

Revisión de Alcance de la Actividad Antibacteriana de Estructuras Organometálicas en Ensayos *in vitro*

C. G. Ceceña Lara¹, C. Chapa González²

¹Facultad de Ingeniería, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, México.

²Instituto de Ingeniería y Tecnología, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, México.

cesar.gustavo.cecena.lara@uabc.edu.mx, christian.chapa@uacj.mx

Abstract— In this scoping review, the PRISMA methodology was used and, after the inclusion and exclusion criteria used in a total of 700 documents, four documents were analyzed on the antibacterial activity of organometallic frameworks *in vitro* tests, the foregoing in order to determine the most suitable organometallic framework to inhibit bacteria due to the potential of said frameworks in the field. Using the *Web of Science* and *ScienceDirect* databases, a total of sixteen *in vitro* tests with different microorganisms and four different organometallic frameworks were compiled. After analyzing the inhibitions presented in each test, it was concluded that the best organometallic structure in terms of antibacterial activity *in vitro* tests, was the Cu-MOF-NPs framework; due to being the one that presented an inhibition area greater than the rest of the frameworks in addition to being the one that presented a greater quantity of tests with a greater quantity of microorganisms.

Palabras clave—Antibacterial activity, antimicrobial activity, *in vitro*, metal-organic framework, metal organic framework, microbial growth, MOFs.

I. INTRODUCCIÓN

Las estructuras organometálicas, han sido una temática de estudio en diferentes áreas del conocimiento en el transcurso de los años, una de las ramas en las que se tiene bastante interés, es la actividad antibacteriana que llegan a presentar dichas estructuras. Por ejemplo, en el año 2010 [1], se ensamblaron tres estructuras de metal-organoboro en 3D con base en Ag, presentando actividades antibacterianas frente a bacterias Gram negativas y Gram positivas. En el año de 2011, se lograron sintetizar las primeras estructuras organometálicas basadas en plata en 3D derivadas de 1,3,5-Triaza-7-fosfaadamantano-7-óxido, las cuales presentaron actividades antibacterianas y antifúngicas [2]. En 2012, se sintetizaron nanoestructuras de CuBTC y HKUST-1 en fibras de seda utilizando la síntesis de capa por capa con irradiación de ultrasonido. Las fibras de seda resultantes presentaron actividad antibacteriana contra *E. coli* y *S. aureus* [3]. Para el año del 2013 [4], se sintetizaron por el método tradicional estructuras con base en plata utilizando ácido fosfobenzóico con y sin urea, de esta manera se obtuvieron materiales con diferente estabilidad y habilidad para liberar sales de plata,

por lo que la actividad antibacteriana se vio en función de poder liberar dichas sales.

En el año de 2014, se determinó que existe una posibilidad en que se abra una vía para fabricar tejidos clínicos antibacterianos, tras la inmovilización de MOF-199 en fibras celulósicas, logrando eliminar por completo el crecimiento de *E. coli* en placas de agar y cultivos líquidos, obteniendo fibras reutilizables [5]. Más adelante en 2015, se determinó que la estructura Biomil-5 era una gran candidata para aplicaciones del cuidado de la piel y cosméticos. Luego de haberla sintetizado utilizando sal de Zn^{2+} y ácido azelaico, de esta manera la estructura resultante mantuvo propiedades antibacterianas [6].

En el año de 2017, se utilizó una estructura ZIF-8 en combinación con ciprofloxacino para comprobar su habilidad como liberadora de fármacos, los resultados arrojaron una buena liberación contra *S. aureus* y *E. coli*, logrando una zona de inhibición de al menos dos veces mayor que la utilización del bactericida o la estructura por cuenta propia [7]. En 2018, se reportó el haber conseguido un etiquetado *in vivo* de bacterias utilizando la estructura MIL-100, la cual se encargó de llevar D-AzAla por medio de intravenosa hasta la zona inflamada, en donde por la alta presencia de H_2O_2 , se degradó liberando el marcador, para un etiquetado más exacto y lograr eliminar la bacteria por medio de terapia fotodinámica [8]. Para el año de 2019, se probaron distintas estructuras organometálicas para utilizarlas a manera de purificadores de aire. Destacando la estructura ZIF-8 la cual inactivó en un 99.9999% a *E. coli*. Para lo cual llegó a considerarse como una aplicación para la salud pública [9]. Por último en el año reciente de 2020, se doparon con iones Cu^{2+} distintas estructuras. El resultado demostró que las estructuras contaban con una eficiencia antibacteriana del 99.71% contra *S. aureus*, una vez hecho el ensayo *in vivo* se mantuvo la eficiencia y se aceleró la cicatrización [10].

