

Biofilms bacterianos: sus implicaciones en salud y enfermedad

Biofilms: implications in health and disease

María Angélica Zambrano*
Lina Suárez Londoño* *

Univ Odontol 2006 Jun-Dic; 25(57):19-25

RESUMEN

Las enfermedades de mayor incidencia en la cavidad oral como son la caries y la enfermedad periodontal, son consideradas enfermedades infecciosas, ya que su factor etiológico primario son bacterias que por medio de mecanismos directos o indirectos causan daño tisular, lo que se refleja claramente en las características clínicas de cada una de estas entidades.

Las bacterias causantes de estas enfermedades están estructuralmente organizadas de una manera específica lo que les confiere ciertas características especiales que las hacen diferentes de las bacterias en estado planctónico, es decir aisladas. Básicamente, las bacterias se agrupan formando una biomasa en torno a superficies de diversa naturaleza las cuales a su vez deben cumplir con ciertos requisitos; esta biomasa recibe el nombre de biofilm o biopelícula.

La biopelícula no es característica únicamente de las enfermedades de la cavidad oral, de hecho puede formarse sobre cualquier superficie viva o inerte y a nivel del cuerpo humano es la causante de un amplia serie de enfermedades, donde la importancia de la biopelícula como factor causal, radica principalmente en la dificultad que implica para el clínico erradicar la causa de la infección debido precisamente a la estructura particular de estas agrupaciones bacterianas.

El siguiente artículo es una revisión de la literatura que recopila datos generales acerca de la biopelícula, como su estructura, sus estadios de formación y las propiedades que adquieren las bacterias en este tipo de organización.

ABSTRACT

Caries and periodontal diseases are both oral bacterial infections considered

diseases with high incidence in our environment. The both of them are caused by bacterial infections which directly or not, cause the tisular lost observed clinically in every patient who has the disease.

The bacteria that cause these diseases are well organized in a specific manner which gives them some characteristics making them very different from the bacteria in a planctonic form. Basically bacteria bind to each other forming a biomass over diverse surfaces which at the same time have some requirements. This biomass is called biofilm.

Biofilms are widely spread and can be formed over almost any surface in the human body or over non organic surfaces. In the human body biofilms cause different infectious diseases that are very difficult for the clinician to treat.

This article review basic concepts about biofilm, including its structure, development and properties acquired by bacteria by being a part of this organization.

INTRODUCCIÓN

Salvo en algunas ocasiones, los microorganismos por sí solos no son capaces de generar daños importantes en un organismo viviente ya que el hecho de estar aislados los hace susceptibles a los factores adversos del medio en que se encuentran. Sin embargo, estos seres microscópicos han evolucionado de tal forma que logran organizarse y convivir con especies diferentes, aprovechando los productos que se ofrecen dentro de su comunidad ecológica. El crecimiento bacteriano representa una parte mayoritaria de toda la vida microbiana y se produce en forma natural en el medio ambiente, sobre cualquier superficie sólida en contacto con agua no estéril, for-

* Odontóloga, estudiante posgrado de Periodoncia, Pontificia Universidad Javeriana.

** Odontóloga, periodoncista, magíster en Biología. Docente del posgrado de Periodoncia, Pontificia Universidad Javeriana.

mando sistemas organizados llamados biofilms o biopelículas¹.

Aunque el conocimiento de la teoría general del biofilm no se extendió hasta 1978², los biofilms, fueron descritos en muchos sistemas desde que Van Leeuwenhoek observó unos “animáculos” en la superficie de sus propios dientes en el siglo XVI. Ya a principios del siglo XX, Zobell *et al.*, habían descrito la tendencia que tienen las bacterias acuáticas a adherirse a distintos tipos de superficies, de hecho, estas primeras observaciones establecieron un nuevo punto de vista de los modelos contemporáneos de adhesión bacteriana, dada la escasez de herramientas analíticas y moleculares de aquel tiempo. Con el desarrollo de nuevas técnicas de microscopía y biología molecular, se han abierto nuevas posibilidades al estudio en detalle de esta área poco abordada de la biología microbiana.

