



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINES
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



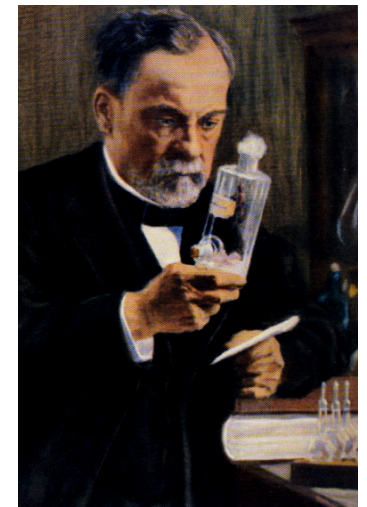
UNIVERSITAT
POLITÈCNICA
DE VALÈNCIA

Biopelículas microbianas en las infecciones humanas

Dr. Javier Hernández Haba

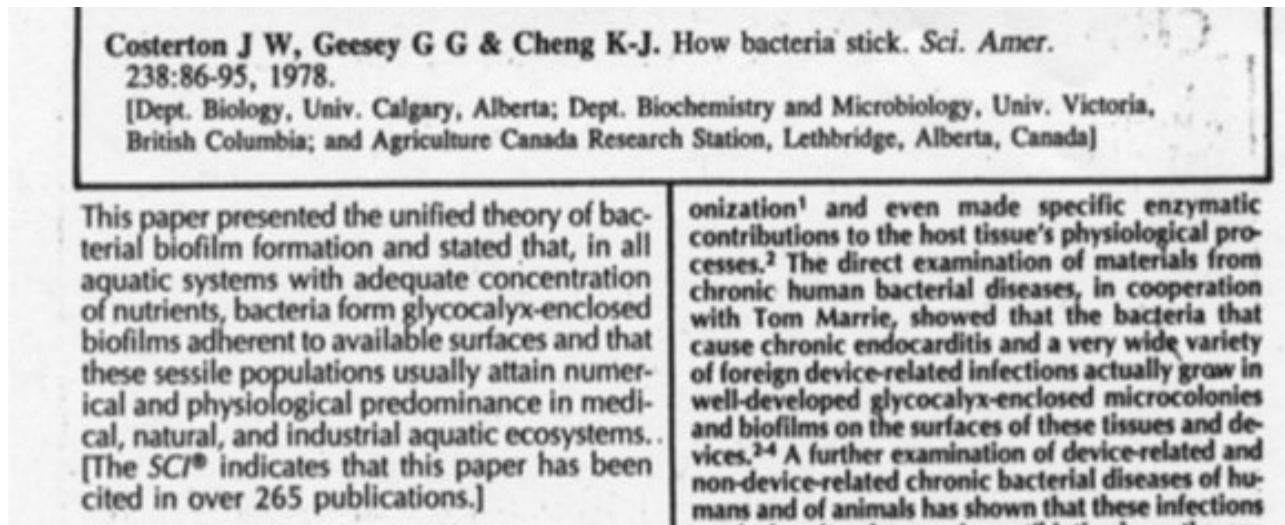
27 Octubre 2016

- Registros fósiles revelan que células bacterianas han estado viviendo (en biopelículas) desde hace más de 3.500 millones de años
- El holandés **Anthony van Leeuwenhoek** (1632-1723) fue el primero en visualizar las bacterias y localizarlas en numerosos hábitats, entre ellos **en su propia placa dental (biopelícula)**.
- Desde los tiempos de **Pasteur** y **Koch**, (fin s.XIX) los bacteriólogos han centrado sus estudios en las bacterias planctónicas, libremente suspendidas y descritas en base a sus características de desarrollo en medios de cultivos adecuados



Crecimiento microbiano sobre superficies

- En 1978, el canadiense **Costerton** observa que hay más microorganismos adheridos a superficies (**sésiles**) que flotando libremente (**planctónicos**)
- Esos microbios adheridos son miembros de una comunidad compleja denominada **biopelícula**.



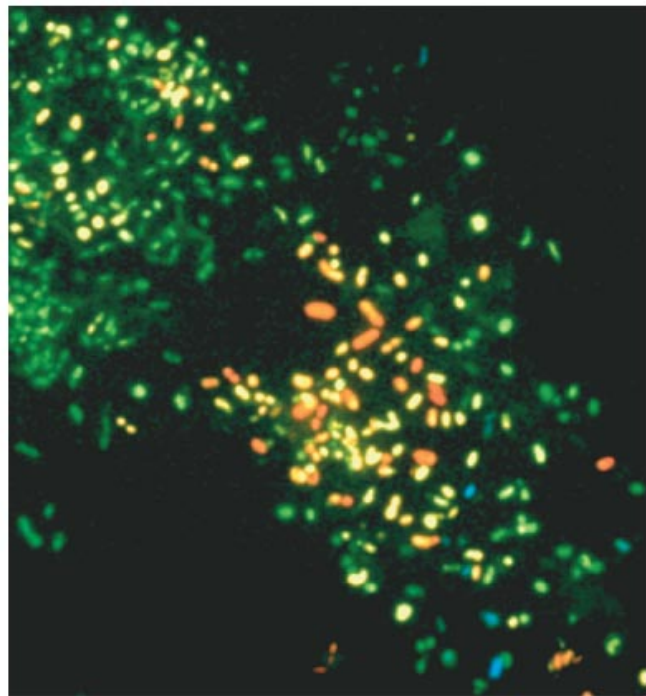
John William (Bill) Costerton
(1934 - 2012)

Biopelículas: definición

“Son comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (SPE), fabricada por ellos mismos, adheridos irreversiblemente a una superficie inerte o un tejido vivo.”

Dos grandes avances han contribuido sustancialmente la comprensión actual de las biopelículas:

- 1. El microscopio confocal láser de barrido**
2. La investigación de los genes involucrados en la adhesión celular y la formación de la biopelícula



Cindy E. Morris

(b) Biopelícula natural en la superficie de una hoja

Microscopía confocal de una biopelícula natural en una superficie de una hoja.

El color de las células indica su profundidad en la biopelícula:

rojo células sobre la superficie;

verde a 9 μm de profundidad;

azul a 18 μm de profundidad

Dos grandes avances han contribuido sustancialmente la comprensión actual de las biopelículas:

1. El microscopio confocal láser de barrido
- 2. La investigación de los genes involucrados en la adhesión celular y la formación de la biopelícula**

“Son comunidades de microorganismos que crecen embebidos en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (SPE), fabricada por ellos mismos, adheridos irreversiblemente a una superficie inerte o un tejido vivo, y que exhiben un fenotipo alterado en relación con su velocidad de crecimiento y a su transcripción génica.”

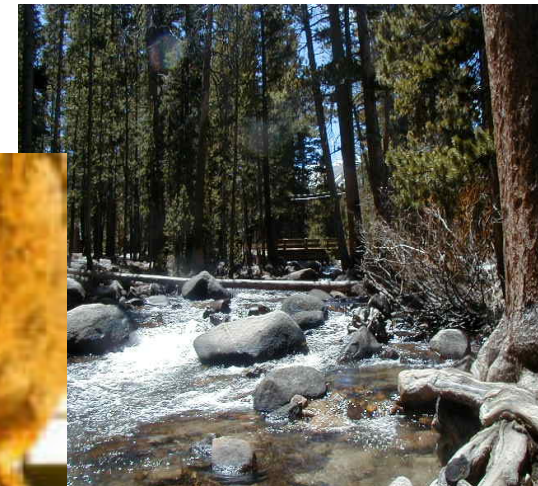
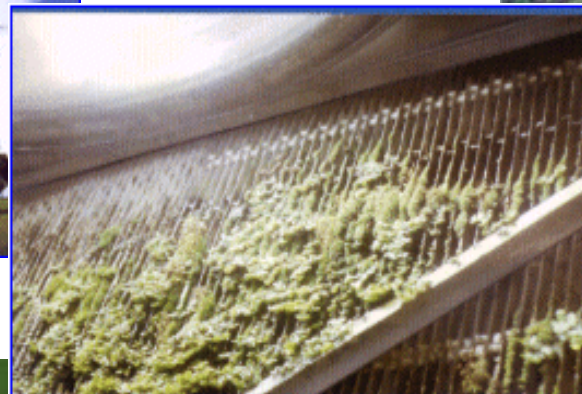
Biopelículas

- La biopelícula parece ser la **forma típica** (“por defecto”) de crecimiento de las bacterias en la naturaleza
- Cualquier bacteria, bajo condiciones ambientales adecuadas, puede existir dentro de biopelículas (superficie+agua+nutrientes)
- Cualquier superficie puede ser atacada (metales, polímeros, cristales, cemento, minerales)
- Enorme impacto en muchos aspectos de nuestras vidas
 - Corrosión de materiales
 - Obstrucción de tuberías
 - Interacción planta-microorganismo en la biosfera
 - Alimentos contaminados durante su procesado
 - Formación de placa dental
 - Infecciones crónicas en tejidos humanos vivos
 - Problemas relacionados con implantes médicos

Biofilms are everywhere

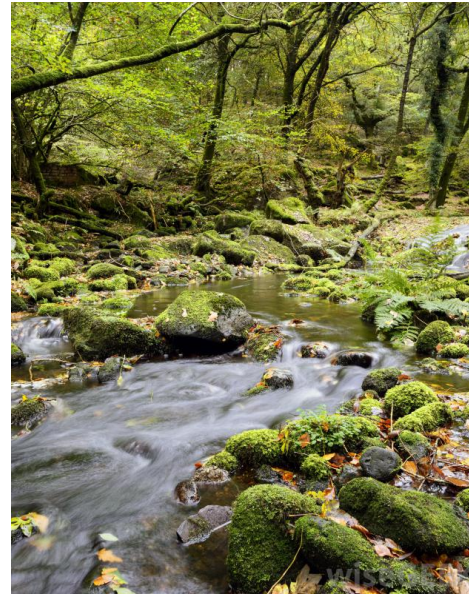
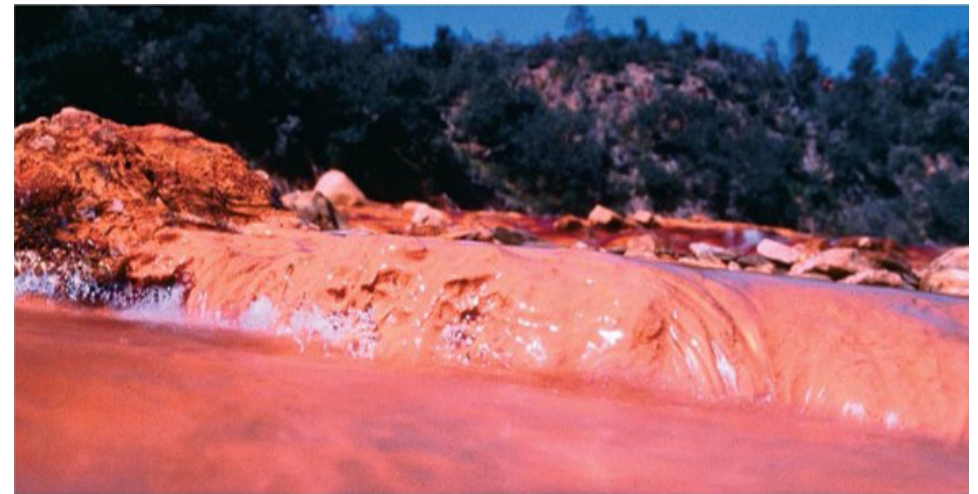
Son ubicuas en la naturaleza

