



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

**BIOFILM Y SU RELACIÓN CON RESISTENCIA  
BACTERIANA EN INFECCIONES ODONTOGÉNICAS.**

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

JESSICA GONZÁLEZ RAMÍREZ

TUTOR: Dr. CLAUDIO VIVEROS AMADOR

 V<sub>o</sub> B<sub>o</sub>

MÉXICO, Cd. Mx.

Abril, 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Agradecimientos**

Agradecida con Dios por permitirme llegar aquí, y aunque sé que el camino es largo aún, me siento agradecida porque me da vida para concluir esta etapa.

Estoy agradecida con mis padres por su inmenso amor, por darme todo su apoyo durante este camino, muchas veces no fue fácil, otras quería rendirme, pero deben saber que su amor me ayudo, que el anhelo de mi corazón de que vieran el fruto de su preciosa siembra de esfuerzo y sacrificio en mí, me daban ese impulso para seguir, a mi hermano por apoyarme y animarme a crecer profesionalmente, pero también gracias por ser mi compañero de vida y el mejor consejero.

Ustedes mi familia son lo más importante y me honra tenerlos a mi lado, que me acompañen en este proceso de mi carrera como profesional de la salud, pero más por su apapacho cuando mi fe en mi flaquea, los amo con todo lo que soy y con todo lo bueno que han creado en mí.

Gracias Dr. Claudio Viveros Amador, Muchas gracias por toda la paciencia, por las horas dedicadas para el éxito de este trabajo, gracias por su gran apoyo, por hacer de esta etapa una grata experiencia y que todo este proceso sea un excelente cierre de carrera.

Gracias Mtra. Nadia Edna Páez Galeana por su bonita actitud para hacer del seminario un gran recuerdo de esta etapa, y por estar al pendiente de todo el proceso.

Gracias a mis preciosos amigos que me han inspirado, alentado, apoyado y animado a no rendirme, gracias por disponer de su tiempo durante mis practicas clínicas, por su confianza, y paciencia en esas primeras consultas, que dicha tener su amistad, gracias por siempre estar, no tengo ni que mencionar sus nombres porque saben que este logró lo festejo con ustedes.

Gracias Facultad de Odontología por mi formación academia, gracias Profesores que disfrutaban de la docencia, que gozan su trabajo, se ve reflejado en sus clases y compartieron sus conocimientos conmigo, gracias por sembrar en mí de su experiencia y de su tiempo. Tengo un bonito eco en el corazón de cómo me ayudaron a que ningún miedo fuera impedimento para intentar, practicar y mejorar.

Gracias Universidad Nacional Autónoma de México, por darme esta oportunidad, desde mi formación media superior, me has dado la mejor de las experiencias de mi vida, desde ese entonces gocé de la vida universitaria ¡Gracias!

**POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU.**

## **Dedicatorias**

A mis padres Genoveva Ramírez Alonso y Salomón González Bernal este logró es suyo, me bendicen y me llena de orgullo tener unos padres tan extraordinarios y esforzados.

A mi hermano Erik González Ramírez que siempre me recuerda que la vida es sencilla que no ha que estresarse, que tiene la facilidad de contagiarme risa, gracia y tranquilidad en el caos.

***Somos lo que hacemos repetidamente. La excelencia entonces, no es un acto; es un hábito.***

- ***Aristóteles.***

***Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa.***

- ***Mahatma Gandhi***

***Sabemos lo que somos, pero aún no sabemos lo que podemos llegar a ser.***

- ***William Shakespeare***

## Índice

<b>Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>Objetivo</b> .....	<b>3</b>
<b>Planteamiento del problema</b> .....	<b>3</b>
<b>Definiciones de biofilm o biopelícula</b> .....	<b>4</b>
<b>Estructura del Biofilm (biopelícula)</b> .....	<b>14</b>
<b>Etapas en la formación del biofilm</b> .....	<b>15</b>
Adhesión bacteriana primaria .....	15
Adhesión bacteriana secundaria .....	15
Maduración del biofilm .....	16
<b>Importancia del Biofilm en cavidad oral</b> .....	<b>18</b>
<b>Biofilm y la resistencia a los antibióticos</b> .....	<b>33</b>
El quorum sensing (QS) .....	37
Respuesta inmune ante las biopelículas .....	38
Impacto del entorno del huésped en las especies y la arquitectura del biofilm .....	39
<b>Importancia de biofilms en procedimientos odontológicos</b> .....	<b>40</b>
Caries dental y Enfermedad periodontal .....	41
Endodoncia .....	42
Prótesis.....	44
<b>Estrategias para superar la resistencia a antibióticos en biopelículas</b> .....	<b>45</b>
Combinación de destrucción física y el tratamiento con antibióticos. ...	46
Blancos dirigidos a la estructura de la biopelícula .....	47
Fagos recombinantes dirigidos a biopelículas .....	49
<b>Conclusiones</b> .....	<b>51</b>
<b>Referencias bibliográficas</b> .....	<b>52</b>
<b>Referencias de Tablas</b> .....	<b>58</b>
<b>Referencias de ilustraciones</b> .....	<b>59</b>

## **Introducción**

El biofilm o biopelícula tiene estrecha relación en las varias condiciones patógenas en la cavidad bucal como lo son las infecciones odontogénicas, con un fuerte impacto sistémico debido a la cantidad de procesos ocurridos en boca. A lo largo de este trabajo se busca hacer una recopilación de estas investigaciones, donde el biofilm bacteriano tiene un papel clave en el desarrollo de infecciones odontogénicas, recalcando la importancia del profesional de la salud en torno a la prescripción correcta de antibióticos dejando el precedente de la automedicación, el desconocimiento de la farmacocinética y farmacodinamia, así como el mal diagnóstico de infecciones presentes en la cavidad oral.

Las enfermedades dentales son quizás las enfermedades relacionadas con infecciones más prevalentes en humanos. El biofilm está implicado en casi todas las enfermedades infecciosas que comprometen la salud bucal, en particular la caries, la enfermedad periodontal, la gingivitis, las infecciones endodónticas y la periimplantitis. Las terapias actuales de infecciones orales derivadas de biopelículas carecen de sensibilidad; no son específicas de especie y matan especies patógenas, así como especies comensales, que protegen contra la formación de biopelículas patógenas. Además, los antibióticos tienen un efecto limitado sobre la biopelícula y en enfermedades orales su uso puede no ser el adecuado.

Para poder comprender el comportamiento y la manera en que los microorganismos interactúan, persisten y en algunas condiciones causan enfermedad es necesario que tengamos presentes sus componentes y los mecanismos que la desarrollan en boca. La revisión literaria enfocada a condiciones de enfermedad será la base de este trabajo, pero para ello es necesario comprender qué organismos ya están presentes en boca en condiciones de salud oral así como las alteraciones que ocurren en el biofilm

para desarrollar una enfermedad. De igual manera, es importante mencionar sus características benéficas, donde el biofilm que se forma en la superficie de los dientes, tiene un papel de protección frente a colonizaciones de otros patógenos exógenos. Todas estas bacterias en la biopelícula dental deben encontrarse en equilibrio, siempre que las condiciones externas se mantengan de forma constante tales como, hábitos alimenticios, higiene oral o medicación de antibióticos u otros fármacos que pueden afectar el equilibrio bucodental y originar el desarrollo de una enfermedad.

## **Biofilm y su relación con Resistencia Bacteriana en infecciones odontogénicas**

### **Objetivo**

Describir los mecanismos de la resistencia bacteriana en infecciones odontogénicas y explicar la relación con el biofilm presente en la cavidad oral mediante una revisión bibliográfica.

### **Planteamiento del problema**

La resistencia bacteriana es uno de los problemas más importantes a estudiar en el combate de las infecciones no solo de tipo odontogénico sino también en otro tipo de procedimientos médicos. Las infecciones más frecuentes que se producen en la cavidad bucal están relacionadas a la formación de biopelículas y éstas, se han asociado a la severidad de las infecciones y a complicaciones que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes y los procedimientos que en ellos se practica. Además, uno de los procesos implicados en la resistencia ante los antimicrobianos es el desarrollo de las biopelículas.

## **Antecedentes**

### **Definiciones de biofilm o biopelícula**

Fue en 1978 que se presentó la teoría general del biofilm, las biopelículas empezaron a describirse en el siglo XVI desde que Van Leeuwenhoek descubrió “animálculos” en las superficies de sus dientes, a principios del siglo XX Zobell realizó una descripción de la frecuencia con la que se adhieren las bacterias acuáticas en diferentes superficies, y fue así como inició el descubrimiento de biofilms. Con el tiempo los avances en técnicas microscópicas y biología molecular han permitido el estudio de los microorganismos en las biopelículas (1).

Los microorganismos solos no tienen la capacidad de producir un daño importante en el organismo, ya que al estar aislados están susceptibles a diversos factores del medio en que se encuentre, pero al convivir con otras especies dentro del microbiota logran adherirse a cualquier superficie, formando sistemas bastante organizados, denominados Biofilm o biopelículas. En la literatura existen diferentes y diversas definiciones de Biofilms, pero en todas se describe de manera similar como una estrecha relación entre los diversos microorganismos que forman la comunidad bacteriana y la estructura que sirve de base o soporte para ellos (1).

“Una biopelícula se puede definir como una comunidad microbiana incrustada en una matriz autoproducida de sustancias poliméricas extracelulares, adheridos a una superficie biótica o abiótica” (2).

Citando algunas definiciones de biofilm más relevantes en la literatura nos encontramos con estas:

- Comunidades microbianas adheridas a una superficie, rodeadas por una matriz extracelular polimérica de origen microbiano y otros compuestos del

medio (3). Una comunidad estructurada de células bacterianas embebidas en una matriz polimérica propia y adheridas a una superficie viva o inerte (4).

- Un consorcio funcional de microorganismos organizados en una extensa matriz polimérica (5).

- Una comunidad de microorganismos embebidos en una matriz polimérica orgánica, adheridos a una superficie (6).

- Una comunidad compleja de microorganismos, unidos irreversiblemente a una superficie, a una interfase o entre ellos, embebidos en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares, que exhiben una alteración del fenotipo con respecto a su tasa de crecimiento y transcripción genética (7).

Podemos decir que estos microorganismos crecen en una matriz de exopolisacáridos y se pueden adherir en una superficie de tejido vivo o inerte. Estudios indican que en la cavidad oral se encuentran alrededor de 700 especies distintas de bacterias. Estos estudios también han demostrado que estas bacterias se encuentran estrechamente relacionadas con las condiciones de salud en boca, así como el desarrollo de patologías y presencia de infecciones odontogénicas (8).

En la tabla1, se presenta un listado de todos los microorganismos presentes en la cavidad oral, partiendo de esta información más adelante se hablará de los microorganismos presentes en Biofilm:

Microorganismos de importancia en la cavidad oral	
Bacterias grampositivas	Bacterias gramnegativas
Streptococcus mutans	Fusobacterium nucleatum
S. sanguinis	F. periodonticum
S. mitis	Haemophilus parainfluenzae
S. gordonii	Porphyromonas gingivalis
S. parasanguinis	P. endodontalis
S. salivarius	Prevotella intermedia
S. anginosus	P. loescheii
Gemella morbillorum	P. denticola
Rothia dentocariosa	P. melaninogenica
Actinomyces naeslundii	P. nigrescens
A. gerencseriae	Tannerella forsythia
A. odontolyticus	Bacteroides odontolyticus
A. oris	Neisseria subflava
Filifactor alocis	Veillonella parvula
Lactobacillus salivarius	Aggregatibacter actinomycetemcomitans
L. fermentum	Capnocytophaga achacea
L. plantarum	C. gingivalis
Bifidobacterium dentium	Campylobacter rectus
Eubacterium nodatum	Campylobacter ureolyticus
Parvimonas micra	Treponema denticola
Peptostreptococcus anaerobius	T. socranskii
Propionibacterium acnes	T. vincentii

**Tabla 1. Microorganismos importantes que se encuentran presentes en la cavidad bucal. Tomada de George N. Hajishengallis, Howard F. Jenkinson; Microbiología e inmunología, primera edición. México CDMX: Editorial El Manual Moderno, 2015 pg 3.**

Una vez que Empezamos a comprender las bacterias que se encuentran en la cavidad oral en condiciones de salud es importante mencionar que, así como el biofilm tiene un papel de protección beneficioso, también hay muchas evidencias que lo relacionan con procesos infecciosos Existe una serie de características comunes: (ver tabla 2)

- Colonización de sustrato, dada por las bacterias que forman el biofilm
- La presencia de un tejido dañado, un biomaterial e incluso un sustrato acelular.
- La inoculación de bacterias da paso a la infección
- Resistencia de parte del biofilm bacteriano, en defensa del huésped a la terapia antibiótica
- Infecciones por *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Pseudomonas aeruginosa*.
- Persistencia de la infección por la resistencia al tratamiento
- Por la presencia de inflamación, células dañadas, se puede presentar necrosis en algunas interacciones con biomateriales como los implantes
- El huésped sufre de alteración con la presencia de biomateriales y eso produce desestabilización de las bacterias. Biofilms bacterianos e infección (9).