Con base en lo anterior se elaboró la presente revisión de alcance con la finalidad de responder la pregunta de investigación: ¿Cuál composición en forma de estructura organometálica presenta una mayor actividad antibacteriana en un ensayo *in vitro*? Esto debido a que lograr inhibir la actividad de bacterias es una temática de gran importancia en la actualidad, además por lo visto en la recopilación de

eventos, es un campo en el cual las estructuras organometálicas cuentan con una gran capacidad de aporte.

II. METODOLOGÍA

Para considerar la inclusión de documentos en éste artículo de revisión, dichos documentos debían de ser artículos de investigación en primera instancia, además de esto también se consideró que los artículos tuvieran como temática principal a las estructuras organometálicas, la actividad microbiana fuese presentada de manera cuantitativa y también incluyeran el polímero orgánico empleado en la estructura organometálica a tratar. Además de esto, también se debía contar con el nombre del microorganismo en el cual se le aplicaron las pruebas y por último, la experimentación debía de ser *in vitro*. Si alguno de los artículos consultados no coincidía con alguno de los criterios mencionados anteriormente fue excluido, en adición a lo anterior, todo aquel artículo que resultó ser un artículo de revisión, anterior al año 2017, no se tuvo acceso a su versión o no se encontraba en el idioma inglés o español, fue excluido; cabe destacar que todo lo realizado anterior y posteriormente, fue de manera individual.

La búsqueda de documentos se realizó por medio de dos bases de datos: *Web of Science* y *ScienceDirect*. Dichas bases de datos fueron consultadas durante junio del 2021, en ambas bases se utilizó la misma estrategia de búsqueda la cual fue la siguiente: (“*metal-organic framework*” OR “*metal organic framework*” OR “*MOFs*”) AND (“*antibacterial activity*” OR “*antimicrobial activity*” OR “*microbial growth*”) AND (“*in vitro*”). Una vez utilizada dicha estrategia, se utilizaron los filtros proporcionados por cada base de datos para colocar el rango de fechas de publicación de los documentos, a la vez de mostrar solamente artículos de investigación. Una vez utilizados los filtros, se exportaron las referencias de los resultados de búsqueda obtenidos hacia el software *Mendeley Desktop*, de esta manera se eliminaron manualmente los documentos duplicados obtenidos.

Una vez eliminados los duplicados, se procedió a leer cada título y resumen de cada documento para verificar que contaran con los criterios de inclusión, realizado esto; se utilizó el software *EndNote Click* para la recuperación de los documentos que cumplieron con los criterios de inclusión. Obtenidos los documentos, se realizó una lectura completa de cada uno y, haciendo uso de los criterios de exclusión se descartaron los documentos finales, de esta manera se mantuvieron solamente aquellos documentos los cuales fueron utilizados para la realización del presente documento.

Para la elaboración de las tablas en donde se plasmaron los datos extraídos de la documentación consultada, una vez realizada la lectura de los documentos, se seleccionaron aquellos datos que coincidían con el enfoque de este documento, es decir: la estructura organometálica utilizada, la composición de la estructura organometálica utilizada, el microorganismo utilizado y la cuantificación de la inhibición observada.

III. RESULTADOS

Al haber utilizado la estrategia de búsqueda en las bases de datos se obtuvo un resultado de 700 documentos (*Web of Science*: 76, *ScienceDirect*: 624), de este total se eliminaron 8 documentos pertenecientes a duplicados, 422 utilizando los filtros de cada base de datos y 79 debido a que no pertenecieron al año de publicación requerido. De esta manera se obtuvo un total de 191 artículos, a los cuales, tras haber utilizado los criterios de inclusión, se descartaron un total de 183 artículos. De esta manera 8 artículos fueron evaluados según los criterios de exclusión, por lo que se obtuvo de esta un total de 4 artículos para la elaboración de esta revisión.

