

UCUENCA

**Facultad de Ciencias Químicas
Carrera de Bioquímica y Farmacia**

**“Formación de biopelículas y mecanismo de quorum sensing como
estrategia de resistencia microbiana- Revisión bibliográfica”**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de
Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Mishell Alejandra Escandón Astudillo

C.I: 0107341042

Correo electrónico: alescandon5@gmail.com

María Gabriela Peña Dután

C.I: 0106873987

Correo electrónico: gpenadutan@gmail.com

Tutora:

Dra. María Elena Cazar Ramírez, PhD.

CI: 0602243800

Cuenca, Ecuador.

07- octubre- 2022.

RESUMEN

Las bacterias pueden relacionarse entre sí mediante la formación de agregados multicelulares conocidos como biopelículas. Estas asociaciones de microorganismos patógenos permiten a las comunidades bacterianas resistir a la acción de los antimicrobianos, el estrés y la respuesta inmune del huésped. Adicionalmente, las bacterias emplean mecanismos de señalización denominados quorum sensing (QS), mediados por la producción de moléculas que regulan el comportamiento de toda la población bacteriana e inciden en la formación de biopelículas. Este mecanismo potencia la resistencia a los fármacos antimicrobianos, siendo común en bacterias Gram positivas y Gram negativas. Varias enfermedades se han asociado con estos mecanismos, lo que dificulta el abordaje del tratamiento, por lo cual se buscan nuevos enfoques hacia tratamientos enfocados a la formación de biopelículas bacterianas mediada por QS. El presente estudio evaluó el rol de la formación de biopelículas y de quorum sensing en el desarrollo de mecanismos de resistencia antimicrobiana mediante una investigación descriptiva, observacional y de revisión bibliográfica en la que se recopilaron artículos científicos de diversas bases de datos publicados en los últimos 10 años. Como resultados se describieron los principales mecanismos de QS utilizados por los fenotipos bacterianos más comunes y de importancia clínica. Adicional a esto, se lograron establecer diversos sistemas asociados a la inhibición de estos procesos. Finalmente, se espera fomentar el desarrollo de nuevos estudios enfocados a la determinación de estrategias que contrarresten la formación de biopelículas mediada por QS en bacterias patógenas.

Palabras clave: Biopelículas. Quorum sensing. Resistencia bacteriana. Inhibidores de quorum sensing. Antimicrobianos.

ABSTRACT

Bacteria can relate to each other by forming multicellular aggregates known as biofilms. These associations of pathogenic microorganisms allow bacterial communities to resist the action of antimicrobials, stress and the host immune response. Additionally, bacteria employ signaling mechanisms called quorum sensing (QS), mediated by the production of molecules that regulate the behavior of the entire bacterial population and influence the formation of biofilms. This mechanism enhances resistance to antimicrobial drugs, being common in Gram-positive and Gram-negative bacteria. Several diseases have been associated with these mechanisms, which makes treatment approaches difficult, so new approaches are being sought for treatments focused on bacterial biofilm formation mediated by QS. The present study evaluated the role of biofilm formation and QS in the development of antimicrobial resistance mechanisms through a descriptive, observational and literature review research in which scientific articles were collected from several databases published in the last 10 years. As results, the main QS mechanisms used by the most common and clinically important bacterial phenotypes were described. In addition, several systems associated with the inhibition of these processes were established. Finally, it is expected to promote the development of new studies focused on the determination of strategies to counteract the formation of biofilms mediated by QS in pathogenic bacteria.

Key words: Biofilms. Quorum sensing. Bacterial resistance. Quorum sensing inhibitors. Antimicrobials.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	1
Objetivo general.....	3
Objetivos específicos.....	3
1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 Origen y definición de biopelículas.....	4
1.2 Biosíntesis de biopelículas.....	5
1.2.1 Adhesión.....	5
1.2.2 Agregación.....	6
1.2.3 Maduración.....	6
1.2.4 Disgregación.....	7
1.3 Biopelículas y su participación en la resistencia a los antimicrobianos.....	8
1.3.1 Inhibición de la penetración de fármacos antimicrobianos.....	9
1.3.2 Alteración del microambiente.....	9
1.3.3 Formación de células microbianas resistentes.....	10
1.4 Quorum Sensing (QS).....	10
1.4.1 Moléculas de señalización en QS: Autoinductores.....	11
1.4.1.1 Autoinductores tipo I o Acil-homoserina-lactonas (AHL).....	12
1.4.1.2 Oligopéptidos.....	13
1.4.1.3 Autoinductores tipo II (AI-2).....	13
1.5 Mecanismos de acción enfocados a la eliminación de biopelículas vía QS.....	14

UCUENCA

2. MATERIALES Y MÉTODOS	16
2.1 Tipo de investigación.....	16
2.2 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación.....	16
2.2.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	17
2.2.2 Selección de artículos científicos	17
2.2.3 Análisis de la información bibliográfica.....	18
3. RESULTADOS	19
3.1 Mecanismos asociados a la formación de biopelículas y QS.....	19
3.2 Fenotipos bacterianos involucrados en la formación de biopelículas y QS.....	23
3.3 Estrategias de control de la formación de biopelículas vía QS.....	34
3.3.1 Estrategias de inhibición del QS en bacterias Gram positivas y negativas.....	37
3.3.1.1 <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	37
3.3.1.2 <i>Escherichia coli</i>	39
3.3.1.3 <i>Acinetobacter baumannii</i>	40
3.3.1.4 <i>Staphylococcus aureus</i>	40
3.3.2 Nuevas terapias farmacológicas empleadas para combatir las biopelículas y el QS.....	41
4. DISCUSIÓN	43
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	46
5.1 Conclusiones.....	46
5.2 Recomendaciones.....	46
6. BIBLIOGRAFÍA	48

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Rutas de búsqueda empleadas para la investigación bibliográfica

Tabla 2. Categorías de información científica de artículos seleccionados.

Tabla 3. Tipos de sustancias exopoliméricas

Tabla 4. Fenotipos bacterianos y su relación con la formación de biopelículas

Tabla 5. Mecanismos de inhibición del QS

Tabla 6. Antimicrobianos y antisépticos con actividad antibiopelícula

Figura 1. Proceso de biosíntesis de biopelículas microbianas.

Figura 2. A. Principales autoinductores del QS.

Figura 2. B. Circuito del QS.

Figura 3. A. Frecuencia de bacterias Gram positivas reportadas como formadoras de biopelículas.

Figura 3. B. Frecuencia de bacterias Gram negativas reportadas como formadoras de biopelículas.

Figura 4. Mecanismos de inhibición del QS en bacterias Gram positivas y negativas.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

Agr: Regulador génico accesorio	EPS: exopolisacáridos
AHL: acil-homoserina-lactona	EtT: 5'-etiltio
AHKs: hidroxicetonas	Gbps: proteínas de unión a glucano
AI: autoinductor	HSL: homoserinlactona
AI-2: autoinductor tipo 2	ITUs: infecciones del tracto urinario
BuT: 5'-butiltio	MT: 5'-metiltio
CPS: polisacáridos de la cápsula	MTAN: Metiltioadenosina nucleosidasa
CSP: péptido estimulante de la competencia	NO: óxido nítrico
CsgD: regulador transcripcional central	PIA: péptido autoinductor
Di-GMPc: di-guanosin monofosfato cíclico.	PQS: señal quinolona <i>Pseudomona</i>
DKP: dicetopiperacinas	QQ: quorum-quenching
DPD: dihidroxipentandiona	QS: quorum sensing
DPO: dimetilpiracin-ol	QSI: inhibidores del quorum sensing

Cláusula de Propiedad Intelectual

Mishell Alejandra Escandón Astudillo, autora del trabajo de titulación "Formación de biopelículas y mecanismo de Quorum Sensing como estrategia de resistencia microbiana- Revisión bibliográfica", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de sus autoras.

Cuenca, 07 de octubre de 2022.



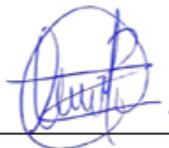
Mishell Alejandra Escandón Astudillo

C.I: 0107341042

Cláusula de Propiedad Intelectual

María Gabriela Peña Dután, autora del trabajo de titulación "Formación de biopelículas y mecanismo de Quorum Sensing como estrategia de resistencia microbiana- Revisión bibliográfica", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de sus autoras.

Cuenca, 07 de octubre de 2022.



María Gabriela Peña Dután

C.I: 0106873987

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

Mishell Alejandra Escandón Astudillo, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Formación de biopelículas y mecanismo de Quorum Sensing como estrategia de resistencia microbiana- Revisión bibliográfica", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de octubre de 2022.



Mishell Alejandra Escandón Astudillo

C.I: 0107341042

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio Institucional

María Gabriela Peña Dután, en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "Formación de biopelículas y mecanismo de Quorum Sensing como estrategia de resistencia microbiana- Revisión bibliográfica", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 07 de octubre de 2022.



María Gabriela Peña Dután

C.I: 0106873987

DEDICATORIA

Este proyecto de titulación se lo dedico a mi familia, especialmente a mis padres Jorge y Graciela y a mi hermano Jorge, quienes me han brindado su apoyo incondicional durante todo este tiempo y porque gracias a su amor, paciencia, consejos y ayuda me ha sido posible lograr todo lo que tengo hasta ahora y porque sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mis abuelos que me han estado cuidando y guiando desde siempre, aunque ya no se encuentren conmigo.

Alejandra Escandón A.

DEDICATORIA

A mis padres, Edwin y Lourdes, por todo su esfuerzo, apoyo y amor incondicional. Por ser los promotores de mis sueños y siempre confiar en mí. Gracias a ustedes he logrado cumplir mis objetivos, y convertirme en lo que soy.

A mis hermanos Daniel y Esteban, por su cariño incondicional, por creer en mí y ser mi ejemplo a seguir.

A mi sobrino, Nicolás, por haber llegado a mi vida en el momento más oportuno y ser mi más grande motivación.

A mis abuelos, Fausto, Alejandrina (+) y Lida (+), por ser la luz en mi camino, sus bendiciones siempre me protegen.

Gabriela Peña D.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque gracias a él he podido salir adelante y me ha servido como guía para convertirme en la persona que soy ahora. A mis padres porque han sido un pilar fundamental en mi vida ya que gracias a ellos he podido superar momentos difíciles y me han ayudado siempre a lograr todos mis objetivos.

Gracias también a mi compañera de trabajo Gabriela, que ha sido un gran apoyo para mí durante todos estos años de universidad; y a nuestra tutora de tesis por toda la ayuda que nos ha brindado a largo de este tiempo.

Alejandra Escandón A.

AGRADECIMIENTOS

En primera instancia, quiero agradecer a mi familia, por ser quienes me han inculcado valores y principios que me han servido en mi desarrollo personal y profesional. ¡Gracias por confiar en mí!

A nuestra tutora de tesis, Dra. María Elena Cazar, por su apoyo, conocimiento y tiempo brindado durante todo este proceso.

A mi compañera y amiga, Alejandra, quien me ha brindado todo su apoyo y dedicación en la elaboración de este trabajo.

Finalmente, quiero agradecer a Diana y Samantha, por ofrecerme su amistad pura, sincera e incondicional a lo largos de estos años.

Gabriela Peña D.