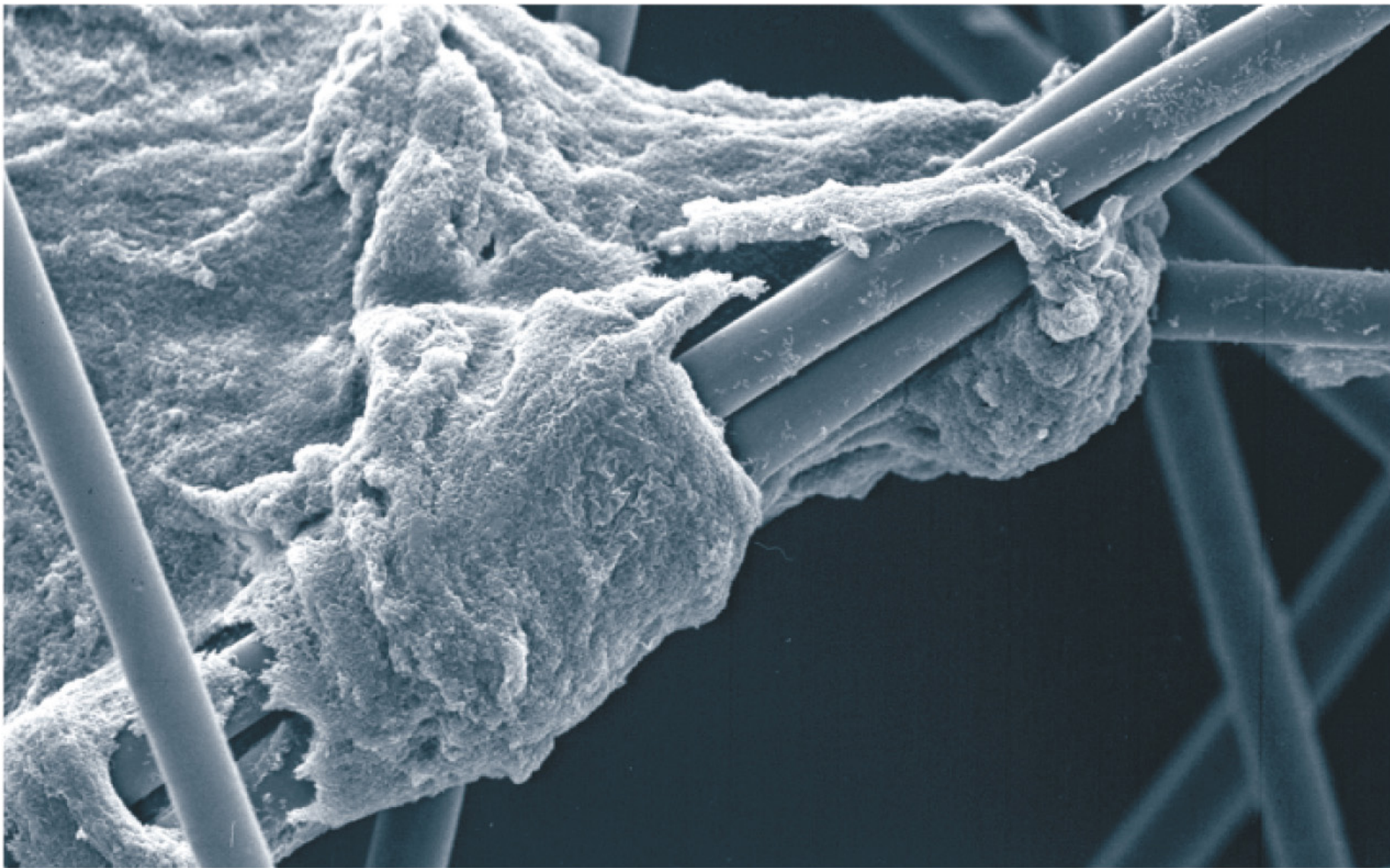
Se pueden formar sobre cualquier superficie acondicionada



Ejemplos

- Material mucoso que recubre un jarrón que ha tenido depositadas flores.
- Material resbaladizo que recubre las piedras de los lechos de los ríos.
- Superficie interna de tuberías
- Cascos de los barcos





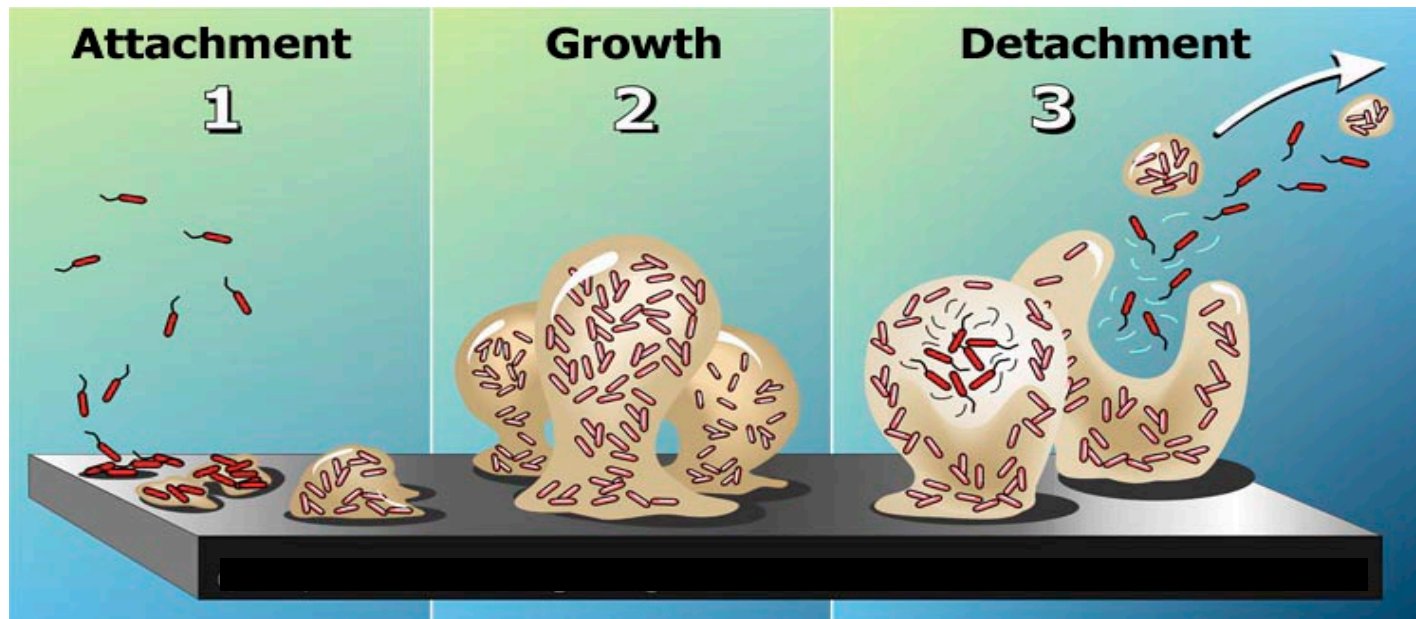
Biopelícula de *Pseudomonas aeruginosa*

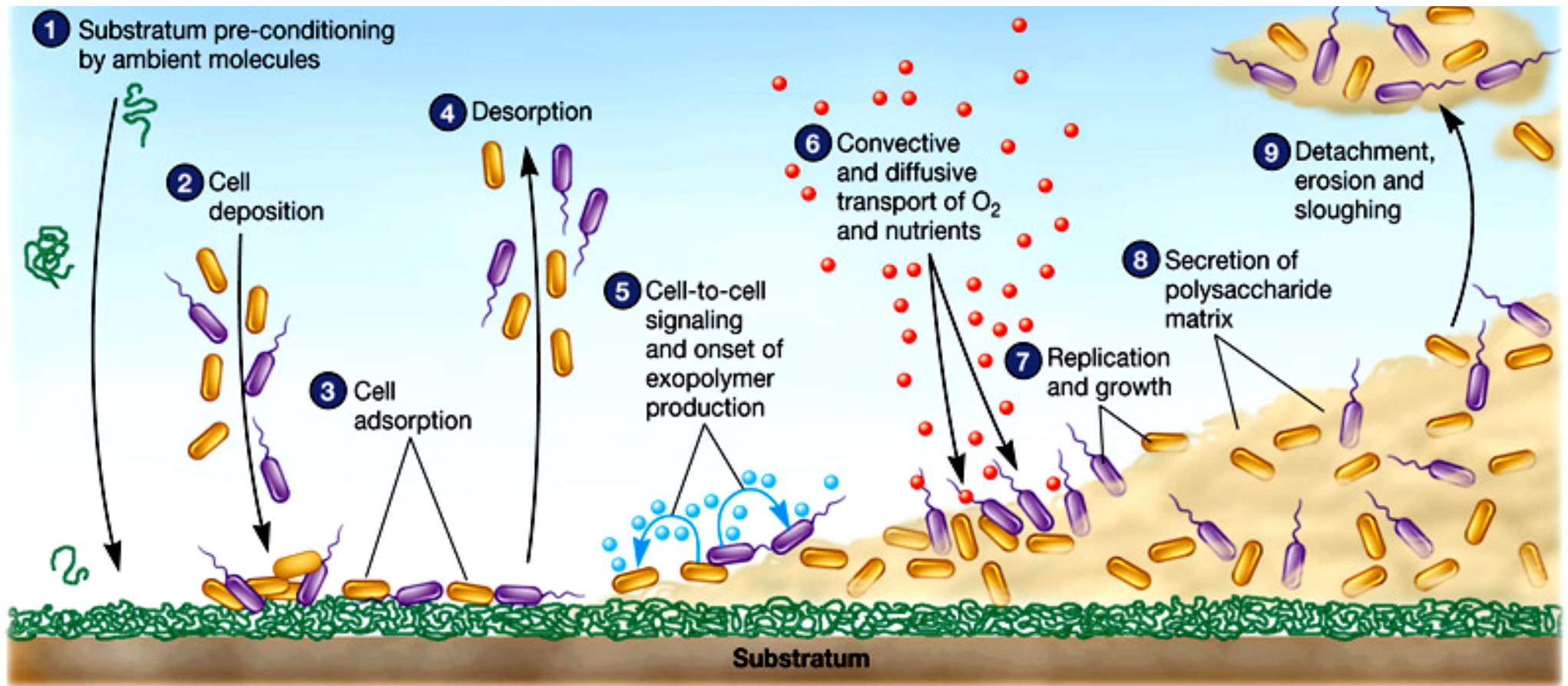
5 μ m

SEM

Biopelículas: formación

- La formación de la biopelícula se inicia mediante la adhesión de unas pocas células a una superficie viva o inerte (mejor en superficies ásperas).
- G(-) flagelos, fimbrias; G(+) proteínas de superficie
- La adhesión va seguida por la expresión de los genes específicos para la biopelícula
- Estos genes codifican proteínas que sintetizan las moléculas de señalización intercelulares e inician la formación de la matriz.
- Las bacterias sésiles se pueden desprender o liberar para poder colonizar nuevas superficies cerrando el proceso de desarrollo de formación de la biopelícula



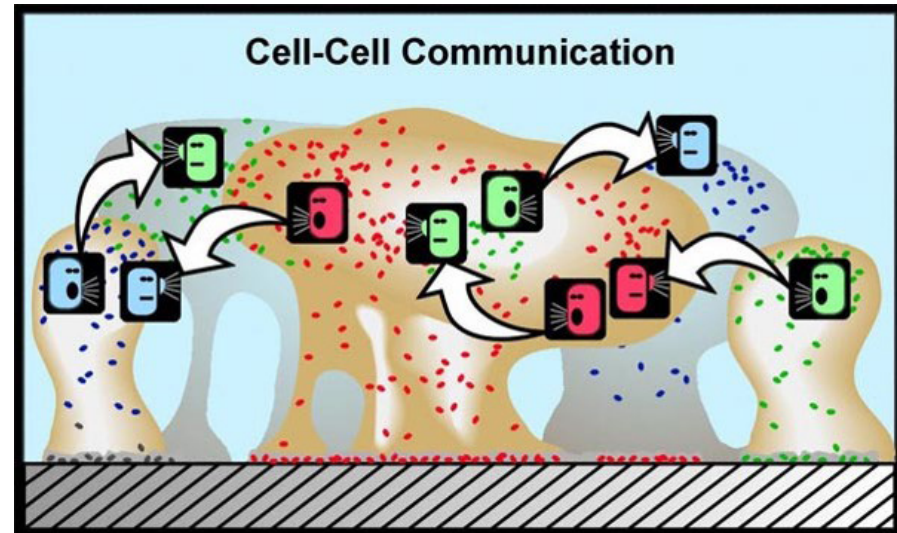


1. Acondicionamiento del sustrato debido a moléculas del ambiente
2. Depósito de células planctónicas
3. Adhesión de las células
4. Desprendimiento de células
5. Señalización intercelular y comienzo de la producción de exopolímeros
6. Transporte de O₂ y nutrientes mediante convección y difusión
7. Replicación y crecimiento
8. Secreción de matriz polisacáridica
9. Desprendimiento, erosión y descamación

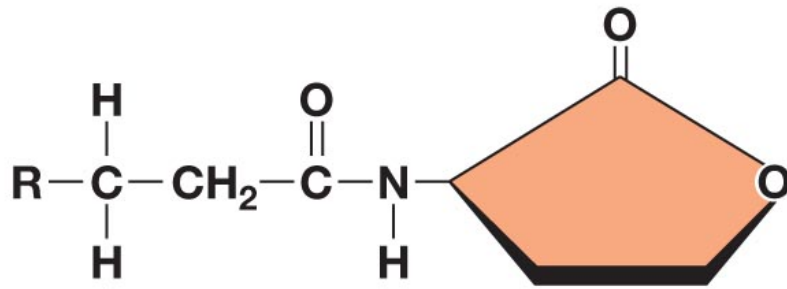
Biopelículas: composición

- El componente mayoritario es el agua, hasta un 97% del contenido total
- Las células bacterianas de la biopelícula constituyen el 15-20% del volumen.
- La matriz de SPE está formada principalmente por exopolisacáridos (alginato, N-acetil-glucosamina, celulosa, glucosa y galactosa).
- Otras macromoléculas minoritarias: proteínas, DNA y productos procedentes de la lisis de las bacterias.