Lista parcial de infecciones humanas en las que están involucrados biofilms bacterianos	
Infección o enfermedad	Especie bacteriana Formadora de biofilm
Caries dental	Cocos Gram positivos acidogénicos (ej. Streptococcus)
Periodontitis	Bacterias anaeróbicas orales Gram negativas
Otitis media	Cepas no tipables de Haemophilus influenzae
Infecciones del músculo-esqueleto	Cocos Gram positivos (ej. Staphylococos)
Fascitis necrotizante	Streptococos Grupo A
Osteomielitis	Varias especies bacterianas y fúngicas, generalmente mezcladas
Prostatitis bacteriana	E. coli y otras bacterias Gram negativas
Endocarditis de la válvula nativa	Streptococos del grupo viridans
Neumonía por fibrosis quística	Pseudomonas aeruginosa y Burkholderia cepacia
Meloidosis	Pseudomonas pseudomallei
Infecciones nosocomiales	
Neumonía (cuidados intensivos)	Bacilos gram-negativos
Suturas	Staphylococcus epidermidis y S. aureus
Orificios de salida	S. epidermidis y S. aureus
Vías arteriovenosas	S. epidermidis y S. aureus
Bucles esclerales	Cocos Gram positivos
Lentes de contacto	P. aeruginosa y cocos Gram positivos
Cistitis por catéteres urinarios	E. coli y otros bacilos Gram negativos
Peritonitis por diálisis peritoneal	Una variedad de bacterias y hongos
DIU	Actinomyces israeli y muchos otros
Tubos endotraqueales	Una variedad de bacterias y hongos
Catéteres hickman	S. epidermidis y Candida albicans
Catéteres centrales venosos	S. epidermidis y otros
Válvulas mecánicas del corazón	S. epidermidis y S. aureus
Injertos vasculares	Cocos Gram positivos
Bloqueo del conducto biliar	Una variedad de bacterias entéricas y hongos
Dispositivos ortopédicos	S. epidermidis y S. aureus
Prótesis del pene	S. epidermidis y S. aureus

**Tabla 2. Lista parcial de infecciones humanas en las que están presentes Biofilms bacterianos. Tomada de Lasa, I., Pozo, J. L. del, Penadés, J. R., & Leiva, J. (2005). Bacterial biofilms and infection. Anales del Sistema Sanitario de Navarra, 28.**

Podemos decir que en boca las caries y la enfermedad periodontal, son las de mayor incidencia y se consideran enfermedades infecciosas, ya que su etiología principal son bacterias que por medio de mecanismos directos o indirectos tienden a causar daño tisular. Estas bacterias tienen una estructura muy organizada, estas bacterias agrupadas forman una biomasa, en superficies de distinta naturaleza, que cumplen con diversos requisitos para ser considerado biofilm o biopelícula (1,10).

Esta biopelícula no está únicamente en cavidad bucal, como ya lo hemos mencionado se puede formar sobre una superficie inerte también, no

únicamente en superficie viva y a nivel del cuerpo humano la formación de este biofilm hace que muchas veces sea difícil erradicar la causa de una infección, ya que hablamos de comunidades bacterianas muy complejas las que lo conforman (1). En este sentido, la Organización Mundial de la Salud (OMS), buscando reducir el impacto de la resistencia bacteriana, en 2017 hizo pública una lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos. En esa lista están incluidas las 12 bacterias con más peligro para la salud humana, esta publicación se ha hecho con el fin de ser una guía y al mismo tiempo busca promover una investigación y desarrollo de antibióticos nuevos, ya que la resistencia bacteriana a los antimicrobianos se considera un problema mundial que va en crecimiento y es que la amenaza de que las bacterias gramnegativas resisten a múltiples antibióticos es una situación cada vez más real y preocupante porque estas bacterias tienen la capacidad de transmitir material genético a otras bacterias y así ser resistentes a cualquier fármaco (11).

En esta lista elaborada por la OMS se hizo una clasificación en tres categorías:

**Categoría 1 de prioridad crítica.** En este grupo están incluidas las bacterias que son multirresistentes, especialmente a nivel hospitalario, en residencias de adultos mayores y en donde los pacientes deben ser atendidos con diferentes aparatos de los que destacan ventiladores y catéteres intravenosos, dentro de esta clasificación las bacterias pueden provocar graves infecciones que la mayoría de las veces son letales como neumonías y septicemia.

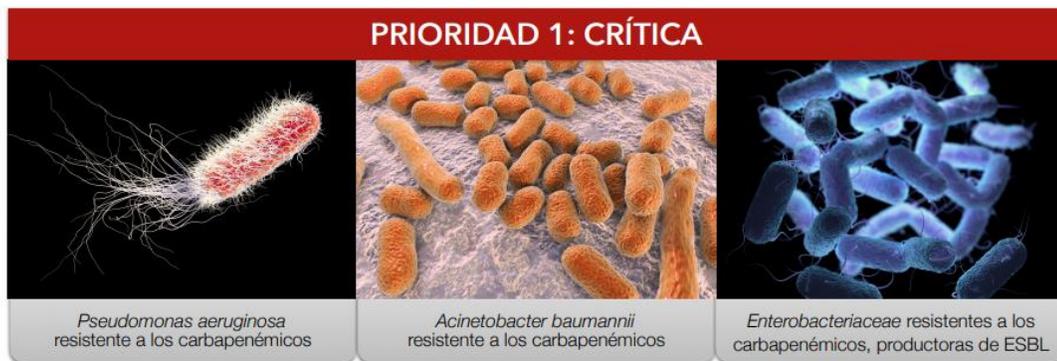
Estas bacterias ya resisten a múltiples y un gran número de antibióticos, entre ellos carbapenémicos, y la cefalosporina de tercera generación, recordemos que este pertenece al grupo de los mejores antibióticos para el combate de la multirresistencia, La OMS habla de las bacterias involucradas este grupo

también hacen un enlistado en el que habla de su resistencia a un grupo de antibióticos específico (figura1):

-Acinetobacter baumannii, resistente a los carbapenémicos.

-Pseudomonas aeruginosa, resistente a los carbapenémicos.

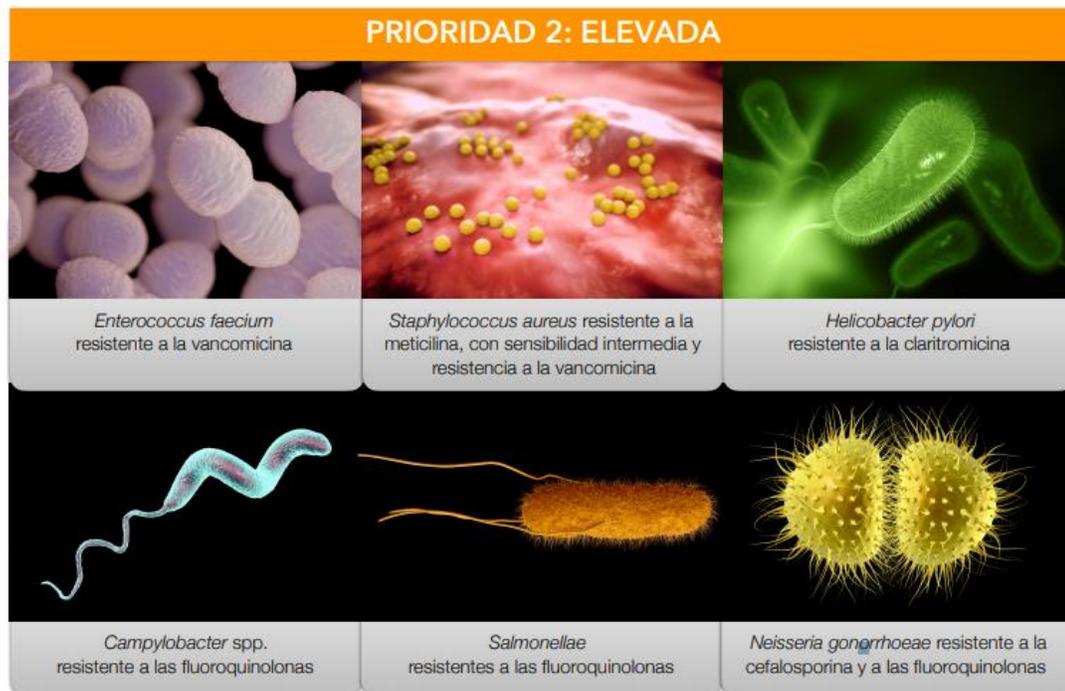
-Enterobacteriaceae que es resistente a los carbapenémicos productores de betalactamasas de amplio espectro (11).



**Figura 1. Microorganismos de prioridad crítica, en el primer recuadro *Pseudomonas aeruginosa* que es resistente a los carbapenémicos, *Acinetobacter baumannii* resistente a los carbapenémicos en el segundo y Enterobacteriaceae resistente a los carbapenémicos, productoras de ESBL en el último. Tomada de La Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2020;32(131)**

## Categoría o prioridad 2 elevada (figura 2):

- Neisseria gonorrhoeae*, resistente a las fluoroquinolonas y a la cefalosporina.
- Salmonellae*, resistente a fluoroquinolonas.
- Campylobacter* spp., resiste a las fluoroquinolonas.
- Helicobacter pylori*, resiste a la claritromicina.
- Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina, con sensibilidad intermedia, también resiste la vancomicina.
- Enterococcus faecium*, tiene resistencia a la vancomicina (11).



**Figura 2. Microorganismos de prioridad elevada destacando *Enterococcus faecium*, tiene resistencia a la vancomicina, *Staphylococcus aureus*, resistente a meticilina, con sensibilidad intermedia, también resiste la vancomicina, *Helicobacter pylori*, resiste a la claritromicina, *Campylobacter* spp., resiste a las**

*fluoroquinolonas, Salmonellae, resistente a fluoroquinolonas y Neisseria gonorrhoeae, resistente a las fluoroquinolonas y a la cefalosporina. Tomada de La Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2020;32(131).*

### **Microorganismos de prioridad 3 o media (figura3):**

-Shigella spp., resiste a las fluoroquinolonas.

-Streptococcus pneumoniae no tiene sensibilidad a la penicilina.

-Haemophilus influenzae, resiste a la penicilina (11).



**Figura 3. Microorganismo de prioridad media -, Streptococcus pneumoniae no tiene sensibilidad a la penicilina, Haemophilus influenzae, resiste a la penicilina y Shigella spp., resiste a las fluoroquinolonas. Tomada de La Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2020;32(131)**

En el grupo de prioridad elevada y prioridad media están incluidas otras bacterias con resistencia a los fármacos que va en aumento, muchas de estas causan enfermedades comunes entre ellas la salmonela y la gonorrea.

Una de las razones principales para la elaboración de esta lista por parte de la OMS es poder tomar consciencia de las bacterias que presentan de forma alarmante farmacorresistencia en aumento, pero también para el desarrollo de

alianzas en cuanto a investigación científica para descubrir nuevos antibióticos sin fines de lucro.

Las bacterias enlistadas anteriormente fueron seleccionadas mediante un grupo de expertos internacionales en colaboración con la División de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Tübingen (Alemania) tomando una serie de criterios que se mencionan a continuación:

- Grado de letalidad de infección provocada.
- Si en el tratamiento se requiere de hospitalización prolongada o no.
- Farmacorresistencia que tiene a los antibióticos que existen cuando hay infección en una comunidad.
- Su transmisión es fácil entre animales, de animales a personas y también entre personas.
- Si se pueden prevenir las infecciones que provocan estas bacterias por un factor adicional como lo son las vacunas o la higiene.
- Las opciones terapéuticas que tienen.
- Si esas bacterias están siendo investigadas para desarrollar nuevos antibióticos que traten las infecciones que causan.

La OMS resalta mucho lo esencial que es aumentar la investigación y el desarrollo de nuevos antibióticos, pero también exhorta a que no basta con ello para luchar contra la resistencia bacteriana, la cultura de la prevención también es una base fuerte para ello, el uso adecuado de los antibióticos, en cuanto a su prescripción tanto del personal médico, como a su no automedicación por parte de los pacientes, debemos ser racionales con los antibióticos ya existentes (11).

“Los nuevos antibióticos desarrollados contra los patógenos prioritarios que figuran en esta lista contribuirían a reducir las muertes debidas a infecciones resistentes en todo el mundo” (11).

## **Estructura del Biofilm (biopelícula)**

Una biopelícula microbiana se define ampliamente como microorganismos adheridos dentro de una matriz polimérica, que normalmente comprende exopolisacáridos que se desarrollan en una comunidad compleja (12).

No solo están formados por bacterias, sino también por otros microorganismos como hongos, algas, levaduras y protozoos. Un Biofilm se puede conformar por una o por varias especies diferentes, generalmente estas colonias de microorganismo se forman en ambientes acuáticos donde está presente una interfase sólido- líquido, pero también se pueden presentar en aire-líquido y en sólido- aire (1).

Ultraestructuralmente, las biopelículas forman microcolonias en forma de torre o de hongo con canales intercalados que están separados del ambiente externo y a través de los cuales los fluidos se mueven por convección. Las células dentro de las biopelículas producen la matriz de sustancias poliméricas extracelulares. Las células ubicadas más profundamente en la biopelícula están expuestas a condiciones ambientales que difieren de las de la superficie, incluida la disminución de la tensión de oxígeno. Esto da como resultado fenotipos alterados en términos de tasa de crecimiento y transcripción de genes que podrían facilitar ciertas características de supervivencia y virulencia (13).

## **Etapas en la formación del biofilm**

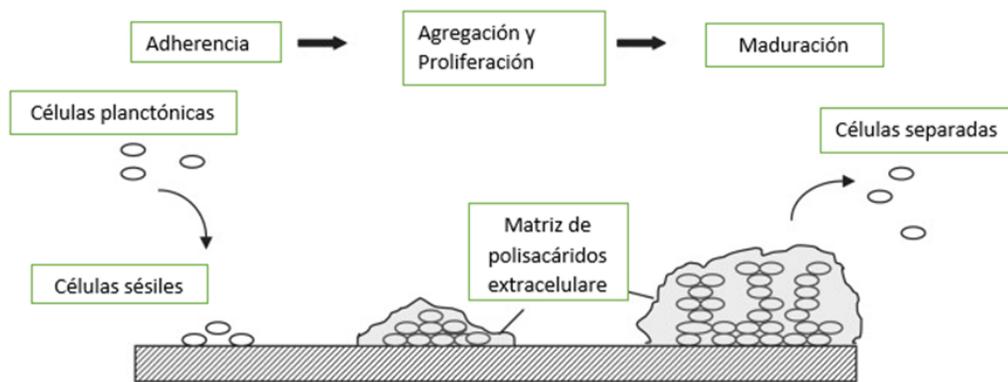
**Adhesión bacteriana primaria.** Esta adhesión consta del primer encuentro entre una bacteria planctónica y una superficie, en esta etapa el proceso se puede revertir, intervienen variables fisicoquímicas, que dan paso a la interacción entre la pared bacteriana y una superficie, al inicio la bacteria debe tener contacto con la superficie debe haber un acercamiento, puede ser de forma directa con quimiotaxis o desplazamiento de la propia bacteria (14).