¿Qué es un Biofilm? LA LITE

Las definiciones de biofilms existentes en la literatura son múltiples pero todas ellas describen de manera similar la interrelación que se establece entre los diferentes microorganismos que componen la comunidad y la estructura sobre la cual están soportados. A continuación se citan algunas de las definiciones más relevantes:

- Comunidades microbianas adheridas a una superficie, rodeadas por una matriz extracelular polimérica de origen microbiano y otros compuestos del medio³.
- Una comunidad estructurada de células bacterianas embebidas en una matriz polimérica propia y adheridas a una superficie viva o inerte⁴.
- Un consorcio funcional de microorganismos organizados en una extensa matriz polimérica⁵.
- Una comunidad de microorganismos embebidos en una matriz polimérica

orgánica, adheridos a una superficie⁶.

- Una comunidad compleja de microorganismos, unidos irreversiblemente a una superficie, a una interfase o entre ellos, embebidos en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares, que exhiben una alteración del fenotipo con respecto a su tasa de crecimiento y transcripción genética⁷.

ESTRUCTURA DEL BIOFILM

Por medio de métodos de observación directa como el microscopio láser cofocal de barrido (CSLM), el cual permite observar el biofilm bacteriano *in vivo*, en tiempo real y completamente hidratado, además de brindar la posibilidad de tener imágenes en 3D, se ha mostrado claramente que la gran mayoría de los biofilms están compuestos por microcolonias de células bacterianas (15 - 20% volumen), envueltas en una densa matriz polimérica extracelular (75 - 80%) con marcados canales de agua⁸.

Los biofilms no sólo están formados por bacterias, sino también por otros tipos de microorganismos como hongos, levaduras, algas y protozoos. Un biofilm, puede estar formado por una o varias especies distintas. Generalmente, las colonias de microorganismos se forman en medios acuáticos (interfase sólido-líquido), pero también pueden encontrarse en interfaces aire-líquido y sólido-aire.

Las microcolonias existen en diferentes formas dentro de los biofilms los cuales son modelados por fuerzas segregadoras debido al paso de fluidos sobre los mismos. Con una fuerza modeladora baja, las colonias son morfológicamente como torres o en forma de hongo, con grupos celulares circulares separados por vacíos; mientras que con altas fuerzas de modelado, las colonias son elongadas en la dirección del flujo y ca-

paces de realizar oscilación rápida, teniendo así la ventaja del afluente, lo que puede incrementar el transporte de solutos a través del biofilm. Las microcolonias individuales pueden consistir de especies únicas pero más frecuentemente están compuestas por muchas especies diferentes⁹.

Igualmente, condiciones ambientales como una escasa nutrición pueden afectar la estructura del biofilm, presentándose una estructura más abierta, con más espacios vacíos y mayor cantidad de canales de agua.

La matriz es un complejo de origen bacteriano así como de sustancias exógenas que se encuentran en el medio ambiente, y que incluyen ácidos nucleicos, proteínas, nutrientes, etc. Está formada en un 95% por agua; además es predominantemente aniónica, de manera que crea un sistema para atrapar los minerales y nutrientes del medio externo que rodea al biofilm. La matriz mantiene unidas las microcolonias que se van formando y les brinda protección frente a amenazas externas⁸.

Dentro del biofilm, las microcolonias están separadas por una red de canales de agua que funcionan como un sistema circulatorio primitivo, actuando como un medio de transporte de nutrientes y de remoción de productos de deshecho. Los nutrientes hacen contacto con las microcolonias sésiles adheridas por difusión desde los canales de agua hasta ellas.

FACTORES INTERVINIENTES EN LA FORMACIÓN DEL BIOFILM

La formación de biofilms está determinada por:

1. Condiciones de la superficie:

La superficie sólida puede tener varias características que son importantes para el proceso de adhesión. La colonización microbiana se incrementa cuan-

do la rugosidad de la superficie aumenta y el área de superficie es mayor². Las propiedades fisicoquímicas de la superficie pueden influir mucho en la adhesión microbiana, muchos investigadores han encontrado que la adhesión microbiana es más rápida en superficies hidrófobas como teflón y otros plásticos que sobre materiales hidrofílicos como el vidrio o metales.

2. Especies bacterianas

Las bacterias pueden colonizar una amplia variedad de superficies en ambientes bióticos o abióticos habitados por formas superiores de vida y espacios adversos²; su habilidad para persistir en la biosfera obedece en parte a su versatilidad metabólica y su plasticidad genotípica.

