

Medicent Electrón. 2023 oct.-dic.;27(4)

Artículo Especial

Las biopelículas y su interrelación con la patología crónica de oído medio

Biofilms and their relationship with chronic middle ear pathology

Ariel Cabrera Pérez^{1*}<https://orcid.org/0000-0003-1471-4883-5406>

Amanda Pérez Cabrera²<https://orcid.org/0009-0001-9228-9424>

Jahn Michel Izquierdo Gómez²<https://orcid.org/0009-0002-9847-1347>

Gabriela Gonzales De Armas²<https://orcid.org/0009-0009-3606-3365>

Lizt Gabriela Ferrer Hernández²<https://orcid.org/0000-0002-5183-8730>

¹Hospital Pediátrico «José Luis Miranda». Santa Clara, Villa Clara. Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Cuba.

*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: arielocporl@gmail.com

RESUMEN

El concepto de biopelículas ha surgido de forma paulatina durante un largo período; se presentan como estructuras tridimensionales compuestas por células sésiles de microorganismos que crecen y se adhieren irreversiblemente a superficies, tanto vivas como inertes. Su capacidad de desarrollarse, tanto en superficies bióticas como abióticas, es una característica que los relaciona directamente con la salud humana. Distintas infecciones óticas se han inculcado a la presencia de biopelículas en las mucosas como en la otitis media con efusión,

de igual forma se manifiestan en la aparición y persistencia de la otitis media crónica. Las biopelículas afines con otitis media, generalmente, contienen uno o múltiples especies de bacterias otopatógenas primarias. La comprensión de la biopelícula auxiliará el progreso de nuevas terapias y estrategias de control, al evitar enfermedades infecciosas ya que las bacterias formadoras de biopelículas son una seria amenaza para la salud pública debido a su alta resistencia a los antimicrobianos.

DeCS: biopelículas; otitis media supurativa; oído.

ABSTRACT

The concept of biofilms has emerged gradually over a long period; they appear as three-dimensional structures composed of sessile cells of microorganisms that grow and adhere irreversibly to surfaces, both living and inert. Their ability to develop, both on biotic and abiotic surfaces, is a characteristic that directly relates them to human health. Different ear infections have been blamed on the presence of biofilms on the mucous membranes, such as otitis media with effusion, in the same way they manifest themselves in the appearance and persistence of chronic otitis media. Otitis media-related biofilms generally contain one or multiple species of primary otopathogenic bacteria. The understanding of the biofilm will help us refine new therapies and control strategies, by avoiding infectious diseases since biofilm-forming bacteria are a serious threat to public health due to their high resistance to antimicrobials.

MeSH: biofilms; otitis media, suppurative; ear.

Recibido: 22/05/2023

Aprobado: 23/05/2023



INTRODUCCIÓN

En 1800, los microbiólogos consideraban que la mayoría de las bacterias existían de forma aislada, sin comunicación con otros microorganismos, llamadas bacterias planctónicas.⁽¹⁾ Las primeras observaciones de biopelículas fueron realizadas por Antonie Van Leeuwenhoek, al estudiar muestras de dientes y notó un predominio de fragmentos de células agregadas que planctónicas. Algunas de las bacterias planctónicas estudiadas tienen la capacidad de adherirse a diversas superficies.

El concepto de biopelícula ha surgido de forma paulatina durante un largo período, sin embargo, en las últimas dos décadas, este concepto ha avanzado considerablemente. Se describe que, los biofilms microbianos están formados por microorganismos con estructuras simples, presentes en los más diversos hábitats, capaces de desarrollar comportamientos muy complejos.⁽²⁾

Se presentan como estructuras tridimensionales compuestas por células sésiles de microorganismos que crecen y se adhieren irreversiblemente a superficies, tanto vivas como inertes. Son estructuras que se encuentran envueltas en una matriz de exopolisacáridos, la cual es secretada por la población microbiana. La existencia de la matriz en los biofilms garantiza su supervivencia en gran cantidad de entornos. Esta capacidad de desarrollarse, tanto en superficies bióticas como abióticas, es una característica que los relaciona directamente con la salud humana, pues le permite adherirse a diferentes tejidos del hospedero.⁽³⁾

DESARROLLO

El interés por las biopelículas microbianas reaparece cuando en el 1933, A. T. Henrici introduce el concepto de *biofilm* en el mundo microbiológico y concluye que, los microorganismos no viven como organismos libres flotantes, sino como agregados microbianos. A partir de tal descubrimiento, los *biofilm* han adquirido mayor interés e importancia hasta llegar a observarse en el ámbito clínico, donde las infecciones relacionadas con su formación se han convertido en un gran



problema en la resistencia ante infecciones crónicas, persistentes, antimicrobianos, incluso, en ciertos pacientes ocasionan la muerte.⁽⁴⁾

