



Universidad Autónoma de Ciudad Juárez
Instituto de Ingeniería y Tecnología
Programa de Ingeniería Biomédica



Protocolo de Investigación

Opción: Revisión sistemática

Como requisito parcial de titulación

Nombre del alumno: Linda Irasema González García	Matrícula: 168519
Nombre del asesor(es): Dr. Christian Chapa González	
Nombre del profesor de la materia: Dr. José David Díaz Román	

Título:

Estado del arte de la actividad bactericida de las nanopartículas de plata en bacterias resistentes a fármacos

Antecedentes:

La mayoría de las bacterias se pueden dividir en dos clasificaciones separadas según la estructura de su pared celular: Gram positivas y negativas. Las bacterias Gram positivas contienen una capa gruesa de peptidoglicano en sus paredes celulares, mientras que las bacterias Gram negativas tienen una capa delgada de peptidoglicano con una membrana externa adicional que consta de lipopolisacárido. Esta membrana adicional en las bacterias Gram-negativas significa que también hay una capa de membrana adicional denominada periplasma [1].

Los antibióticos matan a las bacterias o inhiben su crecimiento al bloquear las vías celulares clave. También permiten que nuestras defensas naturales, incluido el sistema inmunológico del huésped, eliminen los microorganismos invasores [2]. El uso a largo plazo de antibióticos conduce a la resistencia de las bacterias y aumenta la virulencia del organismo [3]. Esto a consecuencia de la selección natural, los patógenos bacterianos evolucionan para sobrevivir y evadir los medicamentos diseñados para eliminarlos, como lo han hecho durante millones de años contra los antibióticos naturales producidos por organismos competidores en su entorno. La resistencia adquirida se desarrolla con mutaciones genéticas o mediante la adquisición genética externa de organismos resistentes cercanos, a través de la transferencia horizontal de genes [2].

Las diferentes bacterias patógenas y su resistencia a los antibióticos se han convertido en un gran desafío en los tiempos actuales a nivel mundial para la salud humana y animal [4],[5]. La mayoría de los patógenos se están volviendo resistentes a múltiples fármacos (MDR), con un mayor riesgo de fracaso de las terapias convencionales, lo que resulta en una mayor morbilidad, mayor mortalidad, mayor duración de la hospitalización y mayores costos de tratamiento [2]. Para evitar la resistencia a los antibióticos, los investigadores se centran actualmente en la invención de nuevos agentes antimicrobianos [3]. Entre los más prometedores de estos nuevos agentes antibióticos se encuentran los NP metálicos, que han mostrado una fuerte actividad antibacteriana en un número abrumador de estudios [1].

Las nanopartículas de plata (AgNP) son los nanomateriales más antiguos utilizados con fines bactericidas y bacteriostáticos, y además, han sido utilizadas recientemente como agentes

prometedores contra microorganismos resistentes a múltiples fármacos [3], [6]. Los agentes antibacterianos no tradicionales son, por tanto, de gran interés para superar la resistencia que se desarrolla a partir de varios microorganismos patógenos contra la mayoría de los antibióticos de uso común [7].

Un estudio realizado en el 2018 tuvo como objetivo modificar las suturas de seda no absorbibles para proporcionar una funcionalidad antimicrobiana que sea eficaz en microorganismos resistentes a múltiples fármacos. Las suturas se recubrieron con nanopartículas de plata sintetizadas biológicamente que se obtuvieron mediante un método ecológico, no tóxico y rentable. Este estudio dio como resultado que recubrir las suturas con nanopartículas de plata biosintetizadas puede proporcionar una funcionalidad antimicrobiana y antibiofilm que está relacionada con el éxito de las aplicaciones clínicas y el proceso de cicatrización de heridas [3]. Aunque el efecto altamente antibacteriano de los AgNP se ha descrito ampliamente, su mecanismo de acción aún no se ha dilucidado por completo. De hecho, la potente actividad antibacteriana y de amplio espectro contra microorganismos morfológica y metabólicamente diferentes parece estar correlacionada con un mecanismo multifacético por el cual las nanopartículas interactúan con los microbios. Además, su estructura particular y los diferentes modos de establecer una interacción con las superficies bacterianas pueden ofrecer un mecanismo antibacteriano único y poco probado para explotar [7].