INTRODUCCIÓN

La creciente resistencia bacteriana a los antimicrobianos y la propagación de los patógenos constituye actualmente uno de los problemas de salud más grandes a nivel mundial, ya sea por el mal uso que se les da a los mismos o por los mecanismos inhibitorios desarrollados por los microorganismos (Zhao, Yu & Ding, 2020).

Desde la aparición de los antibióticos se han descrito varios fenómenos de resistencia frente a estos, ya que la mayoría se dirigen a los procesos fisiológicos bacterianos, ejerciendo así una fuerte presión sobre las bacterias, promoviendo la aparición y propagación de cepas resistentes a los medicamentos. Inicialmente, este problema fue resuelto gracias a la síntesis de nuevos compuestos con la capacidad de inhibir y controlar las bacterias que poseían este fenómeno. Sin embargo, cada vez aparecen nuevos mecanismos mediante los cuales los microorganismos adquieren resistencia y no pueden ser controlados por los medicamentos convencionales (Zhao, Yu & Ding, 2020).

Recientemente, se ha evidenciado que las bacterias pueden relacionarse entre sí mediante la formación de biopelículas. Las biopelículas se definen como agregados multicelulares que son desarrollados por asociaciones de microorganismos patógenos que les permiten resistir a efectos adversos externos tales como la acción de los antimicrobianos, el estrés y la respuesta inmune del huésped. Mediante este mecanismo, los microorganismos regulan la expresión genética diferencial y la transferencia de genes en niveles elevados. Estas biopelículas pueden desarrollarse en

UCUENCA

objetos inanimados o en una gran variedad de sustratos biológicos (Saxena, Joshi, Rawat & Brisht, 2018).

Para comunicarse, las bacterias emplean mecanismos de señalización a los cuales se denomina quorum sensing (QS). Esta estrategia se presenta en bacterias Gram positivas y Gram negativas, sin embargo, las señales moleculares que usan para transmitir la información son diferentes. En el QS las bacterias controlan el comportamiento de toda la población bacteriana mediante la síntesis y secreción de diversas moléculas de señalización. Varias enfermedades se han asociado con la formación de estas biopelículas dificultando el abordaje del tratamiento ya que la mayoría de los antibióticos empleados están dirigidos hacia una célula en específico (Kalia, 2013; Saxena et al., 2018).

En la actualidad, se ha realizado el aislamiento de biopelículas bacterianas a partir de dispositivos médicos e incluso del medio ambiente, así como en diversos materiales tales como plástico, metal, vidrio, sistemas de agua, etc., demostrando así, ser responsables de infecciones agudas y crónicas en animales y en el ser humano (Eraso-Cadena & Ríos Osorio, 2016).

Es por esto que, el surgimiento de mecanismos que inhiben este sistema se ha convertido en una estrategia nueva para prevenir el desarrollo de resistencia bacteriana, así como también la eliminación de la expresión de genes asociados con factores de virulencia (Zhao, Yu & Ding, 2020).

En los últimos 20 años las investigaciones enfocadas a las biopelículas han aumentado exponencialmente, los primeros estudios estuvieron orientados en descubrir y comprender los mecanismos genéticos y moleculares que están involucrados en la formación de biopelículas, conocer la composición química de la matriz extracelular y

UCUENCA

los cambios que experimentan las células microbianas en el desarrollo de biopelículas. Por otra parte, los estudios recientes se han centrado en el estudio de modelos *in vitro* e *in vivo* acerca de la patogénesis de las biopelículas (Alós, 2015; Ortega-Peña, Hernández-Zamora, 2018). Razón por la cual, se hace necesario profundizar, mediante la recopilación de información detallada y reciente, sobre los mecanismos de resistencia mediados por la formación de biopelículas y QS, ya que aportarían al conocimiento sobre el incremento de niveles de patogenicidad bacteriana. Al describir esta estrategia de resistencia bacteriana, se pueden plantear estrategias para combatirla.

Objetivo general:

- Evaluar el rol de la formación de biopelículas y de quorum sensing en el desarrollo de mecanismos de resistencia antimicrobiana en las bacterias patógenas más comunes.

Objetivos específicos:

- Describir los mecanismos asociados a la formación de comunidades bacterianas mediante estrategias de biopelículas y quorum sensing.
- Establecer los fenotipos bacterianos más frecuentes en la formación de biopelículas.
- Analizar las estrategias de control de la formación de biopelículas vía quorum sensing en bacterias patógenas.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Origen y definición de biopelículas

En 1684, Anton van Leeuwenhoek, observó por primera vez las biopelículas al analizar muestras de placa dental obtenidas de sus propios dientes y gracias a la aparición del microscopio óptico, van Leeuwenhoek pudo observar que esta placa estaba conformada por depósitos blandos de microbios y restos de comida. Posteriormente, en 1864, Louis Pasteur también las observó en muestras provenientes de las paredes de barriles en donde se almacenaba vino, proponiendo que estas eran las causantes de que el vino se biotransformará en ácido acético. A finales de 1980 la definición de biopelículas estaba siendo únicamente utilizada en el área de microbiología ambiental, debido a que su formación se había evidenciado en las tuberías y principalmente, en la parte inferior de los barcos. En 1985, el Dr. John William Costerton, quien es considerado el padre de la biofilmología, trajo el concepto de biopelícula al área de microbiología médica, planteando que muchas infecciones crónicas podrían ser ocasionadas por microorganismos que estuvieran asociados en forma de biopelículas y por esta razón, los pacientes no respondían a los tratamientos con antimicrobianos convencionales (Díaz-Caballero et al., 2011; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

Las biopelículas o “biofilms” consisten en estructuras complejas que se desarrollan inmersas en una matriz exopolisacárida y adheridas a una superficie de naturaleza inerte o a tejidos vivos, en las que existe una asociación de microorganismos similares y de diferentes especies bacterianas, de manera que se establece una comunicación permanente entre ellas y dentro de los ambientes en los que conviven, esto con la finalidad de organizarse presentando características superiores a las que demuestran de manera individual (Díaz-Caballero et al., 2011).

UCUENCA

Las ventajas de los microorganismos al crecer dentro de una biopelícula incluyen la protección contra condiciones ambientales hostiles, facilita la disponibilidad de nutrientes, permite la cooperación en el metabolismo y el intercambio genético de manera que se asegura su supervivencia a lo largo del tiempo y facilitando la persistencia en el organismo desencadenando infecciones de tipo crónicas (Eraso-Cadena & Ríos-Ozorio, 2016).

1.2 Biosíntesis de biopelículas

La biosíntesis de las biopelículas es un proceso complejo, constante y dinámico, pueden desarrollarse a partir de una célula planctónica o también a partir de células desprendidas de una biopelícula o de partes de la propia biopelícula. La biosíntesis de las biopelículas consta de cuatro fases: adhesión, agregación, maduración y disgregación (*Figura 1*) (Díaz-Caballero et al., 2011; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.2.1 Adhesión

Durante esta fase se producen dos fenómenos, la atracción y adhesión, que favorecen que los microorganismos se depositen sobre la superficie y a partir de ello, se inicie la formación de las biopelículas (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

La atracción es un proceso reversible que ocurre cuando los microorganismos son atraídos y depositados en superficies inertes gracias a distintos tipos de fuerzas fisicoquímicas, tales como, Van der Waals, gravitacionales, electrostáticas, hidrofóbicas, entre otros, las cuales pueden ser propias de las paredes microbianas o de las superficies inertes (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

UCUENCA

Inmediatamente inicia la fase de adhesión, la cual es un proceso irreversible, dirigido por moléculas de la pared microbiana como: pili, flagelos, ácidos teicoicos y moléculas producidas por parte de los microorganismos en situaciones de estrés; componentes microbianos se superficie que son capaces de reconocer moléculas de matriz adhesiva (CMSMMA) (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.2.2 Agregación

Posterior a la adhesión, se da lugar a la agregación y ocurre cuando se añaden más células microbianas a los microorganismos adheridos inicialmente. Como producto del metabolismo microbiano, se generan concentraciones elevadas de metabolitos secundarios, útiles para la comunicación microbiana denominada QS (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.2.3 Maduración

Durante esta fase, los microorganismos agregados comienzan a multiplicarse, existiendo una excesiva producción de exopolisacáridos (EPS), proteínas y liberación de ADN extracelular, las cuales servirán para la formación de la matriz extracelular y el crecimiento de las biopelículas. La secreción de EPS resulta ser específica para cada especie bacteriana y otorgan propiedades fisicoquímicas a la matriz extracelular. Además, la liberación de ADN extracelular, proporciona rigidez a las biopelículas e interviene en la transferencia de genes de resistencia entre los microorganismos internos de las biopelículas (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

Por otra parte, surge la formación de canales de agua a través y alrededor de las biopelículas, los cuales participan en la excreción y transporte de diversas moléculas implicadas en el QS, colaborando al microorganismo a adquirir nutrientes y eliminar

productos del metabolismo que pueden resultar citotóxicos (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.2.4 Disgregación

Finalmente, la disgregación ocurre cuando la densidad microbiana interna ha aumentado exponencialmente y los microorganismos han generado grandes cantidades de metabolitos que ya no pueden ser eliminados mediante los canales de agua. Estos últimos, inducen el QS, y estos a su vez inducen la expresión de genes que codifican enzimas capaces de degradar los componentes de la matriz extracelular (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

Las enzimas que intervienen en la etapa de la degradación, son aquellas que poseen actividad ADN-asa, proteasa y fosfodiesterasa, y moléculas con propiedades surfactantes. Estas ayudan a desprender los agregados microbianos de la matriz extracelular para dar inicio a la formación de biopelículas en nuevas superficies (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

Además, otras moléculas disgregan las biopelículas, por ejemplo, el óxido nítrico (NO). El NO producido inicia una señalización que regula el comportamiento de muchos microorganismos tales como, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, regulando el comportamiento de los mismos con el fin de cambiar de vida en estado libre a biopelículas o viceversa (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

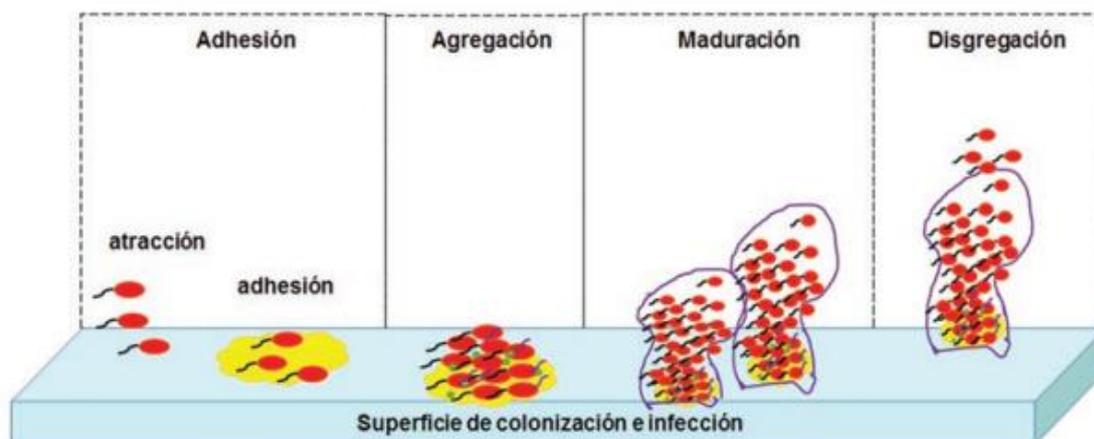


Figura 1. Proceso de biosíntesis de biopelículas microbianas. Fuente: (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.3 Biopelículas y su participación en la resistencia a los antimicrobianos

Actualmente se ha establecido que aquellos microorganismos que viven en biopelículas demuestran mayor resistencia a los antibióticos comparados con aquellos que viven de forma individual, esto debido a que poseen un metabolismo menos activo, presentan un crecimiento lento y por lo tanto la susceptibilidad a estos fármacos es menor debido a que estos se encuentran dirigidos a subpoblaciones microbianas de rápido crecimiento. Así mismo, diversos estudios refieren que esta resistencia puede deberse a la adquisición de genes de otros microorganismos presentes en la biopelícula de manera que se genera una multiresistencia a los tratamientos convencionales (Eraso-Cadena & Ríos-Ozorío, 2016).