Además, la superficie hidrófoba de la célula, la presencia de fimbrias y flagelos y la producción de exopolisacáridos (EPS), influyen en la capacidad de las células microbianas para adherirse.

La hidrofobicidad de la superficie celular es importante para la adhesión ya que las interacciones hidrófobas tienden a incrementarse cuando aumenta la despolaridad natural entre uno o ambas superficies involucradas (superficie celular y el sustrato de la superficie). Las fimbrias y flagelos aparte de estar involucrados en la transferencia de virus o ácidos nucleicos bacterianos, contribuyen dando hidrofobicidad a la superficie celular ya que muchas de ellas contienen aminoácidos hidrófobos⁷.

Por otra parte se sabe que las células inmóviles no recolonizan las áreas de un sustrato como lo hacen las células móviles, resultando más lenta la formación de un biofilm por las células inmóviles. Los flagelos aparentemente tienen un papel importante en las primeras etapas de la adhesión bacteriana

al vencer las fuerzas de repulsión asociadas con el sustrato.

La adhesión de los microorganismos a las superficies es un proceso muy complejo, con muchas variables que afectan su éxito. En general, la adhesión puede ocurrir más fácilmente en superficies rugosas, muy hidrófobas, y cubiertas por una película¹⁰.

3. Factores medioambientales

Otras características del medio acuoso como son el pH, cantidad de nutrientes, cargas iónicas, temperatura y fluidez pueden jugar un papel importante en la adhesión bacteriana al sustrato. Varios estudios muestran el efecto de los medios acuosos sobre la adhesión bacteriana y la formación del biofilm. Fletcher¹¹, observó que el incremento de varios cationes (sodio, calcio y hierro) afecta la adhesión de la *Pseudomonas fluorescens* a las superficies de vidrio, presumiblemente porque reduce las fuerzas repulsivas entre la carga negativa de las células bacterianas y la superficie del vidrio.

El incremento de la concentración de nutrientes en el medio está relacionado con el incremento del número de células bacterianas adheridas Ofek y Doyle¹², observaron que la carga del fluido puede afectar la interacción entre la célula y la superficie. De igual manera la velocidad de las turbulencias fluctuantes en el medio puede afectar la formación del biofilm.

¿QUÉ PROPIEDADES ADQUIERE LA BACTERIA AL HACER PARTE DE UN BIOFILM?

Existe una heterogeneidad estructural muy marcada entre las microcolonias de un mismo biofilm. De Beer *et al.* en 1994, midieron las concentraciones de oxígeno disuelto en diferentes localizaciones de un mismo biofilm, y demostraron que en las bacterias que se encontraban en el centro de las

microcolonias eran capaces de sobrevivir en una total anaerobiosis, mientras que otras bacterias ubicadas sólo 100 micras hacia la superficie necesitaban la presencia de oxígeno para su supervivencia².

La maduración del biofilm provee estabilidad entre especies bacterianas fisiológicamente competitivas, pues facilita la cooperación metabólica de especies bacterianas dentro del biofilm, así como el intercambio de sustratos¹³.

Cuando una bacteria se encuentra dentro de un biofilm desarrolla diferentes interacciones metabólicas; dentro de las cuales tenemos:

- **Modificación del microambiente:** son capaces de modificar el pH, según sus necesidades metabólicas. Además originan microambientes propicios para el crecimiento de organismos anaeróbicos, a pesar de la presencia de oxígeno en solución dentro del medio líquido¹⁴.
- **Sinergismo:** la tendencia de las bacterias a colonizar superficies es ventajosa, pues induce las relaciones simbióticas, por ejemplo un aumento en el acceso a los nutrientes¹⁵. Cuando un nutriente es requerido por un microorganismo, otro no lo puede usar, pero sí puede existir intercambio de nutrientes permitiendo la supervivencia de los microorganismos dentro del biofilm. Esto hace que el biofilm lo formen comunidades de diferentes especies que son complementarias, ya que la degradación de un compuesto por un microorganismo permite que otro lo pueda utilizar como fuente de alimento.
- **Competencia:** por adhesión, nutrientes, factores de crecimiento y espacio. Los mecanismos de acción o competencia entre estos

microorganismos son diversos, incluyendo producción de antibióticos, bacteriocinas, sideróforos, lisosomas, proteasas e incluso la alteración de pH a través de la producción de ácidos orgánicos, como el ácido butírico y propiónico¹⁶.