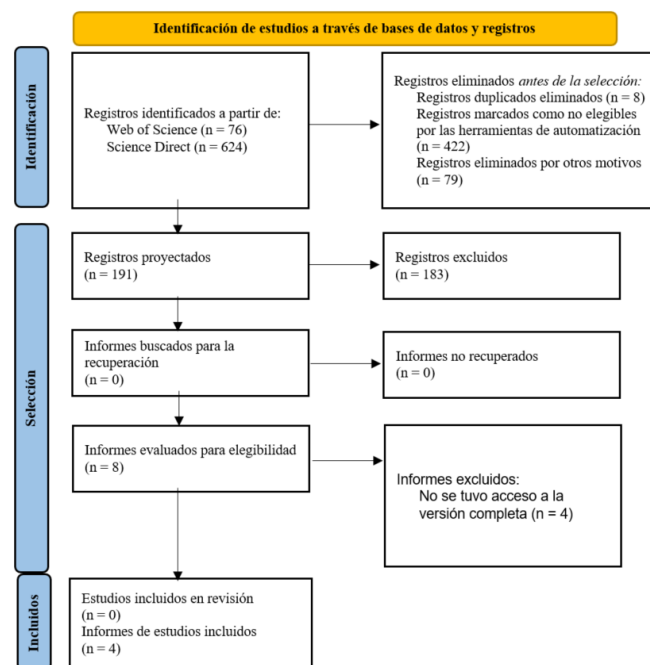


Fig. 1. Diagrama de flujo para el proceso de identificación y selección de documentos.

De los informes de estudios incluidos, a continuación se presenta la Tabla 1, en donde se menciona cada uno de los objetivos principales de la metodología seguida. Puede observarse que en dos estudios ([13] y [14]) la prueba de actividad antibacteriana no era el objetivo principal del estudio, sino que fue analizada de manera secundaria y como control respectivamente.

TABLA I
CARACTERÍSTICAS DE LOS DOCUMENTOS UTILIZADOS

Autor (Autores)	Año de publicación	Objetivo principal
V. Pezeshkpour et al [11].	2018	Se realizó la síntesis de nanocubos de MOF-5, además de utilizar extracto de brócoli para probar la actividad antibacteriana de cada sustancia por separado, y de comprobar si existió alguna sinergia entre ambas sustancias.
S. M. Sheta, S. M. El-	2018	Se sintetizaron nanopartículas de la estructura Cu-MOF-NPs, para estudiar

Sheikh, and M. M. Abd-Elzaher [12].		sus efectos como un biosensor, además de probar sus efectos biológicas en bacterias Gram positivas y Gram negativas.
A. A. El-Bindary, E. A. Toson, K. R. Shoueir, H. A. Aljohani, and M. M. Abo-Ser [13].	2020	Se utilizó la estructura ZIF-8, en conjunto con DOX para estudiar sus efectos como liberador de fármacos, en adición a pruebas para actividad anticáncer.
K. Gwon et al [14].	2021	Se utilizó la estructura Cu-Mof con polisiloxano para probar su efecto bactericida.

En la Tabla 2 se muestran los resultados de los diámetros de inhibición obtenidos en los documentos [11], [12] y [13]; se puede observar que el diámetro de inhibición de mayor longitud fue de 49 mm, siendo éste resultado de la utilización de la estructura Cu-MOF-Nps sobre el microorganismo *Pseudomonas*, mientras que el menor diámetro de inhibición fue por parte de la estructura ZIF-8 sobre *Staphylococcus aureus*. La estructura que tuvo una mayor cantidad de pruebas sobre diferentes microorganismos fue Cu-MOF-Nps con un total de 10 experimentaciones, por lo que el ion metálico más utilizado fue Cu.

TABLA 2
ESTRUCTURAS ORGANOMETÁLICAS Y SU DIÁMETRO DE INHIBICIÓN EN CADA MICROORGANISMO DE PRUEBA

Estructura	Composición	Microorganismo empleado	Diámetro de inhibición (mm)	Referencia
MOF-5-NCs	Zn ₄ O(CO ₂) ₆	<i>P. aeruginosa</i>	9	[11]
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>S. aureus</i>	25	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>Candida spp</i>	23	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>E. coli</i>	28	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>Pseudomonas</i>	32	[12]
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>Klebsiella sp.</i>	18	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>S. aureus</i>	42	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>Candida spp</i>	36	

Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>E. coli</i>	45	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>Pseudomonas</i>	49	
Cu-MOF-NPs	n[Cu(AIP) ₂ (PIY)(H ₂ O) ₂] ₄ H ₂ O	<i>Klebsiella sp.</i>	35	
ZIF-8	Imidazolate	<i>E. coli</i>	11	
ZIF-8	Imidazolate	<i>S. aureus</i>	0	[13]

