



**UNIVERSIDAD TÉCNICA PARTICULAR DE LOJA**  
*La Universidad Católica de Loja*

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**Influencia de la percepción del quorum dentro de la  
formación de biopelículas en cepas de *Pseudomonas  
aeruginosa*.**

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**Autor:** Alvarez Enriquez, Juan Carlos

**Director:** Baculima Peña, Eliana Daysi

LOJA

2023



*Esta versión digital, ha sido acreditada bajo la licencia Creative Commons 4.0, CC BY-NY-SA: Reconocimiento-No comercial-Compartir igual; la cual permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra, mientras se reconozca la autoría original, no se utilice con fines comerciales y se permiten obras derivadas, siempre que mantenga la misma licencia al ser divulgada. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>*

2023

## Aprobación del director del trabajo de titulación

Loja, 08 de septiembre de 2023

Magister

Claudia Teresa Cruz Erazo

**Directora de la carrera de Bioquímica y Farmacia**

Ciudad.-

De mi consideración:

Me permito comunicar que, en calidad de director del presente Trabajo de Titulación denominado: Influencia de la percepción del quorum dentro de la formación de biopelículas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa* realizado por Juan Carlos Alvarez Enriquez ha sido orientado y revisado durante su ejecución, así mismo ha sido verificado a través de la herramienta de similitud académica institucional, y cuenta con un porcentaje de coincidencia aceptable. En virtud de ello, y por considerar que el mismo cumple con todos los parámetros establecidos por la Universidad, doy mi aprobación a fin de continuar con el proceso académico correspondiente.

Particular que comunico para los fines pertinentes.

Atentamente,

.....  
Director: Eliana Daysi Baculima Peña, Mgtr.  
C.I.: 0104278338  
Correo electrónico: debaculima@utpl.edu.ec

### **Declaración de autoría y cesión de derechos**

Yo, Juan Carlos Alvarez Enriquez, declaro y acepto en forma expresa lo siguiente:

Ser autor (a) del Trabajo de Titulación denominado: Influencia de la percepción del quorum dentro de la formación de biopelículas en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, de la carrera de Bioquímica y Farmacia, específicamente de los contenidos comprendidos en: 1. Marco teórico, Capítulo 2. Metodología, Capítulo 3. Resultados y Discusión, Conclusiones y Recomendaciones, siendo Eliana Daysi Baculima Peña, director (a) del presente trabajo; también declaro que la presente investigación no vulnera derechos de terceros ni utiliza fraudulentamente obras preexistentes. Además, ratifico que las ideas, criterios, opiniones, procedimientos y resultados vertidos en el presente trabajo investigativo, son de mi exclusiva responsabilidad. Eximo expresamente a la Universidad Técnica Particular de Loja y a sus representantes legales de posibles reclamos o acciones judiciales o administrativas, en relación a la propiedad intelectual de este trabajo.

Que la presente obra, producto de mis actividades académicas y de investigación, forma parte del patrimonio de la Universidad Técnica Particular de Loja, de conformidad con el artículo 20, literal j), de la Ley Orgánica de Educación Superior; y, artículo 91 del Estatuto Orgánico de la UTPL, que establece: "Forman parte del patrimonio de la Universidad la propiedad intelectual de investigaciones, trabajos científicos o técnicos y tesis de grado que se realicen a través, o con el apoyo financiero, académico o institucional (operativo) de la Universidad", en tal virtud, cedo a favor de la Universidad Técnica Particular de Loja la titularidad de los derechos patrimoniales que me corresponden en calidad de autor/a, de forma incondicional, completa, exclusiva y por todo el tiempo de su vigencia.

La Universidad Técnica Particular de Loja queda facultada para ingresar el presente trabajo al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública, en cumplimiento del artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

.....

Autor: Juan Carlos Alvarez Enriquez

C.I.: 1150102448

Correo electrónico: [jcalvarez11@utpl.edu.ec](mailto:jcalvarez11@utpl.edu.ec)

### **Dedicatoria**

Este trabajo va dedicado a mi Padre Oswaldo Francisco Alvarez Tacuri, gracias a el estoy en donde estoy, aunque no este con nosotros en vida, siempre estaré orgulloso de mi papá. Agradezco mucho a mi familia que han estado siempre a mi lado, a mis compañeros, amigos y docentes que han estado conmigo durante estos años ayudándome y guiándome en el camino del conocimiento

## **Agradecimiento**

A Dios, por permitir culminar de manera satisfactoria esta gran etapa de mi vida. A mi familia y amigos porque formaron parte de este logro mediante su cariño, preocupación y apoyo especialmente a mis padres por creer en mí. A la Universidad Técnica Particular de Loja, Carrera de Bioquímica y Farmacia y sus docentes por las enseñanzas y los conocimientos brindados a lo largo de nuestra formación profesional y personal. A amigos cercanos por el cariño, apoyo y complicidad brindados durante toda la carrera, además de las risas y los momentos compartidos.

## Índice de contenido

Carátula .....	I
Aprobación del director del trabajo de titulación .....	II
Declaración de autoría y cesión de derechos.....	III
Dedicatoria .....	V
Agradecimiento.....	VI
Índice de contenido .....	VII
Resumen.....	1
Abstract .....	2
Introducción .....	3
Capítulo uno.....	4
Marco Conceptual.....	4
<b>1.1. Características Morfológicas .....</b>	<b>4</b>
1.1.1 Factores de Patogenicidad .....	5
1.1.1.1 Factores de patogenicidad asociados a la célula bacteriana.....	5
1.1.1.2 Factores de patogenicidad secretados por la célula bacteriana.....	6
1.1.2 Biopelícula .....	8
1.1.3 Percepción del Quorum .....	11
1.1.4 Mecanismos de Resistencia .....	12
<b>1.2. Importancia Clínica .....</b>	<b>13</b>
<b>1.3. Sistemas de la Percepción del Quorum .....</b>	<b>16</b>
Capítulo dos .....	19
Metodología.....	19
<b>2.1 Objetivo General .....</b>	<b>19</b>

2.2	Objetivos Específicos .....	19
2.3	Revisión Bibliográfica.....	19
	Capítulo tres .....	21
	Resultados y Discusión.....	21
	Conclusiones .....	24
	Recomendaciones .....	25
	Referencias .....	26
	Apéndice.....	30
	Apéndice A. Categorías de información científica de artículos.....	30

#### Índice de Tablas

Tabla 1	Factores de patogenicidad de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	6
Tabla 2	Mecanismos de resistencia por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	12
Tabla 3	Categorías de información Científica .....	21
Tabla 4	Sistemas de percepción del quorum .....	21
Tabla 5	Categorías de Selección Científica .....	30

#### Índice de Figuras

Figura 1	Placa de agar MacConkey.....	4
Figura 2	Ciclo de la Biopelícula de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	9
Figura 3	Proceso de formación de la biopelícula en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	11
Figura 4	Tres sistemas QS con sus efectos y vías reguladoras.....	18

## Resumen

*Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista que causa un sinnúmero de enfermedades a personas que se encuentran recluidas en entornos intrahospitalarios, es debido a que produce distintos factores de virulencia que la vuelve resistente a los antibióticos. La percepción del quorum o quorum sensing (QS) es un tipo de mecanismo de comunicación celular que desempeña un papel clave en la regulación de genes de virulencia, formación de biopelículas (Biofilms) y enzimas modificadoras de antibióticos. Las biopelículas son comunidades bacterianas que están protegidas por sustancias poliméricas extracelulares. El presente trabajo de investigación trata de identificar el papel que ejerce la percepción del quorum en la formación de las biopelículas mediante una investigación descriptiva y de revisión bibliográfica de diversas bases de datos, recopilando 70 artículos y por medio de criterios de inclusión y exclusión se eligieron 31 artículos, identificando cuatro clases de sistemas de percepción del quorum conformados por las moléculas de señalización o autoinductores LasI–LasR, RhII–RhIR, PQS/PqsR e IQS que interactúan entre si positivamente formando las biopelículas, concluyendo que estos sistemas de percepción del quorum participan en la formación de biopelículas de *P. aeruginosa*.

*Palabras clave:* Percepción del quorum, *Pseudomonas aeruginosa*, biopelículas.

### **Abstract**

*Pseudomonas aeruginosa* is an opportunistic pathogen that causes countless diseases to people who are confined in hospital environments, it is because it produces different virulence factors that makes it resistant to antibiotics. The perception of quorum or quorum sensing (QS) is a type of cellular communication mechanism that plays a key role in the regulation of virulence genes, biofilm formation (Biofilms) and antibiotic modifying enzymes. Biofilms are bacterial communities that are protected by extracellular polymer substances. This research paper seeks to identify the role of the perception of the quorum in the formation of biofilms through a descriptive research and bibliographic review of various databases, collecting 70 articles and using inclusion and exclusion criteria 31 articles were chosen, identifying four classes of quorum perception systems consisting of the signaling molecules or autoinducers LasI-LasR, RhII-RhIR, PQS/PqsR and IQS interacting with each other positively forming biofilms, concluding that these systems of perception of the quorum participate in the formation of biofilms of *P. aeruginosa*.