El mecanismo de resistencia de las biopelículas a fármacos incluye tres estrategias: inhibición de la penetración de los antimicrobianos, alteración del microambiente y formación de células microbianas persistentes. A continuación, se describirán cada una de estas estrategias.

1.3.1 Inhibición de la penetración de fármacos antimicrobianos

La biopelícula es una barrera eficaz contra los fármacos, ya que es capaz de reducir su permeabilidad a los antibióticos. Las bacterias que la componen están conectadas entre ellas mediante proteínas y ADN, en especial polisacáridos extracelulares, lo que forma una barrera inaccesible que impide la entrada de los antimicrobianos lo que mejora la tasa de supervivencia de las bacterias que conforman la biopelícula. Las características fisicoquímicas de la matriz extracelular de las células microbianas tienen la capacidad de repeler o retardar el ingreso de los antimicrobianos. Esto es explicado por las diferencias entre cargas de los antimicrobianos y la matriz extracelular (Zhao, Yu & Ding, 2020; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

Por otro lado, en el caso de los antimicrobianos que penetran la matriz extracelular, las mismas diferencias de carga pueden retrasar su ingreso a la diana, entrando en concentraciones sub-inhedoras capaces de inducir respuestas de estrés en los microorganismos y favoreciendo la expresión de genes de resistencia antimicrobiana y factores de virulencia (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.3.2 Alteración del microambiente

La formación de biopelículas implica la formación de un microambiente heterogéneo. Así, la concentración de nutrientes y secreciones bacterianas será mayor en ciertas regiones, mientras que en otras esta será más baja. Por consiguiente, se genera un crecimiento heterogéneo de los microorganismos dando lugar a diferentes niveles de resistencia ante los fármacos. En la parte interna de las biopelículas se genera una atmósfera anaerobia y un pH bajo, debido a que la concentración de oxígeno es más baja, lo cual ocasiona una disminución de la actividad de ciertos antibióticos, por ejemplo, los aminoglucósidos. Otro tipo de alteración del microambiente es la

UCUENCA

disminución del metabolismo y de los tiempos de replicación, dando como resultado una acción inefectiva de los antimicrobianos (Zhao, Yu & Ding, 2020; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.3.3 Formación de células microbianas persistentes

Ante la exposición a condiciones extremas, las biopelículas promueven la resistencia a antibióticos dentro de la membrana. Los cambios en condiciones ambientales tales como temperatura, pH, concentración de ciertas sustancias químicas, pueden afectar directamente a las funciones de las bacterias asociadas a biopelículas. Como resultado sus funciones fisiológicas y bioquímicas se alteran, reduciendo de esta manera su eficiencia en el crecimiento y formando un estado de resistencia a los antibióticos. Al interior de las biopelículas se generan subgrupos de microorganismos que poseen características de células persistentes, las cuales presentan un estado metabólico inactivo y sufren cambios en su morfología que impide la acción de los antimicrobianos (Zhao, Yu & Ding, 2020; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

1.4 Quorum sensing (QS)

Hasta hace muy pocos años se pensaba que en las bacterias no existían mecanismos de comunicación intercelular, tal como ocurre en los organismos superiores y que únicamente eran capaces de desarrollar mecanismos sencillos que permiten detectar cambios en la temperatura, la disponibilidad de nutriente, cambios de presión, tensión de oxígeno o variaciones en el pH extracelular (Marquina & Santos, 2011).

El QS, es un mecanismo de comunicación entre las células, mediante el cual se inducen o reprimen la expresión de genes que intervienen en la virulencia o en la síntesis de enzimas responsables de la biosíntesis de los componentes de la matriz extracelular como los EPS o proteínas. Este mecanismo permite el desarrollo de propiedades que

UCUENCA

no pueden explicarse en células bacterianas aisladas, sino únicamente cuando estas se encuentran relacionadas entre sí (Díaz-Caballero et al., 2011; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2018).

Además, en este sistema, las bacterias son capaces de saber cuántas son, mediante una molécula de señalización secretada a su entorno. De esta manera, logran reconocer el momento en el cual deben desarrollar sus funciones de forma eficaz. Esta molécula de señalización, es denominada autoinductor, ya que es capaz de estimular su propia síntesis. Es decir, cuando la concentración bacteriana se encuentra reducida, el autoinductor se excreta en baja cantidad. Al contrario, a medida que aumentan las bacterias, los autoinductores se acumulan en el medio extracelular hasta llegar a un umbral de la concentración de la molécula, se induce la expresión de genes, generando un cambio en el comportamiento bacteriano. En este punto, las bacterias pasan a formar organismos multicelulares que modifican su comportamiento como una única unidad (March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013).

Existen diversas actividades fisiológicas de los microorganismos que son influidas por el QS, entre las que se encuentran la adquisición de nutrientes, desarrollo de motilidad, síntesis de diversos factores de virulencia, esporulación, formación de biopelículas, mecanismos de resistencia a los antimicrobianos, transferencia de plásmidos, competencia entre bacterias, bioluminiscencia, pigmentación y modificación del estado inmunitario del huésped (March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013).

1.4.1 Moléculas de señalización en QS: autoinductores

Las poblaciones bacterianas coordinan su expresión génica produciendo y respondiendo a una variedad de señales intra e intercelulares, denominadas "autoinductores". Estas moléculas de señalización, deben cumplir con ciertos criterios

UCUENCA

para ser considerados como señales propias del QS, entre las que se incluyen (March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013):

- Su producción debe llevarse a cabo en condiciones ambientales particulares o en etapas de crecimiento bacteriano específicas.
- Debe tener la capacidad de acumularse en el ambiente extracelular y ser reconocida por bacterias receptoras.
- Al alcanzar concentraciones que sobrepasen un umbral determinado, deben tener la capacidad de estimular una respuesta en la comunidad bacteriana.
- Esta respuesta celular debe extenderse de tal forma que no sea metabolizada o detoxificada por los cambios fisiológicos que se produzcan.

A bajas densidades celulares, una pequeña cantidad de autoinductor está presente en el medio extracelular; sin embargo, está demasiado diluido para ser detectado. A medida que aumenta la densidad celular, la concentración del autoinductor alcanza un umbral y en este punto, el complejo autoinductor/proteína reguladora (receptor) actúa para inducir o reprimir la expresión de los genes diana (*Figura 2*) (Rabin et al., 2015).

De esta manera es posible definir a tres tipos de autoinductores:

1.4.1.1 Autoinductores tipo 1 o acil-homoserina-lactonas (AHL)

Estas moléculas se encargan de la comunicación entre bacterias Gram negativas de la misma especie, en el cual un solo complejo sintasa-regulador es responsable de la expresión de genes específicos. En este caso, las moléculas señalizadoras se sintetizan a una baja concentración por el gen de la sintasa, denominado LuxI y se distribuyen dentro y alrededor de las células. A alta densidad celular estas moléculas se unen a proteínas plasmáticas afines LuxR y al producirse su acoplamiento se forma el complejo AI-LuxR el cual se une al ADN en la región promotora del gen, denominada lux box,

desencadenando la expresión de genes regulados por el sistema QS (*Figura 2*) (Kalia, 2013; March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013).

1.4.1.2 Oligopéptidos

Los oligopéptidos participan en la comunicación entre bacterias Gram positivas de la misma especie en donde la expresión genética es regulada por la presencia de estas moléculas, secretadas en el ambiente. Los péptidos extracelulares o autoinductores (PIA) son reconocidos por receptores de membrana. La transducción de la señal se produce por cascadas bioquímicas de fosforilación que interaccionan con los factores de transcripción del ADN, activando así la expresión de los genes de QS (*Figura 2*) (Kalia, 2013; March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013).

1.4.1.3 Autoinductores tipo 2 (AI-2)

Se trata de moléculas producidas por bacterias Gram positivas y Gram negativas que permiten la comunicación entre bacterias de especies distintas. A este tipo de comunicación se le denomina *cross-talk* y las moléculas señal derivan del propio metabolismo bacteriano y se caracterizan por poseer una estructura dihidroxipentandiona (DPD) (*Figura 2*) (Kalia, 2013; March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013).

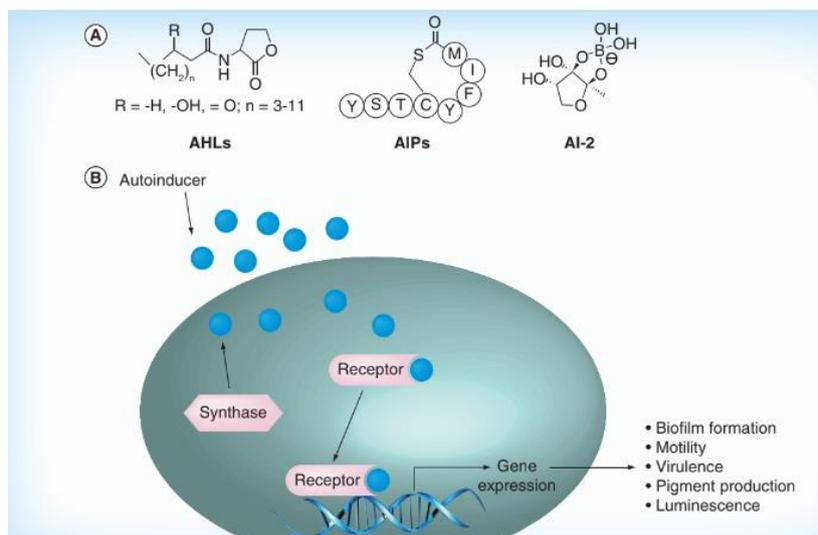


Figura 2. A. Principales autoinductores del QS. **B.** Circuito del QS. Fuente: (Rabin et al., 2015).