Biopelículas: regulación

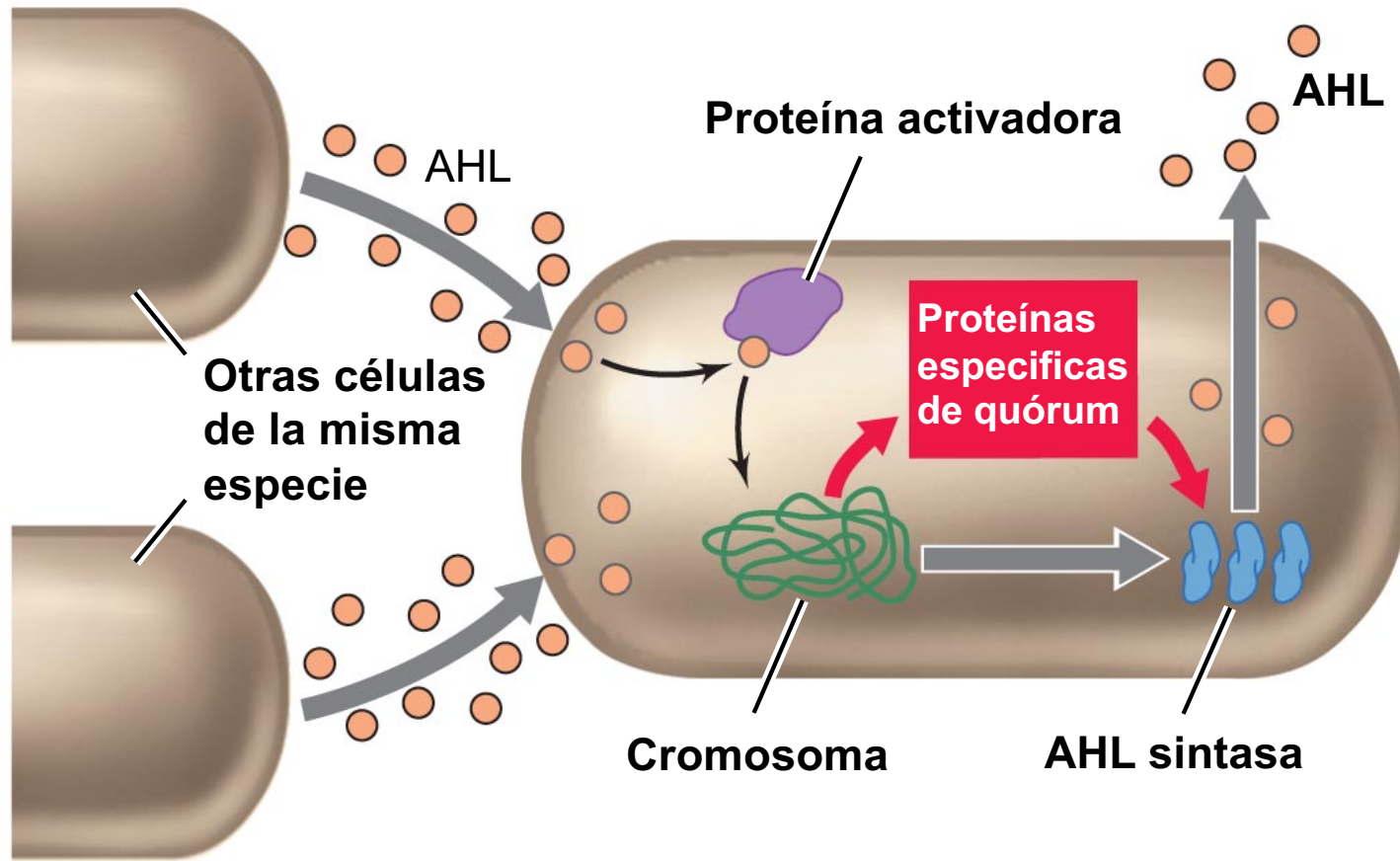


- Ciertas bacterias se comunican con otras dentro de la biopelícula.
- Cuando aumenta su densidad, las células secretan moléculas específicas de bajo peso molecular (**autoinductor**) que señalizan cuando la población ha alcanzado un límite crítico.
- Este proceso, se denomina **percepción de quórum** o **quorum sensing** (“quórum” = número suficiente), y es responsable de la expresión de factores de virulencia.
- La principal molécula señalizadora intercelular es la *Acil-Homoserina-Lactona*



Acil Homoserina Lactona (AHL)

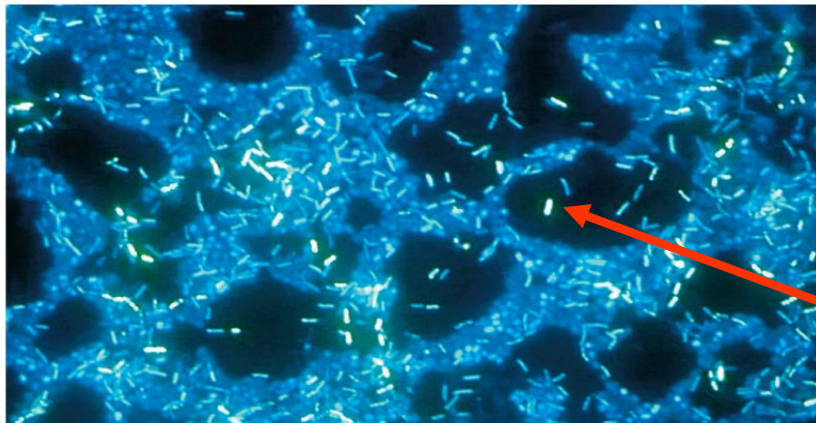
(a)



(b)

Biopelículas: formación

- La arquitectura de la matriz de la biopelícula no es sólida y presenta **canales** que permiten el flujo de agua, nutrientes y oxígeno incluso hasta las zonas más profundas de la biopelícula
- La existencia de estos canales no evita sin embargo, que dentro de la biopelícula existan diferentes ambientes con distintas concentraciones de nutrientes, pH u oxígeno
- Aumenta la heterogeneidad sobre el estado fisiológico de la bacteria dentro de la biopelícula



Biopelícula que crece sobre una tubería de acero inoxidable.

Canales de agua

(b)

Adhesión

(unas pocas células móviles se adhieren a una superficie sólida adecuada)

Colonización

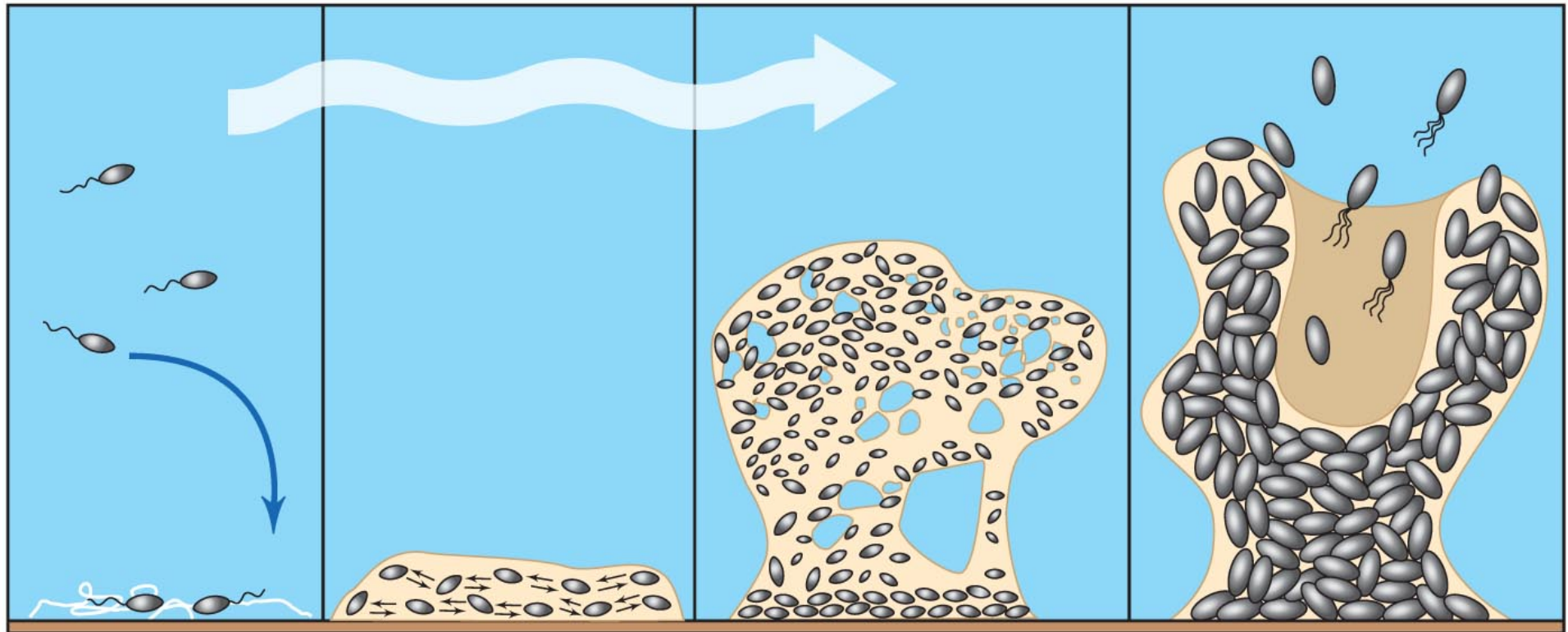
(comunicación intercelular, crecimiento, y formación de polisacáridos)

Desarrollo

(más crecimiento y polisacáridos)

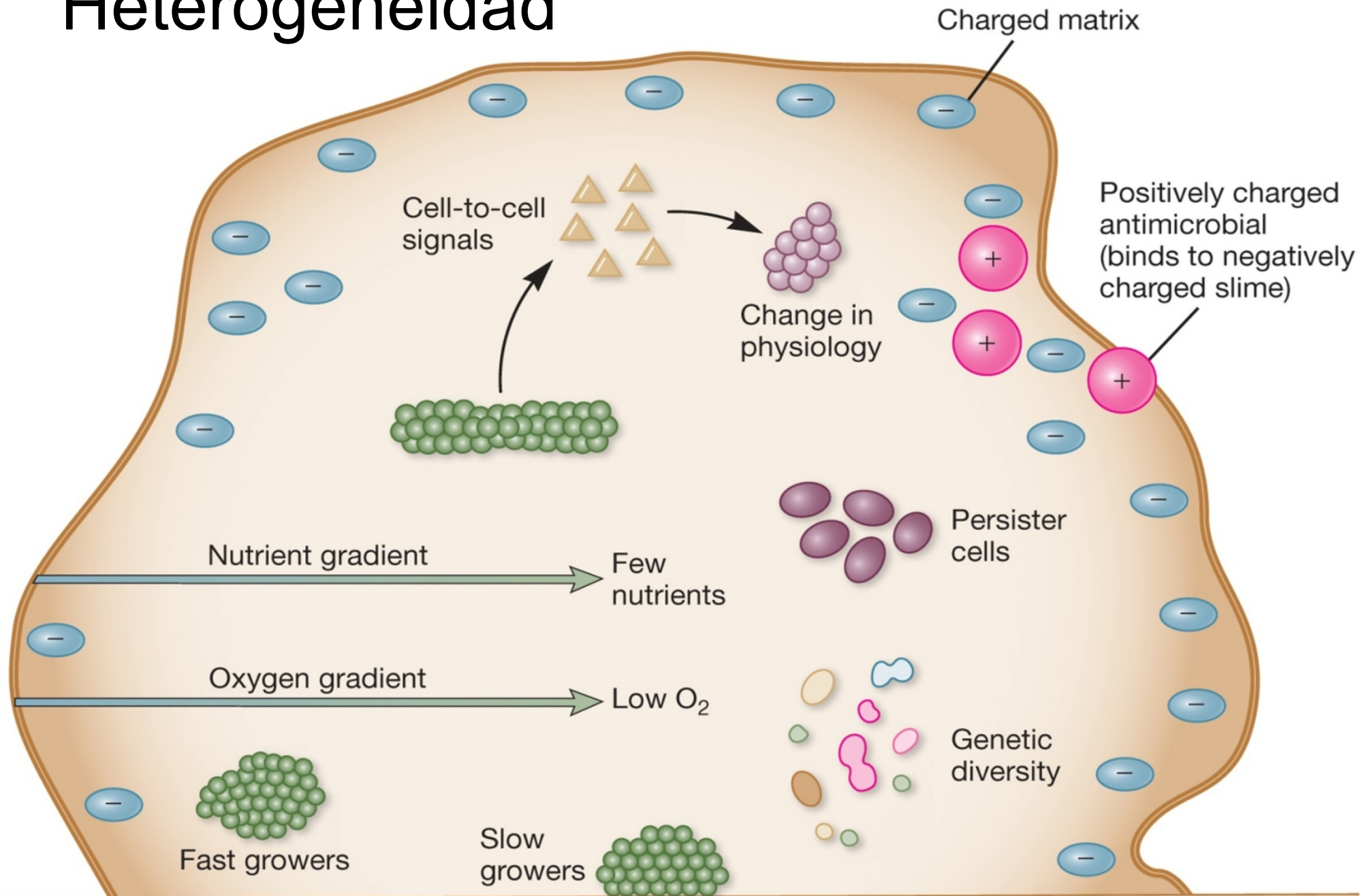
Desprendimiento

(desencadenado por factores ambientales tales como la disponibilidad de nutrientes)



(a) Las biopelículas comienzan con la adhesión de unas pocas células que luego crecen y se comunican con otras células. Se forma la matriz y se extiende a medida que crece la biopelícula.