En el caso de [14], también se presenta la actividad antibacteriana, la única diferencia es que la inhibición fue representada a manera de porcentaje en vez de utilizar un diámetro, en esta ocasión se utilizó la estructura organometálica PS@Cu-MOF, en los microorganismos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Las tres pruebas obtuvieron un porcentaje de inhibición mayor al 80%, siendo la prueba en *Escherichia coli* la que obtuvo un mayor porcentaje de inhibición (88.80%) mientras que la prueba en *methicillin-resistant Staphylococcus aureus* obtuvo el menor porcentaje de inhibición (81.60%). En este caso no se elaboró una tabulación debido a que no se logró hacer una conversión coherente entre una inhibición presentada en diámetro y otra presentada en manera de porcentaje, por lo que a pesar de contar con los criterios de inclusión y exclusión para la elaboración del presente, los resultados no lograron coincidir de manera similar a los presentados por el resto de artículos.

IV. DISCUSIÓN

Durante la elaboración de esta revisión de alcance y utilizando la estrategia de búsqueda mencionada con anterioridad, se lograron obtener un total de 700 documentos, de los cuales considerando los criterios de inclusión y exclusión, se terminaron utilizando solamente 4 documentos. Comparando la cantidad resultante de documentos utilizados, es posible deducir que los criterios planteados cumplieron su función, ya que a pesar de que la cantidad es muy pequeña, se mantuvieron los criterios de interés para elaborar una respuesta coherente a la pregunta de investigación. De igual manera, esto indica que los ensayos *in vitro* y la cuantificación de la actividad antibacteriana no suelen presentarse en una gran parte de los artículos de investigación, ya que estos dos aspectos fueron los que hicieron que una gran parte de los documentos fuesen descartados. Usualmente cuando se mencionaba la actividad antibacteriana solamente se señalaba que la estructura organometálica en cuestión presentaba esta propiedad, sin embargo; no se colocaba algún tipo de cuantificación, por lo que este aspecto era presentado de manera ambigua, por otra parte; la mayoría de los ensayos utilizados fueron *in vivo*, lo

cual evidencia que existe una escases de experimentación en ensayos *in vitro* para esta temática.

Una de las principales limitaciones de esta revisión, fue la falta de acceso a 4 documentos, por lo que datos que pudiesen ser relevantes para la elaboración de este documento tuvieron que descartarse. De igual manera, debido a que se estableció como fecha límite el año 2017, es posible que existiese información relevante en fechas anteriores. Así mismo, debido a que se consideraron únicamente ensayos *in vitro*, en caso de querer aplicar estos resultados a un ensayo *in vivo*, se pueden presentar resultados diferentes.

V. CONCLUSIONES

Finalmente, tomando como base los documentos para la elaboración de esta revisión, es posible determinar que la estructura organometálica que cuenta con una mayor actividad antibacteriana en un ensayo *in vitro* es: Cu-MOF-NPs. Principalmente ya que fue la estructura organometálica que fue sometida a una mayor cantidad de pruebas (siendo 10 en total), además de mostrar el mayor diámetro de inhibición para la prueba *in vitro* (49 mm), siendo los microorganismos con los que se experimentó Gram negativos (*E. coli*, *Pseudomonas*, y *Klebsiella Sp.*) y Gram positivos (*Staphylococcus aureus* y *Candida spp.*), lo que demuestra la versatilidad que posee dicha estructura organometálica. En adición a lo anterior, se utilizaron dos métodos y dos concentraciones diferentes para la experimentación, por esto mismo; la versatilidad de la estructura se ve aumentada, en donde además se mencionó que en algunos casos presentó el mismo o un mayor diámetro de inhibición que los antibióticos utilizados para tratar algunos patógenos, lo cual indica que se encuentra al nivel que antibióticos que ya se están utilizando.

Considerando lo anterior, Cu-MOF-NPs, presenta lo necesario para ser considerada para una mayor cantidad de pruebas a fin de verificar su capacidad inhibitoria en otros microorganismos, además de no descartar su utilización en conjunto con otro compuesto para aumentar su propiedad inhibitoria, es posible que sea una estructura organometálica candidata para bacterias que presenten resistencia frente a antibióticos, ya que posee una inhibición mayor a los antibióticos usados en determinadas bacterias.

RECONOCIMIENTO

Se hace reconocimiento al Dr. Christian Chapa González, por su tutoría otorgada para la elaboración del presente documento. Promoviendo el interés por generar nuevo conocimiento científico por medio de la metodología PRISMA, además de otorgar las herramientas necesarias para la búsqueda, la selección y la recuperación de la información utilizada. Otorgando así, un ambiente de trabajo en donde los valores del respeto, la responsabilidad, la honestidad, el compromiso y el trabajo en equipo predominan.