1.5 Mecanismos de acción enfocados a la eliminación de las biopelículas vía QS

La aparición de la resistencia a los antimicrobianos en las enfermedades que están asociadas a las biopelículas ha llevado a la identificación de varios compuestos de origen procarionta y eucarionta que tienen características antibiopelícula. A partir de la regulación del QS, se investiga la propiedad antibiopelícula de ciertos compuestos. Estas moléculas desactivan el mecanismo normal del QS mediante un fenómeno conocido como quorum-quenching (QQ). A través de la interferencia de las señales del QS y la del ADN, proteínas lipopolisacáridos y sustancias exopoliméricas, se logra inhibir el desarrollo normal de las biopelículas. No obstante, la estabilidad y robustez de las biopelículas, la baja permeabilidad a los antibióticos y una mayor tasa de transmisión de la resistencia, plantean grandes retos para establecer un tratamiento con antibióticos. Entre algunos de los medios empleados para erradicar las biopelículas microbianas se encuentran las moléculas QQ, inhibidores de la adhesión y microorganismos competitivos (Saxena, Joshi, Rawat & Bisht, 2019).

UCUENCA

Las sustancias químicas naturales o sintéticas contra el sistema QS se conocen como inhibidores del quorum (QSI), estas actúan mediante el proceso QQ. Además, los QSI se dividen en tres categorías distintas, en la primera incluye enzimas que degradan los autoinductores mediante una modificación química, por ejemplo, las amidasas, reductasas y citocromos oxidasas que se encuentran en las bacterias. La segunda categoría está comprendida por compuestos naturales como los derivados fenólicos, derivados del indol, alcaloides, furanonas, lactonas, organosulfurados y acetaldehídos. En la tercera categoría se encuentran los análogos sintéticos de las moléculas QS, en donde incluye a los QSI, como los análogos de AHLs y los análogos de las lactonas. Finalmente, las sustancias antibiopelícula derivadas de fuentes naturales, los análogos sintéticos, los agentes quelantes y los antibióticos se utilizan con el fin de inhibir el crecimiento de la biopelícula (Saxena et al., 2019).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Tipo de investigación

El presente trabajo se trata de una investigación de tipo descriptiva, observacional y de revisión de literatura.

2.2 Métodos, técnicas e instrumentos de investigación

Las bases de datos electrónicas empleadas para la búsqueda de los artículos fueron: Scielo, PubMed, Elsevier, Dialnet, Springer, MedlinePlus, ScienceDirect y Redalyc. Además, se planteó una ruta de búsqueda, utilizando la combinación de los descriptores encontrados mediante operadores booleanos (*Tabla 1*).

Tabla 1. Rutas de búsqueda empleados para la investigación bibliográfica.

Búsqueda en español	Búsqueda en inglés
Biopelículas (+/l) simbiosis bacteriana	Biofilms (+/l) bacterial symbiosis
Biopelículas (+/l) resistencia microbiana	Biofilms (+/l) bacterial resistance
Biopelículas (+/l) quorum sensing	Biofilms (+/l) quorum sensing
Quorum sensing (+) resistencia microbiana	Quorum sensing (+) bacterial resistance
Resistencia microbiana	Microbial resistance

Nota. Se buscaron artículos científicos tanto en inglés como en español. Se emplearon los operadores booleanos AND (+) y OR (l) en las diferentes bases de datos. Fuente: Elaborado por las autoras.

2.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Con el fin de cumplir los objetivos planteados en el presente trabajo con información actual, se estableció un límite de búsqueda en años de artículos publicados desde el 2011 hasta la actualidad, escritos en idiomas español e inglés. Los tipos de artículos seleccionados fueron manuscritos científicos de tipo experimental, observacional y tesis doctorales publicadas en formato digital, donde se describa el mecanismo de formación de las biopelículas, QS como mecanismo de resistencia a los antimicrobianos, mecanismo de acción de los antimicrobianos y estrategias destinadas a la erradicación de biopelículas y QS.

Criterios de exclusión

Los trabajos que no se tomarán en cuenta para la revisión bibliográfica, fueron aquellos que no presentaron filiación de autores y no tenían respaldo de editoriales. Además, no se incluyeron tesis de maestrías.

2.2.2 Selección de artículos científicos

Para la selección de los artículos científicos se desarrolló el siguiente procedimiento:

1. Búsqueda de la información sobre biopelículas y QS en las bases de datos mencionadas en 2.2.
2. Verificación de los criterios de inclusión establecidos en 2.2.1.
3. Organización de los artículos seleccionados en Google Drive ® de acceso restringido a los autores del trabajo de integración curricular y a la tutora del proyecto. Clasificación de la información en subcarpetas, en función del tópico

UCUENCA

de los artículos (Biopelículas, quorum sensing, mecanismos de resistencia y estrategias de control).

4. Codificación de los documentos científicos indicando su título y año de publicación.

2.2.3 Análisis de la información bibliográfica

Se realizó un análisis y una comparación de la información presentada en cada uno de los artículos seleccionados. Para plantear el potencial de estos estudios y la necesidad de futuras investigaciones se comparó los alcances, resultados y conclusiones de los estudios de corte experimental. Además, se recopiló la información más actual que permite entender los fenómenos de QS y biopelículas, sistematizándola en cuadros e infografías.

3. RESULTADOS

Para desarrollar esta revisión de literatura se recolectaron 101 documentos científicos, entre artículos experimentales y observacionales y tesis doctorales. La aplicación de los criterios de inclusión descritos en la sección metodología permitió seleccionar 31 documentos, los cuales se agrupan en las siguientes categorías, referentes a la información obtenida de los mismos (*Tabla 2*).

Tabla 2. *Categorías de información científica de artículos seleccionados.*

Categorías de información científica	Número de artículos seleccionados
Mecanismos asociados a la formación de biopelículas y QS.	8
Fenotipos bacterianos involucrados en la formación de biopelículas y QS.	10
Estrategias de control de la formación de biopelículas vía QS.	13

Fuente: Elaborado por las autoras.

3.1 Mecanismos asociados a la formación de biopelículas y QS

Los autores refieren en la literatura científica que la formación de biopelículas y QS se lleva a cabo en cuatro etapas: adhesión, agregación, maduración y disgregación. En el curso de este proceso, se ven implicadas varias estructuras y sustancias que participan en el mismo (Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2017; Eraso & Ríos, 2016; Rabin et al., 2015; Paluch et al., 2020; Ramírez et al., 2014).

Se ha determinado que las estructuras presentes en los microorganismos formadores de biopelículas participan principalmente en su desarrollo y mantenimiento. Dentro de estas se encuentran las denominadas *fibras amiloides* que presentan una constitución

UCUENCA

proteica de forma helicoidal y cuya función es la de permitir la correcta formación de la biopelícula al otorgarle estabilidad estructural, las *fimbrias curli* que son prolongaciones proteicas de la pared celular bacteriana de longitud más corta que los flagelos y permiten la culminación de la etapa de reconocimiento de la superficie con una adherencia irreversible de la biopelícula, *pili* y *adhesinas* los cuales otorgan un poder de adhesión a las superficies que van a colonizar y las *estructuras flagelares* que otorgan motilidad activa a la biopelícula y aumentan las interacciones célula-célula y con la superficie a las que se han adherido (Saxena et al., 2019; Rabin et al., 2015; Das & Mehta, 2018; Paluch et al., 2020; Ramírez-Mata et al., 2014).

Por otro lado, se ha demostrado que los principales EPS que constituyen la matriz extracelular bacteriana pueden clasificarse en tres clases. La clase I está formada por los EPS arquitectónicos, los cuales están implicados en la regulación de señales y estructuras, la clase II comprende los EPS protectores que, como su nombre lo indica, otorgan protección contra el sistema inmunitario del huésped y la clase III que contiene EPS agregativos que intervienen en la adhesión y el desarrollo de biopelículas (*Tabla 3*) (Saxena et al., 2019).

Tabla 3. Tipos de sustancias exopoliméricas.

Clase	Función	Referencia
Clase I: EPS arquitectónicos		
Acido calónico	Unión a la superficie del antibiótico, patogénesis, biodiversidad de la biopelícula y fenotipo. Contribuye a la formación de biopelículas en <i>E. coli</i> y <i>Salmonella</i> . Confiere resistencia a condiciones ambientales, como la hiperosmolaridad, el pH ácido, la desecación, el estrés oxidativo y las temperaturas extremas.	(Saxena et al., 2019; Pando et al., 2017).
Celulosa	Proporciona protección contra la radiación UV mutagénica. Confiere rigidez e interviene en la adhesión de la biopelícula, aumentando la proximidad microbiana, facilitando la comunicación a través de QS.	(Saxena et al., 2019).
Clase II: EPS protectores		
Alginato	Proporciona protección contra los fármacos antimicrobianos. No participa en el inicio de la formación de biopelículas, sin embargo, es un factor de virulencia crítico en infecciones crónicas.	(Saxena et al., 2019; Rabin et al., 2015).

	Su producción aumenta como resultado de una respuesta al estrés en <i>E. coli</i> y <i>P. aeruginosa</i> .	
Polisacáridos capsulares	Proporciona protección contra la desecación y la opsonización durante la fagocitosis e interviene en el mantenimiento y dispersión de la biopelícula.	(Saxena et al., 2019).
Clase III: EPS agregativos		
PIA	Participa en la interacción célula-célula, facilita la evasión de la respuesta inmune del huésped incluyendo la fagocitosis, posee funciones estructurales al mantener la arquitectura de la matriz de la biopelícula e interviene en enfermedades de agregación bacteriana como endocarditis y osteomielitis.	(Saxena et al., 2019; Nguyen, Nguyen, & Otto, 2020).
PeI (thick Pellicle)	Interviene en la formación de biopelículas facilitando su adherencia a la superficie y en la formación de agregados bacterianos en caldos de cultivo.	(Saxena et al., 2019).
Psi (D-manosa, D-glucosa y D-ramnosa)	Participa en la fijación, resistencia y formación de biopelículas y la evasión de la fagocitosis en infecciones sistémicas.	(Saxena et al., 2019).

Fuente: Elaborado por las autoras.

Adicionalmente, entre otras sustancias asociadas a la formación de estas biopelículas se encuentran, la desoxirribonucleasa I e hidrolasas glucósidas, como la dispersina B, actúan como agentes diseminadores que permiten la liberación y la dispersión de la biopelícula hacia nuevas superficies. El NO y ácido cis-2-decenoico producen señales de dispersión que intervienen en la diseminación de la biopelícula y participan en la evasión de la respuesta inmune del huésped. Y finalmente, los ramnolípidos que confieren elasticidad, robustez y aumenta la proximidad microbiana facilitando la comunicación mediante QS (Saxena et al., 2019; Barraud, Kelso, Rice & Kjelleberg, 2014).

3.2 Fenotipos bacterianos involucrados en la formación de biopelículas y QS

A partir de la revisión de literatura realizada, se demostró la capacidad de formación de biopelículas por un grupo de bacterias asociadas con elevada mortalidad en caso de infección, denominado ESKAPE: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* Estas bacterias son conocidas por desarrollar cepas multirresistentes debido al uso excesivo de antibióticos de amplio espectro, principalmente cuando se encuentran en su etapa de formación de biopelículas y en la síntesis de factores de virulencia los cuales suelen estar regulados, en su mayoría, por mecanismos QS (Rabin et al., 2015; Miller & Gilmore, 2020).

Según De Oliveira y colaboradores (2020), los factores atribuibles al aumento de la resistencia a los antibióticos de las biopelículas incluyen diversos mecanismos como son:

- La restricción de la penetración de antibióticos por la matriz extracelular.
- La secreción de enzimas modificadoras de antibióticos, ADN extracelular y otras macromoléculas presentes en la matriz extracelular.