Heterogeneidad



Persisters: células durmientes resistentes a antibióticos (sin genes de resistencia)

Las bacterias están protegidas en la biopelícula

- Resisten fuerzas físicas que podrían llevarse las células no adheridas.
- Permite que las células permanezcan en un nicho favorable (rico en nutrientes)
- Permiten que las células vivan muy cerca unas de otras (intercambio de nutrientes y material genético)
(Hasta el 30% de los genes puede expresarse de manera diferente entre la misma bacteria planctónica o formando biopelícula)
- Resisten la fagocitosis y la penetración de moléculas tóxicas (antimicrobianos)

Biopelículas protegen de la fagocitosis

- Las células fagocíticas no son capaces de digerir eficazmente las bacterias dentro de matrices polisacaroideas adheridas a superficies sólidas.
- Esto provoca la liberación de grandes cantidades de enzimas pro-inflamatorias y citoquinas, lo que ocasiona inflamación y destrucción de tejidos cercanos

Biopelículas protegen de los agentes antimicrobianos

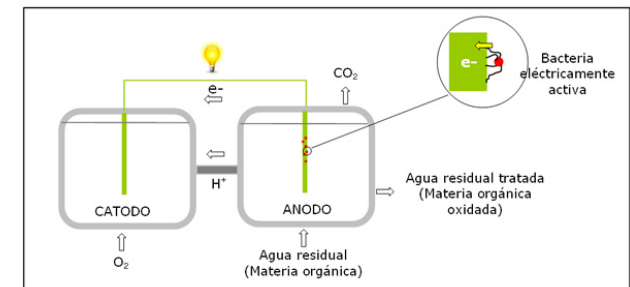
- Las bacterias que crecen formando biopelículas pueden ser hasta 1.000 veces más resistentes a los antimicrobianos que la misma bacteria en estado planctónico.
- La **terapia antibiótica** estándar es generalmente inútil y el único recurso posible es la eliminación del material (implante) contaminado
- Causas:
 1. Penetración lenta o incompleta del antibiótico
 2. Bacterias sin crecimiento o baja actividad metabólica en la biopelícula (zonas profundas), no son susceptibles p.e., a β -lactámicos.
 3. Aminoglicósidos son menos eficaces en anaerobiosis
 4. Acumulación de ácido en la biopelícula interfiere con la acción del Atb
 5. Cambios genéticos pueden potenciar mecanismos de resistencia a Atb, aunque si la biopelícula se rompe las bacterias se vuelven sensibles

Biopelículas: importancia industrial

- Reducción del flujo de agua, aceite u otros líquidos a través de tuberías
- Aceleran la corrosión metálica
- Afectan la calidad y el rendimiento de los cultivos

Biopelículas: importancia industrial

- + Biorremediación: Degradación de sustancias tóxicas (hidrocarburos, metales pesados)
- + Biofiltración: Tratamiento y descontaminación de aguas residuales y sedimentos
- + Biobarreras: Protección de objetos usando exopolímeros extremadamente resistentes producidos por biopelículas
- + Bioreactores: Generación de bioelectricidad (transferencia de electrones al material conductor donde crecen)

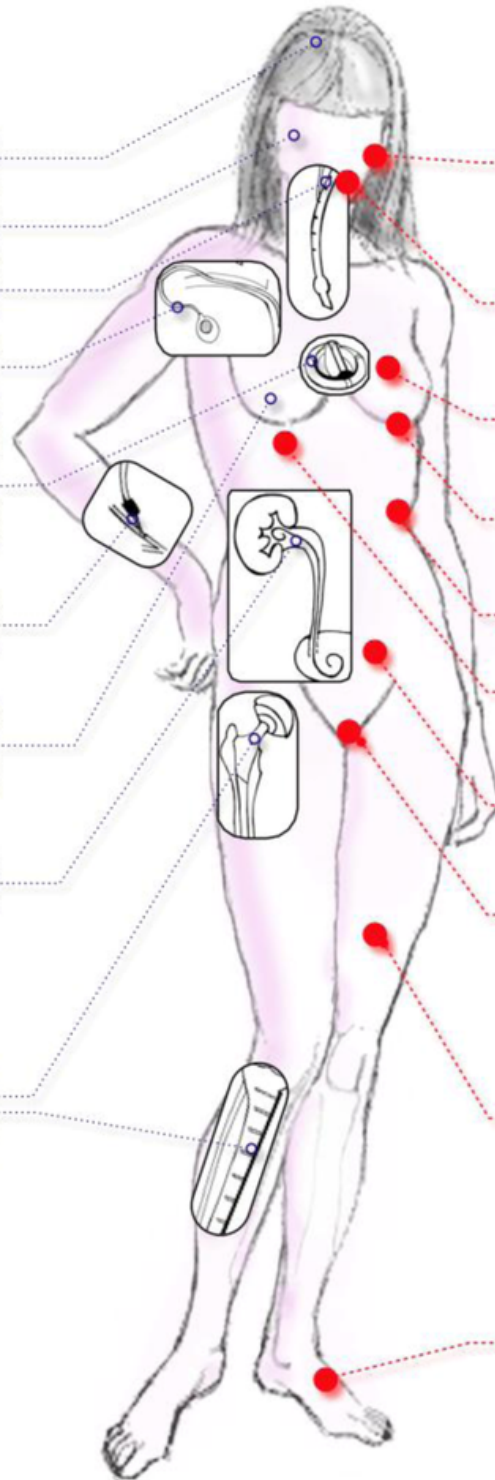


Biopelículas: importancia clínica

- Se cree que 65% de todos los procesos infecciosos bacterianos humanos involucran biopelículas
 - Infecciones tisulares
 - Afecciones dentales
 - Infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (nosocomiales)
 - Problemas relacionados con implantes médicos

DEVICE-RELATED INFECTIONS

- Ventricular derivations
- Contact lenses
- Endotracheal tubes
- Vascular central catheters
- Prosthetic cardiac valves, pacemakers and vascular grafts
- Peripheral vascular catheters
- Tissue fillers, breast implants
- Urinary catheters
- Orthopedic implants and prosthetic joints

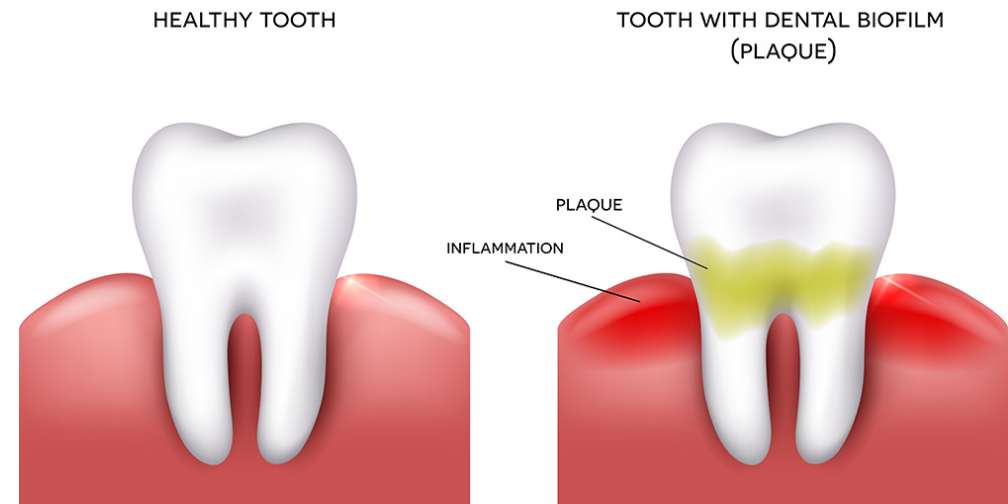


TISSUE INFECTIONS

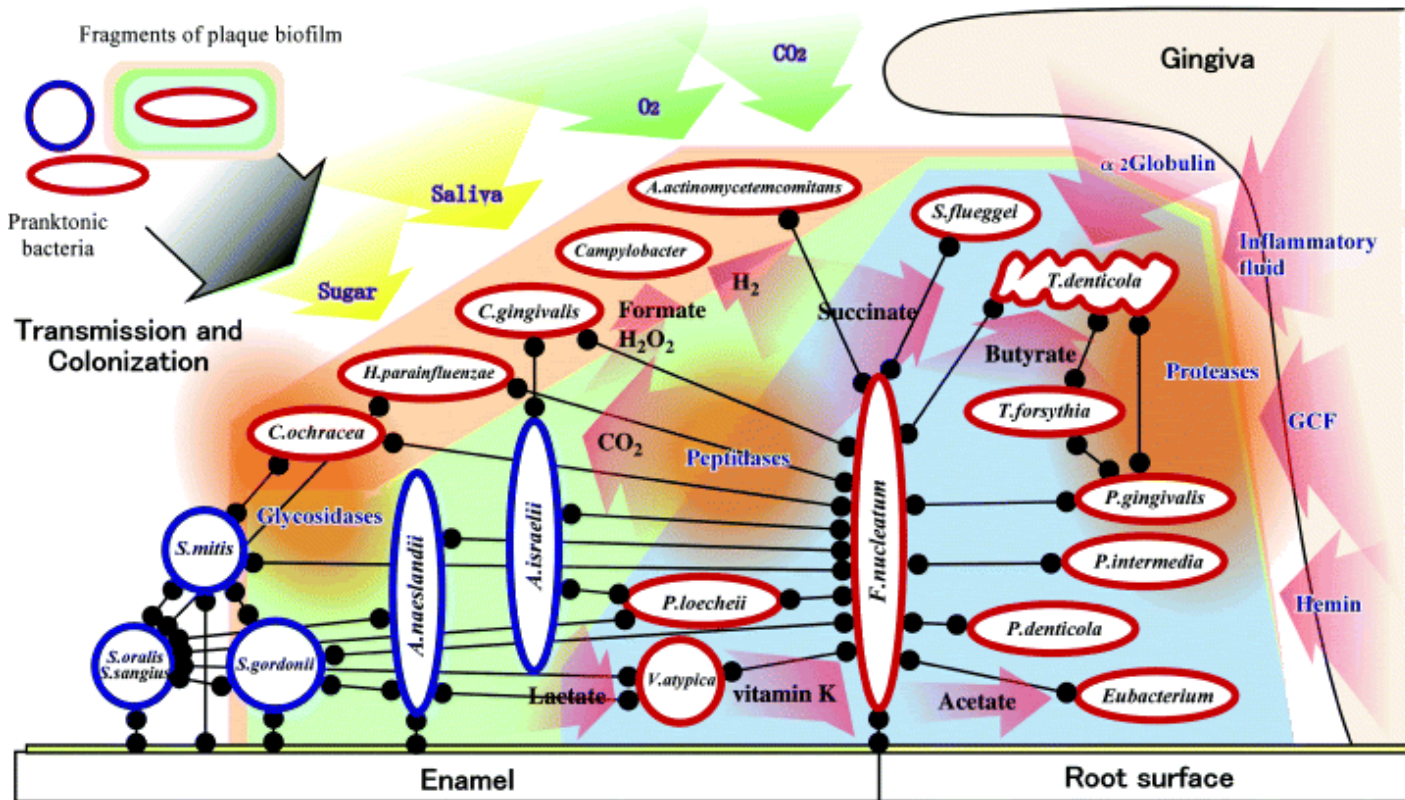
- Chronic otitis media, chronic sinusitis
- Chronic tonsillitis, dental plaque, chronic laryngitis
- Endocarditis
- Lung infection in cystic fibrosis
- Kidney stones
- Biliary tract infections
- Urinary tract infections
- Vaginosis
- Osteomyelitis
- Chronic wounds

