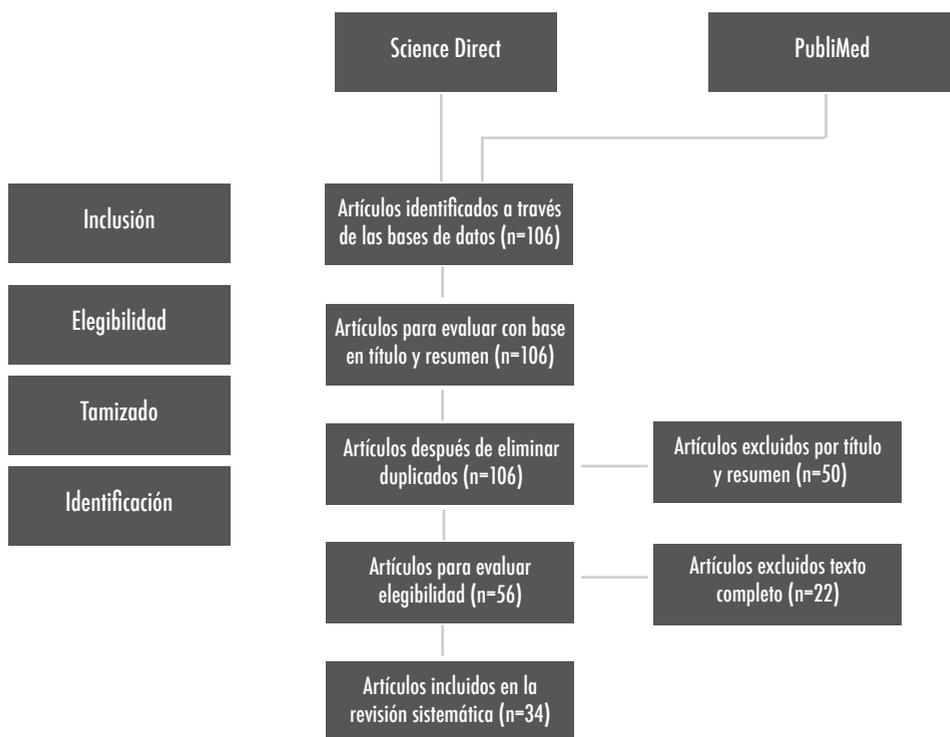


Figura 1: Flujograma del proceso de recolección y filtración de la información

fueran originales, publicados en los últimos 10 años, escritos en inglés, que describieran el proceso de formación de las biopelículas en humanos, identificarán a los microorganismos presentes en las biopelículas, definirán el mecanismo de acción en el proceso patológico en humanos, y las enfermedades relacionadas con dichos procesos patológicos.

Como criterio de exclusión de los artículos se definió el tratar asuntos sobre patogenicidad o mecanismos de acción descritos a partir de estudios con biopelículas *In vitro* o estudios realizados en cultivos celulares.

En el proceso de tamización inicial se empleó el software de Gestión de Referencias EndNote®, con el cual se eliminaron los artículos duplicados presentes entre las bases de datos.

Resultados Discusión

La búsqueda mediante las rutas descritas anteriormente arrojó un total de 106 artículos (ScienceDirect 63, PubMed 43) (Figura 1). En el proceso de eliminación de referencias duplicadas utilizando el software EndNote®, no se identificaron tales referencias; como valoración inicial se analizaron 106 artículos con base en título y resumen, después de esta evaluación se descartaron 50 artículos al no cumplir con los criterios de inclusión determinados referentes a la pregunta de investigación planteada. Se analizaron en texto completo 56 artículos, de estos no fueron incluidos 22 ya que su contenido no se enfocaba a la patogenicidad o formación de biopelículas en humanos. Como literatura gris se seleccionó un artículo de investigación original. Finalmente se incluyeron en el

estudio 34 artículos, más el artículo de literatura gris. (Figura 1)

Las discrepancias en la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión se resolvieron por consenso, y en caso de persistir el desacuerdo, se acudió a un tercer experto en el tema.