**Keywords:** Quorum perception, *Pseudomonas aeruginosa*, biofilms.

## Introducción

*Pseudomonas aeruginosa* es un patógeno oportunista que causa infecciones graves y crónicas a pacientes inmunocomprometidos, esto debido a la capacidad que presenta esta bacteria para desarrollarse en superficies vivas o inertes mediante la formación de biopelículas. Estas biopelículas están reguladas en su mayoría por genes y moléculas señal (Autoinductores) que permiten a las bacterias comunicarse entre sí; percepción del quorum u *quorum sensing*; generando así una respuesta rápida ante los antibióticos, este trabajo de titulación trata de una revisión bibliográfica sobre la percepción del quorum dentro de la formación de biopelícula en cepas de *Pseudomonas aeruginosa*.

El capítulo 1 desarrolla el marco conceptual, el cual aborda temas de investigación relacionado con las características morfológicas, importancia clínica y los tipos de sistemas de percepción del quorum presente en *Pseudomonas aeruginosa*, constituyendo así el punto de partida para orientar el desarrollo de la investigación.

En el capítulo 2 trata sobre la metodología utilizada para la recopilación de información de importancia para el normal desarrollo del trabajo de Titulación.

En el capítulo 3 se presenta los resultados obtenidos y la posterior discusión de esta revisión bibliográfica.

Finalmente se presenta las conclusiones y recomendaciones generadas sobre el trabajo de titulación y las referencias bibliográficas que sustentan el trabajo realizado.

## Capítulo uno

### Marco Conceptual

#### 1.1. Características Morfológicas

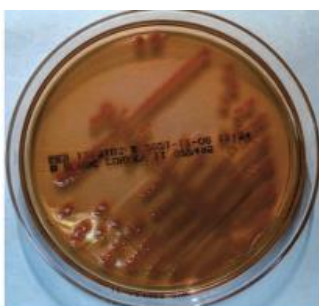
*Pseudomonas aeruginosa* es un organismo patógeno que se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza, es un patógeno oportunista y presenta una notable resistencia en el entorno. Esta bacteria tiene una forma alargada, con un diámetro de aproximadamente 0,5-1  $\mu\text{m}$  y una longitud de 1,5-5  $\mu\text{m}$ , y posee un flagelo en uno de los extremos que le otorga la capacidad de moverse.- (Mangwani et al., 2019).

Este organismo, que se encuentra en todas partes en el entorno, es especialmente resistente en agua y suelo, y puede sobrevivir con necesidades nutricionales mínimas, además de tolerar una variedad de condiciones físicas. A nivel metabólico, pertenece al grupo de los no fermentadores, lo que significa que no puede fermentar lactosa, pero tiene la capacidad de utilizar fuentes de carbono y nitrógeno como acetato y amoníaco, generando energía a través de la oxidación de azúcares.- (Mangwani et al., 2019).

Puede tolerar diversos medios físicos. Puede crecer entre 20 y 43°C, y al crecer en altas temperaturas se diferencia del resto de las otras especies de *Pseudomonas*.(Díaz et al., 2022).

#### Figura 1

Crecimiento de *P. aeruginosa* en agar MacConkey



**Nota:** en la imagen puede observarse el crecimiento de las colonias de *Pseudomonas aeruginosa*, bacilo gram negativo no fermentador, las colonias no presentan color. Adaptado de Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: *P.aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* (p.2962), por Díaz et al, 2022, Revista Digital Universitaria.

### 1.1.1 Factores de Patogenicidad

La capacidad de *P. aeruginosa* para provocar una amplia gama de infecciones se debe a la diversidad de factores de virulencia que posee. Estos factores se dividen en dos categorías principales: factores de virulencia ligados a la superficie celular y factores de virulencia que se liberan al medio (Tabla 1) (Mangwani et al., 2019)

#### 1.1.1.1 Factores de patogenicidad asociados a la célula bacteriana

Dentro de esta categoría de factores se incluyen elementos como el flagelo, que proporciona movilidad a la célula, y el lipopolisacárido (LPS). El flagelo presente en *P. aeruginosa* contiene la proteína llamada *FliD*, la cual le otorga a la bacteria la capacidad de adherirse a la mucosa de las vías respiratorias. De manera similar, esta proteína podría estar involucrada en el primer paso de la interacción con la superficie de las vías respiratorias, al unirse al glicoesfingolípido asialo M1 (aGM1) presente en las células epiteliales. (Mangwani et al., 2019).

Tiene la capacidad de ser detectada a través de los receptores del tipo Toll (TLR) específicamente el tipo 5 (TLR5). Esta detección conduce a la expresión de interleucina-18 (IL-18) e interleucina-1beta (IL-1B), lo que puede resultar en una forma de muerte celular conocida como piroptosis mediante la activación de la vía del factor nuclear kappa B (NFkB). (Mangwani et al., 2019).

*P. aeruginosa* también cuenta con un tipo de pili denominado pili tipo IV, que le proporciona la capacidad de adherirse y realizar un tipo diferente de desplazamiento conocido como "swarming". Este pili tipo IV está compuesto por las proteínas PilA, PilB, PilT y PilU. Las dos últimas desempeñan funciones tanto como motores proteicos como en la conversión de energía química en energía mecánica a través de la polimerización y despolimerización de PilA. Este pili tipo IV, junto con dos lectinas solubles, LecA y LecB, presentes en la membrana exterior de la bacteria, participa en la unión a las células del huésped, lo que resulta en daño celular y la propagación del patógeno, contribuyendo a su supervivencia y la formación de biopelículas, se detalla en la tabla 1 (Mangwani et al., 2019).

**Tabla 1***Factores de patogenicidad de P. aeruginosa*

<b>Factores</b>	<b>Genes o proteínas implicadas</b>
Asociados a célula bacteriana	
Flagelo	FliC, FliD
Pili (Tipo IV)	PilA, PilB, PilT, PilU
Proteínas de membrana secretados	LecA, LecB, LPS
Factores asociados a la formación de biopelícula	PelA-PelG, Psl, alginato Efectores
Efectores SST2	LasA, LasB
Efectores SST3	ExoA, ExoS, ExoT, ExoU, ExoY
Efectores SST5	EstA
Pigmentos	Piocianina
Efectores quorum sensing	LasIR, RhIR, operon <i>rhlAB</i> , operon <i>hcnABC</i> , gen <i>chic</i>

**Nota:**, sistema de secreción tipo 2 (SST2); sistema de secreción tipo 3 (SST3); sistema de secreción tipo 5 (SST5). Adaptada de Díaz et al, ( 2022), (p.181).

#### **1.1.1.2 Factores de patogenicidad secretados por la célula bacteriana**

En cuanto a los factores de virulencia secretados, *P. aeruginosa* tiene la capacidad de producir una cápsula extracelular de alginato, que es un polímero lineal compuesto por ácido manurónico y ácido glucurónico. Esta cápsula forma parte de la biopelícula que la bacteria libera como un mecanismo de evasión para evitar ser atacada por anticuerpos y ser fagocitada por las células del sistema inmunológico (Mangwani et al., 2019).

Como parte de sus factores de virulencia secretados, la bacteria cuenta con un sistema de secreción de toxinas. *P. aeruginosa* presenta cinco sistemas de secreción (I, II, III, V y VI) de los siete tipos disponibles en bacterias. El tipo III (SST3) se destaca como el principal mecanismo de patogenicidad relacionado con la liberación de toxinas por parte de la bacteria. A través de este sistema, la bacteria secreta toxinas significativas, como Exo A, Exo T, Exo S, Exo U y ExoY, las cuales tienen la capacidad de inducir la apoptosis celular (Mangwani et al., 2019).

La transferencia de estas proteínas efectoras de la bacteria hacia el citoplasma de la célula eucariota ocurre mediante una estructura que se asemeja a una aguja, la cual forma un poro en la membrana de la célula eucariota. La exotoxina A (ExoA) se secreta al espacio extracelular y actúa como una ADP-ribosil-transferasa que inhibe el factor de elongación-2 (EF-2), lo que resulta en la inhibición de la síntesis de proteínas y eventualmente la muerte celular (Mangwani et al., 2019).

La proteína ExoT comparte similitudes funcionales con ExoS, ya que también es una toxina bifuncional que posee actividad de proteína activadora de GTPasa y actividad de ADPRT. Además, se ha observado que la proteína ExoT está asociada con retrasos en la cicatrización de heridas, lo que aumenta la capacidad oportunista de *P. aeruginosa* (Mangwani et al., 2019).

Por otro lado, la proteína ExoU regula el aumento de las proteínas CD95 y CD95-ligando en las células infectadas. Esto desencadena la activación de la vía JNK, lo que a su vez conduce a la muerte celular por apoptosis en las células infectadas. (Mangwani et al., 2019).

La proteína ExoY desempeña la función de adenilato ciclasa y se introduce directamente en el citosol de la célula huésped. Cuando ExoY se combina con un cofactor, aumenta los niveles de cAMP (adenosín monofosfato cíclico) en el citosol, lo que provoca cambios en el citoesqueleto de actina, la inhibición de la fagocitosis y un incremento en la permeabilidad endotelial (Mangwani et al., 2019).