REFERENCIAS

- [1] Y. Lui, X. Xu, Q. Xia, G. Yuan, Q. He, and Y. Cui, "Multiple topological isomerism of three-connected networks in silver-based metal-organoboron frameworks," *Chem. Commun.*, vol. 46, no. 15, pp. 2608–2610, 2010, doi: 10.1039/b923365b.
- [2] A. M. Kirillov et al., "1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane-7-oxide (PTA=O): New Diamondoid Building Block for Design of Three-Dimensional Metal-Organic Frameworks," *Cryst. Growth Des.*, vol. 11, no. 7, pp. 2711–2716, 2011, doi: 10.1021/icg200571y.
- [3] A. R. Abbasi, K. Akhbari, and A. Morsali, "Dense coating of surface mounted CuBTC Metal-Organic Framework nanostructures on silk fibers, prepared by layer-by-layer method under ultrasound irradiation with antibacterial activity," *Ultrason. Sonochem.*, vol. 19, no. 4, pp. 846–852, 2012, doi: 10.1016/j.ultsonch.2011.11.016.
- [4] M. Berchel et al., "Silver-phosphonate based metal organic frameworks: Synthesis and antibacterial action," *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, vol. 188, no. 1–3, pp. 76–78, 2013, doi: 10.1080/10426507.2012.741160.
- [5] H. S. Rodriguez, J. P. Hinestroza, C. Ochoa-Puentes, C. A. Sierra, and C. Y. Soto, "Antibacterial Activity Against *Escherichia coli* of Cu-BTC (MOF-199) Metal-Organic Framework Immobilized onto Cellulosic Fibers," *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 131, no. 19, 2014, doi: 10.1002/app.40815.
- [6] C. Tamames-Tabar et al., "A Zn azelate MOF: Combining antibacterial effect," *CrystEngComm*, vol. 17, no. 2, pp. 456–462, 2015, doi: 10.1039/c4ce00885e.
- [7] H. Nabipour, M. H. Sadr, and G. R. Bardajee, "Synthesis and characterization of nanoscale zeolitic imidazolate frameworks with ciprofloxacin and their applications as antimicrobial agents," *New J. Chem.*, vol. 41, no. 15, pp. 7364–7370, 2017, doi: 10.1039/c7nj00606c.
- [8] D. Mao et al., "Metal-Organic-Framework-Assisted In Vivo Bacterial Metabolic Labeling and Precise Antibacterial Therapy," *Adv. Mater.*, vol. 30, no. 18, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1002/adma.201706831.
- [9] P. Li et al., "Metal-organic frameworks with photocatalytic bactericidal activity for integrated air cleaning," *Nat. Commun.*, vol. 10, no. 1, pp. 1–10, 2019, doi: 10.1038/s41467-019-10218-9.
- [10] D. Han et al., "Enhanced photocatalytic activity and photothermal effects of Cu-doped metal-organic frameworks for rapid treatment of bacteria-infected wounds," *Appl. Catal. B Environ.*, vol. 261, 2020, doi: 10.1016/j.apcatb.2019.118248.
- [11] V. Pezeshkpour et al., "Ultrasound assisted extraction of phenolic acids from broccoli vegetable and using sonochemistry for preparation of MOF-5 nanocubes: Comparative study based on micro-dilution broth and plate count method for synergism antibacterial effect," *Ultrason. Sonochem.*, vol. 40, pp. 1031–1038, 2018, doi: 10.1016/j.ultsonch.2017.09.001.
- [12] S. M. Sheta, S. M. El-Sheikh, and M. M. Abd-Elzاهر, "Simple synthesis of novel copper metal-organic framework nanoparticles: biosensing and biological applications," *Dalt. Trans.*, vol. 47, no. 14, pp. 4847–4855, 2018, doi: 10.1039/c8dt00371h.
- [13] A. A. El-Bindary, E. A. Toson, K. R. Shouair, H. A. Aljohani, and M. M. Abo-Ser, "Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery: Synthesis, characterization, antioxidant, anticancer, antibacterial and molecular docking investigation," *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 34, no. 11, 2020, doi: 10.1002/aoc.5905.
- [14] K. Gwon et al., "Robust Copper Metal-Organic Framework-Embedded Polysiloxanes for Biomedical Applications: Its Antibacterial Effects on MRSA and In Vitro Cytotoxicity," *NANOMATERIALS*, vol. 11, no. 3, 2021, doi: 10.3390/nano11030719.