Pregunta de Investigación:

A medida que el campo de la nanomedicina crece, existe mayor necesidad de comprender los mecanismos de acción bactericida que ejercen las nanopartículas de plata, considerando la existencia de más de una especie de bacterias resistentes a antibióticos.

Dado lo anterior, se formula la interrogante: ¿En qué tipo de bacterias resistentes a fármacos (Gram positivas o Gram negativas) son más efectivas las nanopartículas de plata como bactericidas?

Criterios de inclusión y exclusión:

Los criterios de inclusión se determinaron según:

- (1) estudios donde se apliquen las nanopartículas de plata versus bacterias resistentes a fármacos.
- (2) estudios experimentales *in vitro* e *in vivo* entre bacterias y nanopartículas de plata.
- (3) estudios experimentales que se apliquen en bacterias Gram positivas o negativas.
- (4) artículos con fecha de publicación de 2015 en adelante.
- (5) artículos con acceso completo.
- (6) artículos en el idioma inglés.

Los criterios de exclusión se determinaron según:

- (1) artículos con fecha de publicación menor al 2015.
- (2) artículos de revisión sistemática.
- (3) estudios experimentales donde se apliquen las nanopartículas de plata combinadas con fármacos u otro elemento.
- (4) estudios que no muestren los resultados experimentales.
- (5) artículos en un idioma diferente al inglés.

Objetivo general:

Determinar el tipo de bacteria Gram resistente a fármacos en el cual las nanopartículas de plata son más efectivas como bactericida.

Objetivos específicos:

- Recopilar artículos de investigación y experimentación en bases de datos que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.
- Clasificar los artículos de investigación y experimentación de acuerdo con el tipo de experimentación *in vivo* o *in vitro* y según el tipo de bacteria Gram positivo o negativo.
- Analizar el comportamiento del efecto bactericida de las nanopartículas de plata ante los tipos de bacterias Gram resistentes a fármacos, con base en los registros incluidos.
- Relacionar el mayor efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata sobre las bacterias resistentes a fármacos según la clasificación Gram.

Justificación:

La resistencia bacteriana a los múltiples antibióticos aqueja a la salud humana y animal a nivel mundial, por lo cual se buscan nuevas alternativas que ayuden a enfrentar de manera exitosa a los distintos tipos de bacterias resistentes a antibióticos, ya que, si no se logra contener alguna enfermedad bacteriana y esta traspasa sus genes resistentes a otras, esto podría desencadenar una crisis de salud mundial trayendo consecuencias graves en muchos aspectos globales.

Esta revisión sistemática surge de la necesidad de reunir información relevante en artículos de experimentación *in vitro* e *in vivo* en bases de datos confiables, que nos oriente sobre la efectividad que tienen las nanopartículas de plata como bactericida no convencional sobre bacterias resistentes a fármacos según su estructura. Y finalmente dar un análisis preciso sobre la efectividad de las nanopartículas de plata en distintos tipos de bacterias resistentes a fármacos, siendo una posible solución a una problemática futura sobre la resistencia bacteriana.

Impactos (marque con una X el que aplique):	X	Salud	X	Tecnológico		Social		Económico		Medio ambiente
--	---	-------	---	-------------	--	--------	--	-----------	--	----------------

Metodología propuesta:

1. Búsqueda de base de datos: Science direct, Pubmed, Web of science.
2. Declaración de términos de búsqueda con boléanos: ("Silver nanoparticles" OR AgNPs) AND ("Antibacterial activity" OR "Antimicrobial agents" OR "Bactericidal activity") AND ("Drug resistant" OR "Multidrug resistant")("Bacterial resistance" OR "Gram positive" OR "Gram negative").
3. Elaboración de diagrama PRISMA para la organización y selección de artículos según los criterios de inclusión y exclusión propuestos.
4. Extracción y clasificación de artículos según los datos de interés: experimentación *in vivo* o *in vitro*, bacterias Gram positivas o Gram negativas, efectividad.
5. Descripción por medio de una tabla los efectos de las nanopartículas de plata sobre las bacterias por medio de los resultados reportados en los artículos.
6. Evaluación y análisis de resultados recopilados en los artículos de investigación que permita definir los efectos del uso de las nanopartículas de plata en las bacterias

resistentes a fármacos.