Agentes etiológicos involucrados en la formación de biopelículas en humanos:

la información recolectada de los 35 artículos incluidos en la revisión sistemática, evidencia como en los humanos se ha descrito una gran variedad de microorganismos relacionados con la formación de biopelículas, causantes de diversas enfermedades e infecciones. (Tabla 1)

Caracterización de biopelículas descritas en humanos. Diferentes estudios han demostrado que la formación de biopelículas genera mecanismos de supervivencia de los microorganismos involucrados en ellas. La formación de complejos de biopelículas es altamente dinámico, comienza con una fijación primaria a la superficie, que es reversible y altamente dependiente de las propiedades fisicoquímicas y las interacciones electrostáticas entre los microorganismos y el sustrato(6,11,25,33,36,46,47). A continuación se presenta la maduración de la biopelícula, lo cual implica la producción de una matriz adhesiva y protectora (compuesta de agua, polisacárido extracelular, proteínas, ADN, entre otras) que tiene como función la estabilización de la arquitectura(15,48)

Tabla 1. Agentes etiológicos involucrados y su relación en la formación de biopelículas en humanos

Agente etiológico	Relación con la formación de biopelículas	Referencias
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	- Infecciones nosocomiales. - Bacteriemias, dispositivos médicos como catéteres venosos central y urinarios, prótesis de válvulas para el corazón y lentes de contacto.	(11,30)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	- Fibrosis quística. - Infecciones nosocomiales.	(31,32)
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	- Infecciones de piel y de tejidos blandos.	(33)
<i>Staphylococcus aureus</i>	- Infecciones nosocomiales.	(34)
<i>Candida spp</i>	- Infecciones invasivas. - Infecciones nosocomiales. - Candidiasis vulvovaginal.	(2,8,35,36)
<i>Cándida tropicalis</i>	- Candidemia. - Infecciones del tracto urinario. - Infecciones nosocomiales.	(3)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	- Infecciones invasivas así como con fascitis necrotizante, sepsis, dermatitis atópica, shock séptico, faringitis e impétigo.	(15,37,38)
<i>Eikenella corrodens</i>	- Placa dental.	(39)
<i>Yersinia enterocolitica</i>	- Gastroenteritis. - Septicemia.	(40)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	- Infecciones nosocomiales y comunitarias.	(41)
<i>Escherichia coli</i>	- Infecciones del tracto urinario (ITU). - Infecciones nosocomiales.	(42)
<i>Escherichia coli</i> enteroagregativa	- Diarrea.	(43)
<i>Streptococcus mutans</i>	- Caries. - Endocarditis.	(44)
<i>Vibrio cholerae</i>	- Cólera.	(45)

junto con la multiplicación bacteriana, con presencia de canales de agua, iones, y el intercambio de nutrientes así como la comunicación entre microorganismos a partir del quorum sensing (QS); este es un proceso por el cual las bacterias producen y detectan moléculas de señal y coordinan de ese modo su comportamiento en la biopelícula, dependiendo de la densidad celular mediante la regulación de población y la competencia de nutrientes con implicaciones importantes para el proceso infeccioso(14,15,38).

La biopelícula confiere una resistencia a la terapia con antibióticos(2) y plantea importantes problemas de salud; un ejemplo importante de biopelícula es la placa dental humana(44). Finalmente, hay desprendimiento de la biopelícula, colonización de nuevos nichos, reinicio del ciclo de formación de la biopelícula, y el subsecuente proceso patológico asociado, acorde al órgano blanco involucrado. Este proceso aún es poco conocido, pero es muy probable que el desprendimiento que garantiza la regeneración y la difusión de la biopelícula para la reubicación de las células liberadas a otro sitio, sea un proceso adaptativo(44).

La biopelícula proporciona condiciones aptas para el crecimiento en medio hostil(11). También se ha reportado cómo las biopelículas suministran protección hacia los microorganismos que están embebidos en ellas frente al sistema inmunitario del hospedero, haciendo que el tratamiento en contra de las infecciones asociadas se convierta en un reto(33).

La formación de biopelículas es reconocida como un factor de virulencia importante(14), ya que se ha observado que se presenta transferencia horizontal

de genes en los microorganismos que la conforman(4,38); un ejemplo claro de esto es *Escherichia coli* (42).