*P. aeruginosa* activa la fosfolipasa A2 en el citosol de las células infectadas, lo que resulta en un aumento en la producción de ácido araquidónico y la activación de la apoptosis. El sistema de secreción tipo II (SST2) está compuesto por complejos de proteínas secretoras codificadas por los operones xcp y hxc. Dentro de estas secreciones se encuentran las elastasas. La producción de las elastasas LasA y LasB está regulada por el sistema de "quorum sensing". La elastasa LasB tiene la capacidad de degradar el colágeno y algunas proteínas que no contienen colágeno, lo que facilita la propagación de la infección al destruir las barreras físicas (Mangwani et al., 2019).

El sistema de secreción tipo V (SST5), también conocido como sistema de auto transporte, es una maquinaria de gran tamaño que se encuentra en diversos factores de virulencia. Estos factores desempeñan un papel importante en la lisis de las células eucariotas, así como en la formación de biopelículas y la adhesión celular. (Mangwani et al., 2019).

Otro factor característico de *P. aeruginosa* es el pigmento conocido como piocianina, que tiene un tono azul verdoso. Este pigmento es secretado como un metabolito y tiene la capacidad de causar disfunción ciliar en el tracto respiratorio (Mangwani et al., 2019).

### 1.1.2 Biopelícula

Estas bacterias cuentan con estrategias adaptativas que se encuentran ampliamente conservadas en la naturaleza. Un excelente ejemplo de estas estrategias es su capacidad para formar comunidades altamente organizadas conocidas como biopelículas. Se definen como conjuntos de microorganismos que se organizan en una matriz extracelular y están adheridos a una superficie, que puede ser tanto biológica como inerte, o bien, adheridos entre sí (Barraza et al., 2019).

La matriz extracelular ofrece un refugio que protege a las bacterias de diversos tipos de estrés ambiental, crea un entorno rico en nutrientes y permite su crecimiento continuo. También tienen la capacidad de resistir o eludir la respuesta inmunológica del huésped y son menos susceptibles a los efectos de los antibióticos y biocidas en comparación con sus contrapartes que se encuentran en un estado de dispersión libre o planctónico (Barraza et al., 2019).

*P. aeruginosa* muestra un crecimiento lento en forma de grupos de células individuales en condiciones de baja o nula concentración de oxígeno. Esta baja velocidad de crecimiento en presencia limitada de oxígeno se relaciona con su resistencia a los antibióticos, como se ilustra en la Figura 2 (Rehm et al., 2020).

En la etapa I, las células bacterianas se unen a una superficie utilizando apéndices celulares como flagelos y pili tipo IV. La movilidad limitada de los flagelos se ha asociado con la formación de exopolisacáridos necesarios para la unión a la superficie. Esta adhesión es

reversible. En la etapa II, las células bacterianas pasan de una unión reversible a una unión irreversible. En la etapa III involucra la propagación gradual de las bacterias adheridas, formando estructuras más organizadas llamadas microcolonias (Rehm et al., 2020).

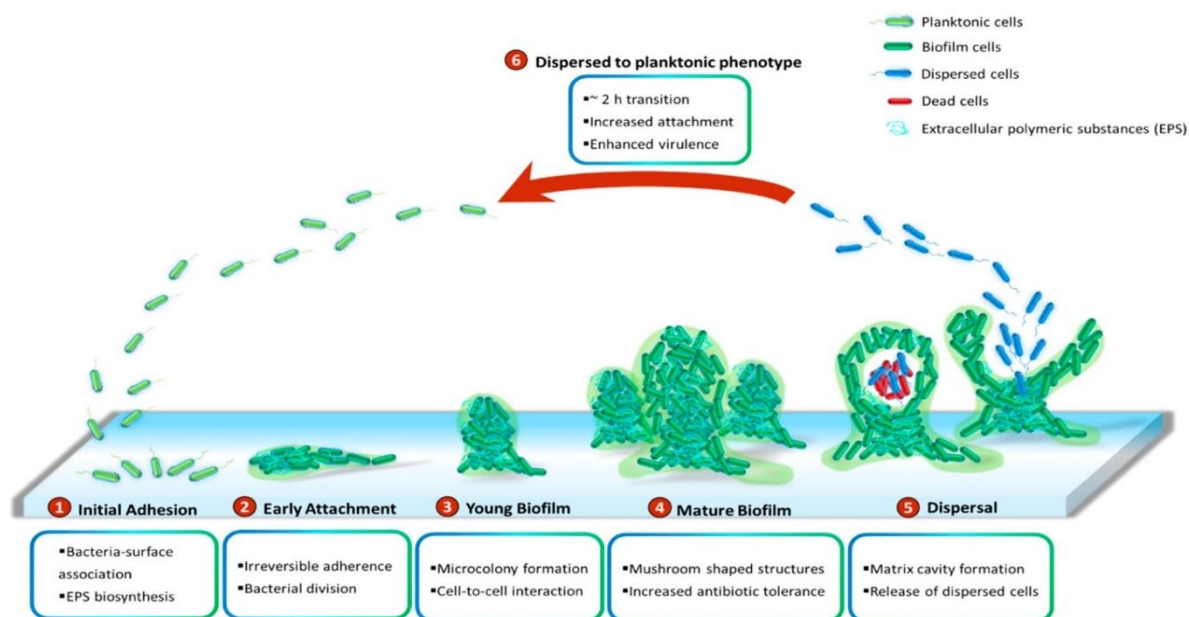
En la etapa IV, estas microcolonias continúan desarrollándose hasta adquirir una estructura tridimensional similar a hongos, que es una característica distintiva de la maduración de la biopelícula (Rehm et al., 2020).

Finalmente, en la etapa V, en el centro de la microcolonia, las células se liberan mediante autólisis celular, cambiando del crecimiento fijo al planctónico y colonizando áreas no ocupadas (etapa VI), lo que permite que el ciclo de formación de la biopelícula se repita (Rehm et al., 2020).

La estructura de las biopelículas formadas está influenciada por la movilidad en grupo, con biopelículas planas generadas por bacterias altamente móviles, y biopelículas con forma de hongo creadas por células con baja movilidad. Además, la velocidad de movimiento está relacionada con la disponibilidad de nutrientes específicos (Figura 2) (Rehm et al., 2020).

## Figura 2

*Ciclo de la Biopelícula de P. aeruginosa*



**Nota:** La formación de la biopelícula se divide en un ciclo de 6 partes. Adaptado de Rehm (2020).

El proceso de desarrollo se divide en seis fases. Inicialmente, las bacterias se adhieren a la superficie y generan sustancias poliméricas extracelulares (EPS), que incluyen proteínas, polisacáridos, lípidos y ADN. A continuación, ocurre la división celular y el cambio de una unión reversible a una unión irreversible. Los pasos subsiguientes involucran la formación de microcolonias y su posterior transformación en estructuras con forma de hongo (Rehm et al., 2020).

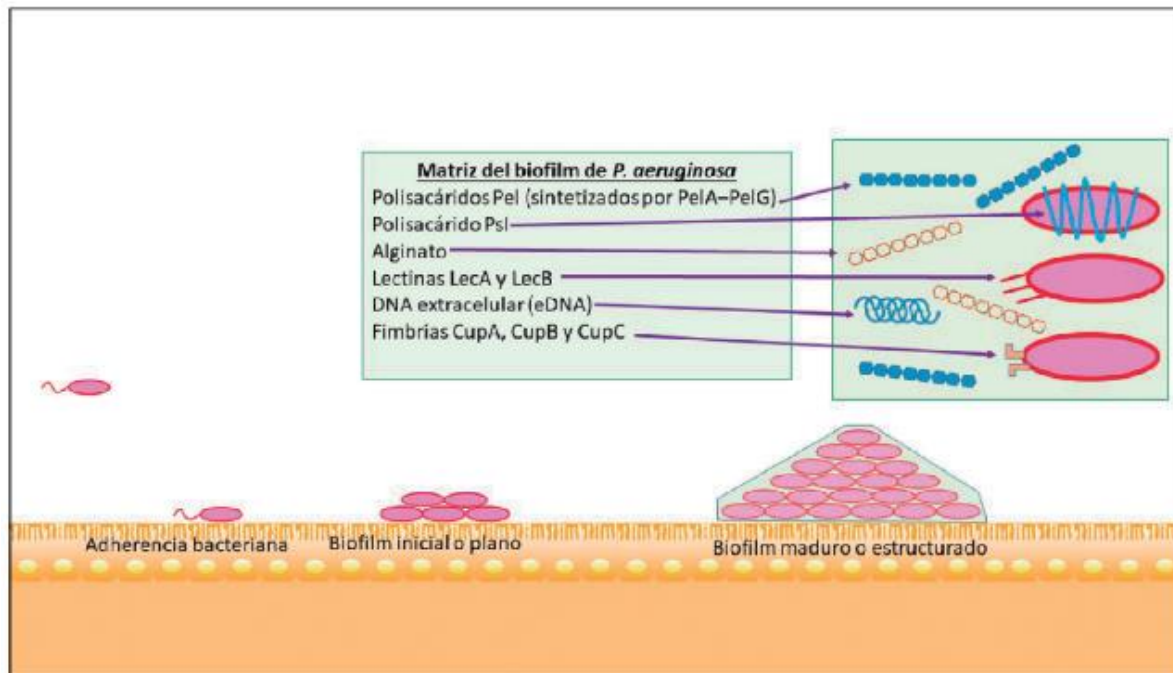
La interacción entre las células y la producción de factores de virulencia juegan un papel fundamental en la maduración y estabilidad de las biopelículas. Luego, se crea una cavidad de matriz en el centro de la microcolonia mediante la autólisis celular, que modifica la matriz y libera a la población dispersa. Finalmente, las células son liberadas hacia un fenotipo planctónico que posteriormente coloniza áreas no ocupadas (Rehm et al., 2020).