7. Conclusión de la efectividad de las nanopartículas de plata según el tipo de bacteria resistente (Gram positivas o Gram negativas).

Cronograma:

Actividad	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic
Elección del tema												
Revisión de conceptos básicos y palabras clave												
Estrategia de búsqueda												
Elección de bases de datos												
Establecimiento de la pregunta de investigación												
Criterios de inclusión y exclusión												
Identificación de registros												
Detección de registros												
Elección de registros												
Inclusión de registros finales para el análisis												
Tabulación de datos relevantes para el estudio												
Análisis de datos												
Marco Teórico												
Conclusiones												
Versión final del documento para revisión por parte del asesor												
Versión final del documento para revisión por parte de evaluadores												
Cartel expositivo (póster)												
Examen profesional												

Referencias:

- [1] Y. N. Slavin, J. Asnis, U. O. Häfeli, and H. Bach, "Metal nanoparticles: Understanding the mechanisms behind antibacterial activity," *J. Nanobiotechnology*, vol. 15, no. 1, pp. 1–21, 2017, doi: 10.1186/s12951-017-0308-z.
- [2] B. Felden and V. Cattoira, "Bacterial Adaptation to Antibiotics through Regulatory RNAs," *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 62, no. 5, pp. 1–11, 2018, doi: 10.1128/AAC.02503-17.
- [3] T. Baygar, N. Sarac, A. Ugur, and I. R. Karaca, "Antimicrobial characteristics and biocompatibility of the surgical sutures coated with biosynthesized silver nanoparticles," *Bioorg. Chem.*, vol. 86, no. October 2018, pp. 254–258, 2019, doi:

- 10.1016/j.bioorg.2018.12.034.
- [4] B. Das *et al.*, "Green synthesized silver nanoparticles destroy multidrug resistant bacteria via reactive oxygen species mediated membrane damage," *Arab. J. Chem.*, vol. 10, no. 6, pp. 862–876, 2017, doi: 10.1016/j.arabjc.2015.08.008.
- [5] F. A. El-Gohary *et al.*, "Enhanced antibacterial activity of silver nanoparticles combined with hydrogen peroxide against multidrug-resistant pathogens isolated from dairy farms and beef slaughterhouses in egypt," *Infect. Drug Resist.*, vol. 13, pp. 3485–3499, 2020, doi: 10.2147/IDR.S271261.
- [6] C. H. N. Barros, S. Fulaz, D. Stanisic, and L. Tasic, "Biogenic nanosilver against multidrug-resistant bacteria (MDRB)," *Antibiotics*, vol. 7, no. 3, pp. 1–25, 2018, doi: 10.3390/antibiotics7030069.
- [7] G. Franci *et al.*, "Silver nanoparticles as potential antibacterial agents," *Molecules*, vol. 20, no. 5, pp. 8856–8874, 2015, doi: 10.3390/molecules20058856.

Evaluación (marcar con una X):	<input checked="" type="checkbox"/>	Aceptado	<input type="checkbox"/>	Condicionado	<input type="checkbox"/>	Rechazado
--------------------------------	-------------------------------------	----------	--------------------------	--------------	--------------------------	-----------

Linda González

Firma del alumno

DocuSigned by:

 B02618E0CEBD472...
**Nombre y firma del profesor
 de la materia**
Dr. José David Díaz Roman

DocuSigned by:

 33E6109A2FE145Z...
Nombre y firma del asesor
Dr. Christian Chapa González

DocuSigned by:

 8F5FAF08E1464EB...
**Nombre y firma del
 evaluador**
Dra. Amanda Carrillo Castillo

DocuSigned by:

 9A3D63EE63904BE...
**Nombre y firma del
 evaluador**
**Mtra. Lucero Guadalupe
 Burciaga Jurado**