En la naturaleza, las bacterias tienden a existir en comunidades complejas pero bien organizadas, adheridas a la superficie, conocidas como biopelículas. En el estado de biopelícula, las bacterias expresan diferentes genes en comparación con sus contrapartes planctónicas y desarrollan propiedades de autodefensa contra el huésped sistema inmunitario, fuerzas mecánicas de cizallamiento, radiación, calor y antimicrobianos. En particular, las bacterias ubicadas en el núcleo de la biopelícula permanecen metabólicamente inactivas (persisten células) y protegido de las amenazas ambientales por las capas externas, preservando así el potencial de mudar e infectar nuevos nichos. Se describe, que el polisacárido capsular de *S. pneumoniae* predispone a la colonización y la formación de biopelículas que afectan al microbiota nasofaríngeo y del oído medio.⁽⁵⁾

Distintas infecciones óticas se han inculcado recientemente a la presencia de *biofilms*; en el caso de la otitis media con efusión, muy frecuente en los niños, se ha podido demostrar la presencia de estos agregados bacterianos en las mucosas de un modelo experimental de otitis media, así como, el ADN bacteriano en la efusión de estas otitis utilizando la reacción en cadena de la polimerasa, incluso durante los periodos de remisión de la infección, lo que confirma que en los niños con otitis reiteradas, las bacterias permanecen en oído medio entre los episodios agudos.

De esta forma, los *biofilms* productores de endotoxinas incitan una respuesta innata menos potente del hospedero, contribuyendo a la cronicidad de la enfermedad. En la otitis media crónica colesteatomatosa, las frecuentes agudizaciones también se han asociado a la presencia de *biofilms*, pues la matriz de queratina parece ser un medio ideal para su desarrollo, lo que se confirmó al estudiar las cepas de *Pseudomona aeruginosa* otopatogénica que fueron aisladas de un colesteatoma, y mostraron una firme adherencia a los queratinocitos.⁽⁶⁾



El concepto de enfermedad basado en la existencia de *biofilm* bacteriano, explica por qué en una infección bacteriana crónica puede ser difícil obtener cultivos positivos y explica el fracaso relativo del tratamiento de la otitis media con fármacos antibacterianos. Sin embargo, los estudios farmacocinéticos de penetración del fármaco, indican que la concentración bactericida del fármaco se logra fácilmente en el oído, y los estudios sobre bacterias planctónicas indican su sensibilidad *in vitro* a los agentes antibacterianos. El oído medio mal ventilado es un ambiente excelente para la formación de una biopelícula mucosa bacteriana.⁽⁷⁾

Igualmente, se describe el papel que desempeña el *biofilm* en la aparición y persistencia de la otitis media crónica. Las biopelículas bacterianas son auto ensamblables y proporcionan un *hábitat* protector para que los microorganismos colonicen y crezcan. La matriz biopolimérica se adhiere a las estructuras tisulares y protege a los patógenos de agentes externos como el sistema inmune de las células huésped o fármacos antimicrobianos. Kaya y colaboradores han reportado hallazgos de hasta un 92 % de biopsias de la mucosa del oído medio obtenidas de pacientes con otitis media crónica con presencia de biopelículas.

Las biopelículas afines con otitis media, generalmente, contienen uno o múltiples especies de bacterias otopatógenas primarias, que incluyen: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* no tipificable (NTHI), *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Consecuentemente, la detección de la infección en el estado planctónico son criterios diagnósticos críticos ineludibles para monitorear la progresión de las formas crónicas de otitis media. La consideración de estos aspectos de la patología de la otitis media no solo mejora los procedimientos para prescribir terapias con antibióticos, sino que permite el seguimiento y respuesta al tratamiento farmacológico en la otitis media crónica.⁽⁸⁾

Varias proteínas bacterianas (biofilm) son producidas por bacterias en la otitis media crónica (OMC), aumentando la adhesión y penetración de las mismas en la mucosa del oído medio. Se considera que en la OMC resistente, la otorrea



posiblemente se deriva de la capa de *biofilm*. La N-acetilcisteína (NAC) es un precursor del glutatión y produce neuroprotección al prevenir el daño oxidativo. Además de su uso principal, también se utiliza en bronquitis crónica, cáncer, intoxicación por paracetamol y aspergiloma. NAC ejerce un efecto erradicador sobre la capa de biopelícula producida por varias bacterias. El efecto de NAC, sobre la capa de biopelícula asociada a OMC producida por el patógeno primario *P. aeruginosa*, ha sido demostrado.⁽⁹⁾

La neumolisina y otros mediadores inflamatorios, que son productos de la infección neumocócica, causan daño local de la mucosa a través de bioquímicos y estructurales cambios en estos tejidos. Además, la presencia de *S. pneumoniae* en el oído medio provoca daños graves, tanto en las células ciliadas internas como externas. Los datos anteriores sugieren que el daño derivado de patógenos en estos tejidos parece ser responsable de mayor susceptibilidad a futuras otitis complejas causadas por *H. influenzae* no tipificable y otros patógenos de la otitis media.⁽¹⁰⁾