La biopelícula "inicial o plana" se caracteriza por tener una cobertura uniforme de bacterias en la superficie, mientras que la biopelícula "madura o estructurada" consiste en grupos celulares incrustados en una matriz biológica, separados por canales o espacios. (Mangwani et al., 2019).

Una característica destacada de la biopelícula es su estructura matriz, compuesta por una variedad de factores secretados, que incluyen polisacáridos como Pel (cuya síntesis está a cargo de PelA–PelG), Psl (que tiene una estructura helicoidal) y alginato. Además, esta matriz contiene ADN extracelular (eADN) y diversas proteínas, como las fimbrias reguladas por los grupos de genes *CupA*, *CupB* y *CupC*, así como las proteínas de membrana LecA y LecB (Figura 3) (Mangwani et al., 2019).

**Figura 3**

Proceso de formación de la biopelícula en *P. aeruginosa*



**Nota:** La adhesión de las bacterias es esencial para la creación de la biopelícula plana, mientras que la biopelícula madura se desarrolla a medida que las agregaciones bacterianas producen la matriz mediante la secreción de factores. La formación de esta matriz se fundamenta en la presencia de polisacáridos como Pel y Psl, la proteína alginato, así como lectinas como LecA y LecB. Adaptado de Mangwani, (2019).

Varios estudios han confirmado la asociación de bacterias que promueven la formación de biopelículas, lo que resulta en coinfecciones crónicas más resistentes, posiblemente debido a una competencia y selección de bacterias resistentes en este entorno microbiano (Mangwani et al., 2019).

### 1.1.3 Percepción del Quorum

Otro de los factores de virulencia investigados en esta bacteria es el proceso de percepción de quorum o Quorum Sensing (QS), un mecanismo que se basa en la comunicación entre células y permite que una población bacteriana se adapte a los cambios en su entorno microbiano. Esta adaptación se lleva a cabo mediante pequeñas moléculas conocidas como autoinductores o acil-homoserina lactonas (AHL) que pueden atravesar las membranas bacterianas (Mukherjee & Bassler, 2017).

En la percepción del quorum, los receptores activados por estas señales desencadenan la expresión de genes específicos. Estas moléculas de señalización son sensibles a la densidad de población bacteriana y coordinan la activación génica cuando la comunidad bacteriana alcanza un cierto umbral, conocido como "quórum". Dos de los sistemas de percepción del quórum más importantes son LasIR y RhIR, además de un tercer sistema que utiliza señales de tipo quinolona (Jemielita et al., 2019).

Diversas investigaciones sobre el perfil de expresión génica han demostrado que la percepción del quorum es una red reguladora que puede controlar, ya sea directa o indirectamente, la expresión de al menos 400 genes. (Enes Dapkevicius et al., 2021).

#### 1.1.4 Mecanismos de Resistencia

*P. aeruginosa* presenta una variedad de mecanismos de resistencia antimicrobiana, que incluyen la acción de enzimas que modifican antimicrobianos como las  $\beta$ -lactamasas y las enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Además, puede adquirir plásmidos que contienen genes de resistencia, muestra una permeabilidad reducida a los antimicrobianos y tiene la capacidad de desarrollar una bomba dependiente de energía que expulsa los antimicrobianos fuera de la bacteria (Tabla 2) (Mangwani et al., 2019).

**Tabla 2**

*Mecanismos de resistencia por P. aeruginosa*

Mecanismo	Gen/Proteína	Resistencia al antibiotico
Impermeabilidad de la membrana externa	OprD, OprF, OprB	Imipenem, meropenem, quinolonas, aminoglucósidos
Bombas de flujo	MexAB-OprM, MexXY-OprM, MexCD-OprJ, MexEF-OprN	B-Lactamicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos
B-Lactamasas	AmpD, DacB, AmpR, AmpC	B-Lactamicos, penicilinas, antipseudomonas
Modificación del blanco antimicrobiano	GyrA7, GyrB, topoisomerasa tipoIV (ParC/ParE) rmtA	Fluoroquinolonas, aminoglucósidos
Transferencia horizontal	Metalo- $\beta$ -lactamasas-clase B	Penicilinas cefalosporinas imipenem
Cambios en la membrana	Modificación lípido A Sobreexpresión de AmpC	Penicilinas

**Nota:** Adaptada de Mangwani, ( 2019), (p.185).

Se han identificado cuatro bombas activas de la familia de resistencia a la división por nodulación (RND) en bacterias gramnegativas que desempeñan un papel fundamental en la resistencia antimicrobiana. Estas bombas incluyen MexAB-OprM, MexXY/OprM, MexCD-OprJ y MexEF-OprN. *P. aeruginosa* utiliza estas bombas para desarrollar resistencia frente a diferentes clases de antimicrobianos. (Gimenez et al., 2021).

Además de las bombas RND, en *P. aeruginosa* se han observado mutaciones en genes cromosomales que generan resistencia a penicilinas, cefalosporinas y monobactámicos. Estas mutaciones afectan a genes relacionados con la síntesis del péptidoglucano, como *ampD*, *dacB* y *ampR*. (Gimenez et al., 2021).

En cuanto a la resistencia a los carbapenémicos, como el imipenem y el meropenem, esta se debe a la impermeabilidad de la membrana externa, provocada por una mutación en el gen *OprD*, lo que disminuye la expresión de esta proteína en la superficie bacteriana (Katermeran et al., 2022).

Se ha demostrado también que las cepas que portan el gen *rmtA*, el cual metila la subunidad 16S del ARNr, exhiben resistencia a los aminoglucósidos. Además, se ha observado que mutaciones en los genes que codifican para las enzimas ADN girasa (*GyrA* y *GyrB*) y la topoisomerasa tipo IV (*ParC/ParE*) inducen resistencia a las fluoroquinolonas (Mangwani et al., 2019).

## **1.2. Importancia Clínica**

En las últimas décadas, el uso indebido de antibióticos o agentes antimicrobianos ha llevado a que muchas bacterias tengan la capacidad de evolucionar y fortalecerse para volverse más resistentes a estos medicamentos. Un ejemplo de estas bacterias, a menudo denominadas "superbacterias", es la bacteria oportunista conocida como *P. aeruginosa*. Esta bacteria es responsable de causar infecciones extremadamente graves a personas en entornos hospitalarios (Asfahl et al., 2022).

- **Infecciones Respiratorias**

Las infecciones respiratorias causadas por *P. aeruginosa* se pueden dividir en dos tipos principales: infecciones agudas como traqueobronquitis o neumonía, y infecciones

crónicas que afectan a dos grupos de pacientes distintos. En el caso de las infecciones agudas, como la traqueobronquitis y la neumonía, son más comunes en pacientes inmunodeprimidos y críticamente enfermos. Los principales factores de riesgo para desarrollar estas infecciones incluyen la edad avanzada, la neutropenia, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la hospitalización, la admisión a la unidad de cuidados intensivos (UCI), el uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) y la exposición previa a antibióticos (Ghods et al., 2017).

En el caso de las infecciones crónicas por *P. aeruginosa*, estas suelen afectar a pacientes con fibrosis quística (FQ), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en etapas avanzadas con uso frecuente de antibióticos y corticoides, así como a pacientes con bronquiectasias. En el caso de la EPOC, *P. aeruginosa* coloniza las vías respiratorias durante períodos de estabilidad clínica, y su presencia se vuelve más frecuente a medida que avanza la enfermedad. (Li et al., 2022).

- **Infección Urinaria**

Generalmente ocurren en individuos con historia de infecciones del tracto urinario recurrentes, quienes también son portadores de SV y han sido sometidos a procedimientos urológicos previos que involucraron múltiples ciclos de antibióticos. En el entorno hospitalario, *Pseudomonas aeruginosa* se encuentra como el tercer microorganismo más frecuentemente aislado (Ambreetha & Singh, 2023).

- **Bacteriemias e infecciones intravasculares**

*P. aeruginosa* se encuentra en la quinta posición en términos de frecuencia de aislamiento en casos de bacteriemia nosocomial, y ocupa el segundo lugar en casos de bacteriemia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). Los factores de riesgo principales para desarrollar una bacteriemia causada por *P. aeruginosa* son similares a los asociados con otras infecciones. Entre los más destacados se encuentran la edad avanzada, la hospitalización previa, la inmunodepresión (ID), quemaduras extensas, el uso de dispositivos invasivos y la exposición reciente a antibióticos, especialmente los betalactámicos (BL) (Ambreetha & Singh, 2023).