Placa dental

- La cavidad oral de una persona sana está colonizada por más de 500 tipos distintos de bacterias (la mayoría forman parte de la microbiota normal)
- Si con medidas higiénicas estas bacterias no son eliminadas de la superficie dental pueden formar una biopelícula amarillenta (placa)
- Si la placa dental no se elimina regularmente, los ácidos y azúcares de la biopelícula pueden causar inflamación, y originar caries y daño en las encías (gingivitis, periodontitis)



Placa dental



Early colonizer (Gram **+** cocci) → Secondary colonizer (Gram **+** **-** rod) → Late colonizer (Gram **-** rod/ motile) : Microbial succession (Dominant microorganisms)

Streptococcus, *Aggregatibacter*,
Campylobacter, *Eikenella*,
Propionibacterium, *Veillonella*

Actinobacillus, *Prevotella*,
Eubacterium, *Treponema*,
Porphyromonas gingivalis

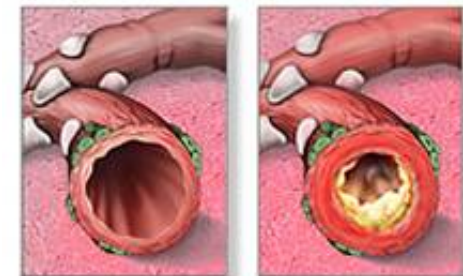
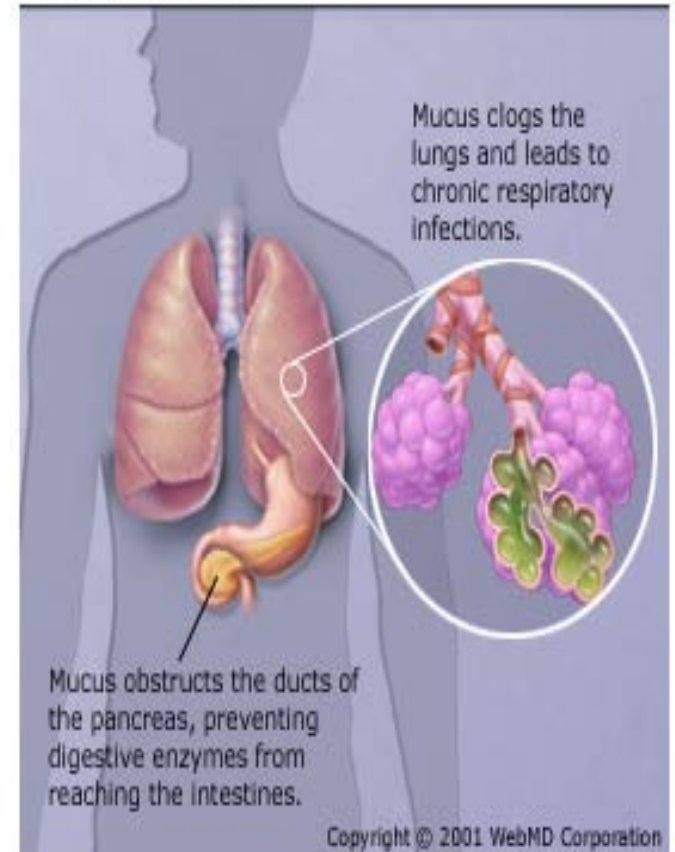
Fusobacterium nucleatum

- Durante las fases iniciales de formación de la placa dental predominan las bacterias **Gram positivas**, fundamentalmente estreptococos.
- Conforme la biopelícula va pasando a un estadio más maduro son los anaerobios **Gram negativos** los gérmenes más abundantes

Fibrosis quística

- Enfermedad genética caracterizada por la excesiva producción de secreciones pulmonares espesas.
- Predispone a la colonización bacteriana persistente de los pulmones a edades muy tempranas.
- Las bacterias prosperan en el moco anómalo acumulado en las vías respiratorias más estrechas.
- El moco estimula el desarrollo de biopelículas que resultan difíciles de penetrar para las células inmunes y antibióticos.

Cystic Fibrosis

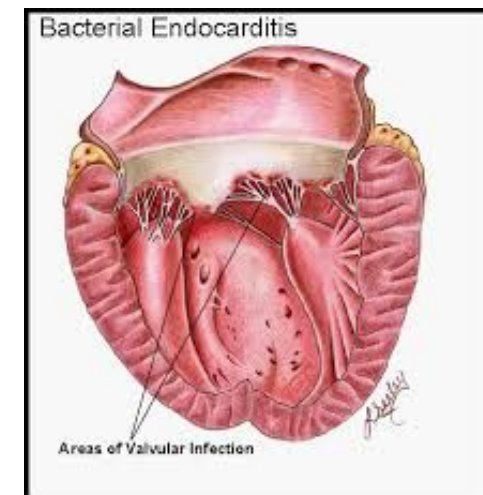
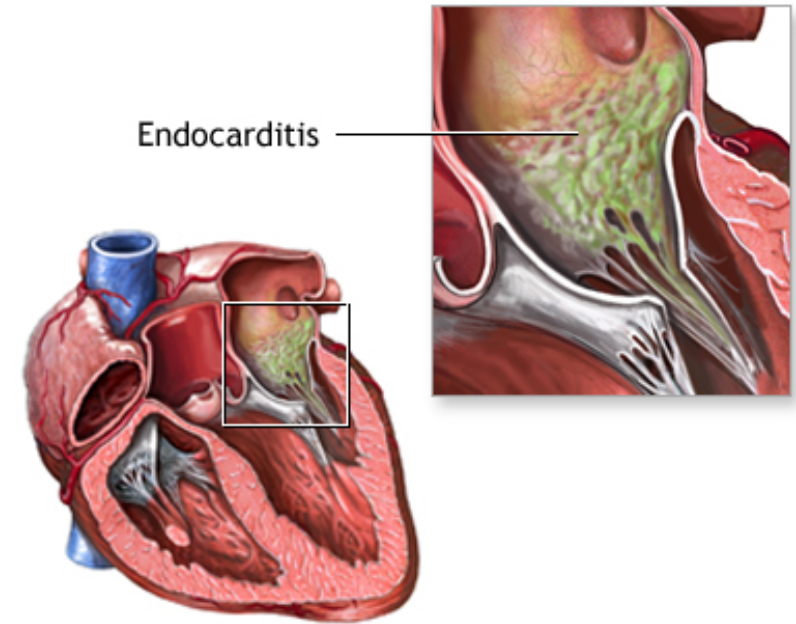


Fibrosis quística

- Con el tiempo, cambia el tipo de bacterias que afectan a los pacientes con FQ.
- Inicialmente, bacterias como *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* colonizan e infectan los pulmones.
- Más tarde, sin embargo, prevalecen *Pseudomonas aeruginosa* y, a veces, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*.
- Una vez diseminadas por las vías respiratorias, estas bacterias se adaptan al medio y desarrollan resistencia a los antibióticos convencionales.

Endocarditis

- Las bacterias pueden formar biopelículas sobre los componentes de válvulas cardíacas mecánicas y tejidos adyacentes, provocando endocarditis.
- Entre las bacterias destaca *Staphylococcus epidermidis*, *Staph.aureus*, *Streptococcus*, bacilos Gram negativos y enterococos
- Estos organismos provienen de la propia piel, o de otros dispositivos permanentes tales como catéteres venosos centrales.



Ojos y lentes de contacto

- Biopelículas se pueden formar en diversos instrumentos o equipamiento como lentes intraoculares, materiales de sutura, materiales plásticos usados en cirugía de retina. Muchas infecciones oculares ocurren cuando esos dispositivos entran en contacto o son implantados en el ojo.



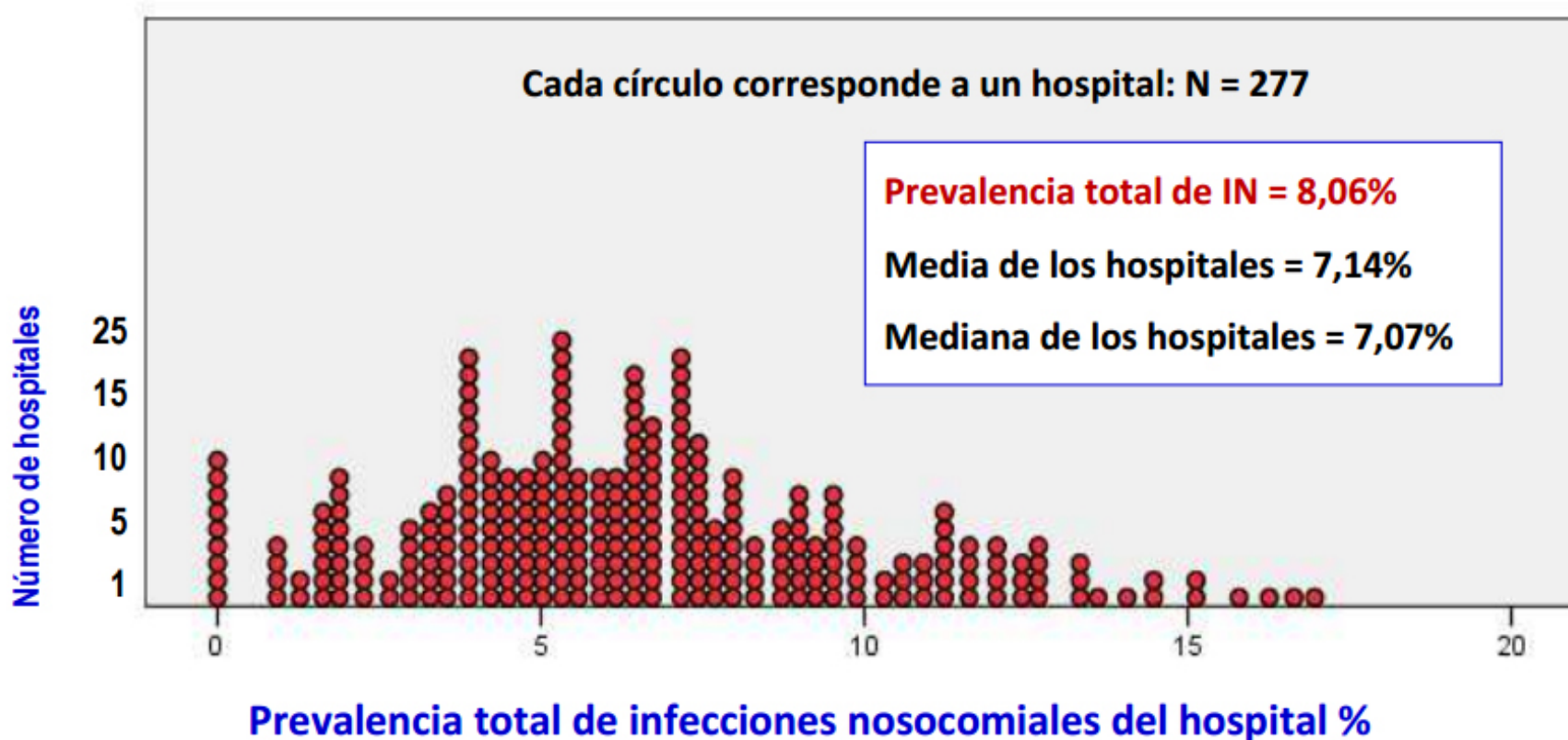
- La formación de biopelículas en las lentes de contacto o en sus estuches de almacenamiento puede ser un factor de riesgo en las infecciones corneales
- Se calcula que hasta un 80% de esos estuches pueden estar contaminados por bacterias u hongos.

