

Metal Organic Frameworks as Bacterial Inhibitors

# REDES METAL ORGÁNICAS DE PLATA COMO INHIBIDORES BACTERIANOS

Adriana Osornio Castillo\*, Sandra Loera-Serna\*\*



Actualmente el desarrollo de nuevos materiales con propiedades potencializadas es un reto para la comunidad científica, particularmente aquellos que funcionan como bactericidas. El estudio de estructuras que contienen plata se ha incrementado en las últimas décadas gracias a la preparación de nanopartículas, las cuales tienen diversas propiedades de interés, entre ellas su capacidad bactericida. Se ha buscado contar con materiales que puedan contener plata en forma metálica o en forma iónica y que sus propiedades les permitan actuar en contra de diversos organismos causantes de enfermedades, como las bacterias. Al respecto, en este trabajo se abordan los principales resultados obtenidos utilizando un nuevo tipo de materiales híbridos llamados redes metal orgánicas o MOF (Metal Organic Frameworks) que están formados por centros metálicos y ligandos orgánicos unidos mediante enlaces de coordinación. Adicionalmente, se explorarán los detalles más destacados del uso de plata en la construcción de MOF y su efecto bactericida, abriendo un panorama al lector sobre la síntesis y las características de estos nuevos materiales nanoestructurados.

Palabras clave: Bactericidas, Redes metal orgánicas, Plata, MOF.

Currently the development of new materials with potentialized properties is a challenge for the scientific community, particularly those that function as bactericides. The study of structures containing silver has increased in recent decades thanks to the synthesis of nanoparticles, which have various properties of interest, including bactericidal effects. We have sought to have materials that can contain silver in metallic or ionic form and with properties that allow them to act against various disease-causing organisms, such as bacteria. This work addresses the main results of a new type of hybrid materials called metal organic frameworks, or MOFs, that are formed by metal centers and organic ligands joined by coordination bonds. Additionally, the most important details of the use of silver in the construction of MOFs and its bactericidal effect will be explored, opening to the reader a panorama about the synthesis and characteristics of this new nanostructured materials.

Keywords: Bactericides, metal organic frameworks, Silver, MOF.

Recibido: 06 de setiembre de 2021

Aceptado en forma final: 28 de enero de 2022



\*Estudiante de Licenciatura en Ingeniería Química en la UAM Azcapotzalco. al2163035301@azc.uam.mx

\*\* Dra. en Química, Profesora titular C del Departamento de Ciencias Básicas en la UAM Azcapotzalco. Av. San Pablo, No. 180. Col. Reynosa Tamaulipas, Alcaldía Azcapotzalco. C. P. 02200. Ciudad de México. México. sls@azc.uam.mx

 <https://orcid.org/0000-0001-9562-3195>

## INTRODUCCIÓN

En el presente, hablar de bacterias es para muchos sinónimo de enfermedades, aunque esto no es del todo cierto ya que algunas bacterias resultan beneficiosas y son incluso esenciales para la salud de los seres humanos y algunos animales. Las bacterias son capaces de adaptarse a diversas formas de vida para lograr su supervivencia y las modificaciones que estos organismos han sufrido con el paso del tiempo debido al uso indiscriminado de antibióticos o a procesos naturales de adaptación, han producido cambios que les permiten ajustarse al medio de mejor manera y ha permitido que algunas bacterias patógenas no logren ser combatidas en el huésped. Hoy en día la resistencia bacteriana a los antibióticos más potentes es un problema de salud, debido a que limita el control de enfermedades que pueden convertirse en epidemias y provoca que enfermedades ya erradicadas vuelvan a extenderse. Esta situación ha obligado a explorar el desarrollo de nuevos materiales entre los que se encuentran diversos nanocompuestos, por ejemplo, las MOF, que tienen diversas aplicaciones debido a su estructura y versatilidad química.

Durante años la plata se utilizó como material antimicrobiano debido a sus propiedades, lo que ha propiciado que se realicen nuevos estudios sobre su forma metálica, especialmente en lo que corresponde a los nanocompuestos. De este modo, se ha logrado sintetizar nanopartículas y MOF de plata, que tienen una eficiente respuesta antimicrobiana contra patógenos como la *E. coli* y *S. aureus*, entre otras. Las MOF de plata resultan ser materiales antimicrobianos prometedores debido a que sus componentes inorgánicos y orgánicos proporcionan biocompatibilidad sin perder la actividad bacteriana. Adicionalmente, la liberación de los iones de  $Ag^+$  una vez que la estructura de la MOF se rompe permite que el efecto bactericida sea más prolongado.

## BACTERIAS QUE AFECTAN AL ORGANISMO

Las bacterias son células procariontes y son los seres vivos más primitivos y abundantes de la Tierra, su tamaño oscila entre 1 y 20  $\mu m$  o más, suelen tener formas variadas como esferas, bastoncillos, espirales, entre otras (**Figura 1**) y pueden presentarse como células aisladas, en cadenas o

formando aglomeraciones). La pared celular de las bacterias tiene 2 formas básicas que son la gram positiva (i.e. *B. Subtilis*), constituida por una gruesa capa de peptidoglicano, o la gram negativa (i.e. *E. Coli*), que tiene una membrana externa y una capa delgada de peptidoglicano<sup>1</sup>. El Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI), de los Estados Unidos de América tiene registradas en su base de datos unas 16,000 formas bacterianas. Las bacterias tienen una gran capacidad de adaptación y han desarrollado habilidades para obtener la energía que necesitan de su entorno. Es por este motivo que muchas especies bacterianas utilizan formas de vida como la saprotrofia (relación alimenticia de los organismos que utilizan sustancias orgánicas en descomposición), el mutualismo (relación en la cual ambos participantes se benefician mutuamente sin depender el uno del otro), la simbiosis (relación entre dos especies en la cual ambas se benefician y no pueden vivir por separado) y el parasitismo (relación entre dos especies en la cual sólo una es beneficiada de la otra, ocasionando daño)<sup>2</sup>.