La propiedad hidrofóbica de superficies es un factor importante en la adhesión de las bacterias y en la formación de biopelículas, tanto en superficies vivas como inertes (14). Igualmente se han reportado como factores que facilitan la creación de biopelículas: la composición química, la estructura de la superficie y rugosidad. Los factores que rodean a la biopelícula también desempeñan un papel importante, por ejemplo, un medio que contiene glucosa en altas concentraciones, la capacidad de acoger microorganismos y captarlos en esa matriz extracelular, los cambios en la expresión de genes implicados en procesos de adherencia, además la biosíntesis y metabolismo de aminoácidos, que acompañan la estabilización y el mantenimiento de la biopelícula a través del tiempo y el espacio (14).

Sitio blanco para la potencial formación de biopelículas: las biopelículas tienen la capacidad de formarse en sitios tanto inanimados como animados, condición que favorece el establecimiento de la misma, así como el desarrollo de infecciones y las enfermedades asociadas. En la Tabla 2 se describen algunos de los sitios anatómicos que presentan mayor relevancia de acuerdo con la literatura científica.

Factores involucrados en el desarrollo de biopelículas: las bacterias embebidas en biopelículas son menos susceptibles a los antibióticos y la matriz de exopolisacáridos las protege de procesos como opsonización y fagocitosis, incluso se ha observado el desarrollo de procesos de comunicación entre las bacterias, lo que conduce a la expresión de diversos

Sitios	Referencia
El epitelio de la cavidad oral y dientes, corazón, próstata, epitelio vaginal y tejido gastrointestinal	(6,36,38,39)
Sistema respiratorio y urinario	(6,31,41)
Piel y tejidos blandos	(33,38,46)
Tejido sanguíneo	(38,46)
Tejido óseo	(14)
Sistema renal	(41,48)
Lentes de contacto, catéteres intravasculares, fístulas de hemodiálisis, válvulas artificiales, marcapasos, implantes articulares y prótesis faríngea, prótesis dentales	(25,32,36)

Tabla 2. Sitios donde se pueden formar biopelículas

factores de virulencia(41). Este tal vez es el factor más crítico asociado a las biopelículas, donde mayor énfasis e interés se ha despertado en los últimos años, ya que los antibióticos que actualmente se han desarrollado actúan solo sobre bacterias planctónicas y no sobre bacterias asociadas a biopelículas; esto hace que las biopelículas se conviertan en un factor de virulencia que a su vez se ve potenciado por los factores de virulencia de cada microorganismo que conforma la biopelícula; algunos de esos factores descritos en la literatura científica son:

- *Klebsiella pneumoniae*: se ha detectado la capacidad para formar biopelículas, presentándose esta en el 88,8% de las cepas aisladas, como un potencial promotor de formación de biopelículas en áreas tanto animadas como inanimadas. En estas cepas se encontró una relación en cuanto a factores de virulencia como Fimbrias tipo 1, y la adhesiva subunidad Fim H y se ha observado a la Fimbria tipo 3, es otro factor de virulencia que contribuye a la formación de biopelículas asociada principalmente a infecciones renales, pulmón, vejiga, entre otros (41). Es de vital importancia prestar atención a este factor ya que este tipo de bacterias también han sido relacionadas, en pacientes inmunocomprometidos, al desarrollo de enfermedades de tipo nosocomial, con mayor relación a pacientes con catéteres (41).

- *Streptococcus pyogenes*: este microorganismo posee Pili, estructuras adhesivas que contribuyen a los pasos iniciales de la infección bacteriana, es decir, adhesión y colonización de los tejidos del huésped, cumpliendo un papel fundamental en el desarrollo de las biopelículas(6).

- *Staphylococcus epidermidis*: en cuanto a la formación de biopelículas, los artículos relacionan presencia de dicha biopelícula con la producción de una adhesina de polisacárido (PIA), que según su estructura básica se denomina poli-N-acetilglucosamina (PNAG) (25,33); así como a la presencia de Operon Agr, Operon Sar y la producción de quorum sensing relacionado con el Autoinductor-2 (AI-2) (30). Usualmente *Staphylococcus epidermidis* es considerado como un comensal de la piel. Sin embargo se pudo observar su capacidad de adherirse mediante microscopía electrónica de barrido, por medio de estos elementos descritos anteriormente. La producción de (PIA) se ha visto relacionada con el gen *icaADBC*, categorizado como un elemento muy importante en la formación de biopelículas, hasta tal punto de considerar que aquellas cepas que no poseen este gen son clasificadas como no patógenas; gen que está siendo utilizado como un marcador genético para la determinación de patogenicidad en cepas de *Staphylococcus epidermidis*(11,30).