- Antagonismo: la colonización de una especie microbiana en presencia de otras que produzcan sustancias antagonistas para su supervivencia supone un desafío. Las sustancias antagonistas varían desde las que afectan las uniones hasta aquellas que destruyen la especie. Los factores que matan a otras especies son bacteriocinas, peróxido de hidrógeno y ácidos orgánicos¹⁶.

La forma más sencilla que tienen las bacterias de evitar tales factores es hallar sitios que no estén colonizados por especies antagonistas. Otro método es producir factores que destruyan a las especies antagonistas; por ejemplo, el *S. sanguis* produce peróxido de hidrógeno que inhibe el crecimiento del *A. actinomycetemcomitans* (A.a), mientras que el A.a produce una bacteriocina contra el *S. sanguis*¹⁷.

FASES DE FORMACIÓN DEL BIOFILM

1. Adsorción de moléculas del huésped y bacterias a la superficie

En la mayoría de los casos, las superficies expuestas absorben moléculas que forman una película condicionante a la cual se adhieren las bacterias⁸. Adicionalmente, los productos del metabolismo bacteriano y las enzimas bacterianas específicas presentes en la saliva, también son incorporados a la película, y de esta forma promueven la adherencia de especies bacterianas específicas.

Esta película condicionante (película adquirida) se forma inmediatamente después de que el material entra en

contacto con el ambiente. Esta formación genera una alteración de la energía superficial y de la carga de las superficies¹⁸, estas películas proveen receptores específicos para la adherencia bacteriana. La formación de la película adquirida permite la adhesión bacteriana, pues provee sitios de anclaje para los microorganismos, permitiendo que éstos se adhieran y colonicen superficies. El rol de esta película condicionante es vital, pues muchos microorganismos no tienen mecanismos de adhesión que les permitan colonizar ciertas superficies.

Como se dijo anteriormente, la película adquirida no sólo facilita la adherencia bacteriana, sino que también funciona como fuente de nutrientes a las bacterias que se adhieren a ella.

2. Adhesión bacteriana primaria

La adhesión primaria consiste en el encuentro entre una superficie y una bacteria planctónica. Esta fase es reversible y está basada en una serie de variables fisicoquímicas que definen la interacción entre de la pared bacteriana y la superficie en cuestión. En principio, la bacteria tiene que acercarse a la superficie, bien a través de una corriente de flujo, o de forma más directa, por quimiotaxis o por movilidad de la propia bacteria⁴. Una vez que ésta está extremadamente cerca de la superficie (a menos de 1 nm), lo que determina que se produzca la unión, es la suma de unas fuerzas atractivas o repulsivas en ambas superficies. Entre ellas se encuentran las interacciones electrostáticas que tienden a favorecer la repulsión ya que la mayoría de las bacterias y las superficies inertes están cargadas negativamente¹⁹.

3. Adhesión bacteriana secundaria

La unión entre ambas superficies se consolida por la producción de exopolisacáridos por parte de la bacteria, que se acoplan con los materiales de la superficie, por ligandos específicos de receptores localizados en los

pilis, fimbrias y fibrillas de la bacteria, o la unión de ambos procesos a la vez. Esta unión es irreversible y la bacteria queda firmemente unida a la superficie inerte. Durante esta fase, las bacterias planctónicas se pueden unir también unas a otras (Co-agregación), y a diferentes especies que estén ya unidas al material (Co-adhesión)¹⁹, formando las llamadas microcolonias de sustrato.

4. Maduración del biofilm

Una vez que la bacteria se ha unido a la superficie de forma irreversible, comienza el proceso de maduración de biofilm. La densidad y la complejidad del biofilm aumenta cuando las bacterias que lo forman comienzan a dividirse activamente (o a morir) y los compuestos extracelulares originados por las bacterias unidas interactúan con las moléculas orgánicas e inorgánicas del medio y crean el glicocálix²⁰.

El crecimiento de cualquier biofilm está limitado por la disponibilidad de nutrientes, la difusión de nutrientes hasta las células y la eliminación de los productos de desechos. Además existe un flujo hidrodinámico que atraviesa el biofilm que favorece el crecimiento y la difusión más que la erosión que las capas más externas. Otros factores que controlan la maduración del biofilm son el pH, la difusión del oxígeno, la fuente de carbono y la osmolaridad⁶.