En el cuerpo humano existen tantas bacterias como células y se podría decir que estos microorganismos viven en casi cualquier parte (boca, vías respiratorias, piel, tracto digestivo, etc.). De todas ellas, menos del 1% son consideradas patógenas, es decir, no causan enfermedades por la producción de sustancias nocivas (toxinas) y/o la invasión de tejidos. El efecto patogénico varía en función del tipo y de la virulencia de la bacteria, así como de las condiciones de salud del organismo huésped. Algunas de las bacterias patógenas más infecciosas son los *Streptococcus*, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y la *Escherichia coli* (*E. coli*).

Los estreptococos (*Streptococcus*) fueron descritos por primera vez en 1879 por Louis Pasteur<sup>3</sup>, y actualmente existe una clasificación por grupos desde la A hasta la G. El grupo A es el más patogénico para el ser humano, ya que puede sobrevivir en cualquier tejido corporal, por lo que es responsable de una serie de infecciones con consecuencias supurativas y no supurativas, como faringitis bacteriana, escarlatina e impétigo, entre otras. Este grupo se asociaba en el pasado con la sepsis puerperal o fiebre puerperal y, recientemente, ha ganado notoriedad como la “bacteria carnívora”<sup>4</sup>. Su factor de virulencia está relacionado con diversas proteínas presentes en la membrana celular como la



**Figura 1.** Formas variadas de bacterias: a) *Pseudomonas aeruginosa*, b) *Escherichia coli*, c) *Staphylococcus aureus* y d) *Streptococcus pneumoniae*. Fuente: dominio público.

proteína M, además de que estas bacterias producen muchas sustancias extracelulares que tienen un papel importante en la patogénesis<sup>3</sup>.

Los estreptococos del grupo B (GBS) fueron identificados por primera vez en 1930 por Rebeca Lancefield, quien describió la colonización de GBS del tracto vaginal<sup>5</sup>. En 1960 se publicaron informes sobre infecciones invasivas en adultos mayores y neonatos<sup>5</sup>. Este grupo de bacterias es responsable de enfermedades como la diabetes mellitus, las extremidades ganglionares y la artritis<sup>6</sup>. Por su parte, los del grupo C y G son menos dañinos y reciben el nombre de enterococos. Estas bacterias se encuentran presentes en las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal y son responsables de problemas gastrointestinales o de la faringitis estreptocócica. Otro patógeno es el enterococo englobado dentro del grupo D que habita en el intestino del humano y produce infecciones en el tracto urinario, así como infecciones intraabdominales, septicemia y endocarditis<sup>7</sup>.

Los estafilococos (*Staphylococcus*) están formados por cocos gram positivos con diámetros entre 0.5 y 1.5  $\mu\text{m}$ , que pueden presentarse como células únicas, o estar asociados en pares, tétradas, cadenas cortas o racimos. Una característica que las diferencia de los estreptococos es que la mayoría produce catalasa (enzima que se usa para catalizar la descomposición del peróxido de hidrógeno para transformarlo en oxígeno e hidrógeno)<sup>8</sup>. Este tipo de bacterias se pueden encontrar en cualquier parte del medio ambiente (suelo, arena, agua, mar y aire); y aunque se encontraron primeramente en la piel, glándulas cutáneas y membranas mucosas, también han sido aisladas de productos de origen animal como la leche, el queso, etc.<sup>9</sup> Los estafilococos pueden causar muchas infecciones, los más dañinos son *S. aureus* y *S. epidermidis* y algunos otros menos frecuentes son *S. lugdunensis*, *S. haemolyticus*, *S. warneri*, *S. schleiferi* y *S. intermedius*<sup>10</sup>.

Los *S. aureus* y *S. epidermidis* son capaces de colonizar superficies epiteliales de muchos seres humanos y, aunque este último es parte de la flora microbiana humana normal y no posee la variedad de toxinas que el primero, su capacidad para formar biopelículas es su principal factor de virulencia<sup>11</sup>. De hecho, durante mucho tiempo *S. epidermidis* se consideró inofensivo, pero posteriormente se identificó en infecciones relacionadas a dispositivos utilizados en el ámbito hospitalario, principalmente en dispositivos protésicos<sup>12</sup>.

En 1880 Alexander Ogston consideró a *S. aureus* como un patógeno con gran potencial para causar infecciones en el ser humano y los animales y, actualmente, se considera como uno de los más virulentos, responsable de un amplio espectro de enfermedades<sup>8</sup>. El *S. aureus* se considera un miembro transitorio (no forma parte de la microbiota del humano), y tiene muchos factores de virulencia en la superficie

celular, además de exotoxinas y enzimas que son segregadas y provocan muchas infecciones, que van desde furúnculos benignos y abscesos subcutáneos, hasta síndrome de piel escaldada, sepsis, neumonía necrotizante y síndrome de choque tóxico<sup>11</sup>.

