

Biofilm y resistencia antimicrobiana

Biofilm and antimicrobial resistance

Ana Tahis Romero-González ^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7396-0032>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey. Hospital Militar Clínico Quirúrgico Docente Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Centro de Desarrollo. Camagüey, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): anathais.cmw@infomed.sld.cu

Recibido: 01/11/2019

Aprobado: 19/02/2020

Ronda: 1

ESTIMADO DIRECTOR:

En los últimos años las infecciones han crecido en número y en gravedad, lo que ha desviado la atención de los investigadores a un factor de virulencia de gran importancia que es el biofilm. Se estima que alrededor del 65 % de las infecciones bacterianas se deben a este factor, al tener en cuenta sus mecanismos de resistencia tanto a antimicrobianos como al ataque del sistema inmune lo que representan un gran peligro en el ámbito sanitario. Las enfermedades infecciosas agudas que han ocupado la atención de los microbiólogos durante el siglo pasado estaban causadas por bacterias patógenas especializadas con mecanismos específicos de patogenicidad, como: la difteria, la tuberculosis, el cólera o la tos-ferina. ⁽¹⁾

Los antimicrobianos y vacunas desarrolladas frente a estas bacterias han tenido una eficacia remarcable en su control. En la actualidad, el primer plano que ocupaban estas bacterias patógenas especializadas ha sido usurpado por bacterias ubicuas, capaces de producir infecciones de tipo crónico, que responden pobremente a los tratamientos antimicrobianos y no pueden prevenirse mediante inmunización. ^(2,3)

Ejemplos de estas infecciones son las relacionadas con los implantes médicos y otras infecciones crónicas como otitis media, neumonía en pacientes con fibrosis quística, infecciones urinarias crónicas, infecciones de próstata y osteomielitis. El análisis directo de los implantes y tejidos de estas infecciones muestra de manera clara que la bacteria responsable de la infección crece adherida sobre el tejido o el implante produciendo biofilm. Dentro del biofilm, las bacterias están protegidas de la acción de los anticuerpos, del ataque de las células fagocíticas y de los tratamientos antimicrobianos.

nes agudas; es su respuesta a tratamientos antimicrobianos. Mientras que las infecciones agudas se pueden eliminar tras un breve tratamiento antimicrobiano, las infecciones por biofilm por lo general no se eliminan de manera completa, producen episodios recurrentes, y la mayoría de las veces se deben resolver sustituyendo el implante. ^(1,3)

Uno de los grandes desafíos en cuanto al tratamiento de las infecciones bacterianas es que esas resistencias producidas frente a los tratamientos antibacterianos convencionales se producen en muchos casos en el ámbito hospitalario, donde los pacientes se encuentran con frecuencia inmunocomprometidos y su recuperación es complicada. ⁽¹⁾

De acuerdo con Fleming, los biofilm son la forma de vida más exitosa en el planeta. El biofilm o biopelícula de microorganismos se define como una comunidad microbiana, tanto monomicrobiana como polimicrobiana, embebida en una matriz extracelular producida por el propio microorganismo que, por lo general, se encuentra adherida a una superficie. ⁽⁴⁾

Del 80 al 99 % de los microorganismos del planeta se encuentran en estado sésil considerándose el biofilm como la forma predominante de vida microbiana en las correspondientes células planctónicas, con una alta capacidad de colonizar nuevas superficies y una gran tolerancia a estrés medioambiental. ⁽⁵⁾

Según Alonso Fernández B, ⁽³⁾ Anthony Van Leeuwenhoek (1632-1723) describió por primera vez esta estructura microbiana al observar al microscopio muestras de su propia boca donde ya observó la agregación de diferentes microorganismos rodeados por una matriz extracelular, sin embargo, el término biofilm no se usa solo en microbiología clínica. Fue el célebre microbiólogo Louis Pasteur (1822-1895) quién describió por primera vez este fenómeno en muestras alimenticias, relacionando la acidificación del vino con la presencia de estos agregados bacterianos. ⁽⁴⁾