• *Staphylococcus lugdunensis*: esta bacteria es considerada como un comensal de la piel, comúnmente observado colonizando la región perineal y rara vez los orificios nasales o cavidad nasal. *S. lugdunensis* debe ser calificado como un patógeno cuando es aislado de pacientes con infecciones óseas y articulares, incluyendo infección de prótesis articular y osteomielitis vertebral. Varios informes de *S. lugdunensis* revelan que puede desarrollar infecciones tanto en pacientes inmunodeprimidos como en pacientes inmunocompetentes y proceder con un severo curso clínico; también han reportado casos de sepsis y shock séptico. *S. lugdunensis* posee genes Agr para la codificación del sistema quorum sensing contribuyendo a sus factores de virulencia(33). De igual manera se ha observado que tiene la capacidad de unirse a proteínas como colágeno tipo I y IV, fibronectina, laminina, entre otras debido a la codificación del gen vwbl.

• *Staphylococcus aureus*: su patogenicidad respecto a la formación de biopelículas se ha visto coordinada por el gen regulador accesorio del sistema Agr. A través de un estudio se examinó la asociación de 'agr' Grupo II, así como la resistencia a la meticilina y los niveles de producción de biopelículas, observándose que esta combinación puede afectar el curso de las infecciones causadas por *S. aureus*(18,33,34). De igual manera se ha encontrado relación directa con la presencia del gen CodY(4).

• *Pseudomona aeruginosa*: su patogenicidad ha sido reportada por medio de la utilización de un sistema de comunicación dependiente de la interacción entre célula y célula conocido como 'quorum sensing' (QS), que es útil para coordinar el comportamiento del grupo de microorganismos que conforman la biopelícula,

favoreciendo la virulencia de la misma. Dentro del sistema QS está la producción de señal quinolona Pseudomonas (PQS), siendo un punto clave para ser atacada por medicamentos y poder contrarrestar la fibrosis quística que ha sido una de las enfermedades relacionadas con formación de biopelículas(31,46). Se han observado moléculas relacionadas como N-acyl homoserina lactona (AHLs) dentro de las cuales se destacan dos: 3OC12-HSL y C4-HSL (4,18). En esta bacteria la presencia de Zinc (Zn) o Cobre (Cu), induce la expresión de dos componentes, el CzcRS metal inducible (TCS) que activa la expresión de una bomba de flujo de metal CzcCBA que al mismo tiempo modula la expresión de factores de virulencia para controlar el sistema de QS.

En pacientes con Fibrosis quística, se ha observado que el esputo está naturalmente enriquecido con Zn y se ha visto que el Zn es un factor clave que interviene en dos fases del proceso de infección por *P. aeruginosa*: en primer lugar, Zn facilita una fase inicial mediante la promoción de la inducción de la expresión de factor de virulencia estimulando la formación de biopelículas. Adicionalmente, la presencia de Zn induce resistencia a carbapenem tanto en células planctónicas como en células en biopelículas.

La habilidad para formar una biopelícula ha llegado a ser considerada como un factor de virulencia determinante en *Pseudomona aeruginosa*, por lo tanto se ha referido en la literatura que se presenta un aumento lineal en la formación de biopelículas en presencia de Zn. De lo anterior se puede concluir que en aquellos pacientes con fibrosis quística en los cuales se observe una mayor presencia de Zn en el esputo, habrá mayor probabilidad de desarrollar

biopelículas ante la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* (31).

Otro factor de virulencia relacionados con la formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* es la formación de fimbrias, producidas por el Cup, de las cuales se han observado 4 tipos diferentes de fimbrias (CupA, CupB, CupC y CupE)(49).