Finalmente, otra bacteria de especial interés es la *E. Coli*, cuya capacidad de generar enfermedades en humanos se descubrió en 1982. Su principal factor de virulencia se conoce como verocitotoxina (VT)<sup>13</sup>. La *E. coli* es predominante y diversa en la flora humana y, aunque generalmente es una bacteria inofensiva, al aumentar su concentración puede convertirse en un patógeno, particularmente en el huésped debilitado o cuando se invade la barrera gastrointestinal, provocando infecciones. La *E. coli* tiene la capacidad de causar un amplio espectro de enfermedades humanas, entre las que se encuentran tres síndromes generales de infección del tracto urinario, meningitis y enfermedad entérica diarrea<sup>14</sup>.

## FORMAS DE CONTENER INFECCIONES OCASIONADAS POR BACTERIAS

Los antibióticos son el grupo de fármacos más utilizados para tratar las infecciones provocadas por bacterias, y su mecanismo suele centrarse en inhibir las fases de síntesis proteica y actuar directamente sobre sus dos subunidades ribosomales 30S y 50S<sup>15</sup>. Otra forma de combatir las bacterias es mediante el uso de materiales inhibidores o bactericidas, entre los que se encuentran diversos compuestos de plata como, por ejemplo, las nanopartículas (Ag-NP)<sup>16</sup>.

Las Ag-NP tienen propiedades biológicas que son importantes para los productos de consumo, la tecnología alimentaria, los textiles y para aplicaciones médicas, y por esta razón se utilizan en gran medida en varios productos disponibles comercialmente. Asimismo, el uso de nanopartículas de plata se está generalizando cada vez más en medicamentos<sup>17</sup>. Se han realizado diversos estudios con Ag-NP para el tratamiento de estafilococos (*S. aureus*) y *E. coli*, y los resultados sugieren que las nanopartículas de plata podrían usarse como un material antibacteriano eficaz<sup>18</sup>. Un ejemplo resaltable es el estudio realizado a partir de la síntesis extracelular de Ag-NP a partir de *Phoma glomerata* (una especie de hongo), que demostró que al combinar las nanopartículas con antibióticos, se generaba una alta sensibilidad en algunas bacterias (*E. coli*, *S. aureus* y *P. aeruginosa*) resistentes a los antibióticos<sup>19</sup>. Debido al aumento de nuevas cepas bacterianas resistentes a los antibióticos más potentes, es importante realizar estudios de nanomateriales bactericidas analizando el impacto que podría ocasionar sobre el cuerpo humano.

## EFFECTO DE LA PLATA EN EL ORGANISMO

La plata es un metal con interesantes propiedades físicas y químicas que ha tenido gran impacto en la historia del hombre debido a la gran cantidad de aplicaciones que se le han atribuido. La plata metálica se ha utilizado para prótesis y férulas quirúrgicas, mientras que algunos compuestos solubles se han utilizado en el tratamiento de enfermedades mentales, epilepsia, gastroenteritis y algunas enfermedades infecciosas como la sífilis<sup>20</sup>.

Diversos estudios han analizado la exposición a las diferentes formas de plata para determinar si algunas especies de plata son más tóxicas que otras. Los valores de toxicidad para cada compuesto dependen de la forma de la plata y están regulados por organizaciones que hacen las recomendaciones sobre la exposición a determinada concentración. Por ejemplo, la Conferencia Americana Higienistas Industriales Gubernamentales (The American Conference of Governmental Industrial Hygienists) establece valores para la plata metálica de 0.1 mg/m<sup>3</sup> y compuestos solubles de plata de 0.01 mg/m<sup>3</sup>. Por otro lado, el límite permisible (PEL) recomendado por La Administración de Salud y Seguridad Ocupacional (The Occupational Safety and Health Administration) y el recomendado por El Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacional (The National Institute for Occupational Safety and Health), todas instituciones de Estados Unidos de América, establecen un valor de 0.01 mg/m<sup>3</sup> para todas las formas de la plata<sup>20</sup>.

Los compuestos solubles de la plata se absorben con mayor facilidad que la plata metálica y se pueden retener en pequeñas cantidades en el cerebro y los músculos. Algunos síntomas graves de sobreexposición al nitrato de plata son, por ejemplo, la reducción de presión arterial, diarrea, irritación del estómago y disminución de la respiración. La ingesta prolongada de sales de plata produce la degeneración grasa del hígado, riñones y cambios en las células sanguíneas<sup>20</sup>. Los efectos más comunes de la exposición a la plata son argiria y argiriosis<sup>20</sup>, que resultan, principalmente, de la exposición a las formas solubles de plata. Estas últimas también pueden producir irritación de ojos, piel, tracto respiratorio e intestinal, daño hepático y renal; en cambio, la plata metálica parece presentar un mínimo riesgo para la salud.