Durante el siguiente siglo, el interés por las biopelículas microbianas disminuyó a tal punto, que incluso había microbiólogos que no conocían este concepto. No fue según Alonso Fernández B, ⁽³⁾ hasta 1933 cuando Henrici volvió a introducir el concepto de biofilm en el mundo microbiológico tras el estudio que realizó sobre la suciedad biológica que existía en el agua, concluyó que los microorganismos no viven como organismos libres flotantes sino como agregados microbianos. ⁽⁴⁾ A partir de ese año el término biofilm fue adquiriendo más interés e importancia, hasta llegar a observarse en el ámbito clínico, donde las infecciones relacionadas con la formación de biofilm se han convertido en un gran problema en la resistencia a antimicrobianos, infecciones crónicas y persistentes e, incluso, en ciertos pacientes, la muerte. ⁽⁵⁾

La formación del biofilm requiere la transcripción de *sets* de genes diferentes a los transcritos en la forma planctónica del mismo tipo de microorganismo, así como la comunicación intercelular, también llamada: *quorum sensing*. Aunque los principales protagonistas en el biofilm son los microorganismos, éstos solo representan un 2 al 5 % de la masa total de estas estructuras. Los principales componentes de las biopelículas (agua >97 %, microorganismos 2-5 %, polisacáridos 1-2 %, proteínas <1-2 %, ADN y ARN <1-2 %) se concentran en la membrana exoplasmática, cuya composición varía dependiendo de la especie o de las condiciones de crecimiento. ^(4,5)

Entre los mecanismos responsables de la resistencia se incluyen: la barrera de difusión física y química a la penetración de los antimicrobianos que constituye la matriz de exopolisacáridos; el crecimiento ralentizado de las bacterias del biofilm debido a la limitación de nutrientes; la existencia de microambientes que antagonizan con la acción de los antimicrobianos y la activación de respuestas de estrés que provocan cambios en la fisiología de la bacteria y la aparición de un fenotipo específico del biofilm que combata de forma activa los efectos negativos de las sustancias antimicrobianas. ⁽⁶⁾

Por otro lado, hay que tener en cuenta que los antimicrobianos que se utilizan de forma habitual se seleccionaron por su actividad frente a bacterias planctónicas. Así mismo, los ensayos de sensibilidad a los antimicrobianos (antibiogramas) que se realizan de forma ordinaria en clínica están diseñados para medir la susceptibilidad frente al antimicrobiano de la bacteria crecida de forma planctónica, sin tener en cuenta que los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a esa misma bacteria cuando está creciendo en el interior de un biofilm. ⁽⁷⁾ Por lo que es urgente que se introduzcan nuevos métodos de selección de antimicrobianos y se desarrollen protocolos sencillos diseñados para medir la susceptibilidad a los antimicrobianos de una bacteria en biofilm.

Por ejemplo, *Haemophilus influenzae* es un cocobacilo Gram negativo cuyo hábitat principal es el aparato respiratorio del ser humano. Las especies de *Haemophilus influenzae* se dividen en dos grupos en base a la ausencia o presencia del polisacárido de cápsula: tipificable o no tipificable.

En la actualidad, la variante más estudiada corresponde al serotipo B del grupo tipificable, para el cual incluso existe una vacuna que ha mostrado ser efectiva y ha permitido la disminución del número de casos; sin embargo, la ausencia de vacuna contra el grupo no tipificable permite identificar casos, incluso existe una tendencia al incremento en los últimos años. ^(6,7) La recurrencia y cronicidad de las infecciones provocadas por *Haemophilus influenzae* no tipificable se asocian con su capacidad para la formación de biofilm. Esto provoca la adherencia de un gran número de bacterias, incluso de otras especies, dando lugar a una estructura difícil de erradicar la cual empeora el curso clínico de la infección, lo que favorece la diseminación hacia la vía respiratoria inferior. ^(5,6,7)

Las enfermedades causadas por *Haemophilus influenzae* no tipificable observadas con mayor frecuencia son: otitis media, sinusitis, neumonía y conjuntivitis, así como la exacerbación de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el empeoramiento de los pacientes con fibrosis quística. Se describe la existencia de una molécula que inhabilita las capacidades de supervivencia de macrófagos por períodos prolongados, la cual disminuye la capacidad de respuesta del sistema inmune contra el patógeno, ^(6,7) es decir, que existirían múltiples factores descritos y no descritos implicados en la formación del biofilm, por lo que la descripción de posibles estrategias para la interacción con estos factores y la destrucción de esta estructura pudieran facilitar la resolución clínica de las enfermedades producidas por este patógeno. ⁽⁷⁾