5. Desprendimiento activo

El equilibrio dinámico de un biofilm se alcanza cuando las capas más externas de éste comienzan a generar células planctónicas metabolitamente activas y capaces de dividirse, las cuales pueden colonizar nuevas superficies²⁰. Esta liberación de bacterias se puede dar por dos mecanismos: (1) Erosión (pérdida de células individuales) y (2) Migración (pérdida de agregados mayores)¹.

¿QUÉ ES EL QUORUM SENSING?

Un gran número de microorganismos producen una variedad de moléculas que regulan la densidad de población, a esto se le conoce como “*quorum sensing*” o autoinducción. Definiendo a éste último como un mecanismo en donde hay acumulación de unas moléculas señalizadoras, inductoras, llamadas péptidos estimulantes de competencia (CSP), que le permiten a una bacteria “saber” la densidad poblacional y cuándo ha alcanzado un valor crítico para que respondan de una manera fijada genéticamente²¹.

Este sistema de señalización intercelular permite a las comunidades bacterianas adaptarse y sobrevivir ante las condiciones de estrés del medio donde se desarrollan, y regulan la expresión de genes que inclusive pueden estimular su virulencia y por ende provocar enfermedades²¹.

Las bacterias gram negativas producen N-acilmonoserinas, como moléculas señal, mientras que las bacterias gram positivas producen diferentes moléculas señal, como pequeños péptidos modificados, que al acumularse en altas concentraciones en el biofilm activan un receptor específico que altera la expresión de genes afectando a distintos fenotipos celulares. Cuando las células crecen en biofilms heterogéneos y con múltiples especies, se produce una estimulación compleja interespecie y se expresan genes específicos que sólo pueden ser detectados por pruebas de simbiosis específicas².

Proceso de mineralización del biofilm dental

El proceso de formación de la placa bacteriana o biofilm dental, sigue los mismos pasos y guarda total semejanza con lo descrito anteriormente para cualquier otro tipo de biofilm con relación a etapas de formación y estructura. Posterior a la erupción dental o a la profi-

laxis, la absorción rápida y selectiva de proteínas salivares a la superficie dental, da origen a la película adquirida. Los cocos gram positivos son los primeros microorganismos que se adhieren a la película condicionante, seguidos por una congregación de bacterias de diferentes especies hasta llegar a un biofilm maduro predominado por bacterias filamentosas²¹. Este biofilm es susceptible a sufrir un proceso de calcificación dando así origen al cálculo dental. Los mecanismos mediante los cuales se da este proceso de mineralización son menos conocidos y aun más lo es el gatillo que dispara el proceso de calcificación.

Friskopp en 1983²², reportó que las áreas de calcificación de la placa supragingival son heterogéneas, por la presencia de zonas no calcificadas. Estas zonas no calcificadas son usualmente irregulares, representando bandas de cavidades parcialmente separadas por materiales calcificables.

Adicionalmente se ha demostrado que la mineralización del biofilm dental, ocurre en numerosos focos individuales (epicentros de mineralización)²². Los depósitos de los cálculos dentales están presentes entre y en los microorganismos. La mineralización se da inicialmente en la matriz del biofilm y gradualmente algunos microorganismos de la placa comienzan a calcificarse.

Para que se inicie la mineralización del biofilm maduro es necesaria la absorción de fosfato y calcio (provenientes de la saliva para la formación del cálculo supragingival y del fluido crevicular para la formación del cálculo subgingival), la sobresaturación de fosfato cálcico en ciertos componentes asociados a la membrana celular y la degradación de los inhibidores de la nucleación. La formación del cálculo comienza con la deposición de precursores del fosfato cálcico, fosfato octo cálcico (OCP) y Brushita (DCPD), que

son gradualmente hidrolizados en hidroxiapatita (HAP) y withlokita (WHT) minerales menos solubles²¹.

Teóricamente, la sobresaturación de la saliva, especialmente en el fluido del biofilm dental, con respecto a las sales de fosfato cálcico es indispensable para la mineralización de la biopelícula dental. Para la estimación del grado de saturación con respecto a una determinada sal, es importante conocer los productos iónicos y la solubilidad de los productos. Si la concentración del ión es mayor a la solubilidad de los productos, el fluido está sobresaturado y puede ocurrir la precipitación de las sales²³.