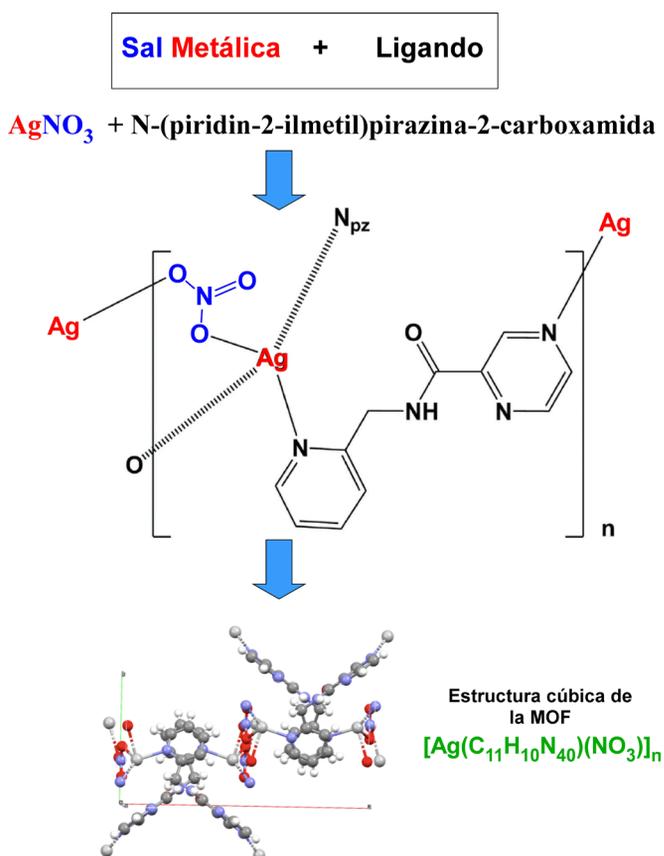
## REDES METAL ORGÁNICAS

La plata, además de en su forma metálica y sales solubles, se puede encontrar en otros tipos de compuestos

**Figura 2.** Esquema de la formación de una MOF de plata con el ligante orgánico N-(piridin-2-ilmetil)pirazina-2-carboxamida. Adaptado de la referencia [21]: Cati, D. S. y Stoeckli-Evans, H. *Acta Crystallog.* (2017). E73, 535-538

como los híbridos orgánicos-inorgánicos, estructuras conocidas como redes metal orgánicas (MOF por sus siglas en inglés), que se forman por enlaces de coordinación entre un metal en su forma iónica y un ligante orgánico que funciona principalmente como base de Lewis (**Figura 2**<sup>21</sup>). Existe una gran variedad de estructuras de este tipo que pueden estar configuradas en forma 1D, 2D o 3D. Las MOF han ganado territorio en diversas aplicaciones, gracias a su estructura y versatilidad química. Algunos ejemplos se encuentran en la separación y almacenamiento de fluidos<sup>22</sup>, catálisis heterogénea<sup>23</sup>, biomedicina<sup>24</sup>, remediación ambiental<sup>25</sup>, etc.

Las MOF se pueden sintetizar utilizando una gran variedad de métodos de química suave, sin embargo, como su formación es un proceso endotérmico, se necesitan temperaturas superiores a la ambiental. Uno de los métodos más comunes es la síntesis en fase líquida a temperaturas superiores a la temperatura ambiente (> 60 °C), en presencia o ausencia de agitación. Otro de los métodos más utilizados es el hidro/solvotermal, el cual se lleva a cabo a presiones autógenas en sistemas de reacción cerrados y utilizando temperaturas superiores al punto de ebullición del solvente. Otra forma de síntesis es el método de difusión en fase gas, donde no es necesaria la presencia de un disolvente, ya que los precursores se calientan en un tubo cerrado al vacío, donde son evaporados y reaccionan entre ellos en la fase gaseosa<sup>26</sup>.



## MOF DE PLATA

Se sabe que el ion de plata ( $\text{Ag}^+$ ) presenta coordinación lineal, trigonal y tetraédrica y tiene alta afinidad a átomos donantes duros como el oxígeno y átomos donantes blandos como el azufre lo que resulta propicio para construir polímeros de coordinación<sup>27</sup>. En la **Tabla 1** se presentan algunas MOF de plata, así como detalles de sus métodos de síntesis. Como se puede observar, la mayor parte de las metodologías requieren de temperatura superior a 100 °C, excepto la última. Es en esta área donde destaca nuestro grupo de investigación, pues se ha trabajado en la síntesis de MOF de plata con ligantes tipo carboxilato usando una metodología de agitación a temperatura ambiente, lo cual ha permitido, además de ahorrar costos debido a la baja energía requerida para la síntesis, obtener materiales con tamaño nanométrico<sup>28</sup>.

La importancia de las MOFs con plata es de destacar, especialmente en la última década. Se ha sugerido que las MOFs de plata podrían usarse como catalizadores heterogéneos<sup>31</sup>, mientras que otros investigadores han observado que los nanocompuestos  $\text{Ag}@MOF(\text{Ag})$  podrían usarse en la detección de contaminantes<sup>29</sup>. Asimismo, también se ha observado que las MOF de plata son capaces de regular la liberación de iones  $\text{Ag}^+$  que produce una excelente actividad bacteriana contra *E.coli* y *S. aureus*, lo que expone el potencial de estos materiales como antimicrobianos<sup>30</sup>.

## USO DE LAS MOF DE PLATA COMO BACTERICIDAS

Los materiales antimicrobianos inhiben el crecimiento de microorganismos como bacterias, hongos y virus. Su eficacia depende de parámetros como la temperatura, pH, concentración, humedad y niveles de oxígeno, así como el tipo de microorganismo. Los mecanismos de estas sustancias son muy variados y para que alcancen su objetivo deben atravesar la cubierta bacteriana, sin embargo, las bacterias gram negativas exhiben mayor resistencia que las gram positivas, esto debido principalmente a la doble membrana que tienen las gram negativas. Algunos antimicrobianos son incapaces de inhibir o matar bacterias, pero son capaces de bloquear sus mecanismos de resistencia, por lo que se usan en combinación con otro agente bactericida<sup>33</sup>.

Una propuesta para resolver la problemática de la resistencia bacteriana es el desarrollo de medicamentos sintéticos que contengan metales. Es en esta área donde encajan los estudios recientes sobre la plata, un metal que no es nuevo en esta área ya que se ha utilizado desde la antigüedad como agente bactericida. Su alta eficacia contra las bacterias, ha derivado en la síntesis de antibióticos basado en compuestos de este metal<sup>34</sup> que pueden ser una gran alternativa a los fármacos actuales.