UCUENCA

- La acumulación de bacteriófagos filamentosos que promueven la formación de estructuras líquidas cristalinas en la biopelícula.
- La actividad metabólica diferencial.
- La aparición de células persistentes
- El incremento en la transferencia horizontal de genes y la frecuencia de las mutaciones.
- Las interacciones entre diferentes bacterias presentes en biopelículas mixtas.

Así mismo, se establece que además del grupo ESKAPE, existe una gran variedad de agentes etiológicos relacionados con la formación de biopelículas y que son causantes de diversas patologías (*Tabla 4*).

Tabla 4. Fenotipos bacterianos y su relación con la formación de biopelículas.

Fenotipos	Relación con la formación de biopelículas	Referencia
<i>Staphylococcus aureus</i>	Componentes del sistema QS: regulador génico accesorio (Agr) y PIA.	(Maciá, del Pozo, Diéz-Aguilar & Guinea, 2018; Rabin et al., 2015; Miller & Gilmore, 2020; Deep, Chaudhary & Gupta, 2011; Zhao, Yu & Ding, 2020; Li & Tian, 2012; Marquina & Santos, 2011).
	Mecanismo QS: a baja densidad bacteriana se da la adhesión y colonización de superficies, pero cuando esta aumenta, el sistema Agr produce el PIA que codifican factores de virulencia como toxinas y exoenzimas (proteasas, lipasas, superantígenos), que favorecen la dispersión de la biopelícula.	
	Importancia clínica: comensal y patógeno nosocomial que causa infecciones agudas y crónicas: neumonía, endocarditis, shock tóxico, osteomielitis.	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Componentes del sistema QS: relacionados con la producción PIA y AI-2.	(Eraso- Cadena & Ríos- Osorio, 2016; Saxena et al., 2019; Ortega-Peña & Hernández-
	Mecanismo QS: ataque de la matriz proteica humana compuesta por fibronectina, fibrinógeno y vitronectina, favoreciendo el crecimiento de la biopelícula.	

	Importancia clínica: comensal de la piel y responsable de infecciones en dispositivos biomédicos pudiendo causar endocarditis, osteomielitis e ITUs.	Zamora, 2018; Maciá et al., 2018; Rabin et al., 2015).
<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	Componentes del sistema QS: genes Agr y producción de PIA.	(Eraso- Cadena & Ríos- Osorio, 2016).
	Mecanismo QS: contribuye a la producción de factores de virulencia y componentes de la matriz de la biopelícula.	
	Importancia clínica: comensal de la piel, coloniza la región perianal y en ocasiones la cavidad nasal. Se ha aislado de pacientes con infecciones óseas y articulares.	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Componentes del sistema QS: basado en oligopéptidos, en especial el péptido estimulante de la competencia (CSP).	(Saxena et al., 2019; Miller & Gilmore, 2020; Paluch et al., 2020; Li & Tian, 2012; March- Roselló & Eiros- Bouza, 2013).
	Mecanismo QS: regula la formación de las biopelículas, la respuesta al estrés, la producción de bacteriocinas y la lisis celular programada en la que se libera ADN para luego ser captado por otras bacterias competentes.	
	Importancia clínica: relacionado con casos de fibrosis quística, neumonía, meningitis, osteomielitis y otitis media.	

<i>Streptococcus pyogenes</i>	Componentes del sistema QS: posee pili y estructuras de adhesión.	(Eraso- Cadena & Ríoz- Osorio, 2016; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2017).
	Mecanismo QS: interviene en las primeras etapas de la infección, durante la adhesión y la colonización de los tejidos permitiendo el desarrollo de las biopelículas	
	Importancia clínica: produce infecciones provocadas por catéteres vasculares pudiendo causar endocarditis, osteomielitis y endoftalmitis.	
<i>Streptococcus mutans</i>	Componentes del sistema QS: presencia de adhesinas, proteínas de unión a glucano (Gbps) y factores de interacción con la matriz.	(Eraso- Cadena & Ríos-Osorio, 2016; Rabin, et al., 2015).
	Mecanismo QS: permiten el mantenimiento de la arquitectura de las biopelículas al vincular las bacterias con los EPS. Las biopelículas producidas por las Gbps son significativamente altas.	
	Importancia clínica: responsables de muchas enfermedades de la cavidad oral, como caries dentales, periodontitis, gingivitis, etc.	
<i>Bacillus subtilis</i>	Componentes del sistema QS: proteína estructura TasA, poli- δ -glutamato, surfactina.	(Saxena et al., 2019; Rabin et al., 2015).

	<p>Mecanismo QS: se forman fibras que mantienen unidas a las células de las biopelículas, favoreciendo su supervivencia y resistencia. La surfactina desencadena la expresión de genes implicados en la formación de la matriz extracelular.</p> <p>Importancia clínica: asociada a meningitis postraumática, otitis, neumonía y endocarditis.</p>	
<i>Enterococcus faecalis</i>	<p>Componentes del sistema QS: sistema Fsr y fibras amiloides.</p>	(Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2017; Maciá et al., 2018; Rabin et al., 2015; Miller & Gilmore, 2020).
	<p>Mecanismo QS: genes encargados de la producción de factores de virulencia (citolisinas y gelatinasas). Participa en la formación y estabilización de las biopelículas.</p>	
	<p>Importancia clínica: comensal del tracto gastrointestinal, causante de infecciones nosocomiales provocadas por catéteres urinarios o infecciones prostáticas.</p>	
<i>Escherichia coli</i>	<p>Componentes del sistema QS: pili, fimbrias curli, AI-2.</p>	

	<p>Mecanismo QS: 5'-metiltioadenosina nucleosidasa (MTAN) es una enzima bacteriana responsable de la formación de S-ribosil homocisteína, precursor de los autoinductores en este microorganismo.</p>	<p>(Eraso- Cadena & Ríos- Osorio, 2016; Maciá et al., 2018; Rabin et al., 2015).</p>
	<p>Importancia clínica: relacionado con ITUs, infecciones prostáticas, nosocomiales y aquellas asociadas al uso de dispositivos biomédicos.</p>	
<p><i>Pseudomonas aeruginosa</i></p>	<p>Componentes del sistema QS: complejos LuxI/LuxR, señal quinolona <i>Pseudomonas</i> (PQS), dicetopiperazinas (DKP), AHLs, Zinc, fibras amiloides.</p>	<p>(Eraso- Cadena & Ríos- Osorio, 2016; Saxena et al., 2019; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2017; Rabin et al., 2015; Miller & Gilmore, 2020; Romero, Acuña & Otero, 2012; Gahan et al., 2021; Li & Tian, 2012; March-Roselló & Eiros-Bouza, 2013; Castillo-Juárez et</p>
	<p>Mecanismo QS: controla la expresión de genes que producen factores de virulencia, detecta la densidad celular facilitando la comunicación bacteriana, mantiene la estructura de la biopelícula, permite el desarrollo de resistencia a los carbapenémicos.</p>	
	<p>Importancia clínica: patógeno oportunista que constituye la causa principal de queratitis microbiana y fibrosis quística.</p>	

		al., 2015; Marquina & Santos, 2010).
<i>Proteus mirabilis</i>	Componentes del sistema QS: no se ha identificado un sistema QS definido que incluya un autoinductor y su receptor.	(Wasfi, Hamed, Aner & Fahmy, 2020; Saxena et al., 2019).
	Mecanismo QS: forma biopelículas inusuales por la producción de una enzima ureasa y polisacáridos de la cápsula (CPS) que forman cristales que se incorporan a la biopelícula.	
	Importancia clínica: patógeno oportunista implicado en ITUs, infecciones pulmonares y del sistema gastrointestinal.	
<i>Vibrio cholerae</i>	Componentes del sistema QS: moléculas de señalización tipo LuxI/LuxR y AHL.	(Saxena et al., 2019; Wu et al., 2019).
	Mecanismo QS: LuxI es una AHL sintasa, produce AHL y en altas concentraciones se une y estabiliza el receptor LuxR. El complejo proteico AHL-Receptor LuxR desencadena la expresión de varios genes mientras	

	<p>autoinduce la expresión de LuxI para producir más AHL y causar la amplificación de la señal.</p> <p>Importancia clínica: patógeno responsable del cólera.</p>	
<i>Salmonella Typhimurium</i>	<p>Componentes del sistema QS: fimbria curli</p>	(Ramírez- Mata et al., 2014).
	<p>Mecanismo QS: concentración intracelular de di-GMPc incrementa la expresión de la fimbria curli, esta regulación es efectuada por el regulador transcripcional central (CsgD), que regula de manera positiva la transcripción de los genes que codifican la formación y producción de la fimbria.</p>	
	<p>Importancia clínica: responsable de la fiebre tifoidea y gastroenteritis.</p>	
<i>Legionella pneumophila</i>	<p>Componentes del sistema QS: no determinado.</p>	(Ramírez- Mata et al., 2013; Castillo-Juárez et al., 2015).
	<p>Mecanismo QS: desarrollo de respuesta al estrés nitroso que desencadena la respuesta inmunitaria innata; esta bacteria tiene la capacidad de evitar exponerse a la concentración de NO proveniente del hospedador, como una estrategia para escapar del sistema inmunitario innato.</p>	

	Importancia clínica: responsable de la enfermedad del legionario (similar a la neumonía)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Componentes del sistema QS: fimbrias	(Eraso- Cadena & Ríos-Osorio, 2016; Ortega-Peña & Hernández-Zamora, 2017; Maciá et al., 2018; Miller & Gilmore, 2020).
	Mecanismo QS: no esclarecido, pero se presume que utiliza AI-2 y homoserinlactona (HSL)	
	Importancia clínica: asociadas a infecciones renales, de pulmón, vejiga y aquellas asociadas a catéteres vasculares, válvulas cardíacas nativas, entre otros.	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Componentes del sistema QS: no determinado.	(Rabin et al., 2015; Maciá et al., 2018; Romero, Acuña & Otero, 2012; March-Rosselló & Eiros-Bouza, 2013).
	Mecanismo QS: <i>P. aeruginosa</i> y <i>A. baumannii</i> , mediante señales de QS, pueden cohabitar un mismo nicho ecológico y actuar de forma coordinada en la formación de biopelículas. Sin embargo, su actividad en QS no se encuentra determinada.	
	Importancia clínica: asociado a infecciones en pacientes con quemaduras e infecciones asociadas a catéteres vasculares.	

UCUENCA

Al analizar la frecuencia de bacterias Gram positivas y Gram negativas en la formación de biopelículas, se encontró que, entre las Gram positivas, *S. aureus* y *S. epidermidis*, presentan un mayor predominio en cuanto a su capacidad para formar biopelículas (Figura 3A). En el caso de los microorganismos Gram negativos, *P. aeruginosa* es el más frecuente en formación de biopelículas, por lo que se ha descrito su mecanismo de QS. Adicionalmente, *K. pneumoniae*, participa en la formación de biopelículas, no obstante, su mecanismo de QS no es todavía muy claro (Figura 3B). Las bacterias que se reportan con menos frecuencia como formadoras de biopelículas son *S. lugdunensis*, *B. subtilis*, *L. pneumophila* y *S. Typhimurium*.