- **Infecciones Oculares**

Estos episodios tienden a ocurrir en individuos que presentan anomalías en la protección natural del tejido epitelial ocular, ya sea debido a lesiones traumáticas, el uso de lentes de contacto, o la aplicación de corticoides tópicos. Como resultado, es común que se manifiesten como conjuntivitis o queratitis, a veces acompañadas o no de úlceras en la córnea. En ciertos casos, puede evolucionar hacia una endoftalmitis, que se puede originar por complicaciones de una infección en la superficie del ojo, como una úlcera penetrante, traumas oculares, cirugía ocular o incluso por diseminación a través del torrente sanguíneo (Nascimento da Silva et al., 2021).

- **Infecciones Óticas**

El espectro de las infecciones óticas es amplio y depende fundamentalmente del hospedador y el mecanismo por el que se produce la infección. En pacientes sanos con antecedente de contacto con agua (piscinas) puede producir otitis externa. Sin embargo, en pacientes mayores con DM puede producir otitis externa maligna, infección invasiva capaz de extenderse al cartílago, hueso temporal y apófisis mastoides. Como complicaciones, puede producir parálisis de nervios craneales (típicamente el facial) o meningitis. Otras infecciones óticas por *P. aeruginosa* son la otitis media y la condritis del pabellón auricular, habitualmente relacionada con la colocación de pendientes (Díaz et al., 2022)

- **Infecciones de piel y partes blandas**

De manera similar a lo que ocurre con las infecciones oculares y auditivas. Entre las infecciones leves se incluyen el síndrome de las uñas verdes (una infección que afecta el lecho ungueal), la paroniquia y la foliculitis, esta última comúnmente asociada a la exposición a agua de piscinas o jacuzzis (Booth et al., 2021)

Por otro lado, en el caso de infecciones cutáneas más graves, se destacan las infecciones en heridas quirúrgicas, las infecciones en úlceras por presión y las infecciones que afectan los tejidos profundos, a menudo relacionadas con lesiones por objetos punzantes. En el extremo más severo del espectro de las infecciones cutáneas se encuentran los casos de infección en pacientes con quemaduras, una causa frecuente de bacteriemia en este

contexto, así como el ectima gangrenoso que se presenta en pacientes neutropénicos. (Ambreetha & Singh, 2023)

- **Infecciones Osteoarticulares**

Por lo general, estas infecciones suelen originarse por proximidad física, como resultado de traumatismos, procedimientos quirúrgicos o el desarrollo de úlceras por presión. También pueden surgir a través de la diseminación a través del torrente sanguíneo, especialmente en personas que utilizan drogas de forma intravenosa. Los tipos de infecciones más comunes en esta categoría incluyen la artritis, la osteomielitis y la espondilodiscitis (Wu & Yan, 2019).

- **Infecciones del Sistema Nervioso Central**

La presencia de *P. aeruginosa* en infecciones intraabdominales no es común y generalmente está asociada a antecedentes específicos que actúan como factores de riesgo. Por ejemplo, este microorganismo puede causar enterocolitis en bebés prematuros, tiflitis en personas con recuentos bajos de neutrófilos o colangitis en casos relacionados con manipulación de las vías biliares. Además, se puede encontrar en infecciones intraabdominales polimicrobianas en pacientes que han tenido cirugías recientes y han recibido antibióticos de amplio espectro en su tratamiento (Díaz et al., 2022).

### 1.3. Sistemas de la Percepción del Quorum

La percepción del quorum y la biopelícula están estrechamente interconectados, ya que la percepción del quorum regula aproximadamente el 10% de los genes de *P. aeruginosa*, además, este mecanismo de regulación controla la síntesis de ramnolípidos, que, a su vez, facilitan la distribución de nutrientes, oxígeno y la eliminación de desechos dentro de la biopelícula (Bhardwaj et al., 2021).

*P. aeruginosa* cuenta con tres tipos de sistemas de percepción del quorum, el sistema LasI–LasR, que se relaciona con la producción y utilización de N-(3-oxodecanoil)-L-homoserina lactona (3OC12-HL), el sistema RhII-RhIR, que está vinculado a la síntesis y utilización de N-(butiril)-L-homoserina lactona (BHL), el sistema QS basado en la señal de quinolona de *Pseudomonas* (PQS), que involucra a *PqsABCDH-PqsR* y está relacionado con

la producción y uso de 2-heptil-3-hidroxi-4-quinolona (HHQ). Es importante destacar que los dos primeros sistemas de quórum sensing son esencialmente sistemas basados en homoserina lactona N-asilada (AHL) y se encuentran en varias bacterias (Wu & Yan, 2019).

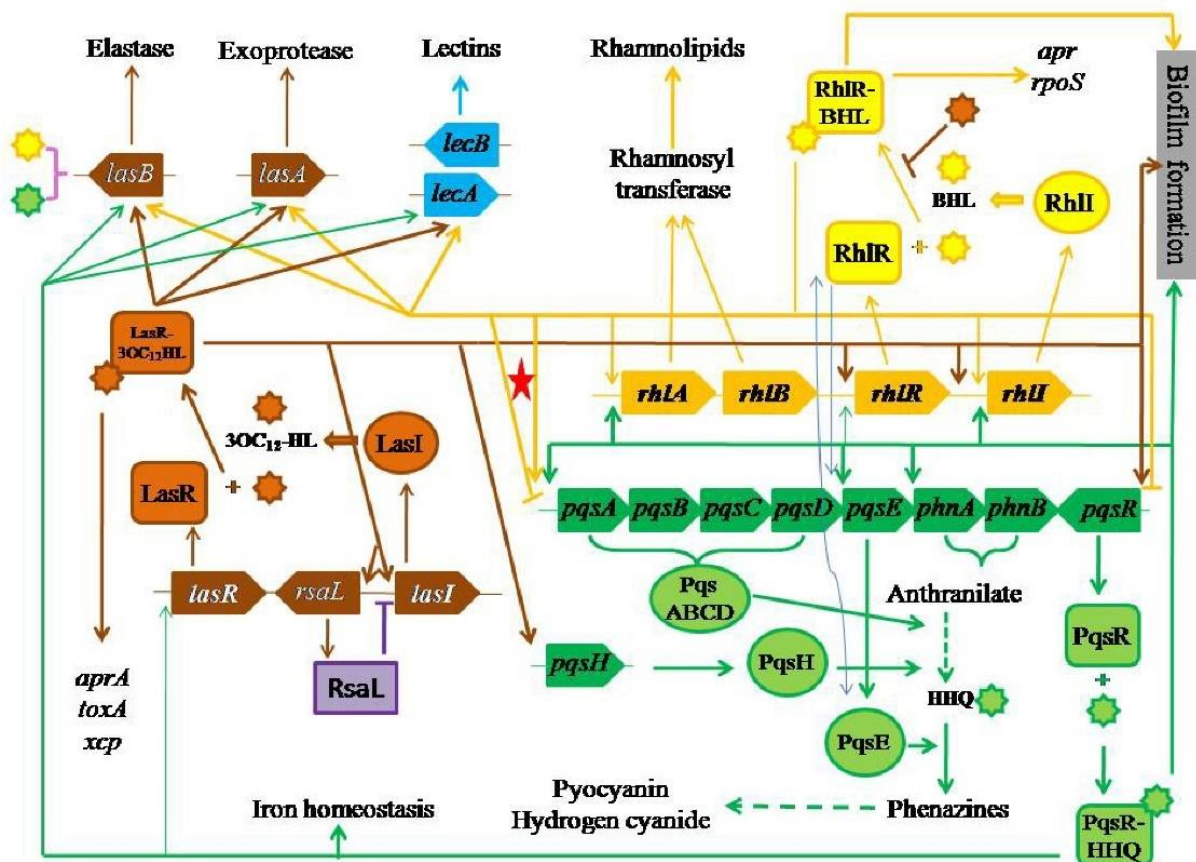
LasI es responsable de la producción de 3OC12-HL, que ejerce su influencia sobre LasR (indicado por la flecha ascendente marrón que va de lasR a LasR en el lado izquierdo de la Figura 4); LasR, a su vez, influye en la regulación de *aprA*, *lasA* y *toxA* (señalado por la flecha descendente marrón en el extremo izquierdo de la Figura 4); Tanto LasI como LasR influyen en *lasB* mediante la acción de 3OC12-HL, con la expresión semimáxima (representado por los símbolos marrones en el lado izquierdo de la Figura 4); RhII desencadena la producción de BHL, que ejerce su efecto sobre RhIR (destacado por la flecha amarilla brillante en el lado derecho de la Figura 4); RhIR, a su vez, regula positivamente la síntesis de piocianina (indicado por la larga flecha amarilla en el centro de la Figura 4), *lasA* (señalado por la flecha amarilla en el centro izquierdo de la Figura 4) y *rpoS* (señalado por la flecha amarilla en el centro izquierdo de la Figura 4) (Wu & Yan, 2019).