La formación del cálculo está influenciada por una variedad de factores, como la velocidad del flujo salival, inhibidores y promotores de la formación del cálculo y la saturación de las sales de fosfato cálcico²¹.

La velocidad del flujo salival afecta la saturación de fosfato cálcico en las glándulas salivales. El pH alto de la saliva o posiblemente un aumento de la secreción de las sales de fosfato cálcico en las glándulas salivales puede contribuir a un aumento de la tasa de flujo salival para disminuir el grado de saturación del fosfato cálcico en la saliva²¹.

Existe una participación activa de las bacterias presentes en la biopelícula dental para la calcificación. Se ha demostrado la nucleación (comienzo de un cambio de estado en una región pequeña pero estable de la célula que permite la formación de un cristal) de apatita derivada de los fosfolípidos de la membrana de bacterias como *C. matruchotti*²⁴, así como cepas de *S. mutans* y *S. sanguis*²⁵; esta nucleación comienza con la formación de depósitos calcificados intracelulares, que pueden en algunos casos estar orientados hacia la membrana, además estas bacterias calcificables, forman cristales extracel-

lulares, los cuales pueden deberse al rompimiento de la pared celular, donde focos de nucleación de la membrana quedan expuestos al medio ambiente²⁵.

Se ha demostrado además que el magnesio (Mg) previene la nucleación de la apatita por proteo lípidos del *C. matruchoii*, durante la incubación en una solución estable de fosfato de calcio. En presencia de Mg, los sitios de unión del calcio a las lipoproteínas del *C. matruchoii* es bloqueado, inhibiendo la cristalización de la apatita y estabilizando el fosfato cálcico en un mineral amorfo. Los inhibidores de la nucleación no se deben usar clínicamente, ya que se ha comprobado que interfieren en la mineralización de los tejidos duros²¹.

Algunas proteínas salivares que contienen secuencias cargadas negativamente pueden ser absorbidas en sitios de las superficies donde hay cristales, inhibiendo su crecimiento y disolviendo el calcio de los cristales de fosfato²¹.

Las inmunoglobulinas presentes en la placa dental así como en el cálculo pueden tener un papel inhibitorio en la mineralización de la placa dental. Además, la IgA y la IgG retardan el crecimiento de los cristales a través de su absorción a la superficie. Se encontró que la albúmina tiene la capacidad de adherirse a la HPA de las superficies e inhibir su crecimiento *in vitro*²⁶, indicando la posibilidad de que la albúmina esté involucrada en la inhibición del crecimiento de los cristales en la placa dental.

Por otra parte, existen enzimas como las proteasas y fosfatasa, que degradan los inhibidores de la calcificación. De acuerdo al estudio realizado por Watanabe *et al.*²⁷ (1982), los niveles de cálculo tienen una correlación positiva con la actividad de proteasas en la saliva humana.

Las fosfatasa ácidas y alcalinas están presentes en los microorganismos

orales, la placa dental, el cálculo y la saliva, estas fosfatasa promueven indirectamente el crecimiento de los cristales al degradar la pirofosfatasa, la cual inhibe el crecimiento de los cristales²⁸.

Puede existir un aumento del cálculo dental, cuando aumentan los promotores de la calcificación como la urea, la cual puede ser secretada en la saliva en concentraciones entre 5 y 10 mmol/L, pero puede ser mayor a 30 mmol/L, en los pacientes con enfermedades renales. Además en el fluido gingivocrevicular contiene más de 60 mmol/L de urea. La cual es hidrolizada por ureasas presentes en bacterias como *S. salivarius* y estafilococos coagulasa negativos, produciendo amonio, el cual contribuye a la elevación del pH del biofilm dental, promoviendo la formación del cálculo al aumentar el grado de saturación del fosfato cálcico en el fluido del biofilm¹⁶. El sílice y el ácido silico, también promueven la formación de cálculo ya que tienen la capacidad de fijarse al calcio, estimulando la precipitación del fosfato cálcico y promoviendo el crecimiento de los cristales²⁹.

BIOFILMS EN EL ORGANISMO HUMANO

El Instituto Nacional de Salud de EE.UU. publicó recientemente que más del 60% de todas las infecciones microbianas son causadas por biofilms, de igual manera se les atribuye el 60% de las infecciones nosocomiales; incrementando la estancia hospitalaria, los costos de atención y la mortalidad en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad.