Cuando la cercanía de la bacteria a la superficie es de al menos 1 nm, la suma de fuerzas atractivas o repulsivas en ambas es la que determina si se produce o no la unión, la mayoría de las superficies inertes y de las bacterias se encuentran cargadas negativamente, lo que favorece la repulsión en las interacciones electrostáticas (15).

**Adhesión bacteriana secundaria.** La producción de exopolisacáridos por parte de la bacteria permite que su unión con la superficie se consolide, ya que se adapta con los componentes de la superficie, por ligandos específicos de receptores que se encuentran en los pilis, fimbrias y fibrillas de la bacteria, o también puede ser la unión de ambos procesos al mismo tiempo. Cuando ocurre esta unión es irreversible, así la bacteria queda unida por completo a la superficie inerte. En esta fase, las bacterias planctónicas pueden presentar co-agregación y co-adhesión, formando microcolonias de sustrato (15).

**Maduración del biofilm.** Cuando la unión de la bacteria con la superficie es irreversible da inicio el proceso de maduración del biofilm, si las bacterias comienzan a dividirse de forma activa o a morir, la densidad y la complejidad del biofilm puede aumentar o cambiar, cuando los complejos extracelulares originados de la unión bacteriana tienen interacción con las moléculas orgánicas e inorgánicas, crean el glicocálix (16).

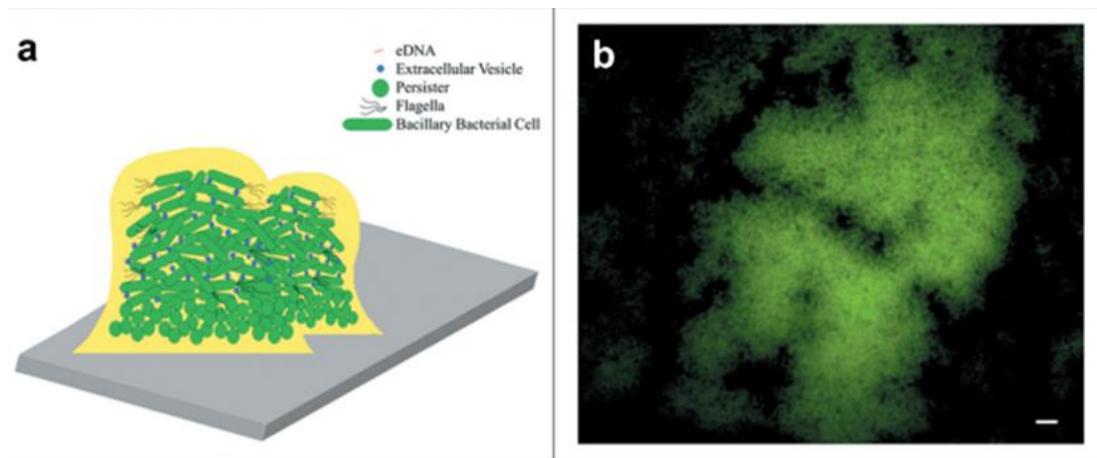
En el proceso de maduración del biofilm intervienen diferentes factores como lo son el ph y la difusión de oxígeno, también la osmolaridad y la fuente de carbono, estos controlan la maduración. El crecimiento del biofilm se encuentra con algunas limitantes como los nutrientes disponibles, la difusión de nutrientes, incluso las células y la eliminación de productos de desecho. El movimiento de los fluidos que atraviesan el biofilm ayudan al crecimiento (figura 4) (6).



**Figura 4. Etapas en la formación de biopelículas. Esquema de la formación de biofilm**  
 La Formación de Biofilm, a partir de bacterias planctónicas, el inicio de la formación se da cuando las bacterias se adhieren a una superficie biótica o inerte. Tomada de Aslam S. *Effect of antibacterials on biofilms. Am J Infect Control. 2008 Dec;36(10):S175.e9-11.*

Gracias a los avances científicos, se ha podido observar al Biofilm bacteriano in vivo (figura 5) completamente hidratado, mostrando que gran parte de los

biofilms se conforman por microcolonias de bacterias alrededor de un 15-20% del volumen del biofilm, y que estas se encuentran envueltas por una capa densa de matriz polimérica extracelular de un 75-80% con presencia bien definida de canales de agua (14). La matriz polimérica está formada por exopolisacáridos, aunque se pueden encontrar macromoléculas como proteínas, y diversos componentes que son puestos ahí por el proceso de la lisis de las bacterias, así como DNA (9).

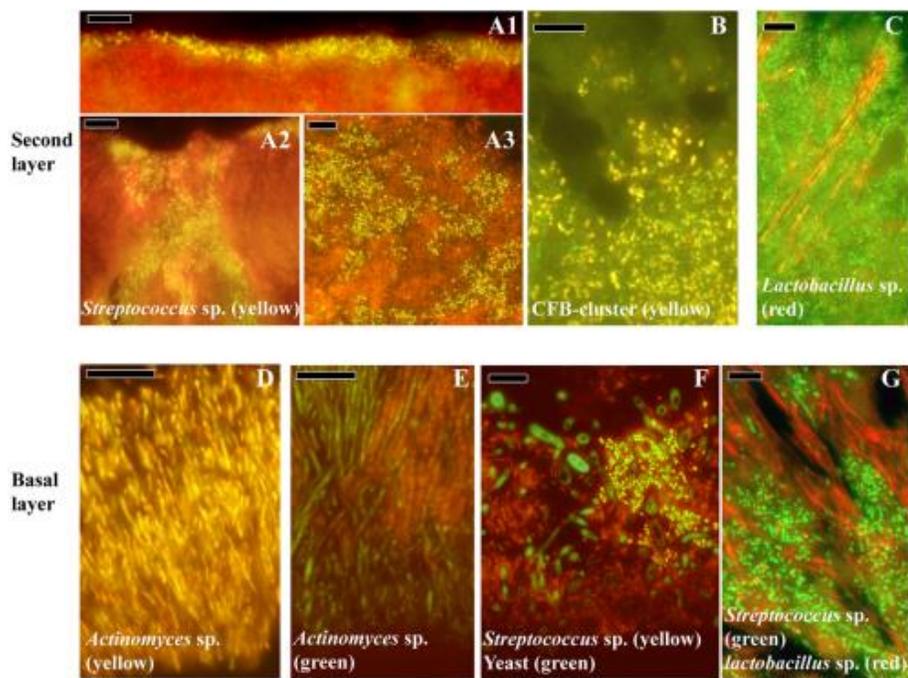


(a) Ilustración de una biopelícula bacteriana. Las microcolonias de células bacterianas son comunidades encerradas en una matriz que pueden estar compuestas de 10 a 25% de células y Matriz 75–90% EPS. Las células bacterianas dentro de la matriz no tienen movimiento browniano y muestran una forma de torre. La mayoría de las células se localizan en la parte superior de la torre y muy pocos, entre ellos, los persistentes se localizan en el fondo. (b) Imagen representativa de biopelícula de *H. pylori* teñida con el kit Live/Dead BacLight y analizada mediante microscopía de fluorescencia. La fluorescencia verde indica las células vivas. Barra de escala: 5  $\mu\text{m}$ .

**Figura 5. Biopelícula bacteriana, microcolonias de células bacterianas encerradas en una matriz. Tomada de Rossella Grande, Valentina Puca & Raffaella Muraro (2020) Antibiotic resistance and bacterial biofilm, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 30:12, 897-900**

## **Importancia del Biofilm en cavidad oral**

En enfermedades infecciosas en boca como lo son la caries y la periodontitis, el biofilm tiene gran importancia, y es que, en la superficie dentaria se describe la formación de placa dentobacteriana madura. Supragingivalmente (figura 6) se observa en el esmalte una formación de microcolonias en columnas, con un eje perpendicular y longitudinal a la superficie coronal. En la formación de la biopelícula inicial los cocos grampositivos son los de mayor predominio, aunque filamentos ramificados aislados se pueden observar al cabo de tres semanas, tomando el lugar de los cocos grampositivos, y al mismo tiempo sin dejar evidencia de que hubieran estado presentes en esa formación columnar, lo que deja como evidencia que los filamentos parecían lograr colonizar y reemplazar a la población cocoide (10).



#### Tooth side

Localización de las especies más abundantes en biopelículas supragingivales. *Streptococcus* sp. (amarillo) forman una banda delgada en la parte superior de la biopelícula (A1), casi engullendo la biopelícula (A2) o presentes como pequeñas células dispersas a través de la capa superior de la biopelícula (A3). (B) Células del grupo de bacterias CFB en la capa superior de la biopelícula, sin estructura definida. (C) *Lactobacillus* sp. (rojo) formando largas cadenas a través de la capa superior. (D) *Actinomyces* sp. Placa (amarilla) adherida al diente. (E) *Actinomyces* sp. (verde) y cocos formando placa inicial. (F) Placa inicial multispecies compuesta por *Streptococcus* sp. (amarillo), células de levadura (verde) y bacterias no identificadas (rojo). (G) *Streptococcus* sp. (verde) y *Lactobacillus* sp. (rojo) formando placa inicial. Los agujeros negros podrían ser canales a través de la biopelícula. Los paneles A, B, C, E, F se tiñen dos veces con la sonda EUB338 marcada con FITC o Cy3

**Figura 6. Especies bacterianas más abundantes en biopelículas supragingivales. Tomada de Zijng V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, Harmsen HJ. Oral biofilm architecture on natural teeth. PLoS One. 2010 Feb 24;5.**

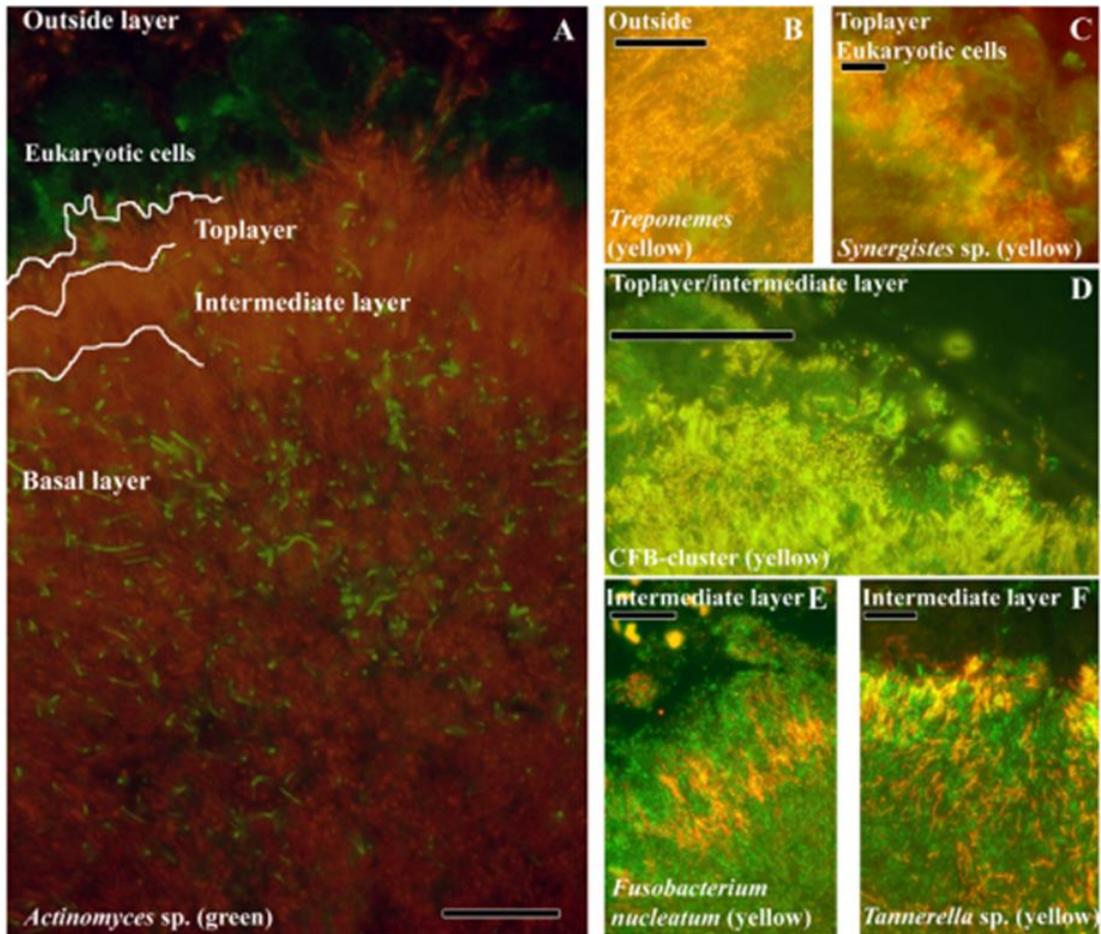
La propagación de las bacterias del biofilm se produce por 3 medios: a) la expansión de las bacterias dentro del biofilm, b) el desprendimiento de "aglomeraciones" bacterianas o, c) el cizallamiento de las fuerzas del flujo ambiental. Aunque las bacterias pueden volverse planctónicas antes de volver a adherirse, conservan los genes de resistencia específicos del biofilm y la expresión génica adquirida como parte del biofilm. Por lo tanto, las bacterias ahora planctónicas aún poseen la misma resistencia mejorada a los

antibióticos que la biopelícula original y no son susceptibles a los antibióticos convencionales. Un ejemplo de una biopelícula en la cavidad bucal es la placa dental. Más de 700 especies bacterianas componen lo que conocemos como “flora bucal normal”. Como la mayoría de estas bacterias existen como biopelículas, son resistentes a los antibióticos (17).

Se ha demostrado que *P. gingivalis* es un colonizador tardío de la biopelícula periodontal en un modelo de desarrollo de biopelícula periodontopática, que se cree que ocurre en tres etapas sucesivas (18). El inicio del biofilm se da como el resultado del acumulo o coagregación de bacterias, es decir se adhieren *Streptococcus* spp. Y *Actinomyces* spp. después de siete días, los *streptococcus* disminuyen y *Fusobacterium nucleatum* se eleva. En el estudio se localizaron las especies con mayor incidencia y predominio asociadas con periodontitis, con un predominio de *Actinomyces* sp., *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Spirochaetes* y *Synergistetes* en la biopelícula subgingival (10).