- *Candida albicans*: la formación de biopelículas por *Candida albicans* en superficies inertes recientemente ha sido un tema de investigación, y los autores han descrito una relación directa de la especie con factores de virulencia y su capacidad para producir biopelículas determinando que el más importante es la hidrofobicidad de la célula de superficie. Este hongo tiene la capacidad de cambiar de una forma de crecimiento a otro (dimorfismo), dependiendo de las condiciones del ambiente, lo que permite la colonización e invasión de diversos órganos y tejidos, relacionándose de forma directa con la generación de biopelículas a partir de la formación de hifas, sobretodo en el proceso de maduración. En aquellos casos donde se utilizan materiales de silicona en medicina, las hifas tienen la capacidad de dañarlos penetrándolos profundamente, expandiéndose y endureciendo el material, haciendo que el dispositivo pierda su función para la cual fue designado(47). De igual manera se ha observado que los hongos presentes en las biopelículas son mucho más resistentes a agentes antifúngicos en comparación con las formas planctónica.

Candida albicans se ha observado que posee bombas de flujo codificadas por genes CDR y MDR, las cuales se encuentran relacionadas con la formación de biopelículas(8), al igual que los genes MDR1, CDR1, CDR2(2) y el gen flo8(37)

que ayudan a la formación de biopelículas. También se ha observado la presencia de biopelículas en otras especies de candidas como son *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*(36,47) y *Candida glabrata*, la cual codifica para un grupo de adhesinas de la familia EPA (adhesinas epiteliales)(3).

- *Eikenella corrodens*: se ha observado como factor de virulencia relacionado en la formación de biopelículas la codificación de un ligando de unión a lectina conocido como EcLS N- acetil-galactosamina, que media la unión de la bacteria con muchas células del tejido del hospedero(39). Esta bacteria se ha visto relacionada con la formación de placa dental.

- *Listeria monocytogenes*: este microorganismo se ha visto relacionado en la formación de biopelículas. Aunque no es habitante usual en el humano, se ha observado que es un potencial patógeno al igual que *Listeria ivanovi*, relacionados con efectos adversos en la salud humana a través de la ingesta de los mismos. Se tiene evidencia de contaminación por *Listeria monocytogenes* en leche cruda de cabra y oveja; la excreción de *Listeria* en la leche puede persistir durante toda la lactancia, contribuyendo así a un mayor riesgo en la salud humana (50).

- *Escherichia coli*: se observa relación directa en la formación de biopelículas con la presencia de pili o fimbrias tipo I(42). En *E. coli* enteroagregativa (EAEC) la formación de biopelículas está notificada con la presencia del gen shf, yafK y fis. De igual manera se encuentra correspondencia con los genes set1A y el gen aggR y la presencia de Fimbria Adherente Agregativa(43,51).

- *Streptococcus mutans*: relacionadas con la formación de biopelículas por

la presencia de adhesinas, proteínas de unión a glucano y factores de interacción con la matriz como SpaA (antígeno I / II), WapA (antígeno A) y mecanismos de quorum sensing (15). Utiliza el sistema de señalización de quorum sensing para regular la formación de la biopelícula. Dentro de este sistema de señalización se encuentran relacionados genes como ComCDE, ComAB y ComX. De igual manera se han observado otros genes relacionados como son VicR, VicK, HKII, RRII y COVR (44).

- *Yersinia enterocolitica*: en varios estudios se ha observado que en esta bacteria la producción de biopelículas está relacionada con la expresión del gen waaE; sin embargo, en el estudio de Ioannidis et al. en 2014(40) no se encontró este gen asociado.

- *Vibrio cholerae*: se ha observado en esta bacteria que para la formación de biopelículas dependiendo de la disponibilidad de oxígeno están presentes los genes VpsB y RbmA(45).

Conclusiones

- Un gran número de factores influyen en el proceso de la formación de biopelículas y su estructura, relacionándose estas tanto en ambientes animados como inanimados.

- Debido a la presencia de biopelículas y su relación con el desarrollo de la enfermedad, se puede categorizar como un factor de virulencia de gran importancia para la salud humana.

- Entre mayor sea el número de factores de virulencia que tenga un microorganismo relacionado con la formación de biopelículas, mayor será su grado de patogenicidad.

- Con el pasar del tiempo se observa que muchos más microorganismos tienen la capacidad de producir biopelículas, y por ende aseguran su patogenicidad y su establecimiento a través del tiempo.