La infección causada por un biofilm está demostrada por síntomas que clínicamente recurren durante el tratamiento con antibióticos. En esta infección no se conoce el agente causal

específico, son de transcurso crónico y persistente, lo que hace difícil su erradicación.

El biofilm es la causa de infecciones comúnmente repetitivas del tracto urinario, causadas por *E. coli* y otros patógenos, otitis media en niños causadas por *Haemophilus influenzae*, endocarditis de las válvulas mitrales e infecciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística causadas por *Pseudomona aeruginosa*¹⁰.

Con el desarrollo de la tecnología médica, aparecieron materiales que permiten ser implantados en el organismo sin causar reacciones adversas tales como implantes de válvulas cardíacas, implantes de cadera, marcapasos e incluso implantes dentales de oseointegración¹³; También están incluidos aparatos de implantación temporal o parcial como catéteres. A pesar del gran avance de la medicina, la introducción de un material nuevo al organismo, simplemente genera un nicho óptimo para la formación de una biopelícula.

RESISTENCIA BACTERIANA

Davies *et al.* y Hoyle *et al.* en 1993, demostraron que las bacterias planctónicas que existían alrededor de un nicho ecológico homogéneo son fenotípicamente diferentes de aquellas células genéticamente iguales pero que crecen en la superficie de un biofilm organizado. Esto se debe, a que su actividad metabólica, sus propiedades de adhesión y su susceptibilidad ante agentes antimicrobianos, es diferente en ambos grupos bacterianos²².

Una de las ventajas más importantes del biofilm es la protección ante agentes antimicrobianos como biocidas o antibióticos⁴. Esta protección ocurre a través de varios mecanismos: la producción masiva de exopolisacáridos y a una disminución en la velocidad de

crecimiento bacteriano dentro del biofilm lo que hace más lento su metabolismo y de esta manera se ven menos afectados por los antimicrobianos. Por último algunas células del biofilm pueden desarrollar resistencia frente a antimicrobianos a nivel genético e incluso pueden transferir esta resistencia a otros organismos dentro del biofilm por medio de plásmidos. Las células pueden tornarse resistentes debido a mutaciones afectando el objetivo del medicamento, o la producción de enzimas modificadoras²⁰.

Además se debe tomar en cuenta la heterogeneidad de las comunidades celulares que componen el biofilm indicando que un antibiótico no necesariamente afectará a todas las colonias. La resistencia de las bacterias a los antibióticos está afectada por su estado nutricional, la tasa de crecimiento, la temperatura, el pH y la exposición previa a dosis subletales del agente antibiótico. Enzimas que segregan las bacterias al espacio extracelular, como las B-lactamasas, formaldehído, deshidrogenasa, etc. que suponen la ineficacia de determinados antibióticos. Las últimas investigaciones al respecto proponen la idea de que existan subpoblaciones de bacterias "superresistentes"¹⁰.