La biopelícula supragingival tiene una estructura formada por diferentes elementos en comparación con la subgingival (figura7), de forma general podemos decir que cuenta con dos capas, la capa basal que se adhiere a la superficie dental, en esta hay cuatro diferentes biopelículas, una de células *Actinomyces* en forma de bastón situadas perpendicularmente, la segunda biopelícula mezcla *Actinomyces* sp. Y cadenas de cocos, que están situados perpendicularmente a la superficie del diente, el tercer biofilm de bacterias filamentosas, estreptococos y levaduras, en esta capa los estreptococos agrupan una colonia distinta alrededor de las células de levadura, la cuarta es una biopelícula de estreptococos principalmente, estos crecen muy cerca de *Lactobacillus* sp. Perpendicularmente situados en la superficie dental. En la siguiente capa se puede encontrar sobre cualquier biofilm de la primera capa, *Streptococcus* sp. Se pueden presentar como células dispersas a través de la

segunda capa sin organización aparentemente o se pueden presentar alineadas sobre la segunda capa del biofilm, si se encuentran grietas en el biofilm se encargan de colonizarlas, hay diversas células bacterianas dispersas, por último, tenemos a *Lactobacillus* sp que se encuentran lejos de la superficie dental (10).

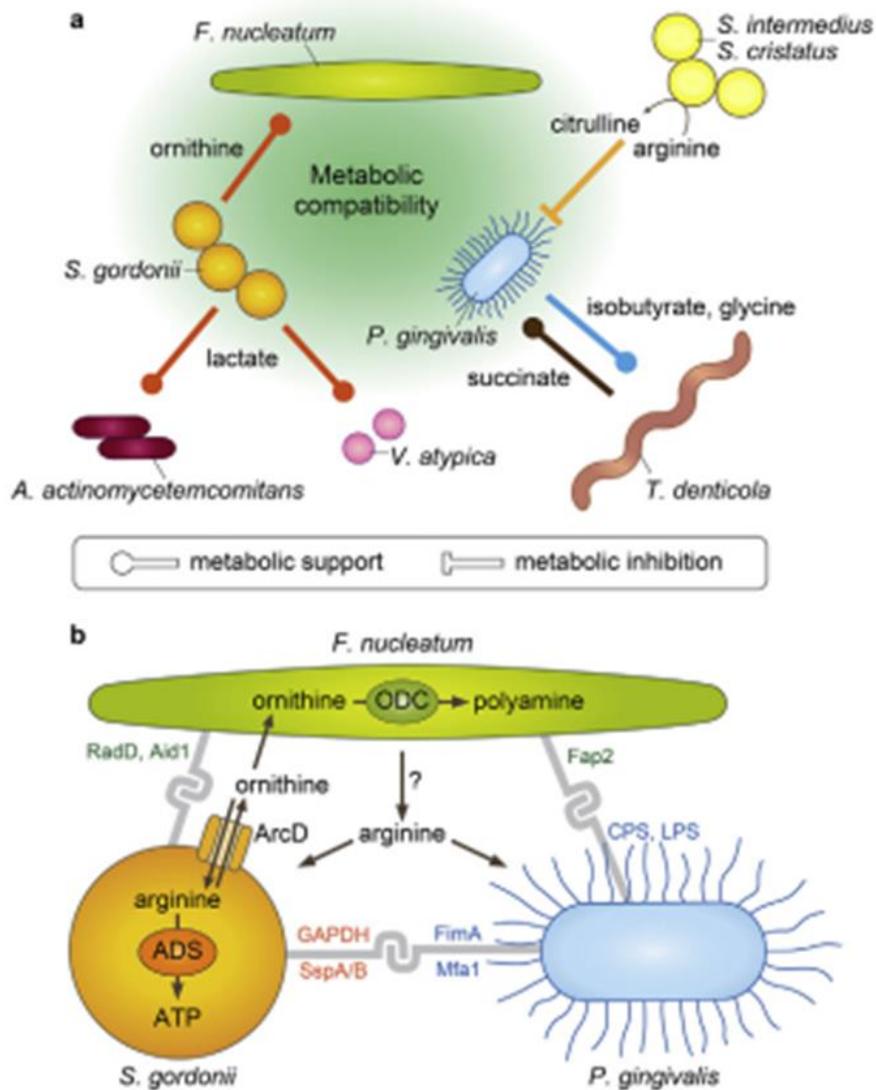


Localización de las especies más abundantes en biopelículas subgingivales. (A) Descripción general de la biopelícula subgingival con *Actinomyces* sp. (bacterias verdes), bacterias (rojas) y células eucariotas (grandes células verdes en la parte superior). (B) Espiroquetas (amarillo) fuera de la biopelícula. (C) Detalle de *Synergistes* (amarillo) en la capa superior muy cerca de las células eucariotas (verde). (D) Clúster CFB (amarillo) en la capa superior e intermedia. (E) *F. nucleatum* en la capa intermedia. (F) *Tannerella* sp. (amarillo) en la capa intermedia. Cada panel se tiñe por partida doble con la sonda EUB338 marcada con FITC o Cy3. El color amarillo resulta de la tinción simultánea con sondas marcadas con FITC y Cy3.

***Figura 7. Especies bacterianas más abundantes en biopelículas subgingivales. Tomada de Zijge V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, Harmsen HJ. Oral biofilm architecture on natural teeth. PLoS One. 2010 Feb 24;5.***

*Porphyromonas gingivalis* está profundamente involucrada en la patogenia de la periodontitis marginal, y hallazgos recientes han consolidado su papel como un patógeno importante y único. Esta bacteria tiene un estilo de vida dual único en sitios periodontales que incluyen placa dental subgingival (biopelícula) y células gingivales, ya que se ha demostrado claramente que *P. gingivalis* es capaz de ejercer virulencia utilizando tácticas completamente diferentes en cada entorno. La alimentación cruzada interbacteriana aumenta la virulencia de la microflora periodontal, y dicha interacción metabólica y adhesiva crea un entorno de apoyo para *P. gingivalis* y otras especies. Las células epiteliales orales humanas albergan una gran carga bacteriana intracelular, que se asemeja a la naturaleza polimicrobiana de la biopelícula periodontal. *P. gingivalis* puede entrar en las células epiteliales gingivales y pasar a través de la barrera epitelial hacia tejidos más profundos. Posteriormente, desde su posición intracelular, el patógeno aprovecha las vías de reciclaje celular para salir de las células invadidas, por lo que es capaz de controlar su población en los tejidos infectados, lo que permite una infección persistente en los tejidos gingivales. Como ya se mencionó, los primeros colonizadores, incluidos *Streptococcus* y *Actinomyces*, se adhieren a las películas salivales de los dientes utilizando adhesinas como fimbrias y polisacáridos. *Fusobacterium nucleatum*, que posee múltiples adhesinas, es un colonizador intermedio que actúa como una bacteria puente central por coagregación selectiva con una variedad de microbios, atrayendo así colonizadores tardíos. Anteriormente, se pensaba que la patogenia de la periodontitis estaba asociada con un aumento en la abundancia de colonizadores tardíos como *P. gingivalis*. Por ejemplo, se ha demostrado que *P. gingivalis*, incluso en un volumen bajo, puede elevar la virulencia de la biopelícula periodontal al subvertir las

respuestas del huésped, alterar las estructuras de la comunidad de la biopelícula y facilitar un aumento en la carga bacteriana general, lo que lleva a su designación como patógeno piedra angular. Curiosamente, otro estudio encontró que la abundancia relativa de *P. gingivalis* indicaba una posible correlación negativa con la carga bacteriana total en pacientes con periodontitis, lo que sugiere que las propiedades de la comunidad de biopelículas en general contribuyen más directamente a la patogénesis periodontal que la abundancia del patógeno. También se demostró que *P. gingivalis* ejerce virulencia en el contexto de la comunidad polimicrobiana y no causa enfermedad por sí misma en ratones libres de gérmenes. Estos hallazgos implican que su incorporación a comunidades con una red de relaciones interconectadas con otros microbios provoca la gama completa de patogenicidad de *P. gingivalis*. Teniendo en cuenta la presencia de una red dinámica, se considera que las interacciones interbacterianas (figura 8) entre *P. gingivalis* y otros miembros de la comunidad juegan un papel fundamental en la promoción de la patogenicidad de esta bacteria en la biopelícula periodontal (18).



Alimentación cruzada interbacteriana en biopelícula. (a) Resumen de las interacciones metabólicas fomentadas por una variedad de bacterias periodontales. Todas las interacciones metabólicas representadas aquí pueden apoyar el crecimiento de los recipientes, excepto que entre *P. gingivalis* y *S. intermedius*/*S. cristatus*, en el que la formación de biopelículas por *P. gingivalis* se ve disminuida por conversión extracelular de arginina en citrulina por estos estreptococos. (b) Metabólico y la interacción adhesiva entre *S. gordonii*, *F. nucleatum* y *P. gingivalis*. Este estado de tríada parece crear un entorno de apoyo para cada miembro, maximizando así sus ventajas de fitness. Abreviaturas: ADS, sistema de arginina desaminasa; CPS, capsular polisacárido; LPS, lipopolisacárido; ODC, ornitina descarboxilasa.

**Figura 8 Alimentación interbacteriana cruzada en biopelícula, interacciones metabólicas.** Tomada de Sakanaka A, Takeuchi H, Kuboniwa M, Amano A. Dual lifestyle of *Porphyromonas gingivalis* in biofilm and gingival cells. *Microb Pathog.* 2016 May;94:42-7.

La cavidad oral contiene un microbiota que, en algunas ocasiones puede sufrir un desequilibrio en el huésped, comportándose de forma agresiva con el mismo y provocando infecciones que se originan dentro de la misma flora, esta microbiota se caracteriza por ser aerobia y anaerobia, es decir mixtas o polimicrobianas (19).

El odontólogo debe tener presente cuales son las principales bacterias en cavidad oral, como se muestran en la Tabla 3.

Principales bacterias de la cavidad oral con interés odontológico				
		AEROBICOS ERICTOS	ANAEROBIOS FACULTATIVOS	ANAEROBIOS ERICTOS
Gram positivos	Cocos	Micrococcus (M. luteus)	Streptococcus spp Enterococcus Staphylococcus spp	Peptococcus spp Peptostreptococcus spp (P. micros)
	Bacilos	Rothia (R. dentocariosa)	Actinomyces spp Corynebacterium Lactobacillus (L. acidophilus, L. salivarius) Propionibacterium Corynebacterium	Lactobacillus (L.rimae, L.uli) Clostridium Bifidobacterium Eubacterium
Gram negativos	Cocos	Neissería	-----	Veillonella
	Bacilos	Eikenella (E. corrodens)	Actinobacillus (A. actinomycetemcomitans) Eikenella (E. corrodens) Capnocytophaga Haemophilus Campylobacter	Bacteroides (B. Forsythus) Fusobacterium spp (F. nucleatum) Prevotella (P. intermedia, P. melaninogénica) Porphyromonas (P. gingivalis)
Espiroquetas		-----	-----	Treponema (T. denticola, T. orale)

**Tabla 3 Principales bacterias de la cavidad oral con interés para el odontólogo. Tomada de Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. Inf Ter Sist Nac Salud 2009.**

Las infecciones en cavidad oral se clasifican dependiendo del sitio en que se desarrollan, por lo que se van a dividir en Odontógenas y No Odontógenas. Las infecciones No Odontógenas afectan las mucosas o algunas estructuras

como lengua y glándulas salivares. Nuestro estudio principal son las infecciones Odontógenas: En las infecciones odontógenas se ven afectadas las estructuras que forman el periodonto y al diente, esto incluye periodontitis, gingivitis, pericoronaritis, pero también están contenidos el absceso periodontal, pulpitis y caries (19).

Las infecciones odontógenas pueden afectar a cualquier persona, siendo las siguientes las mas frecuentes:

- La caries: es una infección odontogéna crónica, provocada por productos químicos de gérmenes acidógenos que degradan los tejidos duros del diente. Principalmente Streptococos y lactobacilos que se encuentran formando parte de la biopelícula dental de la superficie dentaria, en las fases de inicio es asintomática, pero cuando progresa la lesión a capas más profundas se produce la siguiente infección.

- La pulpitis: se produce por gérmenes de cavidad oral dentro del tejido pulpar provocando su inflamación, y a causa de un proceso carioso o de una enfermedad periodontal, puede ser por vía retrógrada, a partir de infección en zona periapical, se presenta como cuadro agudo, pero en la mayoría de las ocasiones es la exacerbación de un proceso inflamatorio crónico.

Durante la fase inicial cuando se encuentra mínimamente invadida la pupa se produce una hiperemia reactiva y localizada, a este proceso se le conoce como pulpitis reversible, esta es asintomática o con dolor leve, la poca duración, irradiado a áreas cercanas, siempre se provoca el dolor con estímulos térmicos, con los azúcares, con el cepillado. Si está pulpitis no es tratada, las bacterias alcanzan la pulpa por completo y el proceso inflamatorio aumenta a una pulpitis irreversible, esta tiene distintas etapas, iniciando en serosa, luego purulenta para finalmente producir necrosis, puede ser asintomática, suele producir un dolor agudo e intenso, puede ser continuo, espontáneo e irradiado, puede verse en aumento con estímulos de frío al inicio, luego verse el

incremento del dolor con el calor y el frío como alivio, se puede aumentar el dolor en presencia de esfuerzo o con el decúbito.

En el último estadio de la evolución de esta pulpitis es la necrosis, generalmente no se presentan más síntomas, pero la progresión de la infección hacia la región periapical dará lugar a reaparición de los síntomas.

- Absceso periapical: se produce durante la inflamación de los tejidos periapicales, ocasionando dolor bien localizado, referido al diente, este va en aumento con la percusión, con la masticación, algunas ocasiones hay salida de exudado purulento por vía alveolar.

Las infecciones periodontales se producen por las bacterias que provienen de la placa subgingival.