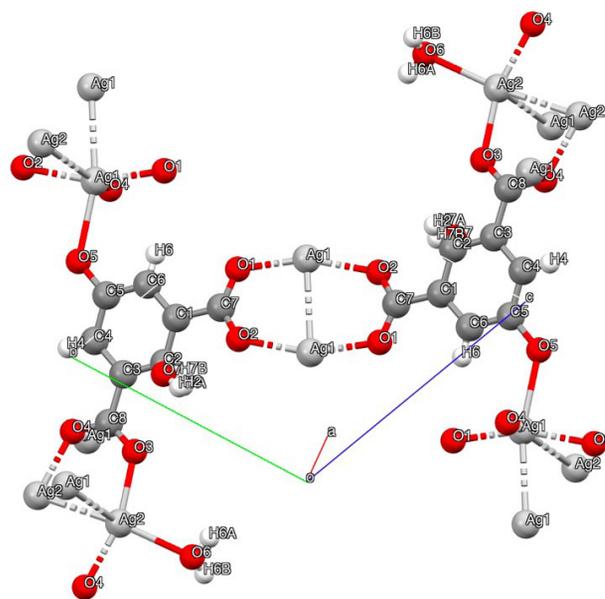
Tabla 1. MOF de plata y detalles de la síntesis.

MATERIAL	PRECURSORES	DETALLES DE LA SÍNTESIS	REF.
Nanocompuestos de $\text{Ag}@MOF(\text{Ag})$	$\text{AgNO}_3$ ATP Metanol	La mezcla se calentó bajo el reflujo durante 2 h con agitación constante a 300 rpm. El producto en polvo se secó a 353 K durante 5 h en un horno de vacío.	[29]
1.- $[\text{Ag}_2(\text{O-IPA})(\text{H}_2\text{O}) \cdot (\text{H}_3\text{O})]$ 2.- $[\text{Ag}_3(\text{PYDC})(\text{OH})]$ .	$\text{AgNO}_3$ $\text{HO-H}_2\text{IPA}$ $\text{H}_2\text{PYDC}$ $\text{H}_2\text{O}$	1.-La mezcla se calentó a 160°C por 72 h. 2.-La mezcla se calentó a 120°C durante 72 h.	[30]
1.- $\text{Cu}_2(4,4'\text{-bipy})2-(\text{O}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 2.-SLUG-2I	$\text{AgNO}_3$ EDSA 4,4' _ bipyridina $\text{H}_2\text{O}$ $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ $\text{HO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ $\text{H}_2\text{O}$	1.-La mezcla se calentó a 175 °C durante 4 días, bajo presión autógena. Seguida de enfriamiento lento a una velocidad de 6 °C/h. 2.-La mezcla se calentó a 150°C por 5 días bajo presión autógena.	[31]
$\text{Ag}_{29}(\text{BDT})_{12}(\text{TPP})_4$	$\text{AgNO}_3$ $\text{CH}_3\text{OH}$ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ BDT TPP	La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5-7 h.	[32]

ATP: Ácido 2-amino tereftálico,  $\text{H}_2\text{IPA}$ : Ácido 5-hidroxiisofáltico,  $\text{H}_2\text{PYDC}$ : Ácido dinicotínico,  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ : Acetato de cobre monohidratado,  $\text{HO}_3\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{SO}_3\text{H}$ : Ácido etanosulfónico, BDT: Benceno-1,2-ditiol, TPP: Tripolifosfato de sodio.

Diversos trabajos basan el potencial bactericida de la plata en cambios morfológicos y estructurales observados en la bacteria después de ser tratada con compuestos de Ag. Se cree que su alta reactividad con compuestos de azufre la hace reaccionar con enzimas que contienen este elemento en su membrana, y dado que esta es responsable de la respiración e intercambio de materiales con los alrededores, la bacteria se vuelve incapaz de efectuar dichos procesos y muera<sup>34</sup>.

Las MOF de plata tienen componentes inorgánicos y orgánicos que proporcionan biocompatibilidad y actividad bacteriana. En comparación con los desinfectantes tradicionales, los agentes antibacterianos MOF tienen muchas ventajas. Entre ellas, destacan su persistencia a largo plazo, alta efectividad y estabilidad termo óptica. Un ejemplo de una MOF de plata usada para este fin se muestra en la **Figura 3**<sup>30</sup>. En la **Tabla 2** se resumen algunas MOF de plata y detalles de su eficiencia como materiales antimicrobianos al tratar bacterias como *E. coli* y *S. aureus*, entre otras. Seguidamente, se mencionan algunos de los resultados más relevantes observados.



**Figura 3.** Estructura de una MOF de plata formada con el ligante ácido aminotereftálico. Estructura dibujada usando el software Mercury, versión 2021.2.0 a partir de los datos de la referencia [30].