Infecciones asociadas a la asistencia sanitaria (IAAS)

- Infecciones **nosocomiales**: infección local o sistémica adquirida en un centro de atención sanitaria (desde los propios pacientes o desde el personal sanitario)
- Según la OMS, Pacientes afectados / año por IAAS
 - 1.700.000 en EE.UU. (5% pacientes hospitalizados)
100.000 muertes directas o indirectas
 - 4.500.000 en Europa (7% pacientes hospitalizados)
 - En las UCI, el 30% pacientes adquieren, al menos, una IAAS
 - 15,5% incidencia en países con pocos recursos
- CDC estima que entre 65-80% de las IAAS pueden ser atribuidas a biopelículas
- El 70% de los patógenos son resistentes al menos a un antibiótico

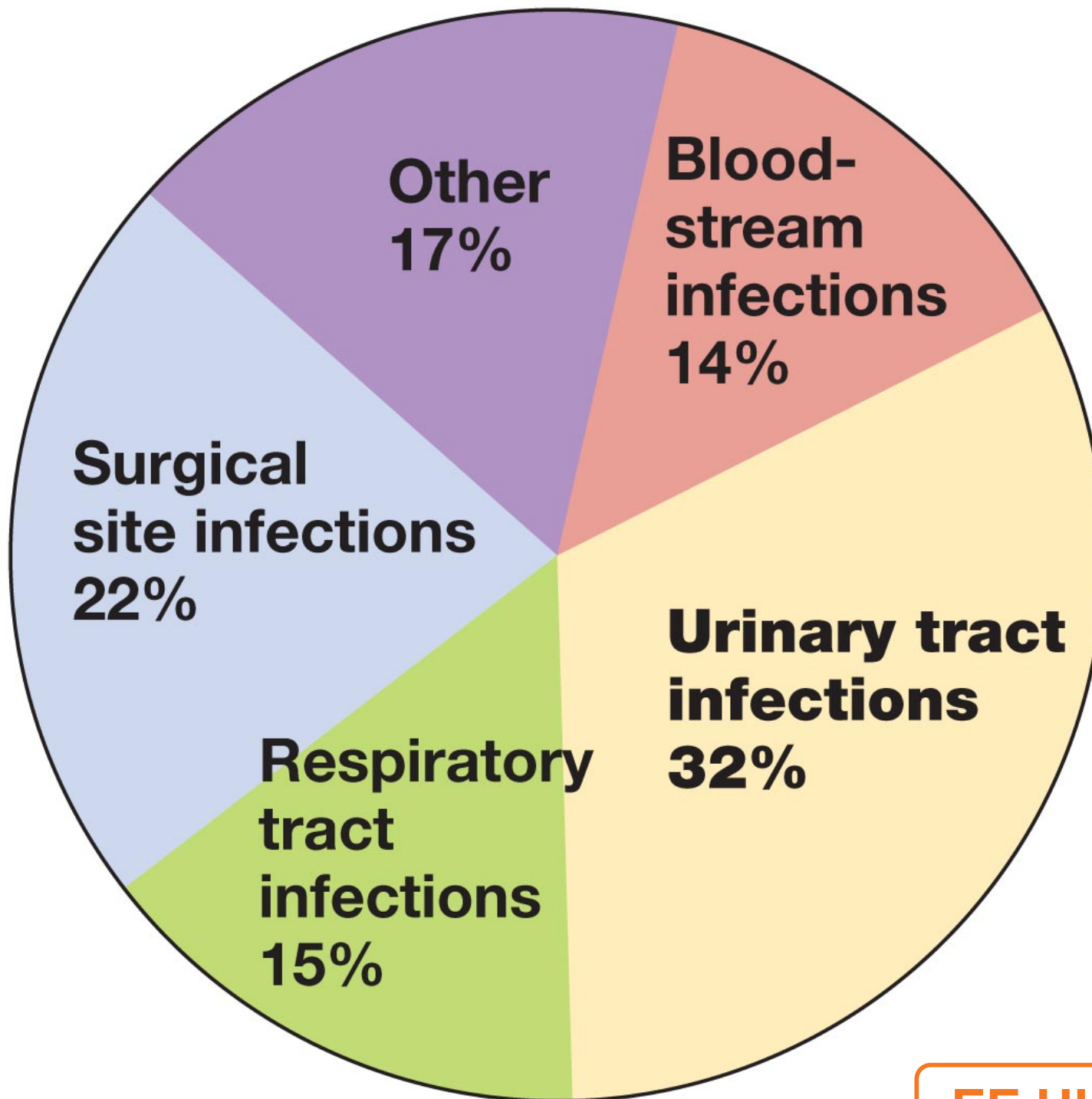
Distribución de la prevalencia total de infecciones nosocomiales en los hospitales

EPINE-2015

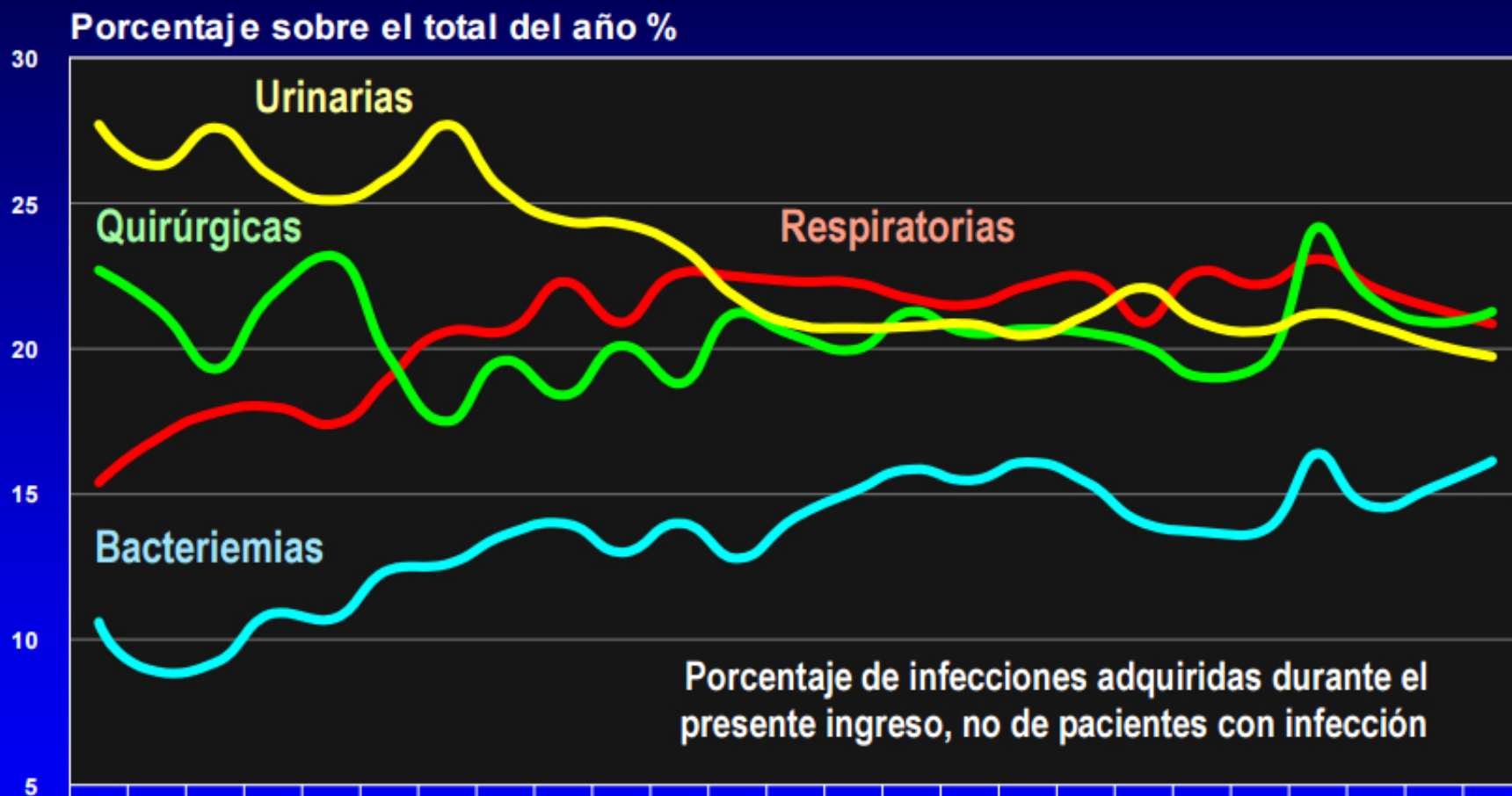


España, septiembre 2.015

277 hospitales, 57.142 pacientes, 4.608 IAAS



Evolución de la localización de las infecciones nosocomiales. EPINE 1990-2015



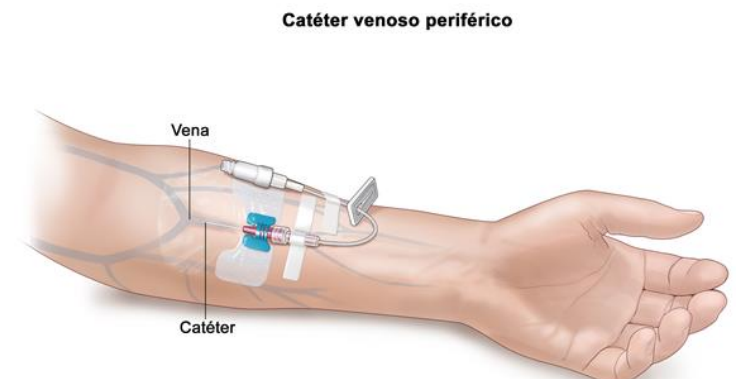
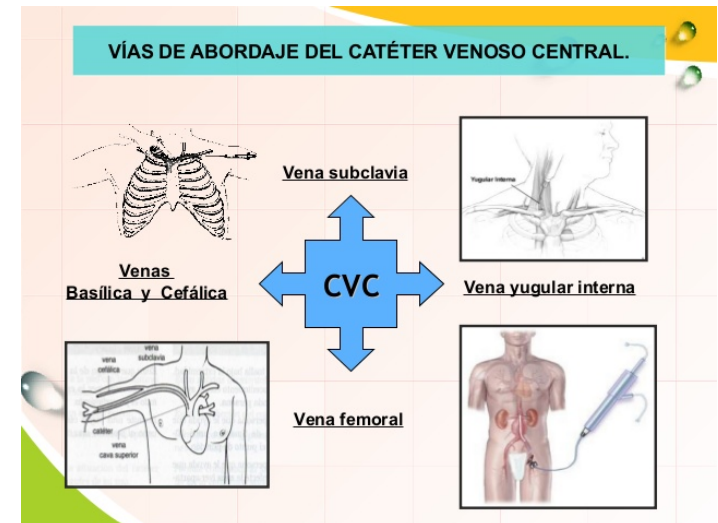
	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Urinarias	27,7	26,3	27,6	25,9	25,1	25,9	27,7	25,4	24,4	24,3	23,5	21,7	20,8	20,7	20,8	20,9	20,5	21,1	22,1	20,9	20,6	21,2	20,8	20,1	19,7
Quirúrgicas	22,7	21,4	19,3	21,9	23,2	19,7	17,5	19,6	18,4	20,1	18,8	21,2	20,4	20	21,3	20,5	20,7	20,6	20,1	19	19,4	24,2	21,6	20,9	21,3
Respiratorias	15,4	16,9	17,8	18	17,4	19	20,6	20,6	22,3	20,9	22,6	22,5	22,3	22,3	21,7	21,5	22,2	22,5	20,9	22,7	22,2	23,1	22,1	21,4	20,9
Bacteriemias	10,6	8,9	9,2	10,9	10,7	12,4	12,6	13,6	14	13	14	12,8	14,2	15,1	15,9	15,5	16,1	15,4	14	13,7	13,7	16,4	14,6	15,3	16,1