- El crecimiento de microorganismos patógenos en biopelículas genera una mayor capacidad de infección de tejidos y conlleva una resistencia a múltiples fármacos y el fracaso terapéutico, punto sobre el cual hoy en día se trabaja arduamente para desestabilizar la biopelícula.

- Es necesario seguir trabajando en la detección oportuna de las biopelículas y determinar de manera aún más detallada su comportamiento, relación, formación y desarrollo dependiendo de los microorganismos que la conforman para poder actuar de manera eficaz en el uso de medicamentos y la erradicación total de la enfermedad.

- Finalmente, como resultado de esta revisión sistemática de la literatura, se logran visibilizar los hallazgos de varias investigaciones, recopilando un número de estudios realizados de manera independiente, para sintetizar la información y dar valor a los resultados obtenidos respecto a las características relacionadas con biopelículas dependientes de procesos patológicos descritos en humanos, y de esta manera actualizar de forma rigurosa la información sobre este tema, dando mayor claridad al lector interesado en la información.

Referencias

- Lazar V. Quorum sensing in biofilms - How to destroy the bacterial citadels or their cohesion/power? *Anaerobe* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;17(6):280–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.03.023>
- Seneviratne CJ, Jin L, Samaranyake LP. Biofilm lifestyle of *Candida*: A mini review. *Oral Dis*. 2008;14(7):582–90.
- Silva S, Negri M, Henriques M, Oliveira R, Williams DW, Azeredo J. Adherence and biofilm formation of non-*Candida albicans* *Candida* species. *Trends Microbiol*. 2011;19(5):241–7.
- Burmølle M, Ren D, Bjarnsholt T, Sørensen SJ. Interactions in multispecies biofilms: Do they actually matter? *Trends Microbiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014;22(2):84–91. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2013.12.004>
- Cortés ME, Bonilla JC, Sinisterra RD. Biofilm formation, control and novel strategies for eradication. In: *Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances*. 2011. p. 896–905.
- Danne C, Dramsi S. Pili of Gram-positive bacteria: Roles in host colonization. *Res Microbiol* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2012;163(9-10):645–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.resmic.2012.10.012>
- Zhang K, Ou M, Wang W, Ling J. Effects of quorum sensing on cell viability in *Streptococcus mutans* biofilm formation. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009;379(4):933–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.12.175>
- Mishra NN, Prasad T, Sharma N, Payasi A, Prasad R, Gupta DK, et al. Pathogenicity and drug resistance in *Candida albicans* and other yeast species. A review. *Acta Microbiol Immunol Hung*. 2007;54(3):201–35.
- Bjarnsholt T, Alhede M, Alhede M, Eickhardt-Sørensen SR, Moser C, Kühl M, et al. The in vivo biofilm. *Trends Microbiol*. 2013;21(9):466–74.
- O’Gara JP, Humphreys H. *Staphylococcus epidermidis* biofilms: importance and implications. *Med Microbiol*. 2001;50(2001):582–7.
- Rohde H, Frankenberger S, Zähringer U, Mack D. Structure, function and contribution of polysaccharide intercellular adhesin (PIA) to *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation and pathogenesis of biomaterial-associated infections. *Eur J Cell Biol*. 2010;89(1):103–11.
- Chaves Simões L, Simões M. Biofilms in drinking water: problems and solutions. *RSC Adv*. 2013;3(8):2520.
- Hall-Stoodley L, Stoodley P. Developmental regulation of microbial biofilms. *Curr Opin Biotechnol*. 2002;13(3):228–33.
- Brackman G, Coenye T. Inhibition of quorum sensing in *Staphylococcus* spp. *Bentham Sci Publ*. 2015;1–8.
- Lembke C, Podbielski A, Jonas L, Hanski E, Hidalgo-grass C, Kreikemeyer B. Characterization of Biofilm Formation by Clinically Relevant Serotypes of Group A Streptococci Characterization of Biofilm Formation by Clinically Relevant Serotypes of Group A Streptococci †. *Appl Environ Microbiol*. 2006;72(4):2864–75.
- Fazeelath Banu. M., Geetha. R. Evaluation of antimicrobial efficacy of essential oils on *streptococcus mutans*. *Int J Pharm Sci Rev Res* [Internet]. 2015;33(1):119–21. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L605392610>
- Kaplan JB. Biofilm Dispersal : Mechanisms , Clinical Implications , and Potential Therapeutic Uses. *J Dent Res*. 2010;89(3):205–18.
- Kalia VC. Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnol Adv* [Internet]. Elsevier Inc.; 2013;31(2):224–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2012.10.004>