**Tabla 2.** MOF de plata, características y detalles de eficiencias al tratar bacterias.

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS	BACTERIA TRATADA	DETALLES DE EFICIENCIA	REF.
AgBDC	-Estructura 3D -Cadenas formadas por uniones Ag-O, que dan como resultados materiales macro porosos.	<i>S. aureus</i> <i>E. Coli</i>	El porcentaje de inhibición bacteriana es del 94%	[28]
[Ag <sub>2</sub> (O-IPA)(H <sub>2</sub> O).(H <sub>3</sub> O)] [Ag <sub>3</sub> (PYD-C) <sub>2</sub> (OH)]	-Estructuras 3D. -Iones de Ag + centrales coordinados por 2 o 3 átomos de oxígeno	<i>S. aureus</i> <i>E. Coli</i>	Las 2 MOF de plata, mostraron una alta eficiencia como antimicrobianos en comparación con las Ag-NP	[30]
[Ag <sub>3</sub> (3-fosfonobenzoato)]	-Estructura 3D- -Constituida por ácido 3-fosfonobenzoico	<i>S. aureus</i> <i>E. Coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mostró una alta eficacia en comparación con antibióticos como la Kanamicina y ampicilina.	[37]
[(AgL)NO <sub>3</sub> ].2H <sub>2</sub> O [(AgL)CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> ].2H <sub>2</sub> O [(AgL)ClO <sub>4</sub> ].2H <sub>2</sub> O	-Estructuras 3D. -Isomería Topológica múltiple	<i>S. aureus</i> <i>E. Coli</i>	Excelentes actividades bacterianas contra bacterias gram negativas y gram positivas.	[38]
[Ag <sub>7</sub> (bte) <sub>4</sub> (H <sub>2</sub> O)(HP <sub>2</sub> W <sup>VI</sup> <sub>16</sub> W <sup>V</sup> <sub>2</sub> O <sub>62</sub> )].2H <sub>2</sub> O [Ag <sub>7</sub> (btp) <sub>5</sub> (HP <sub>2</sub> W <sup>VI</sup> <sub>16</sub> W <sup>V</sup> <sub>2</sub> O <sub>62</sub> )].H <sub>2</sub> O [Ag <sub>4</sub> (btb) <sub>3.5</sub> (P <sub>2</sub> W <sub>18</sub> O <sub>62</sub> )](H <sub>2</sub> btb).2H <sub>2</sub> O	-Estructuras 3D -Polioxometalatos (POM) de tipo Wells-Dawson como ligandos	<i>S. aureus</i> <i>E. Coli</i>	Mostraron una zona de inhibición de crecimiento	[39]
Ag-imidazol (Ag-Imid) Ag-2 metilimidazol (Ag-2Imid) Ag-bencimidazol (Ag-Benz)	-Con morfologías octaédricas, nanohojas hexagonales y nanocintas.	<i>E. coli</i> <i>Bacillus subtilis</i> ( <i>B. subtilis</i> )	El porcentaje de inhibición es del 95%.	[40]
Ag@MOF-5	-Material cristalino	<i>E. Coli</i>	El porcentaje de inhibición bacteriana es del 91%.	[41]

Nomiya y colaboradores argumentaron por primera vez que los compuestos poliméricos de Ag tienen aplicación como materiales antibacterianos contra bacterias, levaduras y hongos<sup>35</sup>. Por otro lado, Pettinari demostró que las MOF a base de Ag construidas a partir de 4,4'-bipirazolil, tienen fuertes propiedades microbianas contra *E. coli*, *P. aeruginosa* y *S. aureus*<sup>36</sup>. Asimismo, se han reportado MOF de plata en donde se estudia el efecto bactericida debido a la liberación de los iones Ag<sup>+</sup> en el medio, sin embargo, cuando existe la presencia de aniones de elementos electronegativos, en particular de cloruros, la plata forma un precipitado muy estable y esta acción bactericida se modifica mostrando un comportamiento decreciente<sup>28</sup>.

Un conjunto de MOF que destacan son las [Ag<sub>2</sub>(O-IPA)(H<sub>2</sub>O)·(H<sub>3</sub>O)] (IPA: 5-hidroxiisoftalato) y [Ag<sub>3</sub>(PYDC)<sub>2</sub>(OH)] (PYDC: dinicotinato), las cuales favorecen la liberación lenta de iones Ag<sup>+</sup> y conducen a actividades antimicrobianas excelentes y a largo plazo, tanto hacia las bacterias gram negativas (*E. coli*) como a las bacterias gram positivas (*S. aureus*). Asimismo, estudios realizados con un microscopio electrónico de transmisión de alta resolución perciben que estas MOF podrían romper la membrana bacteriana y provocar la muerte celular<sup>30</sup>.

Otra MOF que ha mostrado resultados como bactericida es el [Ag<sub>3</sub>(3-fosfonobenzoato)], que fue probada en comparación con antibióticos como la kanamicina y la ampicilina, y mostró una mejor respuesta al inhibir el crecimiento de las cepas bacterianas *S. aureus*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Dado que el ácido fosfónico y sus derivados son conocidos por su acción antimicrobiana se mostró que la acción de estas MOFs no depende del ligante, si no de la estructura de la MOF, esto se demostró en los experimentos que se realizaron con los precursores<sup>37</sup>. Las MOF [(AgL)NO<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O], [(AgL)CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O] y [(AgL)ClO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O] (L: tris-(4-piridilduril)borano) muestran, al igual que las anteriores, liberación constante y prolongada de iones Ag<sup>+</sup>, lo que les confiere una alta eficacia contra algunas cepas de bacterias probadas como las *S. aureus* y *E. coli*<sup>38</sup>.

Recientemente nuestro grupo de investigación reportó el uso de MOF de plata obtenidas con tres ligantes orgánicos distintos (BDC: benceno-1,4 dicarboxilato, NDC: 2,6 naftaleno dicarboxilato y PDC: 2, 6 piridindicarboxilato). Se observó que una de las MOF (AgBDC) presentó un gran potencial como agente bactericida debido a que actúa eficazmente y de manera continua contra la bacteria *E. coli*. Además, el material tiene mayor potencial en forma de película o recubrimiento en comparación con la suspensión<sup>28</sup>.