Tanto RhII como RhIR influyen en *lasB* a través de BHL (marcado por la flecha amarilla en la parte superior derecha de la Figura 4) y *rhIABR* (indicado por la pequeña flecha amarilla en el centro de la Figura 4); En este contexto, *rhIAB* codifica la ramnosiltransferasa (indicado por las dos flechas amarillas en la parte media superior de la Figura 4), y junto con *rhIR*, regulan positivamente la síntesis de ramnolípidos (señalado por la flecha amarilla en la parte media superior de la Figura 4); LasR y RhIR también desencadenan positivamente la síntesis de cianuro de hidrógeno (representado por la flecha amarilla descendente en la parte media inferior de la Figura 4) (Wu & Yan, 2019).

Sin embargo, la Figura 4 ilustra los efectos del Quorum Sensing basado en PQS en sus objetivos de la siguiente manera, *PqsABCDH* genera HHQ, que a través del antranilato requiere la presencia de *phnA* y *phnB* (como indican las líneas onduladas verdes en la parte central derecha de la Figura 4) (Wu & Yan, 2019).

Figura 4

Tres sistemas de percepción del quorum con sus efectos y vías reguladoras.



**Nota:** Es la representación de los tres sistemas de Quorum Sensing que posee *Pseudomonas aeruginosa*, con la finalidad de la formación de la Biopelícula. Adaptado de Wu y Yan.(2019), (p4).

## Capítulo dos

### Metodología

#### 2.1 Objetivo General

Identificar el papel que ejerce la percepción del quorum en la formación de biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*.

#### 2.2 Objetivos Específicos

Determinar la importancia de percepción de quorum en la formación de biopelículas de *P. aeruginosa*.

Determinar los tipos de sistemas de percepción del quorum que tiene *P. aeruginosa* en la formación de biopelículas

#### 2.3 Revisión Bibliográfica

- **Tipo de Investigación**

El presente trabajo se trata de una investigación de tipo descriptiva y de revisión bibliográfica.

- **Métodos de Investigación**

El desarrollo de la investigación se la realizo mediante la obtención de datos de interés en revistas de divulgación científica, artículos científicos, que fueron consultados a partir de diferentes portales académicos tales como PubMed, Frontiers, Google Scholar, Elsevier, Science Direct. La búsqueda de información se realizó en inglés y español, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión:

- **Criterios de Inclusión**

Con el fin de cumplir con los objetivos del trabajo de investigación con información mas reciente, se estableció la búsqueda de la información desde el año 2017 hasta el 2023, los tipos de artículos que se eligieron deben ser de investigación descriptiva, observacional y experimental, además que tengan escrito en su tema en español: percepción del quorum de *Pseudomonas aeruginosa*, biopelícula de *Pseudomona aeruginosa*, virulencia de

*Pseudomonas aeruginosa*; y los temas en inglés fueron: quorum perception of *Pseudomonas aeruginosa*, biofilm of *Pseudomonas aeruginosa*, virulence of *Pseudomonas aeruginosa*,

- **Criterios de Exclusión**

Los trabajos que no se tomaron en cuenta durante la revisión bibliográfica fueron aquellos que se salieran del rango del año de fecha de publicación (menor o igual al 2016), no se incluyeron artículos que tuvieran escrito en su tema de investigación como: Quorum Quenching.

- **Selección de Artículos Científicos**

La selección de artículos se realizó de la siguiente manera:

Primero una búsqueda de información sobre el temas señalados anteriormente en las bases de datos mencionados anteriormente, segundo, en el proceso de búsqueda se verificó los criterios de inclusión mencionados anteriormente, tercero, se organizaron los artículos por carpetas según sus portales académicos mencionados anteriormente, se clasificaron mediante subcarpetas en función de los términos de búsqueda en inglés y en español mencionados anteriormente, cuarto, se importaron las carpetas en la herramienta Mendeley para su respectivo ordenamiento, luego se procedió a la lectura y revisión de los artículos, aplicando los criterios de exclusión y finalmente la redacción del trabajo de investigación.

## Capítulo tres

### Resultados y Discusión

#### 3.1 Resultados

Para este trabajo de investigación se recopilaron 70 artículos científicos de tipo descriptivo, narrativo y experimental, aplicando los criterios de inclusión mencionados en la metodología se permitió seleccionar 31 artículos, esta información se relata en la tabla 3

**Tabla 3**

*Categorías de información científica de artículos obtenidos y seleccionados*

Categorías de información científica	Número de artículos obtenidos	Numero de artículos seleccionados
<b>artículos en español</b>	<b>24</b>	<b>12</b>
Percepción del quorum de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	2
biopelícula de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7	3
Virulencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11	7
<b>artículos en Inglés</b>	<b>47</b>	<b>19</b>
quorum perception of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	4
biofilm of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14	10
virulence of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20	5

**Nota:** Elaborado por el autor.

Se identificó los tipos de sistemas de percepción del quorum de *P. aeruginosa*, esta información se relata en la tabla 4.

**Tabla 4**

*Tipos de sistemas de percepción del quorum*

Sistemas de percepción del quorum	Autoinductores	Genes
Sistema LasI–LasR	LasI, LasR	<i>lasI, lasR, rsaL, lasA, lasB, lecA, lecB</i>
Sistema RhII–RhIR	RhII, RhIR, RhIR-BHL	<i>rhLA, rhLB, rhIR, rhII</i>
Sistema PQS	PQS	<i>pqsA, pqsB, pqsC, pqsD, phnA, phnB, pqsR</i>
Sistema IQS	IQS 2-(2-hidroxifenil)- tiazol-4-carbaldehído	IQS

**Nota:** Elaborado por el autor.

### 3.2 Discusión

*P. aeruginosa*, es una bacteria gram negativa que puede vivir en cualquier superficie ya sea vivo o inerte, no se considera patógena para las personas sanas, sin embargo, cuando esta bacteria coloniza las superficies inertes, pueden llegar a colonizar los dispositivos médicos e infectar a personas inmunocomprometidas y enfermas (Chadha et al., 2022; Ganesh & Rai, 2016a; Ghods et al., 2017).

Esta bacteria puede llegar a ser muy agresiva produciendo factores de virulencia como es la formación de biopelículas mediante la percepción del quorum ya que pueden estabilizar la formación y maduración de la biopelícula a través de sistemas de percepción del quorum mediadas por autoinductores como exoproteasa (LasI) y Elastasa (LasR), ramnolípidos (RhlI-RhlR) y la señal quinolona de *Pseudomonas* (PQS); los autoinductores LasI y LasR son los que activan los otros sistemas dando como resultado la producción de factores de virulencia induciendo la formación de la biopelícula (Alberto et al., 2020; Phenomena et al., 2019; Sionov & Steinberg, 2022).

Diversas investigaciones nos señalan que el perfil de expresión génica ha demostrado que la percepción del quorum es una red reguladora que puede controlar, ya sea directa o indirectamente, la expresión de al menos 400 genes. Entre los genes regulados por la percepción del quorum se encuentran aquellos que codifican las elastasas, producidas por el gen *LasB*, el operón *rhlAB*, responsable de la producción de ramnolípidos, el operón *hcnABC*, que produce ácido cianhídrico, y el gen *chic*, que codifica una quinasa con actividad hidrolasa que puede generar un sinnúmero de enfermedades sumamente mortales debido a la formación de biopelículas (Campos & Díaz, 2021; Ganesh & Rai, 2016b; González et al., 2017).

De los tres sistemas mencionados anteriormente, existe un cuarto sistema de percepción del quorum que se activa en un caso de emergencia. El primer responsable es el sistema LasI–LasR, seguido por el sistema RhlI–RhlR como segundo, el tercer responsable es sistema PQS–PqsR, y el cuarto es un tipo de señal de percepción del quorum no caracterizada denominado 2-(2-hidroxifenil)-tiazol-4-carbaldehído (sistema IQS) que se

activa en caso de estrés por falta de fosfato. Los sistemas de quorum sensing de *P.aeruginosa* se regulan de manera positiva entre LasI–LasR y RhII–RhIR, la importancia del estudio de estos sistemas de percepción de quorum da a conocer una posible reversión de la biopelícula, es debido a que el tercer sistema dirigida por la señal quinolona de *Pseudomonas* (PQS) regula de manera negativa a los dos primeros sistemas, y el cuarto sistema, si se inhibe afectara negativamente al sistema LasI–LasR por falta de fosfato, afectando de manera significativa la formación de la biopelícula (Arena et al., 2018; Gutiérrez et al., 2017; Ribas, 2017).

Finalmente, en la formación de la biopelícula de *P. aeruginosa*, un aspecto prometedor es que la síntesis de fenazina en *P. aeruginosa* que requiere la presencia del autoinductor PqsR-HHQ del gen *pqsR*. En efecto, las fenazinas pueden tener un impacto significativo en términos ecológicos en la formación de biopelículas en *P. aeruginosa*, así como en otras bacterias que coexisten en biopelículas junto con *P. aeruginosa*. Al influir en la producción de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), las fenazinas desencadenan la degradación de las células bacterianas competidoras presentes en biopelículas mixtas y, como consecuencia, la posterior liberación de ADN extracelular. (Carrillo et al., 2021; Rodríguez, 2022; Torres, 2021).