- Gingivitis: en esta afección la inflamación del tejido se limita a la encía, la causa es el aumento de masa bacteriana o por que se haya producido un cambio en su composición.

La gingivitis simple es la de mayor prevalencia, en esta hay inflamación de la encía, enrojecimiento y hay tendencia al sangrado tras las comidas y en el cepillado dental.

La más grave es la gingivitis ulcerativa necrosante (GUN) en ella el cuadro de dolor es agudo y se relaciona con VIH, sus etapas son erosión, necrosis del margen de la encía, se forman pseudomembranas, hay presencia de halitosis, se acompaña de fiebre, malestar y linfadenopatías.

- Periodontitis: se ven afectados los tejidos más profundos, pero hay presencia de destrucción de la inserción de tejido conectivo al cemento del órgano dentario, hay reabsorción del hueso alveolar, produciendo movilidad del diente, es una afección crónica con etapas que se agudizan, su progresión es distinta en cada caso, pero una complicación que suele ser constante y por lo

general un motivo de la consulta odontológica urgente es el absceso periodontal, ya que el dolor que produce es intenso, hay enrojecimiento, hay sangrado y tumefacción.

- Pericoronaritis: esta infección es aguda, localizada en tejidos que están recubriendo la corona del diente parcialmente erupcionado. Sobre todo, se encuentra asociada a terceros molares, en la población generalmente entre los 20-30 años. Puede ser aguda o crónica con presencia de fiebre, malestar general y adenopatía. La parte aguda está caracterizada por dolor en la zona retromolar a la masticación, este dolor se irradia a la faringe o la rama ascendente de la mandíbula, la mucosa aparece con edema, es brillante y eritematosa, tiende a estar acompañada de adenopatía en el ángulo submandibular. Cuando esta infección es aguda supurada el dolor es mucho más intenso, irradiado a la amígdala o el odio, apareciendo disfagia, presencia de trismus y el eritema extendido a faringe. La presión hace que entre el capuchón mucoso y el diente salga un exudado de pus, la evolución de la pericoronaritis es crónica (19).

Las infecciones odontógenas suelen ser en su mayoría locales y circunscritas y tienen prevalencia muy alta, destacando la caries y enfermedad periodontal, actualmente podemos considerar la enfermedad periodontal como una patología crónica recurrente en la población adulta: las cifras de personas con caries son altas, hablamos de un 90%, seguida de, tenemos el 50% para gingivitis y el 30% para periodontitis, posicionándose en la principal causa de urgencias odontológicas en el consultorio, el absceso periodontal con un 25% de las urgencias, pericoronaritis 11% y casos de periodontitis incluido el absceso periodontal entre el 7-14% (19).

De estas afecciones no para todas se requiere una prescripción antimicrobiana; de ahí la importancia del diagnóstico. Depende del proceso que se vaya a tratar, se podría hacer uso de procedimientos odontológicos,

quirúrgicos o terapia antimicrobiana o bien, requiera de la combinación de estos, el objetivo de prescribir antibióticos es reducir el inóculo bacteriano en el foco de infección, busca evitar que se propague la infección y se haga recurrente, busca prevenir complicaciones, busca salud clínica, en medida de lo posible se debe respetar la microbiota. En las infecciones odontogénicas se tienden a utilizar antibióticos de amplio espectro debido a que como se ha explicado suelen ser polimicrobianas y mixtas. Pero al ser de amplio espectro puede seleccionar microorganismos resistentes del biofilm habitual del paciente, así como del biofilm con patología, recordando que puede generar un sobrecrecimiento o subpoblación de la flora y si el biofilm es patógeno, nos da como resultado el fracaso farmacológico de la terapia empleada. Los antibióticos son ajenos a nuestro organismo y es por ello que estas sustancias son susceptibles a producir reacciones de alergia, efecto secundario y algunas interacciones con algunos fármacos (19).

Cada microorganismo en boca cumple una serie de funciones, al metabolizar los restos nutritivos residuos que están en los nichos de bacterias, dificultan la colonización de microorganismos externos con la formación del biofilm o biopelícula. A la estructura del biofilm se le hacen los coagregados de los distintos microorganismos en una matriz polimérica. Es por la diversidad de tejidos y de estructuras presentes en boca que no podemos hablar solo de microbiota general o de un biofilm único, ya que tenemos a las superficies dentales, los surcos gingivales, mucosas, lengua y además tenemos saliva, lo que da lugar a diferentes biopelículas, cada una de ellas con características específicas dentro de su ecosistema y entorno, lo que permite la colonización de diferentes microorganismos. Como fue descrito anteriormente en la superficie dentaria se encuentra dividida por la porción subgingival y supragingival, en la primero al agregarse la saliva es inicialmente aerobia, predominando los *Streptococcus* del grupo viridans, en donde tenemos *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* y *sanguis* y posteriormente

Lactobacillus, en la superficie supragingival está presente el líquido gingival o crevicular, esta sección es predominada por anaerobios, principalmente Fusobacterium spp, Prevotella spp, Porphyromonas spp y Peptostreptococcus spp, en la mucosa oral y en lengua el ecosistema aerobia tiene predominio (19).

Cuando se produce una alteración en las condiciones naturales de cavidad oral, se provoca un desequilibrio en el biofilm, estas alteraciones pueden ser fisiológicas como edad, dentición, embarazo, o cambios en hábitos del estilo de vida, incluidos el tabaquismo, ingesta de azúcares, y por intervenciones médicas dentro de la atención odontológica (19). En Tabla 4 se enlistan las infecciones odontogénas con sus respectivos microorganismos implicados en ellas, también se expresan opciones terapéuticas a ser empleadas por el profesional de la salud, dando una breve explicación de donde están situadas esas bacterias dentro de cavidad oral (19).

Microorganismos implicados en las infecciones odontogénicas y opciones terapéuticas			
PROCESO	LOCALIZACION	BACTERIAS IMPLICADAS	OPCIONES TERAPEÚTICAS
Caries	Esmalte, dentina, cemento y pulpa dental	Streptococcus mutans	Eliminación mecánica
		Actinomyces spp	Exodoncia
		Lactobacillus spp	
Pulpitis	Tejidos de la pulpa dental	Peptostreptococcus micros	Eliminación mecánica, drenaje
		Porphyromonas endodontalis	Biopulpectomía
		Prevotella intermedia	AB (Si inmunodepresión o profilaxis)
		Prevotella melaninogenica	- Amoxicilina + clavulánico
		Fusobacterium nucleatum	- Clindamicina
Gingivitis	Encías: tejidos blandos que rodean el diente	Campylobacter rectus	Leve: Clorhexidina 0,2% tópica
		Actinomyces spp	Clindamicina gel tópico
		Prevotella intermedia	GUN: Clorhexidina 0.2% tópica
		E. corrodens	AB: - Amoxicilina + clavulánico
		Capnocytophaga spp	- Metronidazol
		Streptococcus anginosus	G. estreptocócica=GUN
Periodontitis	Tejidos de sostén del diente (periodonto)	Porphyromonas gingivalis	Tartretomía
		Tannerella forsythensis	Clorhexidina 0,2% tópica o clindamicina/
		A. actinomycentemcomitans	minociclina gel tópico
		Prevotella intermedia	AB cuando se indica
		Fusobacterium nucleatum	- Amoxicilina + clavulánico
		Streptococcus spp	Metronidazol Clindamicina
absceso periapical	Tejidos periapicales	Peptostreptococcus micros	
		Prevotella oralis melaninogenica	Drenaje quirúrgico y desbridamiento
		Fusobacterium spp	AB:
		Porphyromonas gingivalis	Amoxicilina + clavulánico
		Bacteroides	Clindamicina
Streptococcus spp	Penicilina + Metronidazol		
Pericoronaritis	tejidos que rodean el diente parcialmente erupcionado, sobre todo terceros molares inferiores	Peptostreptococcus micros	
		Porphyromonas gingivalis	Desbridamiento y drenaje
		Fusobacterium spp	AB
		P. intermedia melaninogenica	Amoxicilina + clavulánico
		Eubacterium	Clindamicina
Streptococcus spp	Claritromicina o Azitromicina		

**Tabla 4. Microorganismos que se encuentran implicados en infecciones odontogénicas (Caries, pulpitis, gingivitis, periodontitis, absceso periapical y Pericoronaritis) y opciones terapéuticas. Tomada de Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. Inf Ter Sist Nac Salud 2009.**

En las infecciones odontogénicas tempranas, los estreptococos facultativos y los anaerobios son los más frecuentemente involucrados. Las penicilinas se usan con mayor frecuencia en estas infecciones, ya que ofrecen una cobertura

excelente sobre los estreptococos susceptibles y otras especies aeróbicas involucradas. A medida que avanza la infección, predominan los anaerobios y se reduce la eficacia de la penicilina sola. Se recomienda agregar metronidazol o cambiar a clindamicina para una mejor cobertura anaeróbica. La clindamicina es especialmente útil para tratar infecciones odontogénicas por su excelente penetración en huesos y abscesos y es el antibiótico preferido si el paciente es alérgico a la penicilina. Si el paciente no responde a la eliminación completa de la fuente infecciosa, la incisión y el drenaje apropiados y la terapia antibiótica empírica, entonces el cultivo y las pruebas de sensibilidad pueden proporcionar información adicional sobre los organismos infecciosos y requerir una alteración en la terapia antibiótica. Se ha demostrado que, en promedio, los dentistas escriben al menos 2 a 3 recetas de antibióticos por semana. En estos puntos se toman en cuenta múltiples aspectos del uso de antibióticos, incluido el fármaco específico prescrito, el motivo de la prescripción y la duración de la terapia con antibióticos. Razones como la demanda de los pacientes y la falta de conocimiento actualizado del prescriptor han influido en la decisión de los médicos de prescribir antibióticos al menos tanto como el diagnóstico clínico de los pacientes. Los resultados también demostraron una amplia gama de prácticas de prescripción con respecto a las indicaciones clínicas, la elección del antibiótico y la duración de la terapia. Con respecto a la duración de la terapia, se encontró que el curso promedio de antibióticos recetados es de menos de 7 días. Un estudio estadounidense mostró que los endodoncistas promedian 8 días para un régimen de antibióticos (17).

## **Biofilm y la resistencia a los antibióticos**

El descubrimiento de los antibióticos a principios del siglo XX no solo supuso un punto de inflexión en la medicina, sino también en la historia de la humanidad. Una consecuencia grave del uso de estos medicamentos, apropiados o no, ha sido el desarrollo de resistencia. La resistencia bacteriana a los antibióticos es multifactorial. En medicina, la resistencia a los antibióticos se ha atribuido al uso prolongado y repetitivo de antibióticos de amplio espectro. Cierta resistencia ocurre intrínsecamente, pero gran parte de la culpa es atribuible a décadas de uso por parte de los médicos, el uso no terapéutico en la agricultura y la eliminación descuidada de los desechos por parte de la industria farmacéutica en su conjunto (17).

La resistencia a los antibióticos se considera un problema clínico, de salud pública, ya que disminuye la eficacia de los antibióticos, aumenta los efectos secundarios que se derivan de dar dosis más altas o prolongar los tratamientos, estos provocan un impacto sobre la microbiota humana, esto tiene una repercusión sanitaria (20,21).

La resistencia a los antibióticos se produce tanto por defensas intrínsecas como por mutación genética en las bacterias. Las mutaciones ocurren tanto espontáneamente como como resultado de la transferencia horizontal de genes. Las bacterias planctónicas típicamente adquieren resistencia en 1 de 4 formas: (1) alteración del sitio objetivo de un fármaco, (2) incapacidad de un fármaco para llegar al sitio objetivo, (3) inactivación de un agente antimicrobiano o (4) eliminación activa de un antibiótico de la célula. La transferencia de genes a través de plásmidos da como resultado un cambio en el ADN del microbio y los genes resistentes se transmiten a las generaciones posteriores (17).

Se detectó un incremento de la resistencia a fármacos en este caso a macrólidos, betalactámicos y clindamicina en cepas de *Streptococcus viridans*

y como de *Porphyromona*, de *Fusobacterium* spp y *Prevotella* spp productoras de beta-lactamasa que se encuentran aisladas en cavidad oral (22,23,24,25).

Existe una estrecha relación entre la causa-efecto, con el consumo de antibióticos y la resistencia que se puede generar con su administración (21).

Las bacterias que producen betalactamasa se pueden aislar con más frecuencia en las infecciones odontógenas de pacientes que ya han recibido tratamientos con betalactámicos anteriormente, y cuanto más dura el tratamiento es mayor el número de cepas bacterianas resistentes que se producen (26).

Es en este contexto que la atención se ha centrado en el crecimiento de bacterias como biopelículas adherentes, no solo como el modo de crecimiento de infecciones relacionadas con dispositivos asociadas, por ejemplo, con articulaciones artificiales y catéteres venosos, sino también con otras infecciones crónicas como las que ocurren en el tracto respiratorio. El crecimiento como una biopelícula casi siempre conduce a una disminución significativa de la susceptibilidad a los agentes antimicrobianos. Existe reconocimiento generalizado de la contribución de las biopelículas a la infección humana. Está claro que las biopelículas microbianas son en gran parte responsables de la resistencia de muchas infecciones a la terapia antimicrobiana convencional (12). Parte de la explicación a lo anterior se asocia a la tasa metabólica lenta de los microorganismos en las biopelículas, así como la matriz extracelular de la biopelícula, los cuales pueden impedir la eficacia de muchos antimicrobianos. Por ejemplo, la inhibición de las biopelículas de *Enterococcus faecalis* requiere concentraciones muy altas de antibióticos como ampicilina, vancomicina y linezolid (13).