CONCLUSIONES

El conocimiento de las interacciones microbianas en estas películas, así como la interacción con su entorno, serán fundamentales en las siguientes décadas para beneficio de la humanidad y de los sistemas naturales.⁽¹¹⁾

Las bacterias formadoras de *biofilm* son una seria amenaza para la salud pública debido a su alta resistencia a los antimicrobianos; los *biofilm* representan un importante factor de virulencia, al permitir que los patógenos evadan las defensas del hospedador, proporcionen adhesión e integridad mecánica a las poblaciones microbianas y cree microambientes que facilitan el intercambio de nutrientes y metabolitos, y la comunicación entre las células.⁽¹²⁾

La comprensión del *biofilms* auxiliará el progreso de nuevas terapias y estrategias de control, evitando enfermedades infecciosas. No solo se debe progresar en el



estudio de los *biofilms*, sino en tecnologías que garanticen una mejor tipificación de moléculas o estrategias antibiofilms.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bernadelli Sousa SN. *Análise da produção de biofilme por bactérias isoladas em uma unidade neonatal*. 2019. 43 f. *Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia*. 2019. DOI <http://doi.org/10.14393/ufu.di.2019.2503>
2. Nogueira Leite T, Nunes Andrade LG, Callou Filho CR, Lima Azevedo TM, Ribeiro Fonteles J, Giffoni Leite JJ. *Biofilmes em feridas crônicas: uma revisão de literatura*. *Rev Interfaces da Saúde*. 2018;5(1):46-58.
3. Veas Vanina P. *Compuestos con actividad antifúngica: estrategias para la erradicación del biofilm*. Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales Universidad Nacional de Córdoba [Tesis para optar el grado de Licenciado en Ciencias Biológicas]. Córdoba: Universidad Nacional de Córdoba, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Carrera de Ciencias Biológicas; 2019.
4. Romero-González AT. *Biofilm y resistencia antimicrobiana*. *Arch Méd Camagüey*. 2020;24(4):e7175.
5. Sempere J, Llamosí M, Román F, Lago D, González-Camacho F, Pérez-García C, et al. *Clearance of mixed biofilms of Streptococcus pneumoniae and methicillin-susceptible/resistant Staphylococcus aureus by antioxidants N-acetyl-L-cysteine and cysteamine*. *Sci Rep*. 2022;12, 6668.
6. Nicolás Mena Viveros. *Biofilms en otorrinolaringología*. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2014;65(1):47-52.
7. Niedzielski A, Chmielik LP, Stankiewicz T. *The Formation of Biofilm and Bacteriology in Otitis Media with Effusion in Children: A Prospective Cross-Sectional Study*. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Mar 30;18(7):3555.
8. Locke AK, Zaki FR, Fitzgerald ST, Sudhir K, Monroy GL, Choi H, et al. *Differentiation of otitis media causing bacteria and biofilms via Raman*



spectroscopy and optical coherence tomography. Front Cell Infect Microbiol. 2022 August. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9400059/>

9. Ersoy Çalioğlu E, Berçin S, Başdemir G, Kiriş M, Tatar İ, Tuzuner A, Oğuzhan T, Müderris T, Sargon MF, Korkmaz MH. The effect of N-acetyl cysteine on biofilm layers in an experimental model of chronic otitis media. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020 Dec;40(6):457-62.

10. Loannidis A, Chatzipanagiotou S, Vassilaki N, Giannakopoulos P, Hatzaki D, Magana M, et al. *Biofilm-Forming Bacteria Implicated in Complex Otitis Media in Children in the Post-Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7) Era*. *Microorganisms*. 2023;21(11):545.

11. Valdespino PM, Martín Merino VM. Valdespino Batista S. “De biofilms y otras películas”. *Rev Digital Universitaria* [internet]. 2019 [citado 7 jun. 2019];20(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwialqPpq47_AhVnRTABHRDtAV8QFnoECAsQAQ&url=https%3A%2F%2Fwww.revista.unam.mx%2Fwp-content%2Fuploads%2Fv20_n5_a1_De-biofilms-y-otras-pel%25C3%25ADculas.pdf&usq=AOvVaw3ghSRL6xgleVB4Ag2Ytyj

12. Yero D, Daura X, Gibert I. Nuevas moléculas que inhiben la formación de biofilms por diferentes patógenos oportunistas. Universidad de Barcelona [internet].2022 [citado 8 sep.2022.] Disponible en:

<https://www.uab.cat/web/detalle-noticia/nuevas-moleculas-que-inhiben-la-formacion-de-biofilm-por-diferentes-patogenos-oportunistas-1345680342040.html?noticiaid=1345868279618>

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