## Conclusiones

La formación de biopelículas de *P. aeruginosa* es controlado por cuatro tipos de sistemas de percepción del quorum, los sistemas LasI–LasR y RhII–RhIR interactúan entre si regulándose positivamente, mientras que el sistema PQS–PqsR se regula negativamente frente a los sistemas LasI–LasR y RhII–RhIR, y el sistema IQS se activa en estados de estrés por falta de fosfato regulando positivamente el sistema LasI–LasR.

Se concluye que la comunicación celular se da a travez de la percepción del quorum, controlando la formación y maduración de la biopelícula, creando un ambiente rico en nutrientes para las bacterias que lo conforman, otorgando protección sobre la acción de los antibióticos y producción de factores de virulencia.

Se concluye que las biopelículas son un medio enriquecido para las bacterias que lo forman ya que pueden eludir al sistema inmunitario y numerosos antibióticos, dándoles una enorme ventaja para reproducirse y dispersarse en superficies vivos o inertes.

El factor de virulencia que posee *Pseudomonas aeruginosa* no solo intervienen en la formación de biopelículas, también pueden desencadenar a numerosas infecciones tanto graves como crónicas a pacientes inmunocomprometidos.

### Recomendaciones

Se recomienda realizar estudios que profundicen el tema sobre la percepción del quorum en la formación de biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa* ya que se han hecho descubrimientos sorprendentes como la Inhibición el quórum sensing mediante retroalimentación negativa de uno de sus sistemas como las quinolonas, que nos podrán ayudar a combatir de mejor manera las biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*.

Es necesario la elaboración de nuevos estudios sobre análisis de fenotipos bacterianos referentes a la percepción del quorum de *Pseudomonas aeruginosa* de la formación de la biopelícula con el fin de determinar los genes involucrados que promueven a la producción de estos autoinductores y así establecer un mejor control sobre la formación de la biopelícula y sobretodo para identificar nuevos receptores para inhibir el sistema de quinolonas que afecta negativamente en la formación de la biopelícula.

## Referencias

- Alberto, M. R., Cartagena, E., & Viola, C. M. (2020). Inhibición de motilidad y Quorum sensing bacteriano por desechos de vinificación. *Nereis. Interdisciplinary Ibero-American Journal of Methods, Modelling and Simulation.*, 12, 151–166.  
[https://doi.org/10.46583/nereis\\_2020.12.580](https://doi.org/10.46583/nereis_2020.12.580)
- Ambreetha, S., & Singh, V. (2023). Genetic and environmental determinants of surface adaptations in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiology (United Kingdom)*, 169(6), 1–12.  
<https://doi.org/10.1099/mic.0.001335>
- Arena, M., Diaz, M., & González, S. (2018). Sobrenadantes de bacterias lácticas con potencial capacidad anti-patógena e inhibidora del Quorum-Sensing de *Pseudomonas aeruginosa* Díaz,. *E-Conversion - Proposal for a Cluster of Excellence*, 1–12.  
[https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos\\_digitales/12802/20-productos-naturales-bioac-daz-myriam-anabel-unt.pdf](https://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/12802/20-productos-naturales-bioac-daz-myriam-anabel-unt.pdf)
- Asfahl, K. L., Dandekar, A. A., & Wellington, S. (2022). *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1386, 95–115.  
[https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-031-08491-1_4)
- Barraza, A., Caamal Chan, M., & Loera Muro, A. (2019). Diálogo entre bacterias, ¿Cómo se comunican las bacterias? *Recursos Naturales y Sociedad*, 5(1), 24–39.  
[https://www.cibnor.gob.mx/revista-rns/pdfs/vol5num1/3\\_DIALOGO\\_BACTERIAS.pdf](https://www.cibnor.gob.mx/revista-rns/pdfs/vol5num1/3_DIALOGO_BACTERIAS.pdf)
- Bhardwaj, S., Bhatia, S., & Singh, S. (2021). Growing emergence of drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and attenuation of its virulence using quorum sensing inhibitors: A critical review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(6), 699–719.  
<https://doi.org/10.22038/IJBMS.2021.49151.11254>
- Booth, S. C., Mohammad, Z., & Subramoni, S. (2021). N-Acyl Homoserine Lactone-Mediated Quorum Sensing Regulates Species Interactions in Multispecies Biofilm Communities. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11(March), 1–16.  
<https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646991>
- Campos, J., & Díaz, S. (2021). Comunicación entre bacterias: el WhatsApp de *Pseudomonas*

- aeruginosa. *Revista Digital Universitaria*, 22(3), 61–68.  
<https://doi.org/10.22201/cuaieed.16076079e.2021.22.3.7>
- Carrillo, W., Negrete Costales, J., & Rivera, M. (2021). Biopelículas: estudio de una comunidad bacteriana. *Dom. Cien*, 7(4), 1216–1228.  
<http://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/index>
- Chadha, J., Chhibber, S., & Harjai, K. (2022). Repurposing phytochemicals as anti-virulent agents to attenuate quorum sensing-regulated virulence factors and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial Biotechnology*, 15(6), 1695–1718.  
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.13981>
- Díaz, A. C., Serrano, A. M., & Cruz, A. F. (2022). Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Medicine (Spain)*, 13(51), 2961–2971.  
<https://doi.org/10.1016/j.med.2022.03.001>
- Enes Dapkevicius, M. L. N., Hébraud, M., & Sousa, T. (2021). Genomic and metabolic characteristics of the pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(23), 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms222312892>
- Ganesh, P. S., & Rai, R. V. (2016a). Inhibición de factores de virulencia controlados por detección de quórum de *Pseudomonas aeruginosa* por el aceite esencial de *Murraya koenigii*: un estudio en un modelo infeccioso de *Caenorhabditis elegans*. *Journal of Medical Microbiology*, 65(12), 1528–1535. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000385>
- Ganesh, P. S., & Rai, R. V. (2016b). Inhibition of quorum sensing controlled virulence factors of *Pseudomonas aeruginosa* by *Murraya koenigii* essential oil: A study in a *Caenorhabditis elegans* infectious model. *Journal of Medical Microbiology*, 65(12), 1528–1535. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000385>
- Ghods, S., Moradali, M. F., & Rehm, B. H. A. (2017). *Pseudomonas aeruginosa* Lifestyle : A Paradigm for Adaptation , Survival , and Persistence. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(February). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
- Gimenez, M. R., Soh, E. Y. C., & Smith, F. (2021). Disruption of the *Pseudomonas aeruginosa*

- Tat system perturbs PQS-dependent quorum sensing and biofilm maturation through lack of the Rieske cytochrome bc<sub>1</sub> sub-unit. *PLoS Pathogens*, 17(8), 1–25. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009425>
- González, A., Palomino, R. A., & Romero, G. (2017). Presencia de genes rhlAB, rhlR y rhlC en *Pseudomonas aeruginosa* nativas sobre-productoras de ramnolípidos. *Revista Peruana de Biología*, 24(October), 293–302. <http://dx.doi.org/10.15381/rpb.v24i3.13902>
- Gutiérrez, A., Sánchez, F. de M., & Corona, J. (2017). Desarrollo de Biopelículas de *Pseudomonas aeruginosa*. *Jovenes En La Ciencia*, 3(1), 2283–2288. <https://www.jovenesenlaciencia.ugto.mx/index.php/jovenesenlaciencia/article/view/1912>
- Jemielita, M., Mukherjee, S., & Stergioula, V. (2019). Photosensing and quorum sensing are integrated to control *Pseudomonas aeruginosa* collective behaviors. *PLoS Biology*, 17(12), 1–26. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000579>
- Katermeran, N. P., Oluwabusola, E. T., & Poh, W. H. (2022). Inhibition of the Quorum Sensing System, Elastase Production and Biofilm Formation in *Pseudomonas aeruginosa* by Psammaphin A and Bisaprasin. *Molecules*, 27(5), 1–17. <https://doi.org/10.3390/molecules27051721>
- Li, Q., Mao, S., & Wang, H. (2022). The Molecular Architecture of *Pseudomonas aeruginosa* Quorum-Sensing Inhibitors. *Marine Drugs*, 20(8).
- Mangwani, S., Martínez, A., & Zarza, V. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista Chilena de Infectología*, 36(2), 180–189. <https://doi.org/10.4067/s0716-10182019000200180>
- Mukherjee, S., & Bassler, B. (2017). Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Physiology & Behavior*, 176(3), 139–148. <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0186-5>. Bacterial
- Nascimento da Silva, L., Nitz, F., & Oliveira, B. (2021). Molecular detection of drug-resistance genes of bla<sub>oxa</sub>-23-bla<sub>oxa</sub>-51 and mcr-1 in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microorganisms*, 9(4), 1–17. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9040786>
- Phenomena, I., Stewart, P. S., White, B., Boegli, L., Hamerly, T., Williamson, K. S., & Franklin,