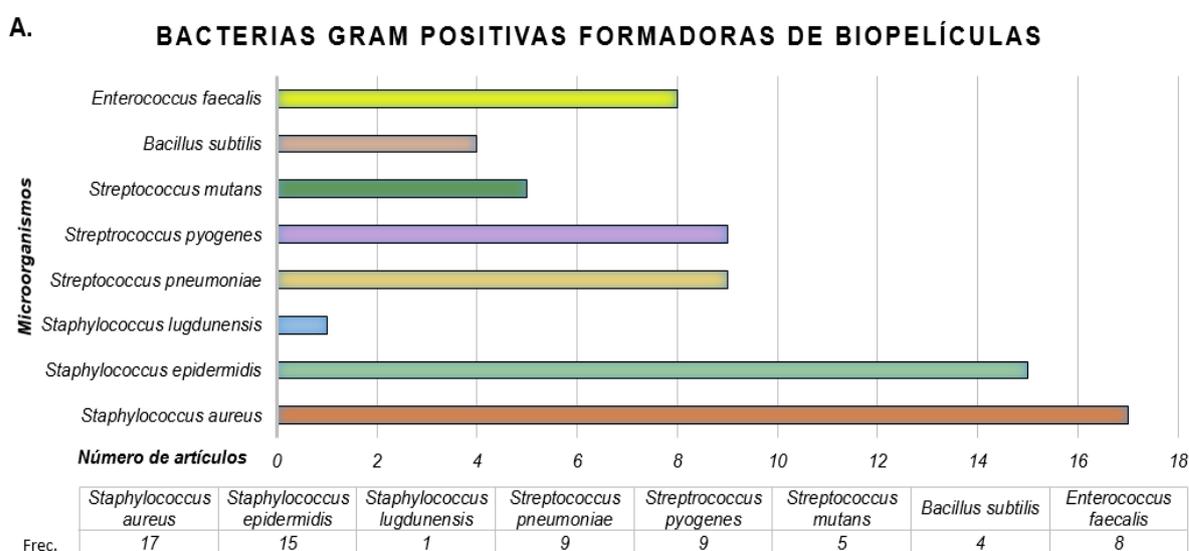


Figura 3A. Frecuencia de bacterias Gram positivas reportadas como formadoras de biopelículas. Fuente: Elaborado por las autoras.

B. BACTERIAS GRAM NEGATIVAS FORMADORAS DE BIOPELÍCULAS

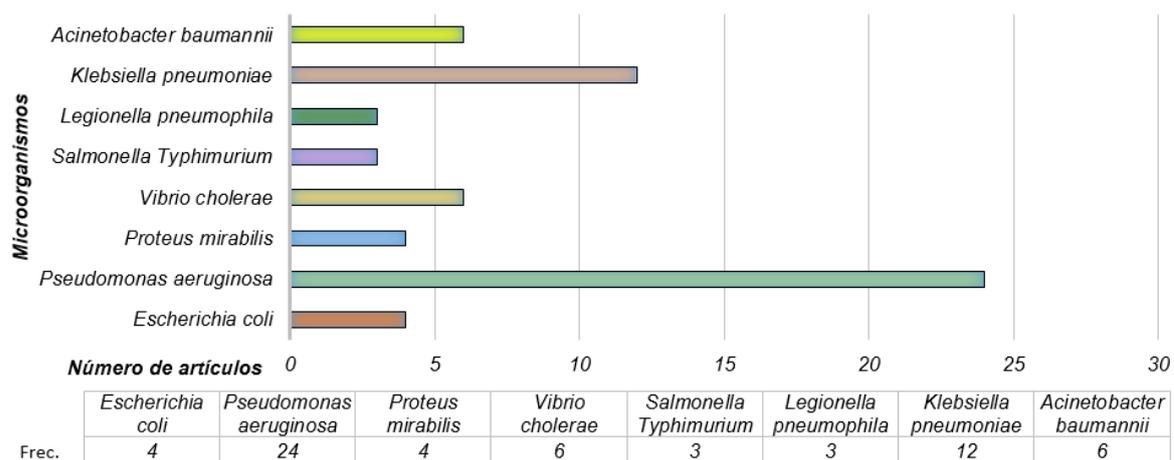


Figura 3B. Frecuencia de bacterias Gram negativas reportadas como formadoras de biopelículas. Fuente: Elaborado por las autoras.

3.3. Estrategias de control de la formación de biopelículas vía QS

Se han determinado varios mecanismos principales para la inhibición del QS que se basan principalmente en tres estrategias: supresión de la síntesis de las moléculas señal, destrucción de las señales bacterianas y prevenir su acumulación y el bloqueo de los receptores moleculares (Tabla 5) (Shaaban, Elgaml & Habib, 2018).

Tabla 5. Mecanismos de inhibición del QS.

Mecanismo	Acción	Referencia
Inhibición de la síntesis de moléculas de señal.	La inhibición de la síntesis de moléculas de señal como AHL, por C8-HSL, impide la actividad enzimática de LuxI.	(Paluch et al., 2020).
Inhibidores no enzimáticos o furanonas.	Compuestos químicos que simulan las señales del QS debido a su analogía estructural con las AHL, de manera que	(Ribas, 2017).

	impiden la unión de la molécula señal al receptor.	
Degradación enzimática de moléculas AHL.	Proceso que puede ser catalizado por cuatro grupos distintos de enzimas: las lactonasas, que hidrolizan el anillo HSL, las acilasas que hidrolizan el enlace amida de la AHL, las reductasas y oxidasas que modifican la actividad de AHL, pero no la degradan.	(Paluch et al., 2020).
Bloqueo de la transmisión de señales.	Mecanismo que depende del uso de antagonistas inductores que se unen al receptor y compiten con los inductores por el mismo sitio de unión, o se unen al receptor no competitivo para bloquear la transmisión de señales mediadas por el inductor.	(Paluch et al., 2020).
Bloqueo de las cascadas de transducción de señales.	La savirina, una pequeña molécula inhibidora, interfiere con AgrA (regulador transcripcional del QS), se une al ADN e inhibe la producción de ARN que, junto con AgrA, es responsable de la producción de muchos factores de virulencia.	(Paluch et al., 2020).

Fuente: Elaborado por las autoras.

UCUENCA

Las alteraciones del QS inhiben la producción de factores de virulencia en las bacterias. En los microorganismos Gram negativos, el papel de los autoinductores lo desempeñan las AHL, sintetizadas por la enzima de tipo LuxI. Estas moléculas penetran en la membrana celular de la bacteria y al alcanzar la concentración umbral, la proteína receptora LuxR se activa y se produce la transcripción de los genes efectores. En las bacterias Gram positivas, el papel de los autoinductores lo desempeñan los PIA, estos se sintetizan en forma de prepéptidos y tras su modificación son llevadas al exterior de la célula a través del sistema de transporte ABC-ATP binding cassette. Tras alcanzar el umbral de concentración en el ambiente, las moléculas autoinductoras son unidas por proteínas sensoras con actividad quinasa. La quinasa se activa por fosforilación, en donde el grupo fosfato se transfiere al regulador de transcripción, lo que da lugar a la activación de la transcripción de los genes objetivos. Los mecanismos que interrumpen las cascadas del QS se encuentran marcados con números en la *figura 4*: **1.** aplicación de antagonistas del inductor; **2.** inhibición de la síntesis de moléculas AHL (a. Bloqueo de SAM; b. Inhibición de LuxI); **3.** degradación enzimática de las moléculas de AHL (lactonasa-hidroliza el anillo de HSL; acilasa-hidroliza los enlaces amida; oxidorreductasa-reduce los grupos carbonilo o hidroxilo); **4.** inhibición de la activación de la proteína quinasa de histidina mediante un inhibidor de la quinasa; **5.** bloqueo de las cascadas de transducción de señales (inhibición de la producción de ARN por alteración de la unión al ADN de AgrA) (Paluch et al., 2020).

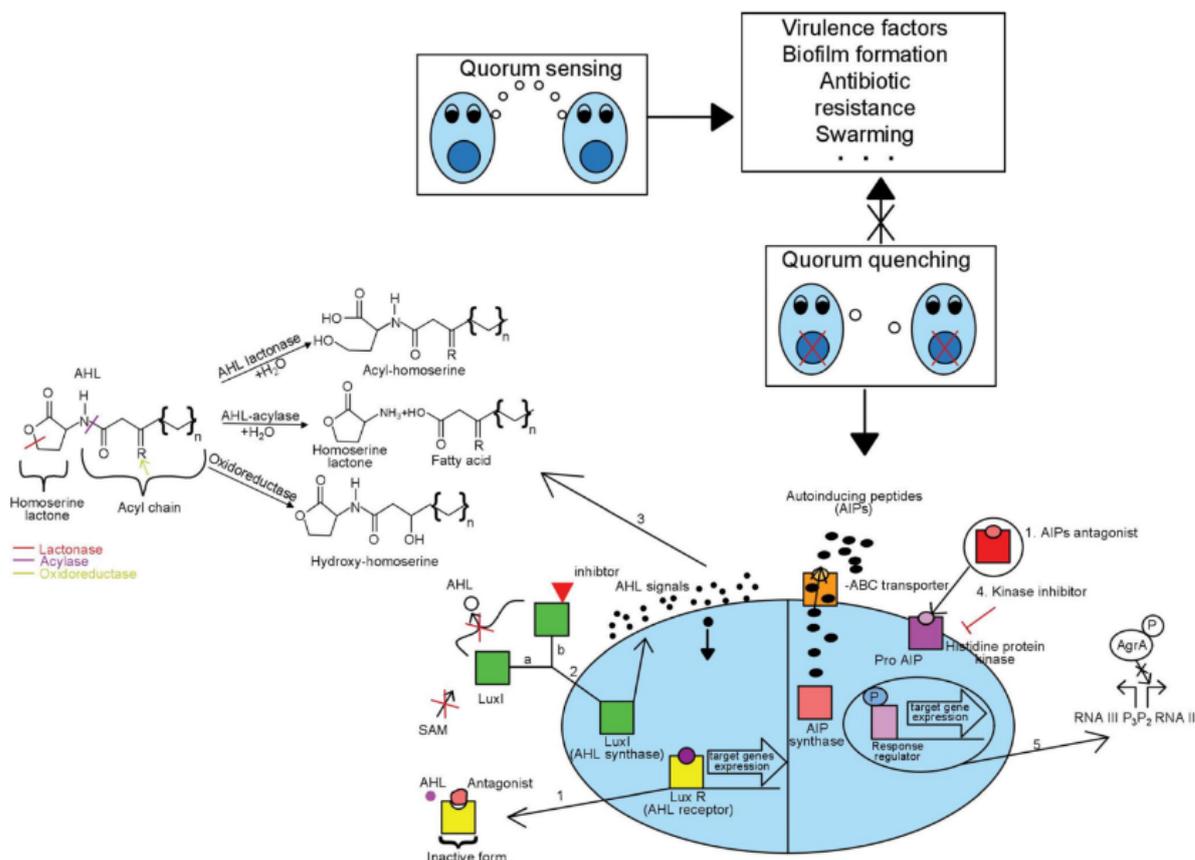


Figura 4. Mecanismos de inhibición del QS en bacterias Gram positivas y negativas. Fuente: (Paluch et al., 2020).