## CONCLUSIONES

Las redes metal orgánicas que contienen plata se vislumbran con gran potencial como bactericidas debido a

sus propiedades modulables y a su diseño a medida. Así, se pueden sintetizar nuevas MOF cuya liberación de iones Ag<sup>+</sup> sea gradual y con ello mantener el efecto por tiempos establecidos o potencializar su capacidad de actuar en contra de bacterias que causan infecciones. Esta línea de investigación representa un reto y una oportunidad para desarrollar nuevas tecnologías en cuanto a materiales híbridos en particular con plata.

## AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por el apoyo económico otorgado mediante el proyecto de Ciencia Básica A1-S-31186.

## REFERENCIAS

- Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. *Microbiología médica*. Octava edición. Elsevier Health Sciences: Barcelona, España, 2017, 21-119.
- Kuczynski, D. *Las bacterias sean unidas*. Editorial Maipue: España, 2017, 10-150.
- Efstratiou, A. Group A streptococci in the 1990s. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2000**, *45*(suppl\_1), 3-12.
- Cunningham, M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections. *Clinical microbiology reviews*, **2000**, *13*(3), 470-511.
- Raabe, V. N.; Shane, A. L. Group B streptococcus (Streptococcus agalactiae). *Microbiology spectrum*, **2019**, *7*(2), 7-2.
- High, K. P.; Edwards, M. S.; Baker, C. J. Group B streptococcal infections in elderly adults. *Clinical Infectious Diseases*, **2005**, *41*(6), 839-847.
- Deibel, R. H. The group D streptococci. *Bacteriological reviews*, **1964**, *28*(3), 330-366.
- Cervantes-García, E.; García-González, R.; Salazar-Schettino, P. M. Características generales del Staphylococcus aureus. *Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio*, **2014**, *61*(1), 28-40.
- Wieser, M.; Busse, H. J. Rapid identification of Staphylococcus epidermidis. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, **2000**, *50*(3), 1087-1093.
- Foster, T. Capítulo 12: Staphylococcus. *Medical Microbiology*. Editor, Baron S. 4th edition. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas, 1996, 199-205.
- Chessa, D.; Ganau, G.; Mazzarello, V. An overview of Staphylococcus epidermidis and Staphylococcus aureus with a focus on developing countries. *The Journal of Infection in Developing Countries*, **2015**, *9*(06), 547-550.
- Otto, M. Molecular basis of Staphylococcus epidermidis infections. *In Seminars in immunopathology*, **2012**, *34*(2), 201-214.
- Croxen, M. A.; Finlay, B. B. Molecular mechanisms of Escherichia coli pathogenicity. *Nature Reviews Microbiology*, **2010**, *8*(1), 26-38.
- Kaper, J. B.; Nataro, J. P.; Mobley, H. L. Pathogenic escherichia coli. *Nature reviews microbiology*, **2004**, *2*(2), 123-140.
- Arévalo, P. El ataque de las bacterias: cómo prevenirlo sin morir en el intento. *Nova*, **2012**, *10*(18), 227-236.
- Shahverdi, A. R.; Fakhimi, A.; Shahverdi, H. R.; Minaian, S. Synthesis and effect of silver nanoparticles on the antibacterial activity of different antibiotics against Staphylococcus aureus and