Año

Catéteres intravenosos

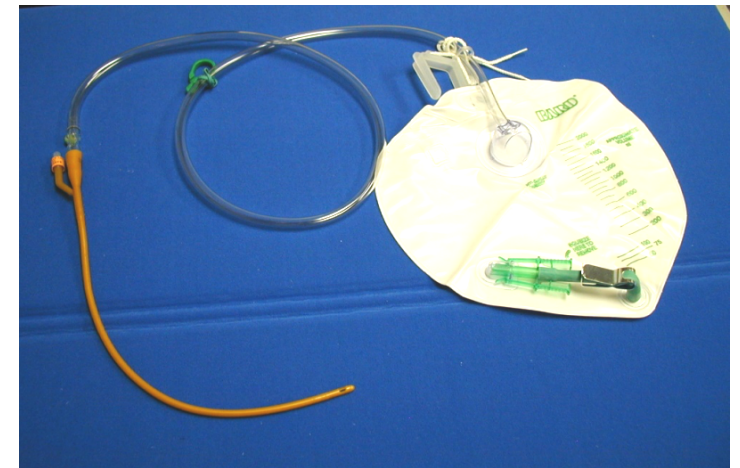
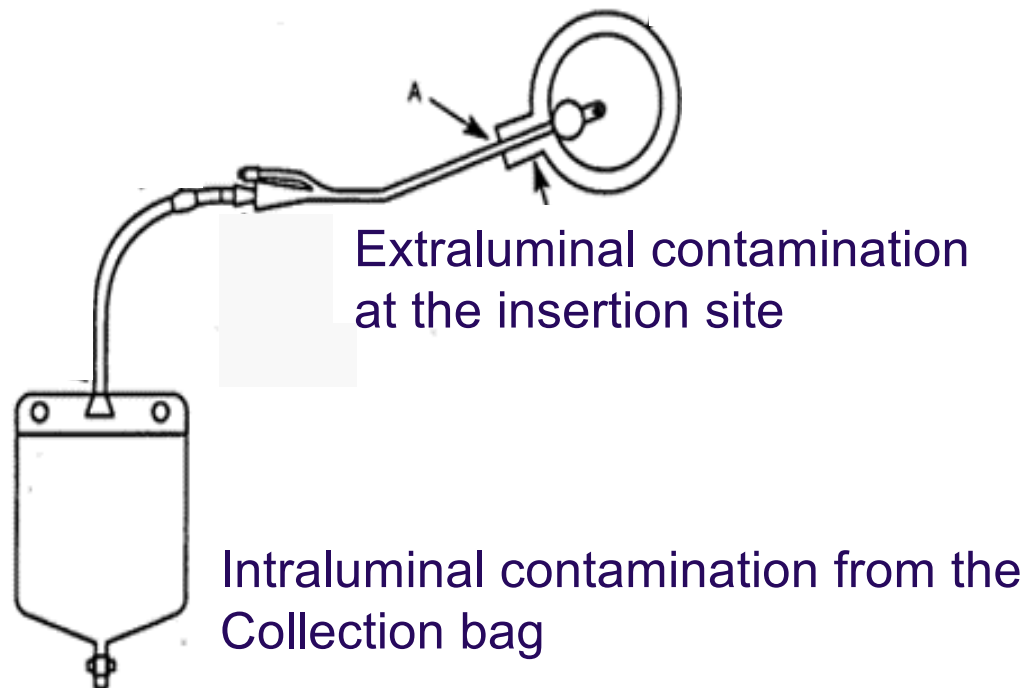
Un **catéter venoso central (CVC)** es una sonda plástica larga y suave (generalmente de silicona) que se coloca a través de una incisión en el cuello, tórax o ingle, dentro de una vena grande (yugular, subclavia, femoral) con el fin de permitir la administración de fluidos, medicamentos, monitorización hemodinámica, etc., durante un período de tiempo prolongado.

Un **catéter venoso periférico (CVP)** es un tubo delgado y flexible que se inserta en una vena. Normalmente, se inserta en la parte inferior del brazo o la parte posterior de la mano. Se usa para administrar líquidos, transfusiones de sangre, quimioterapia y otros medicamentos por vía IV.



Contaminación microbiana del catéter

- Extraluminal. Contacto con microorganismos de la piel, durante la inserción y colonización a lo largo de la superficie externa del catéter
- Intraluminal, por el interior del catéter. Transferencia de microorganismos desde el paciente o el sanitario (médico, enfermera) hasta el conector del catéter, con la consiguiente colonización.



Catéteres intravenosos

- En EE.UU. se implantan anualmente más de 300 millones de dispositivos intravenosos. La gran mayoría son catéteres periféricos.
- La complicación mas frecuente es la flebitis, inflamación del vaso donde se inserta el catéter, y la aparición de infecciones del torrente circulatorio.
- De los 5 millones de CVC implantados anualmente en EE.UU., se calcula que entre 12 y 25% están colonizados por microorganismos, y que mueren entre el 3 y 8% de esos pacientes infectados.
- Se calcula que el 60% de las IAAS se deben al uso de catéteres intravenosos.

Bacteriemia asociada a catéteres

- Dado que el catéter está en contacto directo con la corriente sanguínea, su superficie se cubre con plaquetas, plasma y proteínas como albúmina, fibrinógeno, fibronectina, laminina, elastina, colágeno e inmunoglobulinas
- Estos materiales actúan acondicionando el sustrato y la colonización se produce rápidamente (unas 24 h) formándose la biopelícula al cabo de unos 3 días
- Materiales como silicona, látex y PVC son más propensos a la colonización microbiana que otros como el acero inoxidable o el titanio. Prácticamente, todos los CVC están colonizados por microorganismos.

Bacteriemia asociada a catéteres

- Los bacterias más frecuentes son:

Staphylococcus epidermidis

Staphylococcus aureus

Pseudomonas aeruginosa

Klebsiella pneumoniae

Enterococcus faecalis

- Catéteres con antimicrobianos para prevenir colonización impregnados de gluconato de clorhexidina, sulfadiacina de plata, povidona yodada, minociclina, rifampicina y 5-fluorouracilo

Tubos endotraqueales (ET)

- El moco forma parte del sistema inmune, atrapa microorganismos y evita su entrada en los pulmones, reduciendo así el riesgo de infección.
- En los pacientes intubados, el moco no se elimina eficazmente y puede acumularse por encima del manguito o dentro del tubo ET, creciendo y formando biopelículas polimicrobianas en menos de 24 h.

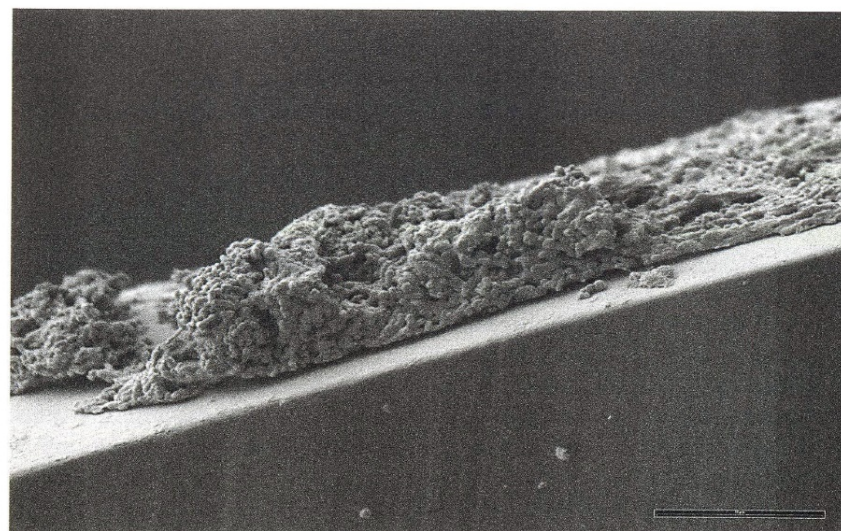
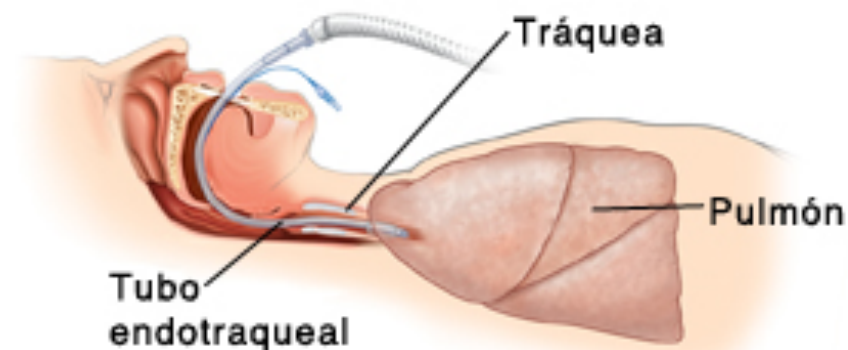
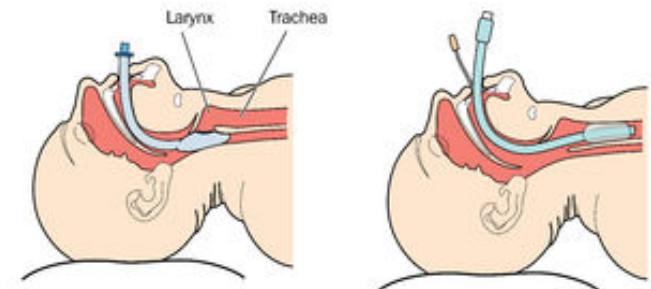


Figure 12.1 Scanning electron micrograph showing biofilm formation on the inner lumen of an ET tube. Source: Image courtesy of Kirsty Sands, School of Dentistry, Cardiff, Wales.

Neumonía asociada a ventilación mecánica

- Ciertas células pueden desprenderse de la biopelícula y alcanzar los pulmones, causando infección.
- Pacientes con ventilación mecánica pueden sufrir una neumonía al cabo de 48-72 h de haberles implantado un ET.
- Los tubos ET incrementan entre 6 y 20 veces el riesgo de neumonía en estos pacientes, con porcentajes de mortalidad $>76\%$
- *Pseudomonas aeruginosa*



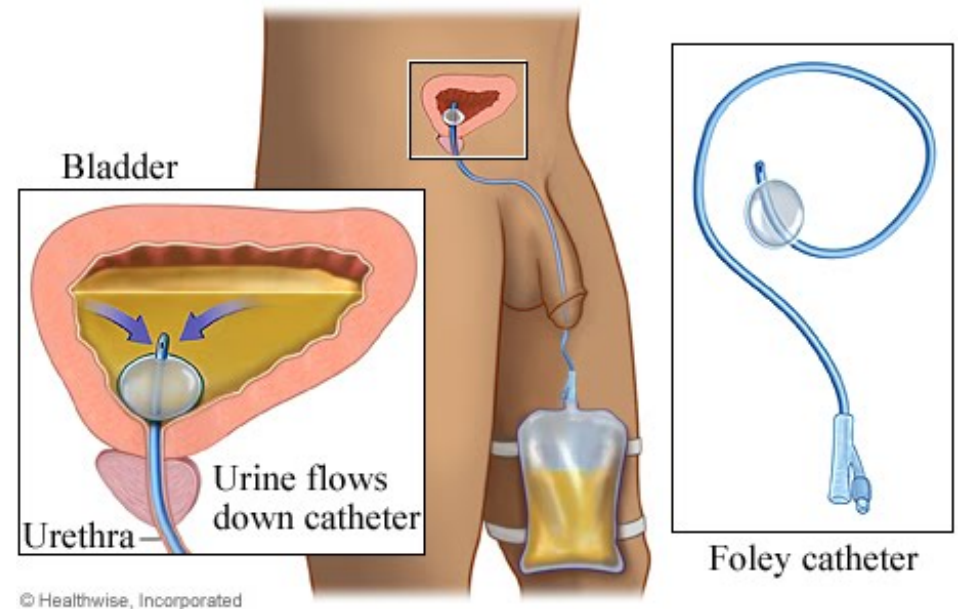
Infecciones urinarias (UTI)

- Las infecciones del sistema urinario (incluyendo vejiga y riñones) son una de las más importantes IAAS (20-30%)
- 70-80% son atribuidas al uso de catéteres urinarios (CAUTI)
- En EE.UU. Se implanta anualmente más de 30 millones de catéteres urinarios, y entre 10-30% están infectados, si bien la tasa de mortalidad es baja (5%).
- Principales microorganismos aislados en catéteres:
 - Corto plazo (< 30 días): *Escherichia coli*, *Candida* sp., *Enterococcus faecalis*, *Ps.aeruginosa* y *Klebsiella pneumoniae*.
 - Largo plazo (> 30 días): *E.coli*, *K.pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Ps.aeruginosa* y *Providencia stuartii*
- La formación de la biopelícula comienza inmediatamente tras la inserción del catéter.
- Algunas se ven a simple vista