Los antibióticos sistémicos pueden eliminar los organismos planctónicos liberados de la biopelícula, pero a menudo no pueden tratar los organismos incrustados en la biopelícula. Esto puede estar relacionado con el grado de

penetración de varios antibióticos en la biopelícula, cambios en el metabolismo bacteriano (especialmente porque la mayoría de los antibióticos afectan la síntesis de la pared celular o la síntesis de proteínas, que se encuentra en un nivel más bajo en una biopelícula establecida), resistencia a los antimicrobianos, alteración del huésped. defensas, y alteraciones locales en el microambiente del biofilm que perjudican la actividad del agente antimicrobiano. La resistencia del biofilm suele ser multifactorial y puede variar de un organismo a otro por lo que esta combinación de factores dificulta la erradicación del biofilm. El fracaso de los antibióticos para penetrar en la biopelícula no se ha explicado por completo. Sin embargo, se ha demostrado que la vancomicina penetra adecuadamente la biopelícula de *Staphylococcus epidermidis*, pero no condujo a la erradicación deseada de las bacterias incrustadas en la biopelícula. En otro modelo experimental, se eliminó la biopelícula mediante cepillado endoluminal de catéteres infundidos con vancomicina y linezolid. Se detectó vancomicina en 11 de 11 lúmenes del catéter con una concentración media de 19 mg/g de biopelícula. Linezolid solo se detectó en 4 de 11 catéteres con una concentración media de 1,5 mg/g de biopelícula. Por otro lado, la ciprofloxacina penetra bien en la biopelícula de *Klebsiella pneumoniae* a pesar de la relativa resistencia de la biopelícula al fármaco. Las bacterias dentro de una biopelícula son resistentes a una concentración de antibióticos de hasta 1000 veces, aunque los mismos organismos son susceptibles cuando se cultivan en medio de cultivo. Una hipótesis es que algunos antibióticos no penetran bien en la biopelícula y, por lo tanto, no alcanzan su objetivo. Otra hipótesis aborda el microambiente de la biopelícula. Existe la preocupación de que la hipoxia relativa que se encuentra en las capas más profundas de la biopelícula pueda afectar la actividad antibiótica, especialmente la de los aminoglucósidos. Otra especulación es que ciertas bacterias dentro de una biopelícula entran en una diferenciación fenotípica que confiere resistencia a los antibióticos ya sea a través de la

expresión de varias bombas de expulsión o por la alteración de los blancos de los fármacos (27).

Cuando se administra un antibiótico con un espectro incorrecto para la infección a tratar, se produce un sobrecrecimiento de las especies bacterianas resistentes mediante la eliminación de otras bacterias sensibles, esto puede dar como resultado la exacerbación aguda o una infección persistente (22).

Es muy importante considerar que en las infecciones odontogénicas las cepas de bacterias resistentes pueden ir desapareciendo por la falta de la presencia de otros organismos, en especial si las cepas que se encargan de la resistencia a patógenos son escasos (28).

Más que prescribir o hacer la selección de un antibiótico que se ajuste a un patrón de sensibilidad de todas las bacterias que podrían estar involucradas en la infección, habría que buscar el romper con la sinergia establecida entre los microorganismos odontopatógenos presentes (29).

En la Tabla 5 se muestran datos de diferentes investigaciones, pertenecientes a diversos trabajos donde se recolectaron datos en términos de resistencia cuantificada en porcentaje y en sensibilidad de antibióticos empleados para diferentes bacterias de biofilm (19).

Tasas de resistencia antibiótica (en porcentaje) según la especie bacteriana										
	Streptococcus viridans		Peptostreptococcus spp		Prevotella spp ( intermedia)		Pophyromonas spp (gingivalis)		Fusobacterium spp (nucleatum)	
	R(%)	S	R(%)	S	R(%)	S	R(%)	S	R(%)	S
Penicilina G/v	10-32	+/-	14-19	+/-	23-52	+/-	0-59	+/-	11-33	+/-
Amoxicilina	0-13	+	17	+/-	17-55	+/-	17-20	+/-	17	+/-
Amoxicilina /clav	0-3	+	0	+/-	0-3	+	0-17	+	0-16	+
Doxiciclina	2-11	+/-	30-50	+/-	3-50	+/-	3-50	+/-	0	+
Clindamicina	10-59	+	0-15	+/-	0-27	+	0-24	+	0-8	+
Metronidazol	20	0	10-20	+/-	0-20	+	0-20	+	<5	+
Macrolidos					80-95		80-95			
Eritromicina	31-58			+/-	7-50	+/-	6-17	+/-	33-74	+/-
Espiramicina		+/-	30-50							
Claritromicina			12							
Azitromicina	18-48				25		33		42	
Levofloxacino	51		3		14		9		25	

R: Porcentaje de cepas resistentes; Datos extraídos de los estudios de Maestre JR. 200719; Brescó-Salinas M. 20063; Khemaleelakul S. 200010; Kuriyama T. 200013; Liñares J. 200324 S: Porcentaje de cepas sensibles. (Lopez-Piriz R. 20072.). (+: Mayor del 80% de cepas sensibles; ±: Entre el 30-80% de cepas sensibles; 0: menos del 30% de cepas sensibles).

*Tabla 5 Tasas de resistencia antibiótica en porcentaje según la especie bacteriana. Tomada de Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. inf Ter Sist Nac Salud 2009.*

**El quorum sensing (QS)** en bacterias es un mecanismo de comunicación entre células que utiliza moléculas de señal, que se activan y secretan para coordinar los comportamientos de la comunidad para defenderse de condiciones ambientales desfavorables. QS es un mecanismo importante para la activación y formación de biopelículas bacterianas, lo que niega la eficacia de los antibióticos contra bacterias patológicas. Los factores ambientales como los antibióticos, el pH, la concentración de sal y la privación de nutrición modulan el funcionamiento mediado por QS en las biopelículas. Cuando la concentración de las moléculas de señal QS alcanza un umbral, se activa un comportamiento sincronizado de las bacterias, lo que lleva a actividades sociales como la formación de biopelículas. La señal QS se traduce posteriormente en las células para modular el nivel de expresión de los genes. Estos genes son importantes para que las células se ajusten a su entorno, incluidos los genes que están involucrados en la formación de biopelículas. Hay tres tipos principales de moléculas de señal QS bacterianas, a saber, acil-homoserina lactonas (AHL), oligopéptidos y autoinductores. Se ha reportado que otras moléculas como el indol funcionan como moléculas QS en varios microorganismos. Las bacterias gramnegativas utilizan con frecuencia las AHL difusibles como moléculas QS, mientras que las bacterias grampositivas utilizan mecanismos QS basados en péptidos. Una mejor comprensión de las moléculas de señal QS proporcionará información crítica para el desarrollo de productos químicos o métodos para controlar la biopelícula. Esta se ha convertido en un área de investigación candente en la búsqueda de una

molécula eficaz que pueda neutralizar las moléculas QS o competir con sus receptores (30).

**Respuesta inmune ante las biopelículas.** La respuesta inmune innata juega un papel en la patogenia tanto de la enfermedad periodontal como en otras enfermedades asociadas al biofilm. En particular, los receptores de reconocimiento de patrones celulares (PRR), como los receptores tipo toll (TLR) y los receptores tipo NOD, que examinan los entornos extracelulares e intracelulares y detectan moléculas asociadas a microbios (PAMPs) presentes o liberados por las células microbianas. La activación de los PRR estimula la respuesta inmunitaria innata y desencadena la producción de citoquinas y otros mediadores inflamatorios. La expresión anormal de los PRR que se unen al lipopolisacárido bacteriano se ha relacionado con la predisposición a la enfermedad periodontal, lo que refleja la importancia de los sistemas de detección de huéspedes en tejidos orales. La inflamación crónica del periodonto es iniciada por patógenos periodontales en biopelículas subgingivales. La respuesta del huésped contribuye al desarrollo de la enfermedad periodontal mediante el reclutamiento de células proinflamatorias (neutrófilos y macrófagos), la liberación de mediadores inflamatorios (IL-1, PGE2) y la destrucción de tejido a través de metaloproteinasas de matriz (MMP). Se ha demostrado que los neutrófilos son hipersensibles en las enfermedades periodontales y contribuyen al proceso de la enfermedad mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno destructivas, proteinasas y otros factores que dañan la encía del huésped y los ligamentos periodontales. Los neutrófilos también aumentan las citoquinas proinflamatorias como el leucotrieno B4, IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 $\beta$ , y los niveles elevados de estas citoquinas se encuentran constantemente en estudios de líquido crevicular gingival (GCF) de pacientes con gingivitis y periodontitis. La inmunidad adaptativa también juega un papel en la patogenia de las enfermedades periodontales. En las lesiones periodontales posteriores tienen

un predominio de células T, células B y células plasmáticas. La lesión en la gingivitis es principalmente una respuesta mediada por células T, mientras que la lesión periodontal es predominantemente una respuesta B. la respuesta de las células plasmáticas y de las células plasmáticas, lo que implica un cambio en la respuesta inmunitaria en el desarrollo de la periodontal (31).

**Impacto del entorno del huésped en las especies y la arquitectura del biofilm.** El entorno del huésped es selectivo y determina qué organismos pueden colonizar, crecer y convertirse en miembros menores o mayores de una comunidad microbiana, siendo la interacción de la microflora del huésped importante en la salud y la enfermedad. La investigación dental ha demostrado que la distribución de la microflora oral no es aleatoria, pero que la mayoría de las especies prefieren un sitio oral específico con una composición de microflora que varía entre ubicaciones como la lengua, la mucosa bucal y los dientes. También se ha determinado que la mayoría de los sitios tenían de 20 a 30 especies predominantes, y que las especies asociadas a la periodontitis no se detectaron en las muestras de encía sana. La composición y capacidad metabólica de una comunidad microbiana oral se ven afectados por el medio ambiente. Se han medido diferencias de más de 2°C entre tejido periodontalmente sano y estados enfermos. Se ha demostrado que los sitios subgingivales con temperaturas elevadas probablemente como resultado de la respuesta inflamatoria tienen proporciones elevadas de patógenos periodontales. Además de la temperatura, el pH influye en el crecimiento y supervivencia de los microorganismos. Después del consumo de azúcar, el pH ambiental oral cae debido a los productos de fermentación ácida, y esto da como resultado la selección de microorganismos orales tolerantes a los ácidos, muchos de los cuales son patógenos. Los organismos como *S. mutans* y *Lactobacilli* se vuelven predominantes y cambian la composición del biofilm a uno que predispone a la caries. Este cambio enfatiza el papel que juegan el medio ambiente y las características del huésped, incluida la dieta, en la

formación de enfermedades orales (31). Robinson et al. investigaron los efectos de la manipulación mecánica, el pH, la fuerza iónica y el tensioactivo (sulfato de lauril sódico al 0,25 %) en la arquitectura del biofilm in vivo. Descubrieron que las biopelículas eran sólidas y que solo el surfactante (la concentración utilizada era similar a la de las pastas de dientes) eliminaba o reducía significativamente la biopelícula, como lo demuestra la disminución de la biomasa. El conocimiento de la arquitectura de biopelículas y el potencial para manipularla plantea la posibilidad de futuras terapias de biopelículas y prevención de enfermedades periodontales (32).

### **Importancia de biofilms en procedimientos odontológicos**

Es importante entender que las infecciones de la cavidad oral no son causadas por bacterias planctónicas o “flotantes”. Más bien, todas las infecciones encontradas en la práctica de la odontología son causadas por bacterias que viven y prosperan en una biopelícula. Una biopelícula es una comunidad altamente organizada de una multitud de especies bacterianas que están rodeadas y protegidas por un exopolisacárido producido por las bacterias residentes. Las bacterias que comenzaron como bacterias flotantes entran en contacto con una superficie y se vuelven adherentes. Inmediatamente, estas bacterias recién adheridas comienzan a establecer la matriz exopolimérica que proporciona un área de superficie adicional para la unión de otras bacterias y proporcionar un medio para atrapar nutrientes. Dentro de la biopelícula se encuentran canales de agua que permiten el flujo de nutrientes y la eliminación de productos de desecho. Las bacterias en una biopelícula son excepcionalmente resistentes a los antibióticos convencionales incluso más allá de los mecanismos de resistencia a los antibióticos discutidos previamente. Las bacterias se comunican entre sí a través de numerosos mecanismos complejos, incluida la detección de quórum, un método complejo de alteración de la expresión génica y la transferencia de genes incluso entre diferentes especies de bacterias y nanocableado que involucra pili

(vellosidades) eléctricamente conductor que se utilizan para la transferencia eléctrica y de energía de largo alcance. El exopolisacárido también puede proporcionar una barrera resistente a algunos antibióticos (17).

**Caries Dental y Enfermedad Periodontal.** La caries dental es una condición destructiva de los tejidos duros dentales. El proceso de la enfermedad involucra bacterias de la placa acidogénica, que incluyen *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* y *Lactobacillus spp* (33). Mientras que la enfermedad periodontal pueden afectar tanto a los tejidos blandos como a los duros y son iniciadas por componentes de la biopelícula de la placa que se desarrollan en la superficie radicular dura adyacente a los tejidos blandos del periodonto de soporte. La enfermedad periodontal puede limitarse a la encía (gingivitis) o extenderse a las estructuras de soporte más profundas con destrucción del ligamento periodontal y el hueso alveolar que sostiene los dientes (periodontitis). Tal pérdida de inserción, con la formación de bolsas periodontales asociadas, puede conducir finalmente al aflojamiento y pérdida de los dientes afectados. *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* y *Treponema denticola* ahora se consideran los principales patógenos en el avance de la periodontitis (34).

La prevención de la caries dental y de la enfermedad periodontal se dirige tradicionalmente al control mecánico o no específico del biofilm de la placa, ya que este es el factor precipitante. El uso de agentes antimicrobianos representa un complemento valioso para el control mecánico de la placa. Idealmente, tales estrategias deberían prevenir la formación de biopelículas de placa sin afectar notablemente el equilibrio biológico dentro de la cavidad oral, que está habitada por más de 1000 especies diferentes de bacterias a razón de  $10^8$  a  $10^9$  bacterias por ml de saliva o mg de placa dental (35).

La periodontitis, una forma más grave de enfermedad periodontal, ocurre cuando la inflamación se extiende profundamente en los tejidos y provoca la pérdida de tejido gingival, el ligamento periodontal y el hueso alveolar. La

causa más aceptada de las enfermedades periodontales es la formación de biopelícula dental con microorganismos patógenos, comúnmente conocida como placa dental. De hecho, la investigación ha demostrado que dentro de un día de la interrupción de los procedimientos de higiene bucal (p. ej., cepillarse los dientes), las biopelículas comienzan a desarrollarse y dentro de 10 a 21 días se desarrolla la gingivitis (31).