- Escherichia coli, Nanomedicine. *Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2007**, *3*(2), 168-171.
17. Faedmaleki, F.; Shirazi, F. H.; Salarian, A. A.; Ashtiani, H. A.; Rastegar, H. Toxicity effect of silver nanoparticles on mice liver primary cell culture and HepG2 cell line. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, **2014**, *13*(1), 235-242.
  18. Kim, S. H.; Lee, H. S.; Ryu, D. S.; Choi, S. J.; Lee, D. S. Antibacterial activity of silver-nanoparticles against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Microbiology and Biotechnology Letters*, **2011**, *39*(1), 77-85.
  19. Birla, S. S.; Tiwari, V. V.; Gade, A. K.; Ingle, A. P.; Yadav, A. P.; Rai, M. K. Fabrication of silver nanoparticles by *Phoma glomerata* and its combined effect against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Letters in Applied Microbiology*, **2009**, *48*(2), 173-179.
  20. Drake, P. L.; Hazelwood, K. J. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. *The Annals of occupational hygiene*, **2005**, *49*(7), 575-585.
  21. Catí, D. S.; Stoeckli-Evans, H. The silver (I) nitrate complex of the ligand N-(pyridin-2-ylmethyl) pyrazine-2-carboxamide: a metal-organic framework (MOF) structure. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, **2017**, *73*(4), 535-538.
  22. Castañeda Ramirez, A. A., *Incorporación de nanotubos de carbono en estructuras metal-orgánicas para el almacenamiento de hidrógeno*. Tesis de maestría, Universidad Autónoma Metropolitana, Azcapotzalco (México) 2017.
  23. Salinas Rodríguez, J. *Estudio de la actividad catalítica de materiales híbridos metal-orgánicos conteniendo complejos metálicos en su estructura como catalizadores heterogéneos para la industria de Química Fina*. Tesis de Maestría, Universitat Politècnica de València, Valencia (España) 2017.
  24. Castro, D. F.; García, M. C.; Uberman, P. M. Nanomateriales híbridos para aplicaciones biomédicas. *Bitácora Digital*, **2018**, *1*(9).
  25. Toledo Jaldin, H. P. *Síntesis y caracterización de materiales compuestos [magnetita/bkust-1] y [residuo orgánico/magnetita/bkust-1] para la remoción de plaguicida*. Tesis Doctoral (Doctoral thesis), Universidad Autónoma del Estado de México. Estado de México (México) 2019.
  26. Fernández, P. S.; Cortés, P. H. Redes Metal-Orgánicas: Tipos, síntesis, modificaciones y materiales compuestos. *Anales de Química de la RSEQ*, **2021**, *117*(2), 92-99.
  27. Sun, D.; Cao, R.; Bi, W.; Weng, J.; Hong, M.; Liang, Y. Syntheses and characterizations of a series of silver-carboxylate polymers. *Inorganica chimica acta*, **2004**, *357*(4), 991-1001.
  28. Celis Arias, V. *Preparación, caracterización y estudios de estabilidad de redes metal orgánicas de plata y su acción bactericida vs Escherichia coli y Staphylococcus aureus*. Tesis Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana, Azcapotzalco (México) 2019.
  29. Guo, H.; Zhang, Y.; Zheng, Z.; Lin, H.; Zhang, Y. Facile one-pot fabrication of Ag@MOF (Ag) nanocomposites for highly selective detection of 2, 4, 6-trinitrophenol in aqueous phase. *Talanta*, **2017**, *170*, 146-151.
  30. Lu, X.; Ye, J.; Zhang, D.; Xie, R.; Bogale, R. F.; Sun, Y.; Ning, G. Silver carboxylate metal-organic frameworks with highly antibacterial activity and biocompatibility. *Journal of inorganic biochemistry*, **2014**, *138*, 114-121.
  31. Fei, H.; Rogow, D. L.; Oliver, S. R. Reversible anion exchange and catalytic properties of two cationic metal-organic frameworks based on Cu (I) and Ag (I). *Journal of the American Chemical Society*, **2010**, *132*(20), 7202-7209.
  32. AbdulHalim, L. G.; Bootharaju, M. S.; Tang, Q.; Del Gobbo, S.; AbdulHalim, R. G.; Eddaoudi, M.; Bakr, O. M. Ag<sub>29</sub>(BDT)<sub>12</sub>(TPP)<sub>4</sub>: a tetravalent nanocluster. *Journal of the American Chemical Society*, **2015**, *137*(37), 11970-11975.
  33. Calvo, J.; Martínez-Martínez, L. Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, **2009**, *27*(1), 44-52.
  34. Ramírez, J. R. M. El uso de la plata en los antibióticos del futuro. *Revista Digital Universitaria*, **2009**, *10*(10).
  35. Nomiya, K.; Tsuda, K.; Sudoh, T.; Oda, M. Ag (I) N bond-containing compound showing wide spectra in effective antimicrobial activities: Polymeric silver (I) imidazolate. *Journal of inorganic biochemistry*, **1997**, *68*(1), 39-44.
  36. Tabăcaru, A.; Pettinari, C.; Marchetti, F.; di Nicola, C.; Domasevitch, K. V.; Galli, S.; Cocchioni, M. Antibacterial action of 4, 4'-bipyrazolyl-based silver (I) coordination polymers embedded in PE disks. *Inorganic chemistry*, **2012**, *51*(18), 9775-9788.
  37. Berchel, M.; Le Gall, T.; Denis, C.; Le Hir, S.; Quentel, F.; Elléouet, C.; Jaffrès, P. A. A silver-based metal-organic framework material as a 'reservoir' of bactericidal metal ions. *New Journal of Chemistry*, **2011**, *35*(5), 1000-1003.
  38. Liu, Y.; Xu, X.; Xia, Q.; Yuan, G.; He, Q.; Cui, Y. Multiple topological isomerism of three-connected networks in silver-based metal-organoboron frameworks. *Chemical communications*, **2010**, *46*(15), 2608-2610.
  39. Wang, X.; Zhao, D.; Tian, A.; Ying, J. Three 3D silver-bis (triazole) metal-organic frameworks stabilized by high-connected Wells-Dawson polyoxometallates. *Dalton Transactions*, **2014**, *43*(13), 5211-5220.
  40. Seyedpour, S. F.; Arabi Shamsabadi, A.; Khoshhal Salestan, S.; Dadashi Firouzjaci, M.; Sharifian Gh, M.; Rahimpour, A.; Soroush, M. Tailoring the biocidal activity of novel silver-based metal azolate frameworks. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, **2020**, *8*(20), 7588-7599.
  41. Thakare, S. R.; Ramteke, S. M. Fast and regenerative photocatalyst material for the disinfection of E. coli from water: Silver nano particle anchor on MOF-5. *Catalysis Communications*, **2017**, *102*, 21-25.

## BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL

Celis Arias, V. *Preparación, caracterización y estudios de estabilidad de redes metal orgánicas de plata y su acción bactericida vs Escherichia coli y Staphylococcus aureus*. Tesis de Maestría, Universidad Autónoma Metropolitana, Azcapotzalco (México) 2019.

Lu, X.; Ye, J.; Zhang, D.; Xie, R.; Bogale, R. F.; Sun, Y.; Ning, G. Silver carboxylate metal-organic frameworks with highly antibacterial activity and biocompatibility. *Journal of inorganic biochemistry*, **2014**, *138*, 114-121.

## CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Osornio-Castillo, A. Loera-Serna, S.: Redes Metal Orgánicas de Plata como Inhibidores Bacterianos. *Revista de Química*, **2022**, *36*(1), 2-9.

<https://revistas.pucp.edu.pe/index.php/quimica/article/view/24147>