- M. J. (2019). crossm Conceptual Model of Biofilm Antibiotic Tolerance That. *Journal of Bacteriology*, 201(22), 1–24.
- Rehm, B. H. A., Thi, M. T. T., & Wibowo, D. (2020). *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(22), 1–25.  
<https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
- Ribas, C. (2017). *Nuevas Estrategias Antimicrobianas : Antagonistas Del Quorum Sensing* [Universidad Complutense]. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/20874>
- Rodríguez, N. (2022). Estudio del efecto de fármacos comerciales sobre el sistema quorum sensing de *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbial Biotechnology*, 1–48.  
<https://ciencia.lasalle.edu.co/biologia>
- Sionov, R., & Steinberg, D. (2022). Targeting the Holy Triangle of Quorum Sensing , Biofilm Formation , and Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria. *Microorganisms*, 1–116.  
<https://doi.org/10.3390/microorganisms10061239>
- Torres, F. (2021). *Efecto de extractos y compuestos comerciales de plantas en la formación y mantenimiento de biopelículas de cepas de Acinetobacter baumannii y Pseudomonas aeruginosa*.
- Wu, G., & Yan, S. (2019). Can Biofilm Be Reversed Through Quorum Sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? *Frontiers in Microbiology*, 10(July), 1–9.  
<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01582>

## Apéndice

A continuación se detallan los resultados de la selección de artículos científicos:

### Apéndice A. Categorías de selección científica de artículos

**Tabla 5**

*Categorías de selección científica*

Tema	Autores	Año de Publicación	Palabras clave del autor
<b>Artículos en español</b>			
Efecto de extractos y compuestos comerciales de plantas en la formación y mantenimiento de biopelículas de cepas de <i>Acinetobacter baumannii</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Torres, Fernanda	2021	Extractos, bacterias, <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Estudio del efecto de fármacos comerciales sobre el sistema quorum sensing de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Rodríguez, Natalia	2022	Fármacos comerciales, Percepción del quorum, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,
Nuevas Estrategias Antimicrobianas : Antagonistas Del Quorum Sensing	Ribas, Carlos	2017	antagonistas; antimicrobianos.; quorum sensing
Inhibición de motilidad y Quorum sensing bacteriano por desechos de vinificación	Alberto, María Rosa Cartagena, Elena Viola, Carolina María	2020	residuos agroindustriales, Quorum sensing, motilidad.
Presencia de genes rhlAB, rhlR y rhlC en <i>Pseudomonas aeruginosa</i> nativas sobre-productoras de ramnolípidos	González, Abigail Palomino, Roger A Romero, Guillermo	2017	biosurfactantes; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; ramnolípidos; rhlab; rhlc; rhlr
Inhibición de factores de virulencia controlados por detección de quórum de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> por el aceite esencial de <i>Murraya koenigii</i> : un estudio en un modelo	Ganesh, P. Sankar Rai, Ravishankar Vittal	2017	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , quorum, inhibición

infeccioso de <i>Caenorhabditis elegans</i>			
Diálogo entre bacterias, ¿Cómo se comunican las bacterias?	Barraza, Araon Caamal Chan, Maria Loera Muro, Abraham	2019	Bacteria, biopelículas, quorum sensing, comunicación bacterial.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria	Mangwani, Simran Martínez, Alejandra Zarza, Victor	2019	Patogenicidad; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; resistencia
Infecciones por bacilos gramnegativos no fermentadores: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Díaz, A. Callejas Serrano, A. Muñoz Cruz, A. Fernández	2022	Acinetobacter; Infection; <i>Pseudomonas</i> ; <i>Stenotrophomonas</i>
Sobrenadantes de bacterias lácticas con potencial capacidad anti-patógena e inhibidora del Quorum-Sensing de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Arena, Mario Díaz, Myriam González, Silvia	2018	Biofilm, Bacterias lácticas, <i>Pseudomonas</i> , Quorum Sensing
Desarrollo de Biopelículas de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Gutiérrez, Andrea Sánchez, Flor de Maria Corona, José	2017	absorbancia; biopelícula; micro placa; patógenos; <i>Pseudomonas</i>
Biopelículas: estudio de una comunidad bacteriana	Carrillo, William Negrete Costales, Jhoeli Rivera, Miguel	2021	Biopelículas; bacteria.; comunidad; exopolímeros
<b>Artículos en Ingles</b>			
Can Biofilm Be Reversed Through Quorum Sensing in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ?	Wu, Guang Yan, Shaomin	2019	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; biofilm; negative feedback; positive feedback; quorum sensing; transcriptome
Targeting the Holy Triangle of Quorum Sensing , Biofilm Formation , and Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria	Sionov, Ronit Steinberg, Doron	2022	antibiotic resistance; antibiotic sensitization;; quorum sensing inhibitors

<i>Pseudomonas aeruginosa</i> biofilms.	Rehm, Bernd H.A. Thi, Minh Tam Tran Wibowo, David	2020	Biofilms; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; Quorum sensing
Crossm Conceptual Model of Biofilm Antibiotic Tolerance that Integrates Phenomena of Diffusion, Metabolism, Gene Expression, and Physiology Philip	Phenomena, Integrates Stewart, Philip S White, Ben	2019	antibiotic resistance, biofilms, physiology, starvation
Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments	Mukherjee, Sampriti Bassler, Bonnie	2017	determination; endothelium; estrogen
Targeting the Holy Triangle of Quorum Sensing , Biofilm Formation , and Antibiotic Resistance in Pathogenic Bacteria	Sionov, Ronit Steinberg, Doron	2022	antibiotic resistance; antibiotic sensitization; biofilm; biofilm inhibitors
Inhibition of the Quorum Sensing System, Elastase Production and Biofilm Formation in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> by Psammaphin A and Bisaprasin	Katermeran, Nursheena P. Oluwabusola, Emmanuel T. Poh, Wee Han	2022	Elastase inhibitor; Inhibitor of biofilm formation; Marine natural products
Photosensing and quorum sensing are integrated to control <i>Pseudomonas aeruginosa</i> collective behaviors	Jemielita, Matthew Mukherjee, Sampriti Stergioula, Vasiliki	2019	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , quorum, collective cells
Host monitoring of quorum sensing during <i>Pseudomonas aeruginosa</i> infection	Moura-Alves, Pedro Puyskens, Andreas Stinn, Anne	2019	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , quorum, infection
N-Acyl Homoserine Lactone-Mediated Quorum Sensing Regulates Species Interactions in Multispecies Biofilm Communities	Booth, Sean C. Mohammad, Zulfadhly Subramoni, Sujatha	2021	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; <i>Pseudomonas protegens</i> ; biofilms; multispecies; quorum sensing; species interactions
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quorum Sensing	Asfahl, Kyle L. Dandekar, Ajai A. Wellington, Samantha	2022	Acyl-homoserine lactone; Cooperation; LasR; PqsR; Quinolone; Quorum inhibition; RhIR
Growing emergence of drug-resistant <i>Pseudomonas</i>	Bhardwaj, Snigdha Bhatia, Sonam Singh, Shaminder	2021	Anti-virulence drugs; Biofilm inhibitors; Multidrug

<i>aeruginosa</i> and attenuation of its virulence using quorum sensing inhibitors: A critical review			resistance; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; Quorum sensing inhibitors
Genetic and environmental determinants of surface adaptations in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ambreetha, Sakthivel Singh, Varsha	2023	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; biofilm; environmental signals; quorum sensing; response regulators; sensor kinases; swarming motility
Genomic and metabolic characteristics of the pathogenicity in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Enes Dapkevicius, Maria L.N. Hébraud, Michel Sousa, Telma	2021	Biofilm; Multidrug-resistant; Pathogenicity; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; Virulence factors
Repurposing phytochemicals as anti-virulent agents to attenuate quorum sensing-regulated virulence factors and biofilm formation in <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Chadha, Jatin Chhibber, Sanjay Harjai, Kusum	2022	anti-virulent, quorum sensing-regulated, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Molecular detection of drug-resistance genes of bla <sub>oxa</sub> -23-bla <sub>oxa</sub> -51 and mcr-1 in clinical isolates of <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Nascimento da Silva, Luís Nitz, Fabiana Oliveira, Bruna	2021	Extensive drug resistance (XDR); Mcr-1 gene; Oxacillinase genes; <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> Lifestyle : A Paradigm for Adaptation , Survival , and Persistence	Ghods, Shirin Moradali, M Fata Rehm, Bernd H A	2017	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; antibiotic resistance; biofilm; persistence; <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; virulence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> : pathogenesis , virulence factors, antibiotic resistance, interaction with host, technology advances and emerging therapeutics	Qin, Shugang Xiao, Wen Zhou, Chuanmin	2022	bacterial virulence, antibiotic, virulence factors, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
The Molecular Architecture of <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Quorum-Sensing Inhibitors	Li, Qiaoqiang Mao, Shen Wang, Hong	2022	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; inhibitor; quorum sensing; virulence.

**Nota:** Elaborado por el autor.