3.3.1 Estrategias de inhibición del QS en bacterias Gram positivas y negativas.

La acción de los QSI ha sido atribuida a la inhibición de las señales de virulencia tanto en microorganismos Gram negativos como en Gram positivos. A continuación, se presentan las principales estrategias de inhibición del QS en los microorganismos más relevantes:

3.3.1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

Se ha determinado que la interferencia en la síntesis de proteínas y ácidos grasos inhibe la síntesis de moléculas QS. Dentro de estos se encuentra el triclosán, un agente antimicrobiano y fungicida, que inhibe la ruta de biosíntesis de ácidos grasos que se

UCUENCA

necesitan para la síntesis del grupo acilo de la molécula AHL reduciendo también la producción de señales HSL. Así mismo, el ácido salicílico, el ácido tánico y la fenilalanina-arginil β naftilamina reducen las moléculas de señalización del QS eliminando la producción de los principales factores de virulencia como son la elastasa, piocianinas, proteasas y la motilidad bacteriana. El metil-antralinato inhibe la producción de PQS con la eliminación de la ya mencionada elastasa, la cual posee actividad perjudicial para los tejidos y degrada proteínas del plasma incluidas inmunoglobulinas y factores de la coagulación (Shabaan, Elgaml & Habib, 2018; Romero, Acuña & Otero, 2012).

Por otra parte, el uso de autoinductores de ataque responsables de la degradación de AHL puede interrumpir la comunicación bacteriana y así regular la infección. Se considera que las señales de AHL son estables a un pH de 5-6 pero pueden inactivarse si este se reduce. Ciertos microorganismos compiten por la colonización con *P. aeruginosa*, por lo que usan esta estrategia para inhibir su mecanismo de QS, y entre estos se encuentran *Streptomyces*, *Bacillus*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Ralstonia* y *K. pneumoniae*. Ciertas enzimas bacterianas, como las lactonasas, acilasas y paraosonasas pueden lograr la degradación enzimática de la AHL las cuales han sido descritas en *Bacillus*, *Ralstonia* y *Streptomyces* (Shabaan, Elgaml & Habib, 2018; Romero, Acuña & Otero, 2012).

De igual manera, se ha considerado que el bloqueo de los receptores de los autoinductores mediante moléculas análogas a los AHL, inhiben la unión de estos a sus receptores, impidiendo la colonización bacteriana y la formación de biopelículas. Dentro de este grupo se encuentran las furanonas halogenadas naturales y sintéticas sin embargo, estas últimas demostraron ser citotóxicas lo que dificulta su aplicación farmacéutica (Shabaan, Elgaml & Habib, 2018; Romero, Acuña & Otero, 2012).

UCUENCA

Finalmente, se ha demostrado que ciertos extractos de plantas y demás compuestos bioactivos tienen la capacidad de actuar como QSI. Entre estos se encuentran el ajo, el gengeng, eugenol extraído del clavo de olor, aceites volátiles y flavonoides que han demostrado reducir notablemente la producción de factores de virulencia de *P. aeruginosa* (Shabaan, Elgaml & Habib, 2018; Das & Mehta, 2018; Romero, Acuña & Otero, 2012; Paluch et al., 2020).

3.3.1.2 *Escherichia coli*

Se ha determinado que existen análogos de transición 5'-metiltio- (MT-), 5'-etiltio- (EtT) y 5'-butiltio- (BuT-) DADMe-Imucilina, poseen una elevada afinidad de unión a las enzimas MTAN, con lo cual da como resultado la interrupción de la producción de autoinductores en *E. coli*. De igual manera la MTAN, cataliza la síntesis de la DPD a partir de S-ribosil-l-homocisteína, por lo cual se ha demostrado que los análogos de la DPD, en particular el *isobutil DPD*, pueden utilizarse como inhibidores del QS en este microorganismo. Por otra parte, la cinasa bacteriana LsrK, es responsable de mediar la fosforilación y generación de AI-2, sin embargo, puede inactivar su propia molécula de AI-2 (Shabaan, Elgaml & Habib, 2018).

Según estudios realizados por Das & Mehta (2018), se evaluó la capacidad antibiopelícula en plantas como *Piper batle*, la cual evidenció una potente actividad anti-QS. A partir de esta planta se extrajo ácido ursólico, el cual a bajas concentraciones presentó actividad antibiopelícula. La curcumina también presentó actividad inhibitoria de uropatógenos, como *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. mirabilis* y *Serratia marcescens*, posiblemente al interferir con sus sistemas de QS. También, se reconoció que la cúrcuma mejoraba la susceptibilidad de estos patógenos a los antibióticos convencionales. Así mismo, se encontró que el zumo de pomelo y las furocumarinas inhibieron la formación de biopelículas de *E. coli*, *S. Typhimurium* y *P. aeruginosa*.

3.3.1.3 *Acinetobacter baumannii*

La estreptomycinina ha demostrado gran potencial QSI a concentraciones subinhibitorias. Actúa como un antagonista del HSL que inhibe la señal de activación de la proteína reguladora *abaR*. También, se encontraron análogos de AHLs que contenían ligandos con grupos acílicos aromáticos capaces de bloquear la *abaR*. Además, se ha desarrollado una fosfodiesterasa que provoca la eliminación del QS en *A. baumannii* y elimina la formación de biopelículas (Shabaan, Elgaml & Habib, 2018).

3.3.1.4 *Staphylococcus aureus*

Se han descrito varios QSI que actúan frente a *S. aureus*, entre ellos se encuentran: solanamida A y B, savirina y PIA D4A. Ribas (2017), menciona que se ha demostrado que la inhibición del Agr por los PIAs no conocidos, suprimen la producción de enterotoxina C3, lipasa y la toxina-1 del síndrome de shock tóxico. Por otro lado, el bloqueo de la señalización de PIA mediante otros PIAs competidores o anticuerpos PIA-secuestradores, da como resultado la reducción en la formación de abscesos producidos por este microorganismo. Por lo tanto, las terapias dirigidas al Agr, tales como la inhibición competitiva de PIA, conforman un enfoque terapéutico basado en la mitigación de la virulencia bacteriana.

Además de la administración conjunta de QSI y antibióticos para interrumpir biopelículas formadas por bacterias infecciosas, puede valer la pena explorar métodos alternativos. Enzimas como la desoxirribonucleasa I, la diaspersina B, la α -amilasa y la alginato-liasas se pueden aprovechar para degradar las sustancias químicas (ADN extracelular y EPS) responsables de formación de biopelículas en *S. aureus* (Kalia, 2012).

3.3.2 Nuevas terapias farmacológicas empleadas para combatir las biopelículas y el QS

De acuerdo a Ortega-Peña & Hernández-Zamora (2017), no existe un tratamiento antimicrobiano específico para infecciones asociadas con biopelículas, ya que de todos los antimicrobianos, solo una pequeña cantidad han demostrado la capacidad de eliminar las biopelículas *in vitro*, sin embargo, han sido pocos los estudios clínicos que se han puesto en marcha para respaldar los resultados de estos estudios *in vitro*. A continuación, en la *Tabla 7*, se presentan los antimicrobianos y antisépticos que poseen actividad antibiopelícula.

Tabla 7. Antimicrobianos y antisépticos con actividad antibiopelícula.

Antimicrobiano/ Antiséptico	Actividad antibiopelícula	Referencia
Antimicrobianos		
Ampicilina	+	(Ortega- Peña & Hernández- Zamora, 2017).
Piperacilina	+	
Amoxicilina- ácido clavulánico	+/-	
Amikacina	+	
Gentamicina	+/-	
Tobramicina	+/-	
Ciprofloxacino	+	
Levofloxacino	+	
Ofloxacino	+	
Imipenem	+	
Cefotaxima	+/-	
Oxacilina	+/-	

UCUENCA

Claritromicina	+	
Vancomicina	+	
Daptomicina	+	
Rifampicina	+	
Fosfomicina	+	
Antisépticos		
Plata	+	(Ortega- Peña & Hernández- Zamora, 2017).
Iodo povidona	+/-	
Polihexametileno biguanida	+	
Clorhexidina	+	

Nota: + Actividad antibiopelícula elevada

+/- Actividad antibiopelícula reducida

Fuente: Elaborado por las autoras.

4. DISCUSIÓN

La dificultad para eliminar las biopelículas y la creciente resistencia a los antibióticos, demuestra la necesidad de establecer nuevas estrategias para combatir aquellos microorganismos que son capaces de formar biopelículas o de utilizar el mecanismo QS. El desarrollo de las biopelículas provoca que los microorganismos que la componen posean una mayor capacidad de infección de los tejidos, lo que a su vez conlleva al desarrollo de resistencia farmacológica. Dentro de este proceso se demostró que existen diferentes sustancias y estructuras que contribuyen a la formación y mantenimiento de la biopelícula, de acuerdo a su función presentada en 3.1, se ha podido determinar que tanto la matriz de EPS y sus clases, las fimbrias curli, pili, adhesinas y los flagelos otorgan a las bacterias la capacidad de tolerar condiciones adversas y facilitar la comunicación célula-célula, favoreciendo su supervivencia y provocando una mayor resistencia a los antimicrobianos. Este hecho ocurre en menor medida cuando las especies bacterianas constituyen una célula planctónica. A su vez, dentro de las biopelículas se desarrollan mecanismos de QS encargados de regular la expresión genética de las bacterias. Durante este proceso se da la síntesis y excreción de autoinductores, específicos para bacterias Gram positivas y Gram negativas, que activan genes relacionados con la producción de distintos factores de virulencia que favorecen directamente la patogenia.

Entre los microorganismos formadores de biopelículas que presentan un mayor grado de resistencia antimicrobiana se encuentra el grupo *ESKAPE*, siendo estas bacterias que lo conforman, asociadas principalmente a infecciones nosocomiales provocadas en su mayoría por dispositivos biomédicos. Las bacterias Gram positivas asociadas con este proceso son *S. aureus*, seguido de *S. epidermidis*, las cuales demuestran una mayor capacidad para formar biopelículas. Los mecanismos que influyen en la

UCUENCA

formación de biopelículas y QS en bacterias Gram positivas, se basan en la producción de PIA, tal es el caso de *S. aureus* y *S. epidermidis*. De igual manera, para las bacterias Gram negativas, la literatura señala a *P. aeruginosa* como una de las más importantes. Este microorganismo se caracteriza por utilizar el sistema LuxI, a partir del cual se da la producción del autoinductor AHL. Como resultado de ambos sistemas, PIA y LuxI, se da la activación de receptores que influyen en la transcripción de genes efectores implicados en la formación de biopelículas.