La falta de permeabilidad y el flujo constante de sustancias de desecho hacia el exterior impide el ingreso de células y productos del sistema inmune, así como de agentes antibacterianos. De esta forma, los biofilms que representan una forma única de organización bacteriana tienen la capacidad de autopropagarse y generar infección en el organismo; gracias a todas sus características, se hace difícil el tratamiento terapéutico con los medios convencionales⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Xabier JB, Picioreanu C, Alemedia JS, M van Loosdrecht. Monitorizacão e modelação da estrutura de biofilmes, *Boletín de biotecnología*, 2003; 76, 1, 2.
- Costerton JW, Zlewandowski ED, Caldwell DR, Lappin-Scott HM. *Microbial biofilms*. Annu Rev Microbiol 1995; 49: 711-45.
- Lappin-Scott HM, Bass C. *Biofilm formation: attachment, growth, and detachment of microbes from surfaces*. Am J Infect Control 2001; 29 (4): 250-1.
- Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. *Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections*. Science 1999; 284: 1318-22.
- Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. *Biofilm-related infections in ophthalmology*. Eye. 1995; 9 (Pt 1): 102-9.
- Carpentier B, Cerf O. *Biofilms and consequences, with particular reference to hygiene in the food industry*. J Appl Bacteriol 1993.
- Rodney MD, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin Microbiol Rev 2002; 15(2): 167-93.
- Costerton JW, Zbigniew Lewandowski. *The biofilm lifestyle*. Adv Dent Res 1997; 11 (2): 192-5.
- Socransky SS, Haffajee AD. *Dental biofilms: difficult therapeutic targets*. Periodontol 2000, 2002; 28: 12-55.
- Habash M, Reid G. *Microbial biofilms: their development and significance for medical device-related infections*. J Clin Pharmacol 1999; 39: 887-98.
- Fletcher M, Lessman JM, Loeb GI. *Bacterial surface adhesives and biofilm matrix polymers of marine and freshwater bacteria*. Biofouling 1991; 4:129-40.
- Fletcher M, Lessman JM, Loeb GI. *Bacterial surface adhesives and biofilm matrix polymers of marine and freshwater bacteria*. Biofouling 1991; 4: 129-40.
- Ofek I, Doyle RJ. Bacterial adhesion to cells and tissues. In: Ofek I, Doyle RJ, (eds.), New York: Chapman & Hall; 1994. Carlsson J. Bacterial metabolism in dental biofilms. Adv Dent Res 1997; 11 (1): 75-80.
- Wolfaardt GM, Lawrence JR, Roberts RD, Caldwell SJ. Multicellular organization in a degradative biofilm community. Appl Environ Microbiol 1994; 60 (2): 434-46.
- Carlsson J. Bacterial metabolism in dental biofilms. Adv Dent Res 1997; 11 (1): 75-80.
- Costerton JW, Montanaro L, Arciola CR. *Biofilm in implant infections: its production and regulation*. Int J Artif Organs 2005; 28 (11): 1062-8.
- Sisson CH, Wong L, Cutress TW. *pH gradients induced by urea metabolism in artificial mouth microcosm plaques*. Arch Oral Biol 1994; 39: 507-11.
- Lindhe J, Karring T, Labg N. Periodontología clínica e implantología odontológica. Editorial Panamericana. Madrid, España 2000; 4: 168.
- Lindhe J, Karring T, Labg N. Periodontología clínica e implantología odontológica. Editorial Panamericana. Madrid, España 2000; 3: 105.
- Busscher HJ, Van Der Mei. *Physico-chemical interactions in initial microbial adhesion and relevance for biofilm formation*. Adv Dent Res 1997; 11: 24-32.
- Marsh PD. *Dental plaque as a microbial biofilm*. Caries Res 2004; 38: 204-11.
- Ye Jin and Hak-Kong Yip. *Supragingival calculus: formation and control*. Crit Rev Oral Biol Med 2002; 13 (5): 426-11.
- Friskopp J. *Ultrastructure on no decalcified supragingival and subgingival calculus*. J Periodontol 1983; 54: 542-50.
- Dawes C. *Recent research on calculus*. NZ Dent J 1998; 94: 60-2.
- Ennever J, Riggan LJ, Voge J, and Boyan-Salyers. *Characterization of bacterionema matruchotti*. J Dent Res 1978; 57 (4): 637-42.
- Joseph L Streckfuss, Willard N Smith, Lee Brown and Marion Campbell. *Calcification of select strain of S. mutans and S. sanguis*. J of Bact 1974; 502-6.
- Robinson C, Shore RC, Bonassn A, Brooks SJ. *Identification of human serum albumin in human caries lesion of enamel*. Caries Res 1998; 32: 193-9.
- Watanabe T, Toda K, Morishita M, Iwamoto Y. *Correlations between salivary protease and supragingival of subgingival calculus index*. J dent Res 1982; 61: 1048-51.
- Francis MD. *The inhibition of calcium hydroxyapatite crystal growth by phospholipates*. Calcify tissue Res 1969; 3:151-62.
- Damen JJ, and ten Cate JM. *The effect of silicic acid on calcium phosphate precipitation*. J Dent Res 1998; 68: 1355-9.

CORRESPONDENCIA

Lina Suárez Londoño
 Facultad de Odontología.
 Centro de Investigaciones
 Odontológicas.
 Pontificia Universidad Javeriana,
 Cra. 7ª # 40-62
 Teléfono 3208320
 extensión 2899
 Bogotá, D. C., Colombia
 Correo electrónico
 lsuarez@javeriana.edu.co

Recibido para su publicación:
 abril de 2006

Aceptado para su publicación:
 junio de 2006