19. Mizan MFR, Jahid IK, Ha S Do. Microbial biofilms in seafood: A food-hygiene challenge. *Food Microbiol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;49:41–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fm.2015.01.009>
20. Srey S, Jahid IK, Ha S Do. Biofilm formation in food industries: A food safety concern. *Food Control*. Elsevier Ltd; 2013;31(2):572–85.
21. Arini A, Feurtet-Mazel A, Morin S, Maury-Brachet R, Coste M, Delmas F. Remediation of a watershed contaminated by heavy metals: A 2-year field biomonitoring of periphytic biofilms. *Sci Total Environ*. 2012;425:242–53.
22. Rosche B, Li XZ, Hauer B, Schmid A, Buehler K. Microbial biofilms: a concept for industrial catalysis? *Trends Biotechnol*. 2009;27(11):636–43.
23. Siqueira JF, Rôças IN. Community as the unit of pathogenicity: An emerging concept as to the microbial pathogenesis of apical periodontitis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. Mosby, Inc.; 2009;107(6):870–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.01.044>
24. Hooshangi S, Bentley WE. From unicellular properties to multicellular behavior: bacteria quorum sensing circuitry and applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2008;19(6):550–5.
25. Schoenfelder SMK, Lange C, Eckart M, Hennig S, Kozytska S, Ziebuhr W. Success through diversity - How *Staphylococcus epidermidis* establishes as a nosocomial pathogen. *Int J Med Microbiol* [Internet]. Elsevier GmbH.; 2010;300(6):380–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.011>
26. Suntharalingam P, Cvitkovitch DG. Quorum sensing in streptococcal biofilm formation. *Trends Microbiol*. 2005;13(1):3–6.
27. Meervenne E Van, Weirdt R De, Coillie E Van, Devlieghere F, Herman L, Boon N. Biofilm models for the food industry: Hot spots for plasmid transfer? *Pathog Dis*. 2014;70(3):332–8.
28. Patel I, Patel V, Thakkar A, Kothari V. Microbial Biofilms: Microbes in Social Mode. *Int J Agric Food Res*. 2014;3(2):34–49.
29. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 2010;135(11):507–11.
30. Xue T, Ni J, Shang F, Chen X, Zhang M. Autoinducer-2 increases biofilm formation via an ica- and bhp-dependent manner in *Staphylococcus epidermidis* RP62A. *Microbes Infect* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2015;17(5):345–52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457915000167>
31. Nafee N, Husari A, Maurer CK, Lu C, De Rossi C, Steinbach A, et al. Antibiotic-free nanotherapeutics: Ultra-small, mucus-penetrating solid lipid nanoparticles enhance the pulmonary delivery and anti-virulence efficacy of novel quorum sensing inhibitors. *J Control Release* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;192:131–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.055>
32. Mikkelsen H, Ball G, Giraud C, Filloux A. Expression of *Pseudomonas aeruginosa* CupD fimbrial genes is antagonistically controlled by RcsB and the EAL-containing PvrR response regulators. *PLoS One*. 2009;4(6).
33. Frank K, Patel R. *Staphylococcus lugdunensis*- Not the Average Coagulase-Negative *Staphylococcus* Species. *Clin Microbiol Newsl*. 2008;30(8):55–62.
34. Ikonomidis A, Vasdeki A, Kristo I, Maniatis AN, Tsakris A, Malizos KN, et al. Association of biofilm formation and methicillin-resistance with accessory gene regulator (agr) loci in Greek *Staphylococcus aureus* clones. *Microb Pathog* [Internet]. Elsevier Ltd; 2009;47(6):341–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2009.09.011>
35. Van Der Meer JW, Van De Veerdonk FL, Joosten LA, Kullberg BJ, Netea MG. Severe *Candida* spp. infections: New insights into natural immunity. *Int J Antimicrob Agents*