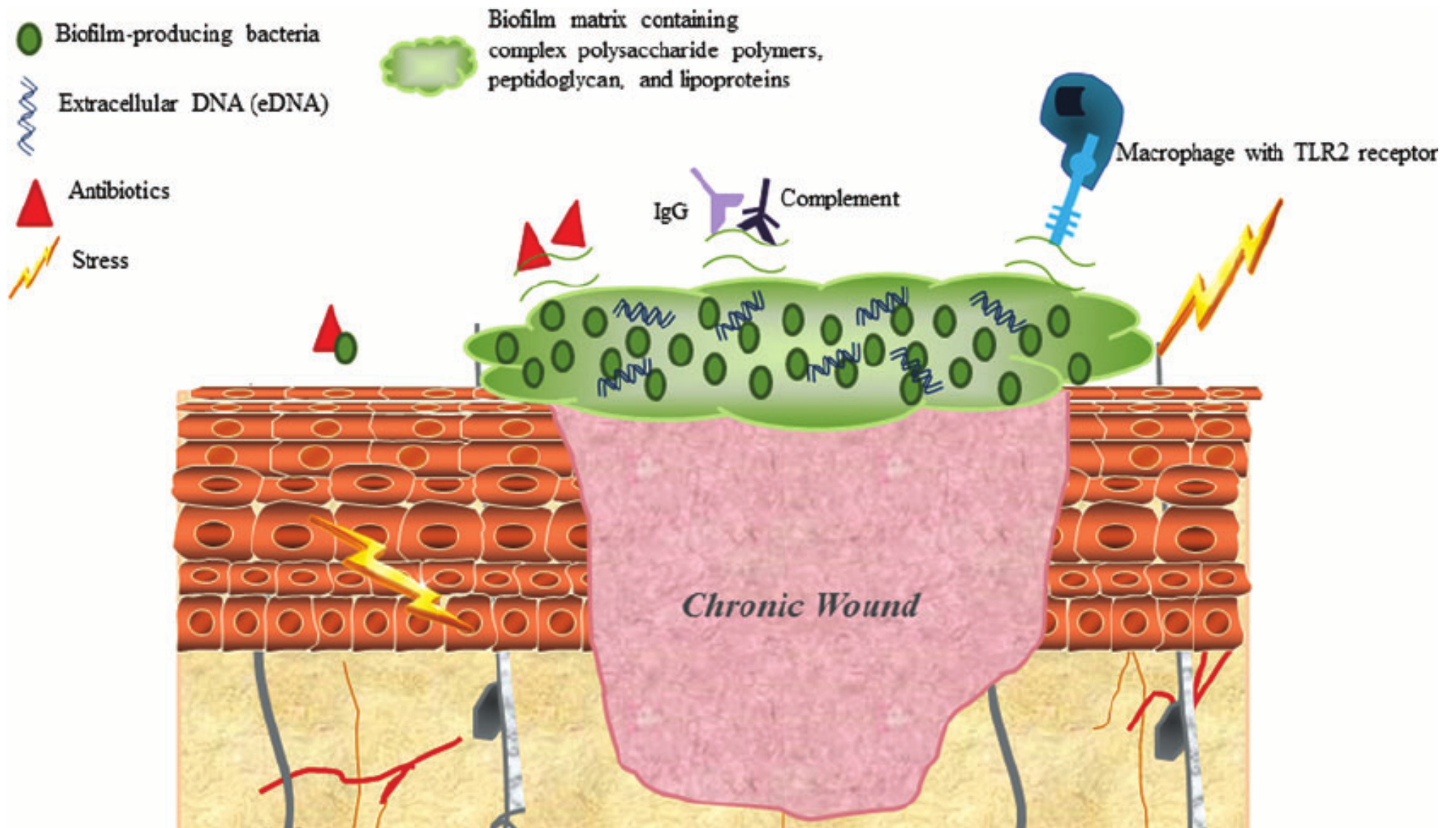
Infecciones urinarias

- Ciertas bacterias que producen el enzima ureasa, como *Proteus mirabilis*, forman biopelículas cristalinas dentro del catéter urinario.
- La hidrólisis de la urea origina iones amonio y carbonato que provocan un incremento del pH urinario, el cual hace que precipiten cristales de fosfato cálcico y magnésico, que obstruyen los catéteres
- *P.mirabilis*, es el principal responsable de la formación de biopelículas cristalinas, y se ha aislado del 40% de las muestras de orina en pacientes cateterizados largo plazo.
- Todos los tipos de sondas Foley son vulnerables a la formación de biopelículas de *P.mirabilis*.

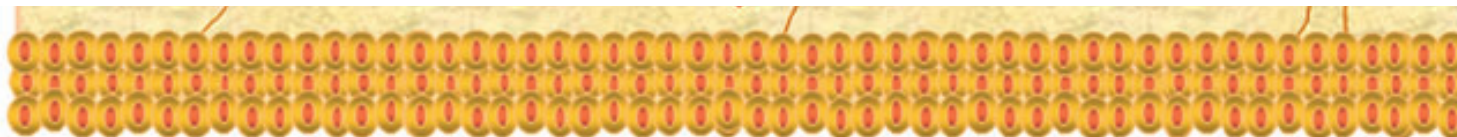


Infección de heridas

- Dentro de la IAAS, la incidencia de las infecciones de heridas quirúrgicas es de un 20%
- La cicatrización de la herida puede ser interrumpida por diversos factores, entre ellos ciertos microorganismos.
- Si se trata de una biopelícula, su eliminación es fundamental para que la herida aguda no progrese hacia una infección crónica.
- Suelen estar formadas por combinaciones de bacterias aerobias y anaerobias:
 - *Prevotella melaninogenicus* y *Peptostreptococcus micros*
 - *Klebsiella pneumoniae* y *Porphyromonas asaccharolytica*
 - *Escherichia coli* y *Bacteroides fragilis*
- Los tratamientos deben dirigirse a todos los microorganismos, no a especies individuales
- Resistencia a la mupirocina



La biopelícula aporta beneficios a las bacterias residentes: protección frente a la respuesta inmune, resistencia a los antimicrobianos y fácil transferencia génica, pudiendo convertirlas en fenotipos más virulentos



Biopelículas en implantes

- Se calcula que en todo el mundo se han implantado
 - 3.000,000 de marcapasos
 - 180.000 desfibriladores cardíacos
- Su porcentaje de infección oscila entre 0.13% y 20%

Options for Microbial Control



Stop
Attachment



Stop
Growth



Block Matrix
Synthesis



Kill



Disrupt
Communication



Promote
Detachment



Mechanical
Removal

Medidas de control

1. Fase de adhesión

- Alteración de la superficie (superficies lisas son más difíciles de colonizar)
- Biomateriales antibacterianos: recubrir la superficie con moléculas que impidan la adhesión de los microbios a la superficie o que la destruyan una vez producida.
- Xilitol previene caries y disminuye la incidencia de otitis media en niños.
- Si-Quat, compuesto de amonio cuaternario silanado, hidrofóbico, no tóxico: dispositivos médicos

Medidas de control

2. Colonización: recubrir la superficie con sustancias que inhiban la fabricación de la matriz extracelular.
 - Enzimas que disuelvan los exopolímeros de la matriz
 - Reacciones químicas que bloqueen la síntesis de la matriz
 - Polisacárido capsular de *E.coli* inhibe formación biopelícula de *Vibrio sp.*
 - Hongos shiitake (Japón): reducen la formación de biopelículas por *Streptococcus mutans* y *S.sobrinus* (gingivitis)

Medidas de control

3. Bloquear la síntesis de la matriz polisacaroidea
 - Macrólidos inhiben síntesis de polisacáridos
 - Claritromicina reduce la matriz que cubre la biopelícula (*P.aeruginosa* y *S.epidemicus*) aunque la bacteria sea resistente al antibiótico

Medidas de control

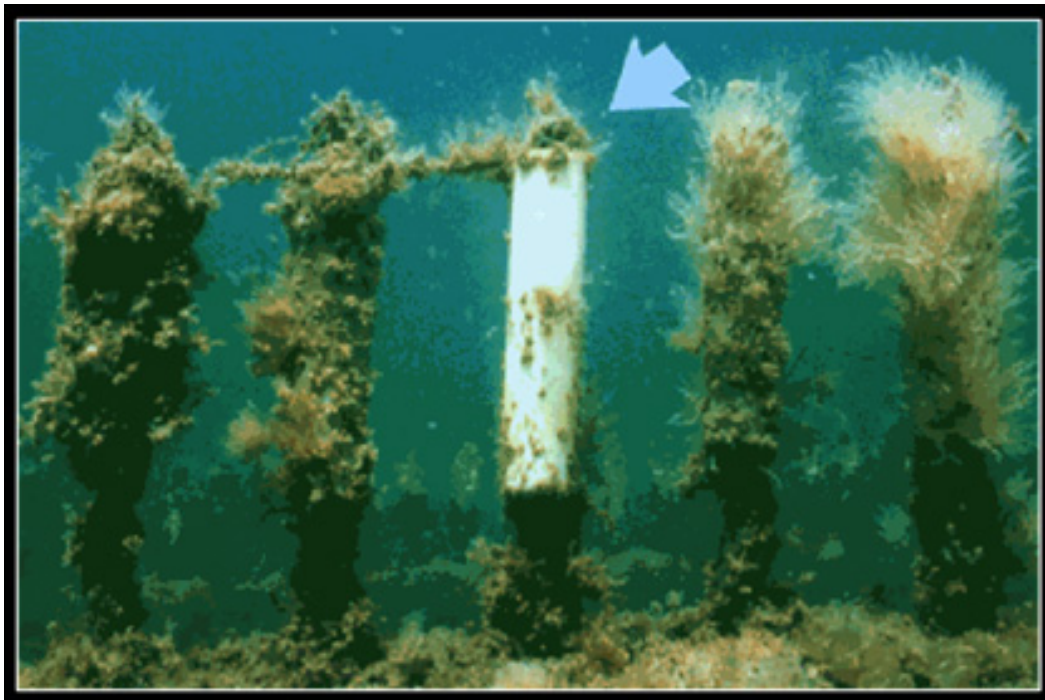
4. Fase de maduración: Antibióticos y desinfectantes
 - Con retirada del catéter: Cloxacilina + Gentamicina o Cefazolina
 - Sin retirada del catéter: Vancomicina + Gentamicina
 - Ciprofloxacino y cloruro benzalconio

Medidas de control

5. Aplicar sustancias bloqueantes de la señalización intercelular en las zonas de riesgo del organismo humano para bloquear la formación de biopelícula
 - Análogos de proteínas y péptidos señalizadores que interfieren en la señalización intercelular
 - Fibrosis quística: péptidos antimicrobianos destruyen *S.aureus*, *Ps.aeruginosa*, *Stentrophomonas maltophilia*
 - Furanonas, producidas por el alga *Delisea pulchra*, estructura similar a la acil-homoserina-lactona, bloquea el QS
 - Análogos de la furanona menos tóxicos



Las algas marinas (*Delisea pulchra*) permanecen libres de adherencias mucosas debido a la producción de furanonas

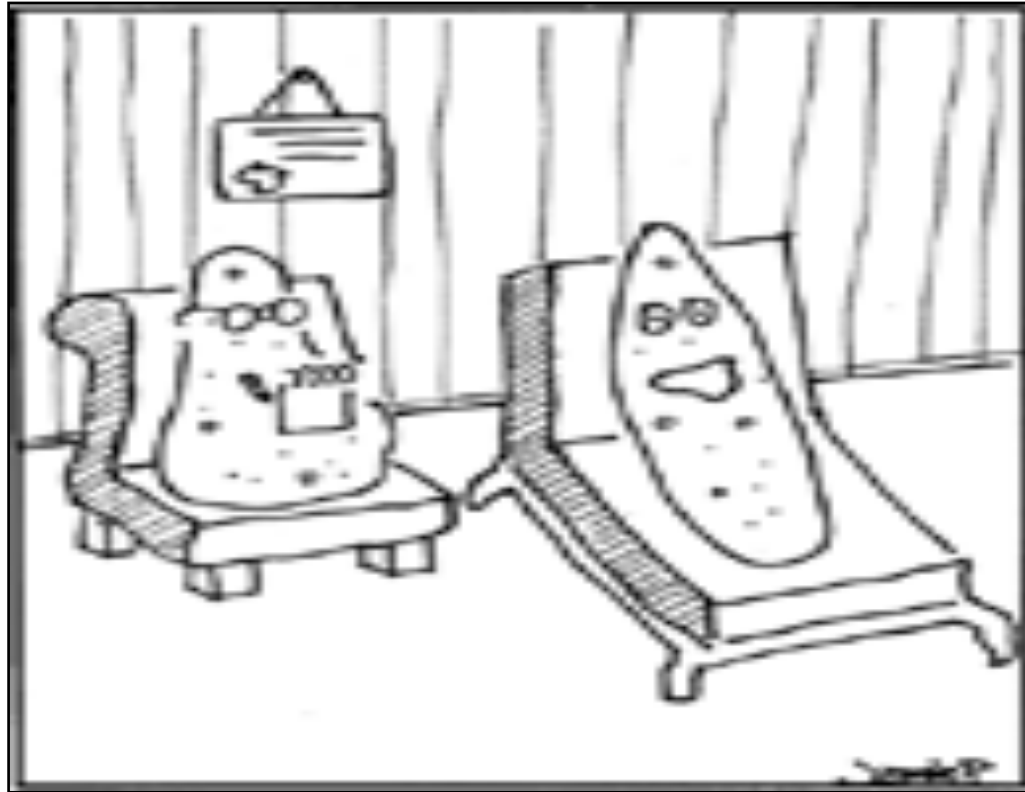


Furanonas evitan que las bacterias se unan a superficies → no se forman biopelículas

Es necesario descubrir nuevos análogos sintéticos de las furanonas que no sean tóxicos

Medidas de control

6. Inducir la dispersión de células para despues atacarlas con antimicrobianos o anticuerpos
 - DNasa de *Bacillus licheniformis*: provoca dispersión de bacterias de la biopelícula
 - Ultrasonidos
 - Agitación
 - Raspado



I just can't go with the flow anymore. I've been thinking about joining a biofilm.