Se ha evidenciado que ciertos antibacterianos poseen capacidad antibiopelícula, sin embargo, estos no suelen ser útiles cuando los microorganismos ya han desarrollado resistencia. Según Shabaan, Elgaml & Habib (2018), la interrupción del sistema QS puede llevarse a cabo mediante los denominados QSI, los cuales pueden actuar de distintas formas, entre las que se encuentran la inactivación de enzimas señaladoras mediante la introducción de moléculas análogas a las moléculas señal provocando el bloqueo de sus receptores, la degradación de las señales bacterianas producidas o la supresión de su síntesis. Como resultado, la inhibición del QS provocará una atenuación en la virulencia microbiana debido a la supresión de la producción de los factores determinantes de la patogenicidad. Estos mecanismos no interfieren en el crecimiento bacteriano ni en el desarrollo de un estado de estrés en la comunidad bacteriana, por lo tanto, estas no podrán desarrollar resistencia a los QSI. Los géneros *Bacillus*, *Ralstonia* y *Streptomyces* poseen la capacidad de inhibir las biopelículas y el mecanismo de QS de otros microorganismos, ya sea por la acidificación del medio o a través de la producción de enzimas que degradan las moléculas de señalización, constituyendo así una estrategia favorable para combatir la formación de las biopelículas. Así mismo, de acuerdo con investigaciones realizadas por Das & Mehta (2018), existen diversas fuentes de productos naturales bioactivos que poseen actividad antibiopelícula, como

UCUENCA

el ajo, el clavo de olor, el zumo de pomelo y la cúrcuma los cuales han sido eficaces contra *P. aeruginosa* y *E. coli*. Se ha estudiado a moléculas promisorias como el ácido salicílico, furanonas, flavonoides y furocumarinas por su capacidad de inhibir la formación de biopelículas. Es por esta razón que la interrupción de los sistemas de comunicación QS en bacterias, principalmente mediante el uso de antagonistas de autoinductores, constituye una alternativa a los antibióticos y una estrategia favorable en la búsqueda de nuevos compuestos con actividad antimicrobiana.

En la actualidad, se están investigando y desarrollando inhibidores naturales y sintéticos del QS, gran parte de las investigaciones *in vitro* se basan en ensayos con “cepas marcadoras” o “detectoras” de moléculas señalizadoras de QS. Sin embargo, dentro de estos estudios existen una serie de limitaciones experimentales debido a que los compuestos QSI, poseen otros efectos no deseados sobre las cepas utilizadas dando como resultados falsos positivos. Es por esta razón que surge la necesidad de reforzar el desarrollo de cepas biosensoras con genes marcadores, detectores o señalizadores, que determinen un fenotipo específico como respuesta a los autoinductores del QS. Aun así, existe otra limitación con respecto al uso de estas cepas, entre las que se incluyen la dependencia de otros factores metabólicos de las células, protocolos experimentales, medios de cultivo y condiciones del ensayo. Debido a esto, es necesario plantear nuevas investigaciones con métodos validados, sensibles y específicos, que permitan evaluar la actividad de los sistemas QSI (Ribas, 2017).

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

A partir del presente estudio se logró profundizar la importancia clínica de la formación de biopelículas, los mecanismos de QS en diferentes microorganismos, la resistencia antimicrobiana y finalmente, las estrategias encaminadas a su control y erradicación. Debido a que no se cuenta con un tratamiento antimicrobiano eficaz contra las afecciones clínicas provocadas por biopelículas, las estrategias de control se han enfocado en el uso de moléculas inhibitoras de QS tanto naturales como sintéticas. Sin embargo, 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.

5.2 Recomendaciones

Se recomienda realizar estudios que profundicen el conocimiento sobre las moléculas implicadas en las distintas etapas de la formación de biopelículas y de esta manera, encontrar nuevos mecanismos inhibidores que intervengan específicamente en las primeras etapas de desarrollo, ya que se podría lograr un mayor control sobre las mismas.

Es necesaria la elaboración de nuevos estudios enfocados en el análisis individual de los fenotipos bacterianos referentes a su mecanismo de QS y formación de biopelículas, con el fin de determinar los genes involucrados en estos procesos, lo que a su vez, permitirá establecer nuevas estrategias de control de las biopelículas con la identificación de nuevas dianas a las cuales podrían ir dirigidos los QSI.

UCUENCA

Finalmente, tras encontrar pocos estudios innovadores acerca del uso de fitoquímicos y bacterias que pueden inhibir la producción de biopelículas de otras bacterias como una estrategia de control, consideramos necesario profundizar este tema con estudios experimentales a gran escala, para lograr una disminución del uso de antimicrobianos.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Alós, J. I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 33(10), 692-699.
- Barraud, N., Kelso, M., Rice, S., & Kjelleberg, S. (2014). Nitric Oxide: A Key Mediator of Biofilm Dispersal with Applications in Infectious Diseases. *Current Pharmaceutical Design*, 21(1), 31–42. doi:10.2174/138161282066614090511
- Castillo-Juárez, I., Maeda, T., Mandujano-Tinoco, E. A., Tomás, M., Pérez-Eretza, B., García-Contreras, S. J., et al. (2015). Role of quorum sensing in bacterial infections. *World Journal of Clinical Cases*, 3(7), 575. doi:10.12998/wjcc.v3.i7.575
- Chen, X., Zhang, L., Zhang, M., Liu, H., Lu, P., & Lin, K. (2018). Quorum sensing inhibitors: a patent review (2014-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents*. doi:10.1080/13543776.2018.1541174
- Das, R., & Mehta, D. K. (2018). Microbial Biofilm and Quorum Sensing Inhibition: Endowment of Medicinal Plants to Combat Multidrug-Resistant Bacteria. *Current Drug Targets*, 19(16), 1916–1932. doi:10.2174/138945011966618040611
- De Oliveira, D. M. P., Forde, B. M., Kidd, T. J., Harris, P. N. A., Schembri, M. A., Beatson, S. A., ... Walker, M. J. (2020). Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*, 33(3). doi:10.1128/cmr.00181-19
- Deep, A., Chaudhary, U., & Gupta, V. (2011). Quorum sensing and bacterial pathogenicity: From molecules to disease. *Journal of Laboratory Physicians*, 3(1), 4. doi:10.4103/0974-2727.78553
- Díaz-Caballero, J., Vivas-Reyes, R., Puerta, L., Ahumado-Monterrosa, M., Arévalo-Tovar, L., Cabrales-Salgado, R. & Herrera-Herrera, A. (2011). Biopelículas como

expresión del mecanismo de quorum sensing: Una revisión. *Av Periodon Implantol.* 23(3): 195-201

Eraso-Cadena, M. P. & Ríos-Osorio, L. A. (2016). Principales características de las biopelículas relacionadas con procesos patológicos descritos en humanos en los últimos 10 años, revisión sistemática. *Investigaciones Andina*, 18(32), 1491-1506.

Gahan, C., Patel, S., Chen, L., Manson, D., Ehmer, Z., Blackwell, H., et al. (2021). Bacterial Quorum Sensing Signals Promote Large-Scale Remodeling of Lipid Membranes. *Langmuir*, 37(30), 9120–9136. doi:10.1021/acs.langmuir.1c01204

Gerdt, J. P., & Blackwell, H. E. (2014). Competition Studies Confirm Two Major Barriers That Can Preclude the Spread of Resistance to Quorum-Sensing Inhibitors in Bacteria. *ACS Chemical Biology*, 9(10), 2291–2299. doi:10.1021/cb5004288

Kalia, V. C. (2013). Quorum sensing inhibitors: An overview. *Biotechnology Advances*, 31(2), 224–245. doi:10.1016/j.biotechadv.2012.10.004

Li, Y.-H., & Tian, X. (2012). Quorum Sensing and Bacterial Social Interactions in Biofilms. *Sensors*, 12(3), 2519–2538. doi:10.3390/s120302519

Lopardo, H. Á. (2020). Antibióticos: Clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia. Editorial de la UNLP.

Macià, M. D., del Pozo, J. L., Díez-Aguilar, M. & Guinea, J. (2018). Diagnóstico microbiológico de las infecciones relacionadas con la formación de biopelículas. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(6), 375–381. doi:10.1016/j.eimc.2017.04.006

- March-Rosselló, G. & Eiros-Bouza, J. (2013). Quorum sensing en bacterias y levaduras. *Medicina Clínica*, 141(8), 353–357. doi:10.1016/j.medcli.2013.02.031
- Marquina, D. & Santos, A. (2011). Sistemas de quorum sensing en bacterias. *Reduca (Biología)*, 3(5).
- Miller, C., & Gilmore, J. (2020). Detection of Quorum-Sensing Molecules for Pathogenic Molecules Using Cell-Based and Cell-Free Biosensors. *Antibiotics*, 9(5), 259. doi:10.3390/antibiotics9050259
- Nguyen, H., Nguyen, T. & Otto, M. (2020). The staphylococcal exopolysaccharide PIA–Biosynthesis and role in biofilm formation, colonization, and infection. *Computational and Structural Biotechnology Journal*, 18, (s.n) 3324–3334. doi:10.1016/j.csbj.2020.10.027
- Ortega-Peña, S., & Hernández-Zamora, E. (2018). Biopelículas microbianas y su impacto en áreas médicas: fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. *Boletín médico del Hospital Infantil de México*, 75(2), 79-88.
- Paluch, E., Rewak-Soroczyńska, J., Jędrusik, I., Mazurkiewicz, E., & Jermakow, K. (2020). Prevention of biofilm formation by quorum quenching. *Applied Microbiology and Biotechnology*. doi:10.1007/s00253-020-10349-w
- Pando, J., Karlinsey, J., Lara, J., Libby, S. & Fang, F. (2017). The Rcs-regulated colanic acid capsule maintains membrane potential in *Salmonella enterica serovar Typhimurium*. *MBIO* 8 (3).
- Rabin, N., Zheng, Y., Opoku-Temeng, C., Du, Y., Bonsu, E., & Sintim, H. O. (2015). Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Medicinal Chemistry*, 7(4), 493–512. doi:10.4155/fmc.15.6

- Ramírez-Mata, A., Fernández-Domínguez, I. J., Nuñez-Reza, K. J., Xiqui-Vázquez, M. L., & Baca, B. E. (2014). Redes de señalización en la producción de biopelículas en bacterias: quorum sensing, di-GMPc y óxido nítrico. *Revista Argentina de Microbiología*, 46(3), 242–255. doi:10.1016/s0325-7541(14)70079-3
- Ribas, C. (2017). Nuevas estrategias antimicrobianas: antagonistas del Quorum Sensing. *Universidad Complutense*.
- Romero, M., Acuña, L., & Otero, A. (2012). Patents on Quorum Quenching: Interfering with Bacterial Communication as a Strategy to Fight Infections. *Recent Patents on Biotechnology*, 6(1), 2–12. doi:10.2174/187220812799789208
- Saxena, P., Joshi, Y., Rawat, K., & Bisht, R. (2019). Biofilms: architecture, resistance, quorum sensing and control mechanisms. *Indian journal of microbiology*, 59(1), 3-12.
- Shaaban, M., Elgaml, A., & Habib, E. (2018). Biotechnological applications of quorum sensing inhibition as novel therapeutic strategies for multidrug resistant pathogens. *Microbial Pathogenesis (2018)*. doi:10.1016/j.micpath.2018.11.043
- Wasfi, R., Hamed, S. M., Amer, M. A., & Fahmy, L. I. (2020). Proteus mirabilis Biofilm: Development and Therapeutic Strategies. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10 (s.n). doi:10.3389/fcimb.2020.00414
- Wu, S., Liu, J., Liu, C., Yang, A., & Qiao, J. (2019). Quorum sensing for population-level control of bacteria and potential therapeutic applications. *Cellular and Molecular Life Sciences*. doi:10.1007/s00018-019-03326-8
- Zhao, X., Yu, Z., & Ding, T. (2020). Quorum-sensing regulation of antimicrobial resistance in bacteria. *Microorganisms*, 8(3), 425.