- [Internet]. Elsevier B.V.; 2010;36(SUPPL. 2):S58–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.013>
36. Paiva LCF, Vidigal PG, Donatti L, Svidzinski TIE, Consolaro MEL. Assessment of in vitro biofilm formation by *Candida* species isolates from vulvovaginal candidiasis and ultrastructural characteristics. *Micron* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;43(2-3):497–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.micron.2011.09.013>
37. Palmer S, Soulsby L, Torgerson PR, Brown DW (eds). *Zoonoses Biology, Clinical Practice, and Public Health Control*. Oxford University: Oxford; 2011.
38. Thenmozhi R, Nithyanand P, Rathna J, Karutha Pandian S. Antibiofilm activity of coral-associated bacteria against different clinical M serotypes of *Streptococcus pyogenes*. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;57(3):284–94.
39. Azakami H, Akashima HN, Kimichi HA, Oiri YN, Bisu SE, Ato AK. Involvement of N-Acetyl-. *Biosci Biotechnol Biochem* [Internet]. 2006;70(2):1–6. Available from: <papers3://publication/uuid/5BB250C2-D3D3-45CD-81A5-52EDC1CD-FA08>
40. Ioannidis A, Kyratsa A, Ioannidou V, Ber-simis S, Chatzipanagiotou S. Detection of biofilm production of *Yersinia enterocolitica* strains isolated from infected children and comparative antimicrobial susceptibility of biofilm versus planktonic forms. *Mol Diagnosis Ther*. 2014;18(3):309–14.
41. El Fertas-Aissani R, Messai Y, Alouache S, Bakour R. Virulence profiles and antibiotic susceptibility patterns of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated from different clinical specimens. *Pathol Biol (Paris)* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;61(5):209–16. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S036981141200185X>
42. Cusumano CK, Hung CS, Chen SL, Hultgren SJ. Virulence plasmid harbored by uropathogenic *Escherichia coli* functions in acute stages of pathogenesis. *Infect Immun*. 2010;78(4):1457–67.
43. Hebbelstrup B, Olsen KEP, Struve C, Kroghfelt KA, Petersen AM. Epidemiology and clinical manifestations of enteroaggregative *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev*. 2014;27(3):614–30.
44. Senadheera D, Cvitkovitch DG. Quorum sensing and biofilm formation by *Streptococcus mutans*. In: *Advances in experimental medicine and biology*. 2008. p. 178–88.
45. Marrero K, Sánchez A, Rodríguez-Ulloa A, González LJ, Castellanos-Serra L, Paz-Lago D, et al. Anaerobic growth promotes synthesis of colonization factors encoded at the *Vibrio* pathogenicity island in *Vibrio cholerae* El Tor. *Res Microbiol*. 2009;160(1):48–56.
46. Marguerettaz M, Dieppois G, Que YA, Ducret V, Zuchuat S, Perron K. Sputum containing zinc enhances carbapenem resistance, biofilm formation and virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Pathog* [Internet]. 2014;77:36–41. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401014001636>
47. Modrzewska B, Kurnatowski P. Review articles Selected pathogenic characteristics of fungi from the genus. *Ann Parasitol*. 2013;59(502):57–66.
48. Ejrnæs K. Bacterial characteristics of importance for recurrent urinary tract infections caused by *Escherichia coli*. *Dan Med Bull* [Internet]. 2011;58(4):B4187. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21466767>
49. Mikkelsen H, Hui K, Barraud N, Filloux A. The pathogenicity island encoded Pvr-SR/RcsCB regulatory network controls biofilm formation and dispersal in *Pseudomonas aeruginosa* PA14. *Mol Microbiol*. 2013;89(3):450–63.

50. Osman KM, Zolnikov TR, Samir A, Orabi A. Prevalence, pathogenic capability, virulence genes, biofilm formation, and antibiotic resistance of *Listeria* in goat and sheep milk confirms need of hygienic milking conditions. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2014;108(1):21–9. Available from: <http://www.maneyonline.com/doi/abs/10.1179/2047773213Y.0000000115>

51. Kaper JB, O'Brien AD. Overview and Historical Perspectives. *Microbiol Spectr* [Internet]. 2014;2(2). Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4290666&tool=pmcentrez&render-type=abstract>