La presencia de *Exiguobacterium oxidotolerans*, *Prevotella melaninogenica*, *Staphylococcus aureus* y *Veillonella parvula* en la cavidad oral se está relacionando con el cáncer oral. La prevención y el tratamiento de las enfermedades bucales requieren la reducción de las acumulaciones bacterianas en los sitios de retención de la cavidad bucal, lo que en última instancia conduce a la formación de biopelículas en estas superficies. *E. faecalis* es un patógeno oportunista y una de las principales causas de infecciones nosocomiales. *E. faecalis* también se aísla con frecuencia de los conductos radiculares fallidos sometidos a un nuevo tratamiento, aunque en cantidades bajas como proporción de la carga bacteriana total. La capacidad de *E. faecalis* para formar biopelículas puede conferir una ventaja ecológica en determinadas situaciones. Por ejemplo, las cepas clínicas de *E. faecalis* aisladas de pacientes con endocarditis infecciosa se asociaron significativamente con una mayor formación de biopelículas que las cepas clínicas sin endocarditis (13).

**Endodoncia.** La enfermedad endodóntica, una infección de biopelícula del espacio del conducto radicular, es una causa importante de morbilidad dental en todo el mundo. El tratamiento de endodoncia, o tratamiento del conducto radicular, como se le conoce comúnmente, se basa en la capacidad de erradicar la infección por biopelícula microbiana y prevenir la reinfección del espacio altamente complejo del conducto radicular. Se ha reportado una variedad de especies bacterianas están presentes en los conductos radiculares infectados en la enfermedad primaria (infección endodóntica que

ocurre en los conductos radiculares que no han sido tratados previamente), la cuál es típicamente de naturaleza polimicrobiana con bacterias Gram negativas y Gram positivas, dominadas por anaerobios obligados. Por ejemplo, se han aislado bacterias Gram negativas, como especies de *Treponema* en conductos radiculares con fallas endodónticas. En este sentido, una revisión reciente señaló que los géneros detectados con mayor frecuencia en los conductos radiculares infectados primarios y persistentes fueron *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Parvimonas* y *Streptococcus*. En otra revisión, los grupos más abundantes, independientemente del tipo de infección, fueron Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria, Actinobacteria y Fusobacteria. Además, las arqueas, los virus y los hongos también se han implicado en la enfermedad endodóntica (36).

Por otra parte, las levaduras prevalecen en la cavidad oral y no sorprende que representen un grupo importante aún no reconocido de microbios en este entorno. Esto tiene importancia clínica, ya que existe la posibilidad de interacciones de biopelículas entre reinos de bacterias y levaduras en el conducto radicular, compliquen la infección y requieran estrategias de tratamiento alternativas. Existen múltiples medios posibles por los cuales esto puede ocurrir. La probabilidad de que los hongos y las bacterias se coagregen entre sí en las infecciones endodónticas en forma de comunidades de biopelículas complejas crea un entorno potencial de protección mutua y tolerancia hacia los agentes antimicrobianos. Esto no carece de precedentes, *C. albicans* es el patógeno fúngico más común, frecuentemente coaislado de infecciones de biopelículas polimicrobianas y puede interactuar con una serie de bacterias diferentes en una variedad de formas. Curiosamente, se ha demostrado que *E. faecalis* se incorpora a las biopelículas de *C. albicans*, adhiriéndose a las formas de levadura e hifas. Un modo potencial por el cual esta interacción puede favorecer la resistencia al tratamiento es a través de la mejora de la penetración en los túbulos dentinarios. *Enterococcus faecalis* es

capaz de penetrar profundamente en los túbulos dentinarios y es posible que *E. faecalis* se adhiera a las hifas de *C. albicans* que se ha demostrado que penetran en los túbulos, brindando así la oportunidad de invadir y diseminarse en la dentina. En este aspecto, se ha establecido que *Staphylococcus aureus* se une específicamente a las hifas de *Candida*. Los elementos hifales invasivos de *C. albicans* facilitan así la invasión de *S. aureus* a través de las barreras mucosas, lo que lleva a la diseminación sistémica (36).

Tomando en cuenta lo anterior, el proceso de tratamiento del conducto radicular implica agrandar el conducto radicular con instrumentos y limpiar el espacio con desinfectantes químicos para (a) eliminar los tejidos vitales o necróticos remanentes; (b) matar la microbiota dentro del sistema de conductos radiculares, incluida la interrupción de la biopelícula microbiana y (c) eliminar los restos de tejido duro acumulados que se forman durante la instrumentación del conducto radicular. En general, el objetivo de cualquier estrategia de desinfección en el cuidado de la salud es reducir la carga bacteriana a un nivel subcrítico para que la respuesta inmune del paciente permita la curación. El tratamiento del conducto radicular no es diferente cuando la desinfección del conducto radicular se considera el eje de esta terapia. Curiosamente, como en otras partes del cuerpo, se desconoce el umbral crítico que es compatible con la salud y, por lo tanto, la investigación en endodoncia se ha centrado en desarrollar métodos que puedan eliminar por completo la biopelícula bacteriana, que es el objetivo ideal (37).

**Prótesis.** *Candida albicans* y, en menor medida, otras *Candida* spp. Se encuentran comúnmente en la cavidad oral no solo de adultos, sino también de niños, con una prevalencia reportada entre 15 y 75%. Se recuperan de la dentición, lengua, mejillas y mucosa palatina y de materiales de restauración y prótesis. *Cándida* spp. También se encuentran asociados con caries radiculares y se observan en o cerca de grietas gingivales infectadas. En personas sanas con dentición, la presencia de *Candida* rara vez causa

enfermedad. La patología más prevalente inducida por *Candida* spp. se encuentra en personas inmunocomprometidas o en aquellas con función salival alterada. En personas que usan dentaduras postizas, *Candida* spp. a menudo causan estomatitis protésica, una infección de la mucosa en el tejido en contacto con la prótesis. *Candida* se encuentra con mayor frecuencia en personas desdentadas que usan dentaduras postizas que en personas que no las usan. La investigación actual ahora abarca una docena de especies de *Candida*, normalmente residiendo en biopelículas mixtas, con interacciones entre bacterias y hongos que dictan las propiedades generales y la supervivencia de las respectivas especies (38).

### **Estrategias para superar la resistencia a antibióticos en biopelículas**

Debido a los mecanismos de resistencia mencionados anteriormente, las biopelículas bacterianas son difíciles de erradicar incluso con tratamientos prolongados. Las biopelículas siguen siendo un problema importante durante el tratamiento de infecciones crónicas. Actualmente se están investigando muchas estrategias, con el objetivo de erradicar de manera efectiva las infecciones relacionadas con biopelículas. En esta sección de la revisión, analizaremos algunas de las estrategias emergentes para superar la resistencia a los antibióticos (ver también Tabla 6).

Métodos para superar la resistencia a los antibióticos en biopelículas			
Estrategia	Mecanismo	Métodos o agentes	Microorganismos diana
Destrucción física	Destrucción física de la estructura del biofilm	UTMD Desbridamiento quirúrgico más antibiótico	S. epidermidis P. aeruginosa
Apunta al EPS	Inhibir la producción o secreción de eps	cdGMP y cdAMP Moléculas pequeñas como el inhibidor de la glucosiltransferasa y los pilicidas	S. aureus P. aeruginosa S. epidermidis Streptococcus
	Degradar EPS	Glucanohidrolasas y dispersina B Esp serina proteasa ADNASA I	S. aureus P. aeruginosa S. epidermidis Streptococcus
Detección de quórum de bloques	Inhibir la detección de quórum para evitar la formación de biopelículas	Bloqueo de la producción de moléculas de señal QS Neutralización de moléculas de señal por productos químicos, anticuerpos o enzimas específicas Bloquear los receptores o inhibir la vía de señalización	P. aeruginosa B. Bosea sp B. brevis A. caviae Sch3
Fagos recombinables	Usar fagos para lisar bacterias	"Cóctel de fagos" recombinante cepas naturales de bacteriófagos polivalentes	Staphylococcus strains S. epidermidis S. aureus
Otros	Usar principios químicos o físicos	Nanopartículas TiO <sub>2</sub> ; Plata	K. pneumoniae S. aureus, Sepidermidis P. auroginasa, E. coli y abicans
		Corrientes eléctricas	E. coli, P aeruginosa, S. Typhimurium.

Métodos prometedores para superar la resistencia a los antibióticos del biofilm con el mecanismo de acción subyacente también

**Tabla 6 Métodos para superar la resistencia a los antibióticos en biopelículas, con mecanismos de acción subyacente. Tomada de Luo Y, Yang Q, Zhang D, Yan W. Mechanisms and Control Strategies of Antibiotic Resistance in Pathological Biofilms. J. Microbiol. Biotechnol. 2021;31:1-7.**

## Combinación de destrucción física y el tratamiento con antibióticos.

Se ha demostrado que el uso de la destrucción de microburbujas dirigida por ultrasonido (UTMD) en combinación con antibióticos mejora la eficacia de los antibióticos. Por ejemplo, el uso de UTMD con vancomicina mejora significativamente la eficacia de la vancomicina contra las biopelículas de Staphylococcus epidermidis. Además, la combinación de desbridamiento quirúrgico seguido de tratamiento con antibióticos puede ser eficaz para restringir y prevenir la formación de biopelículas en una herida. Se ha demostrado que las bacterias solo tardan unas 10 horas en formar una

biopelícula en una herida, y que la biopelícula colonizada puede persistir durante un largo período de tiempo. Aunque el desbridamiento quirúrgico de heridas crónicas puede eliminar las biopelículas, los estudios clínicos muestran que las biopelículas se reformarán y madurarán por completo en 3 días. Sin embargo, las bacterias planctónicas después del desbridamiento son sensibles a los antibióticos. Por lo tanto, el desbridamiento quirúrgico para destruir las biopelículas y exponer las bacterias en su forma planctónica, sensible a los antibióticos, es una estrategia eficaz y práctica para superar la resistencia a los antibióticos de las biopelículas (30).

En el caso de de las biopelículas en cavidad bucal, los medios mecánicos que proporciona el cepillado dental ayudan para mantener una buena higiene bucal: además se utilizan varias formulaciones antimicrobianas en forma de pastas dentales y enjuagues bucales. Estas formulaciones contienen bisbiguanida, enzimas, aceites esenciales, iones metálicos, fenoles, extractos de plantas, compuestos de amonio cuaternario y surfactantes para inhibir el crecimiento bacteriano. Además, para el tratamiento de las infecciones orales, se suelen utilizar antibióticos como la penicilina G, la penicilina V, la eritromicina y las tetraciclinas (39).

### **Blancos dirigidos a la estructura de la biopelícula.**

La integridad de la estructura del biofilm garantiza la protección de las bacterias incrustadas en su interior. Las estrategias de focalización de sustancias poliméricas extracelulares (EPS) han sido bien exploradas durante bastante tiempo. El objetivo de EPS se puede lograr al inhibir la producción o secreción de EPS, bloqueando las adhesinas de EPS en la superficie o degradando EPS directamente. Los agentes disruptores de EPS incluyen aquellos que inhiben la síntesis y secreción de EPS, como el cíclico-di-GMP (cdGMP) y el cíclico-di-AMP (cdAMP). Más recientemente, las pantallas de moléculas pequeñas han identificado varias moléculas pequeñas que inhiben la producción de EPS, incluidas las que inhiben la formación de

glucosiltransferasa y pilus. Las enzimas que degradan el EPS, como las glucanohidrolasas y la dispersina B, pueden digerir enzimáticamente el EPS de las biopelículas orales patogénicas. Se ha demostrado que las hidrolasas de glucósido degradan las biopelículas de *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa* en heridas crónicas en modelos de ratones. Además, las sustancias secretadas de forma natural por las bacterias comensales pueden potencialmente prevenir la formación de biopelículas de otras especies. Esp, una serina proteasa secretada por *S. epidermidis*, reduce la formación de biopelículas de *S. aureus* y, lo que es más sorprendente, también destruye la biopelícula de *S. aureus* preexistente in vitro. Más importante aún, el *S. epidermidis* secretor de Esp elimina la colonización nasal de *S. aureus* in vivo. Además, se ha demostrado que las enzimas de ADN, como la ADNasa I, interrumpen eficazmente las biopelículas, lo cual es cierto in vitro e in vivo, y también tiene sentido porque el DNA es un componente principal de una matriz de EPS (30).

Las nanopartículas metálicas (NP) se consideran agentes antimicrobianos de nueva generación, ya que es menos probable que las bacterias desarrollen resistencia contra las NP metálicas que los antibióticos convencionales. Además, algunos agentes antimicrobianos son terriblemente irritantes y tóxicos, lo que obliga a buscar nuevas alternativas. Estudios previos han demostrado que las nanopartículas pueden servir como materiales bactericidas efectivos. Actividad antimicrobiana de  $Al_2O_3$ ,  $Fe_2O_3$ ,  $CeO_2$ ,  $ZrO_2$  y  $MgO$  contra microorganismos que infectan el tracto urinario (*Pseudomonas* sp., *Enterobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Escherichia coli*, *Proteus morganii* y *S. aureus*). Se encontró que las nanopartículas de  $Al_2O_3$  son más efectivas contra estos microorganismos. En otro estudio, se probó el efecto de las NP de plata contra patógenos transmitidos por el agua, a saber, *E. coli* y *Vibrio cholerae*. Stoimenov et al. demostraron que las NP de óxido metálico altamente reactivas exhiben una excelente acción biocida contra bacterias

Gram-positivas y Gram negativas. Cuando se compararon las propiedades biocidas de las NP de plata con las de la clorhexidina, un agente antimicrobiano usado tradicionalmente, se encontró que las NP de plata eran más efectivas. Además, el efecto de ZnO, CuO, Ag, Au y Bi sobre la bacteria *S. mutans* que causa la caries dental ha sido ampliamente estudiado. Nuestros estudios anteriores también han demostrado el efecto biocida de ZnO- y CuO-NP en bacterias orales totales. Se reconoce firmemente que la preparación, caracterización, modificación de la superficie y funcionalización de las NP metálicas puede abrir la posibilidad de formular una nueva generación de materiales bactericidas. Hasta donde sabemos, los efectos de las NP en el microbioma oral no se han investigado a fondo. Las aleaciones metálicas que contienen níquel se utilizan ampliamente para prótesis dentales y aparatos de ortodoncia. Se ha sugerido que la reducción de la carga bacteriana total en la cavidad oral es de primordial importancia y crucial para la prevención de enfermedades bucales (39).