La biopelícula provoca dificultad para el acceso del antimicrobiano al medio interno de la célula induciendo a la producción de enzimas degenerativas, facilita la interacción entre la biopelícula y el microorganismo. ^(6,7) La tasa de transporte de agentes antimicrobianos es importante, las células sésiles intervienen con el agente antimicrobiano y exponen de forma rápida todas las células a la dosis completa los que garantiza el efecto bactericida; pero en otros casos son secuestrados por los glucanos

presentes en la pared de las células biofilm, haciendo que la cantidad de sustancia biocida o antimicrobiana que en realidad alcanza estas células sean demasiado bajas para ejercer un efecto antimicrobiano. ^(7,8,9)

Es considerable la grave repercusión del biofilm en la salud humana, se piensa que la clave se encuentra en investigar los distintos factores de virulencia bacterianos que promueven su formación para identificar la forma en que actúan y crear antagonistas capaces de destruirlos, esto generaría una salida a los problemas de resistencia bacteriana que se observan cada vez más en los centros hospitalarios.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lasa Uzcudun I. Biofilms bacterianos [Internet]. Instituto de Agrobiotecnología y Recursos Naturales y Departamento de Producción Agraria: Universidad Pública de Navarra; 2004 [citado 18 Oct 2019]. Disponible en: http://crinoidea.semicrobiologia.org/pdf/actualidad/SEM37_14.pdf
2. Olmeda Pérez R. Nanovehículos para el tratamiento de la infección bacteriana [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia; 2017 [citado 18 Oct 2019]. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/RAQUEL%20OLMEDA%20PEREZ.pdf>
3. Alonso Fernández B. Bacteriemia relacionada con el catéter y neumonía asociada a ventilación mecánica: nuevas estrategias de erradicación del biofilm [tesis]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina; 2019 [citado 18 Oct 2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/56658/1/T41279.pdf>
4. Sandoval M, Saade D, Romero A, Rodríguez K, Sánchez C, Salinas K, et al. Nontypeable *Haemophilus influenzae*: mechanism of biofilm destruction. *Rev ANACEM* [Internet]. 2018 [citado 18 Oct 2019];12(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://issuu.com/revistaanacem/docs/revista_anacem_12_1_1
5. Patiño Bello D, Pérez Acevedo L, Torres Caicedo M. Uso de biocidas y mecanismos de respuesta bacteriana. *Rev Cubana Inv Biom* [Internet]. 2018 [citado 18 Oct 2019];37(3):[aprox. 17 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v37n3/ibi14318.pdf>
6. Bustos CP, Marfil MJ, Lanza NS, Guida N. Estudio de la capacidad productora de biofilm en *Streptococcus equi* subsp. *equi*. *Rev Vet* [Internet]. 2017 [citado 18 Oct 2019];28(3):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <https://revistas.unne.edu.ar/index.php/vet/article/view/1289>
7. Moreno Y, Moreno Mesonero L, Soriano Ponce A, Macián Cervera VJ. Estudio de las poblaciones bacterianas en biofilms de sistemas de distribución de agua potable mediante metagenómica. *Rev Tecnoaqua* [Internet]. 2019 [citado 18 Oct 2019];(37):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Yolanda_Moreno/publication/334225061_Articulo_Tecnico/links/5d1daaf0458515c11c0f9bb9/Articulo-Tecnico.pdf
8. Deng B, Ghatak S, Sarkar S, Wozniak DJ, McComb DW, Sen CK, et al. Novel Bacterial Diversity and Fragmented e DNA Identified in Hyperbiofilm-Forming *Pseudomonas aeruginosa* Rugose Small Colony Variant. *Science* [Internet]. 2020 [citado 18 Feb 2020];23(2):[aprox. 23 p.]. <http://revistaamc.sld.cu/>

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997594/>.

9. Hu Q, Tan L, Gu S, Xiao Y, Xiong X, Wei-ai Z, et al. Network analysis infers the wilt pathogen invasion associated with non-detrimental bacteria. NPJ Biofilms Microbiomes [Internet]. 2020 [citado 18 Feb 2020];6(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41522-020-0117-2>

CONFLICTOS DE INTERESES

La autora declara que no existen conflictos de intereses.