

## Actividad antibacteriana y antibiofilm de un hidrogel cargado con nanopartículas lipofílicas de bismuto sobre *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)

Christopher José Alonso Hernández<sup>a\*</sup>, Claudio Cabral Romero<sup>b</sup>, René Hernández Delgadillo<sup>b</sup> y Casiano del Ángel Mosqueda<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Av. Universidad s/n, Cd. Universitaria, San Nicolás de los Garza, N.L, México.

<sup>b</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Odontología, Dr. Eduardo Aguirre Pequeño y Silao, Colonia Mitras Centro, Monterrey N.L. México.

\*christopher.alonsohe@uanl.edu.mx

**Palabras clave:** *S. aureus*, nanopartículas, bismuto, antibacteriano, antibiofilm

### Introducción

A pesar del esfuerzo de la industria farmacéutica, los patógenos han desarrollado multiresistencia a los medicamentos, aumentando drásticamente en los últimos años. Uno de los principales agentes de este tipo, que también es una de las principales causas de infecciones nosocomiales, es *Staphylococcus aureus*; una bacteria que presenta multiresistencia a una amplia gama de medicamentos, en especial a la meticilina (methicillin-resistant *S. aureus*, MRSA). Además, la variante de *S. aureus* USA-300 ha sido reconocida como una causa de osteomielitis.

El tratamiento de MRSA se complica aún más por la facilidad con la que forma un biofilm; comunidad de microorganismos organizada para una mayor supervivencia.

Las nanopartículas de bismuto elemental inhiben el crecimiento de bacterias como *Streptococcus mutans* y *Candida albicans* con más eficacia que antimicóticos comerciales y presentan baja toxicidad en eritrocitos y células epiteliales<sup>1,2</sup>.

El objetivo de esta investigación fue explorar la actividad antimicrobiana y antibiofilm de un hidrogel cargado con BisBAL NPs frente a un cultivo y un biofilm de MRSA. Se utilizó un hidrogel para dirigir la aplicación clínica en tratamientos locales, debido a que las enfermedades infecciosas inician en sitios específicos del cuerpo humano.

### Parte experimental

Se sintetizaron nanopartículas de bismuto (BisBAL NPs) siguiendo el procedimiento reportado por Badireddy y col. (2014)<sup>3</sup>, usando nitrato de bismuto (III) pentahidratado como fuente de bismuto, añadiendo propilenglicol y BAL (2,3-dimercaptopropanol) en pasos sucesivos y reduciendo el bismuto con borohidruro de sodio. El hidrogel se preparó a base de carbopol y se le añadieron las BisBAL NPs hasta una concentración de 100  $\mu\text{M}$ . El gel se caracterizó por microscopía de barrido, espectro EDS, XRD y por absorción UV-Vis.

La actividad antimicrobiana se evaluó en MRSA por un ensayo de MTT, usando caldo de soya tripticaseína en una placa de 96 pozos. La actividad antibiofilm fue medida en un biofilm de 24 horas de MRSA tanto en placa de 96 pozos como en superficie de hueso, el cual fue expuesto al gel con BisBAL NPs para medir el nivel de desprendimiento de biofilm. En ambos ensayos se utilizó doxiciclina 10  $\mu\text{M}$  como control positivo. Se incubó por un día y el biofilm se observó bajo microscopía de fluorescencia a 495 nm. La intensidad fluorescente fue medida en un fluorímetro a 525 nm.

Se evaluó la actividad citotóxica en fibroblastos gingivales humanos (FGH) cultivados en DMEM, penicilina, estreptomina y anfotericina, frente a BisBAL NPs en

concentraciones de 5 a 1000  $\mu\text{M}$ . Las células se cultivaron por 24 horas y la viabilidad celular se midió por ensayo FDA.

### Resultados y discusión

El ensayo de actividad antimicrobiana frente a MRSA arrojó que la MIC de las BisBAL NPs fue de 6  $\mu\text{M}$  y que a 15  $\mu\text{M}$  se obtienen resultados similares a la doxiciclina, llegando a una mayor actividad a 125  $\mu\text{M}$  de BisBAL NPs.

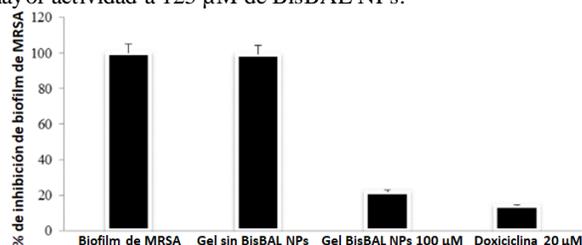


Figura 1. Actividad antibiofilm del gel BisBAL NPs.

En la figura 1 se observa que la actividad antibiofilm del gel es similar a la doxiciclina. Se obtuvo también un mayor desprendimiento de biofilm por el gel que por la doxiciclina.

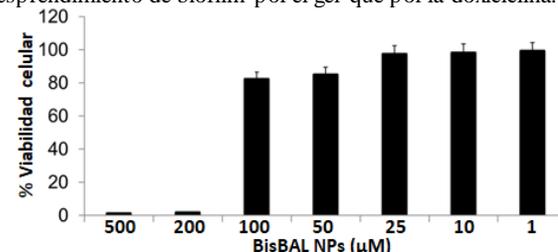


Figura 2. Citotoxicidad de BisBAL NPs en FGH.

Los resultados mostrados en la figura 2 concuerdan con la baja toxicidad de las BisBAL NPs reportadas en artículos previos<sup>1-2</sup>.

### Conclusiones

El hidrogel BisBAL NPs presenta actividad antimicrobiana y antibiofilm frente a MRSA, es eficaz en el desprendimiento de dicho biofilm y presenta baja toxicidad, representando una potencial alternativa a los antibióticos convencionales.

### Agradecimientos

Los autores agradecen a la L.Q.I. Nayely Pineda Aguilar del CIMAV por su ayuda en el uso de microscopía de barrido y al CONACYT por financiar el proyecto 183825.

### Referencias

1. Badireddy, A. R.; Hernández, R.; Sánchez, R. I.; Cabral, C. J. Nanopart. Res. 2014, 16, 2456.

2. Hemández, R.; Contreras, J. F.; Martínez, G. I.; Sánchez, R.L.; Cabral, C.J. *Nanosci. Nanotechnol.* 2016, 2016(1), 203-209.
3. Hemández, R.; Badireddy, A. R.; Zaragoza, V.; Sánchez, R. I.; Chellam, S.; Cabral, C. J. *Nanomater.* 2015, 2015, 9.