### **Fagos recombinantes dirigidos a biopelículas.**

bacterias. Muchos bacteriófagos también secretan despolimerasas que degradan el EPS de las biopelículas, lo que las hace ideales para atacar las biopelículas. Para maximizar el efecto de los fagos contra las biopelículas, se pueden combinar múltiples bacteriófagos para formular una mezcla de súper fagos o el llamado "cóctel de fagos". Además, algunas cepas de bacteriófagos contienen naturalmente un cóctel de despolimerasas. Por ejemplo, el bacteriófago K, un fago de *Staphylococcus* polivalente, puede lisar diez cepas diferentes de *S. epidermidis* y nueve cepas diferentes de *Staphylococcus*. El superfago también digiere cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina y algunas otras cepas de *Staphylococcus* resistentes a la metilicina. En

conjunto, los bacteriófagos son herramientas muy prometedoras que se pueden aprovechar para controlar o incluso erradicar el biofilm bacteriano (30). En resumen, actualmente se están investigando estrategias anti-biopelícula, que incluyen la focalización en EPS (40,41,42), el bloqueo de la detección de quórum, el diseño de bacteriófagos y la combinación de antibióticos con otros métodos (43), como la destrucción física, las nanopartículas y las corrientes eléctricas. Dado que las biopelículas son notoriamente resistentes a muchas monoterapias antimicrobianas, la combinación de antibióticos y terapias alternativas tiene un gran potencial para mejorar la eficacia de los antibióticos en las infecciones por biopelículas bacterianas (44,45,46). Las estrategias anti-biofilm que discutimos anteriormente se pueden combinar con regímenes de tratamiento con antibióticos tradicionales para lograr una mejor eficacia (47,48). La investigación de actividad antimicrobiana permite observar los cambios frente a las nanopartículas que se acumularon en la membrana bacteriana, obteniendo la formulación de nuevos materiales bactericidas, también tenemos la de excipientes en los enjuagues dentales son compatibles con agentes orgánicos que se encuentran con carga positiva, algunas sales metálicas y agentes fenólicos (49,50).

## Conclusiones

La interacción de la microflora bacteriana del huésped es importante tanto en salud como en enfermedad. Es evidente que el biofilm microbiano es en gran parte responsable de la resistencia de muchas infecciones odontogénicas y que estas viven y prosperan en una biopelícula.

Los antibióticos sistémicos pueden tratar organismos planctónicos que se liberan de la biopelícula, pero a menudo no eliminan a los que están incrustados. A menudo, el grado de penetración de los antibióticos a la biopelícula, cambios en el metabolismo de las bacterias, como las alteraciones en el microambiente del biofilm afectan al agente antimicrobiano.

Emplear el antibiótico o formulaciones adecuadas además de combinarlo con terapia mecánica en forma de enjuagues bucales y pastas dentales que contienen bisbiguanida, enzimas, aceites esenciales, iones metálicos, fenoles, extractos de plantas, compuestos de amonio cuaternario y surfactantes para inhibir el crecimiento bacteriano puede ayudar a disminuir la severidad de las infecciones que se presentan en cavidad bucal.

## Referencias bibliográficas

1. María Angélica Zambrano, Lina Suárez Londoño, Biofilms: implications in health and disease, *Univ Odontol* 2006 Jun-Dic; 25(57):19-25
2. Rossella Grande, Valentina Puca & Raffaella Muraro (2020) Antibiotic resistance and bacterial biofilm, *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 30:12, 897-900
3. Lappin-Scott HM, Bass C. Biofilm formation: attachment, growth, and detachment of microbes from surfaces. *Am J Infect Control* 2001; 29 (4): 250-1.
4. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999; 284: 1318-22.
5. Elder MJ, Stapleton F, Evans E, Dart JK. Biofilm-related infections in ophthalmology. *Eye*. 1995; 9 (Pt 1): 102-9.
6. Carpentier B, Cerf O. Biofilms and consequences, with particular reference to hygiene in the food industry. *J Appl Bacterio* 1993
7. Rodney MD, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15(2): 167-93.
8. Richard J. Lamont, George N. Hajishengallis, Howard F. Jenkinson; *Microbiología e inmunología oral* primera edición. México CDMX: Editorial El Manual Moderno, 2015 pg 3-6
9. Lasa, I., Pozo, J. L. del, Penadés, J. R., & Leiva, J.. (2005). Bacterial biofilms and infection. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28(2), 163-175. Recuperado en 24 de marzo de 2022

10. Zijngge V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, Harmsen HJ. Oral biofilm architecture on natural teeth. *PLoS One*. 2010 Feb 24;5
11. OMS. La OMS publica la lista de bacterias para las que se necesitan urgentemente antibióticos. Comunicado de prensa del 27 de febrero de 2017. Ginebra, 201
12. Smith AW. Biofilms and antibiotic therapy: is there a role for combating bacterial resistance by the use of novel drug delivery systems? *Adv Drug Deliv Rev*. 2005 Jul 29;57(10)
13. Duggan JM, Sedgley CM. Biofilm formation of oral and endodontic *Enterococcus faecalis*. *J Endod*. 2007 Jul;33(7):815-8.
14. Costerton JW, Zbigniew Lewandowski. The biofilm lifestyle. *Adv Dent Res* 1997; 11 (2): 192-5.
15. Lindhe J, Karring T, Labg N. Periodontología clínica e implantología odontológica. Editorial Panamericana. Madrid, España 2000; 3: 105.
16. Busscher HJ, Van Der Mei. Phisico-chemical interactions in initial microbial adhesion and relevance for biofilm formation. *Adv Dent Res* 1997; 11: 24-32.
17. Havard DB, Ray JM. How can we as dentists minimize our contribution to the problem of antibiotic resistance? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2011 Nov;23(4):551-5
18. Sakanaka A, Takeuchi H, Kuboniwa M, Amano A. Dual lifestyle of *Porphyromonas gingivalis* in biofilm and gingival cells. *Microb Pathog*. 2016 May;94:42-7.

19. Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2009.
20. Granizo JJ, Jiménez MJ, Bascones A y Aguilar L. Impacto ecológico del tratamiento antibiótico de las infecciones odontológicas. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19(1):14-20.
21. Arantxasu I, Canut A, Rodríguez-Gascón A y col. Análisis farmacocinética/farmacodinámico (PK/PD) de la antibioterapia en odontoestomatología. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(3): 116-121
22. López-Píriz R, Aguilar L, Giménez MJ. Management of odontogenic infection of pulpal and periodontal origin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12:E154-E159.
23. Bascones A, Aguirre JM, Bermejo A, Gay-Escoda C, González Moles MA et al. Documento de consenso sobre el tratamiento antimicrobiano de las infecciones bacterianas odontogénicas. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:363-376.
24. Prieto-Prieto J, Calvo A. Bases microbiológicas en las infecciones bucales y sensibilidad en los antibióticos. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9 Suppl:S11-S18.
25. Brescó-Salinas M, Costa-Riu N, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Antibiotic susceptibility of the bacteria causing odontogenic infections. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006;11:E70-E75.
26. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use un dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(3): E186-E192.

27. Aslam S. Effect of antibacterials on biofilms. *Am J Infect Control*. 2008 Dec;36(10):S175.e9-11.
28. Khemaleelakul S, Baumgartner JC, Pruksaorn S. Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94:746-755.
29. Maestre JR. Opciones terapéuticas en la infección de origen odontogénico. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9 Suppl:S19-S31.
30. Luo Y, Yang Q, Zhang D, Yan W. Mechanisms and Control Strategies of Antibiotic Resistance in Pathological Biofilms. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2021;31:1-7.
31. Mancl KA, Kirsner RS, Ajdic D. Wound biofilms: lessons learned from oral biofilms. *Wound Repair Regen.* 2013 May-Jun;21(3):352-62.
32. Robinson C, Strafford S, Rees G, Brookes SJ, Kirkham J, Shore RC, et al. Plaque biofilms: the effect of chemical environment on natural human plaque biofilm architecture. *Arch Oral Biol.* 2006; 51(11):1006–14.
33. Hardie JM. Oral microbiology: current concepts in the microbiology of dental caries and periodontal disease. *Br Dent J.* 1992 Apr 11;172(7):271-8
34. Ximénez-Fyvie LA, Haffajee AD, Socransky SS. Comparison of the microbiota of supra- and subgingival plaque in health and periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2000 Sep;27(9):648-57.
35. Allaker RP. The use of nanoparticles to control oral biofilm formation. *J Dent Res.* 2010 Nov;89(11):1175-86.

36. Sumaya Abusrewil, Om Alkhir Alshanta, Khawlah Albashaireh, Saeed Alqahtani, Christopher J. Nile, James Alun Scott & William McLean (2020) Detection, treatment and prevention of endodontic biofilm infections: what's new in 2020?, *Critical Reviews in Microbiology*, 46:2, 194-212
37. Neelakantan P, Romero M, Vera J, Daood U, Khan AU, Yan A, Cheung GSP. Biofilms in Endodontics—Current Status and Future Directions. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(8):1748
38. ten Cate, J. M., Klis, F. M., Pereira-Cenci, T., Crielaard, W., & de Groot, P. W. J. (2009). Molecular and Cellular Mechanisms That Lead to Candida Biofilm Formation. *Journal of Dental Research*, 88(2), 105–115.
39. Khan ST, Ahamed M, Alhadlaq HA, Musarrat J, Al-Khedhairi A. Comparative effectiveness of NiCl<sub>2</sub>, Ni- and NiO-NPs in controlling oral bacterial growth and biofilm formation on oral surfaces. *Arch Oral Biol*. 2013 Dec;58
40. Almaguer-Flores A, Ximenez-Fyvie LA, Rodil SE (2010). Oral bacterial adhesion on amorphous carbon and titanium films: effect of surface roughness and culture media. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 92:196-204.
41. Baehni PC, Takeuchi Y (2003). Anti-plaque agents in the prevention of biofilm-associated oral diseases. *Oral Dis* 9(Suppl 1):23-29.

42. Busscher HJ, Weerkamp AH (1987). Specific and non-specific interactions in bacterial adhesion to solid surfaces. *FEMS Microbiol Rev* 46:165-173
43. Feng QL, Wu J, Chen GQ, Cui FZ, Kim TN, Kim JO (2000). A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *J Biomed Mater Res* 52:662-668.
44. Gaikwaad RM, Sokolov I (2008). Silica nanoparticles to polish tooth surfaces for caries prevention. *J Dent Res* 87:980-983.
45. Giertsen E (2004). Effects of mouth rinses with triclosan, zinc ions, copolymer, and sodium lauryl sulphate combined with fluoride on acid formation by dental plaque in vivo. *Caries Res* 38:430-435
46. Morishita M, Miyagi M, Yamasaki Y, Tsuruda K, Kawahara K, Iwamoto Y (1998). Pilot study on the effect of a mouthrinse containing silver zeolite on plaque formation. *J Clin Dent* 9:94-96.
47. Morones JR, Elechiguerra JL, Camacho A, Holt K, Kouri JB, Ramirez JT (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology* 16:2346-2353.
48. Pagonis TC, Chen J, Fontana CR, Devalapally H, Ruggiero K, Song X, et al. (2010). Nanoparticle-based endodontic antimicrobial photodynamic therapy. *J Endod* 36:322-328.
49. Sondi I, Salopek-Sondi B (2004). Silver nanoparticles as an antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J Colloid Interface Sci* 275:177-182.

50. van der Ouderaa FJ (1991). Anti-plaque agents. Rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 18:447-454.

## Referencias de Tablas

1. Tabla 1 - George N. Hajishengallis, Howard F. Jenkinson; Microbiología e inmunología, primera edición. México CDMX: Editorial El Manual Moderno, 2015 pg 3.
2. Tabla 2 - Lasa, I., Pozo, J. L. del, Penadés, J. R., & Leiva, J.. (2005). Bacterial biofilms and infection. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 28.
3. Tabla 3 - Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *inf Ter Sist Nac Salud* 2009.
4. Tabla 4 - Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *inf Ter Sist Nac Salud* 2009.
5. Tabla 5 - Elías Rodríguez Alonso. Tratamiento antibiótico de la infección odontogénica. *inf Ter Sist Nac Salud* 2009.
6. Tabla 6 - Luo Y, Yang Q, Zhang D, Yan W. Mechanisms and Control Strategies of Antibiotic Resistance in Pathological Biofilms. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2021;31:1-7.

## Referencias de ilustraciones

1. Figura 1 tomada de La Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2020;32(131)
2. Figura 2 tomada de La Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2020;32(131)
3. Figura 3 tomada de La Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2020;32(131)
4. Figura 4 tomada de Aslam S. Effect of antibacterials on biofilms. Am J Infect Control. 2008 Dec;36(10):S175.e9-11.
5. Figura 5 tomada : Rossella Grande, Valentina Puca & Raffaella Muraro (2020) Antibiotic resistance and bacterial biofilm, Expert Opinion on Therapeutic Patents, 30:12, 897-900
6. Figura 6 tomada de Zijng V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, Harmsen HJ. Oral biofilm architecture on natural teeth. PLoS One. 2010 Feb 24;5.
7. Figura 7 tomada de Zijng V, van Leeuwen MB, Degener JE, Abbas F, Thurnheer T, Gmür R, Harmsen HJ. Oral biofilm architecture on natural teeth. PLoS One. 2010 Feb 24;5.
8. Figura 8 tomada de Sakanaka A, Takeuchi H, Kuboniwa M, Amano A. Dual lifestyle of Porphyromonas gingivalis in biofilm and gingival cells. Microb Pathog. 2016 May;94:42-7.