

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**COMPARACIÓN DE LA ACTIVIDAD
ANTIBACTERIANA DE LAS NANOPARTÍCULAS DE
PLATA FRENTE A LA SULFADIAZINA DE PLATA EN
BACTERIAS GRAM NEGATIVAS Y GRAM POSITIVAS
EN INFECCIONES DE PIEL POR QUEMADURAS**

AUTORA

SAIRETT PERAZA MESÉN

TUTORA

DRA. MELISSA MARTÍNEZ DOMÍNGUEZ

SAN JOSÉ, JULIO, 2018

Contenido

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN	9
Planteamiento del problema	9
Objetivos	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos.....	12
Justificación	13
Antecedentes.....	16
Proyecciones	22
CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL.....	23
Bacterias	23
Estructura de las bacterias	23
Elementos dentro de la estructura bacteriana.....	24
Bacterias gram positivas.....	27
Bacterias gram negativas	27
Stapylococcus.....	29
Fisiología y estructura	30
Cápsula y capa de polisacárido extracelular.....	31
Peptidoglucano.....	31
Ácidos teicoicos.....	32
Proteína A.....	32
Coagulasa y otras proteínas adhesinas de superficie.....	33
Membrana citoplasmática.....	33
Microbiota normal de cuerpo humano	33
Infección Bacteriana.....	34
Defensas del huésped contra la infección.....	35
Establecimiento de enfermedades infecciosas.....	36
Identificación de las bacterias que causan enfermedad	38
Transmisión de la Infección	39
Proceso Infeccioso.....	39

Regulación de los factores de virulencia bacteriana.....	40
Factores de virulencia Bacteriana.....	40
Factores de adherencia.....	40
Invasión de las células y tejidos del hospedador.....	41
Toxinas.....	42
Enzimas.....	44
Mecanismos de evasión de las defensas del organismo anfitrión.....	44
Farmacoterapia antimicrobiana.....	47
Mecanismo de acción de los antibióticos.....	51
Toxicidad selectiva.....	51
Inhibición de la síntesis de la pared celular.....	51
Inhibición de la función de la membrana celular.....	52
Inhibición de la síntesis de proteínas.....	54
Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.....	54
Resistencia a los antibióticos.....	57
Origen no genético de la farmacoresistencia.....	57
Origen genético de la farmacoresistencia.....	58
Resistencia cromosómica.....	58
Resistencia extracromosómica.....	59
Resistencia cruzada.....	59
Sulfonamidas.....	59
Mecanismo de acción.....	60
Efectos sobre los microorganismos.....	60
Espectro antibacteriano.....	60
Resistencia antibacteriana adquirida a las sulfonamidas.....	61
Sulfadiazina de plata.....	61
Piel.....	62
Microbiota normal de la piel.....	62
Datos histológicos.....	63
Anatomía.....	64
Epidermis.....	65

Dermis.....	65
Perspectiva general de las enfermedades cutáneas.....	66
Tipos de lesiones en la piel.....	66
Cicatrización de heridas.....	67
Cicatrización por primera y segunda intención.....	67
Fase inflamatoria.....	68
Fase proliferativa.....	69
Contracción de la herida y fase de remodelación.....	71
Factores que afectan a la cicatrización de heridas.....	72
Desnutrición.....	72
Flujo sanguíneo y provisión de oxígeno.....	73
Anomalías de las respuestas inflamatoria e inmunitaria.....	74
Cicatrización de heridas en neonatos y niños.....	74
Cicatrización de heridas en adultos mayores.....	75
Fisiopatología del paciente quemado.....	76
Alteraciones locales.....	78
Papel de los mediadores químicos.....	79
Alteraciones sistémicas.....	80
Alteraciones cardiovasculares.....	80
Infección en el paciente quemado.....	81
Nanotecnología.....	81
Aplicaciones de la nanotecnología.....	83
Nanomateriales.....	84
Nanopartículas de plata.....	86
Aplicaciones de las nanopartículas de plata.....	86
Fuentes de exposición a las nanopartículas de plata y posibles riesgos tóxicos en el ser humano.....	87
Factores que favorecen la toxicidad intrínseca de las AgNPs.....	91
Propiedades de nanopartículas de plata que ayudan Cicatrización de las heridas.....	94
Nanopartículas de plata como agentes antimicrobianos en la curación de heridas.....	96
Nanopartículas de plata y antibióticos resistencia.....	97

Vendas para heridas impregnadas con nanopartículas de plata.....	99
Mecanismo de acción de nanopartículas de plata en la cicatrización de heridas	100
CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	102
Método.....	102
Fuentes de Información	102
Categoría de análisis	109
Categoría 1. Microorganismos patógenos.....	110
Categoría 2. Actividad antibacteriana.....	110
Categoría 3. Nanopartículas de plata.	110
Categoría 4. Sulfadiazina de plata.	110
Categoría 5. Efectividad medicamentosa.....	111
CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS	112
Objetivo específico: Identificar los microorganismos patógenos más comunes, presentes en las infecciones de piel por quemaduras.....	112
Objetivo específico: Comparar la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata y la sulfadiazina de plata en bacterias gram positivas y gram negativas en infecciones de piel por quemaduras.....	114
Actividad antibacteriana.	114
Nanopartículas de plata.....	116
Sulfadiazina de plata.	120
Objetivo específico: Determinar la efectividad del tratamiento con nanopartículas de plata frente a la sulfadiazina de plata en infecciones de piel por quemaduras.	123
CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	137
Conclusiones.....	137
Objetivo específico: Identificar los microorganismos patógenos más comunes presentes en las infecciones de piel por quemaduras.	137
Objetivo específico: Comparar la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata y la sulfadiazina de plata en bacterias gram positivas y gram negativas de infecciones de piel por quemaduras.	138
Objetivo específico: Determinar la efectividad del tratamiento con nanopartículas de plata frente a sulfadiazina de plata en infecciones de piel por quemaduras.	138
Recomendaciones	139
REFERENCIAS	140

Tablas

Tabla 1. Diferencias entre bacterias Gram positivas y Gram negativas.....	28
Tabla 2. Establecimiento y resultado de enfermedades infecciosas.....	36
Tabla 3. Características de las exotoxinas y las endotoxinas (lipopolisacáridos).....	42
Tabla 4. Defensas microbianas frente a los mecanismos inmunológicos del huésped.	44
Tabla 5. Microorganismos encapsulados.	46
Tabla 6. Terminología antibiótica.	48
Tabla 7. Mecanismos de acción básicos de los antibióticos.	55
Tabla 8. Propiedades de las nanopartículas de plata que ayudan en la curación de heridas.	95
Tabla 9. Fuentes de Información.....	103
Tabla 10. Eficacia de las AgNPs y sulfadiazina de plata.	135

Figuras

Figura 1. Estructura de la pared celular estafilocócica.....	30
Figura 2. Quemadura de primer grado.	77
Figura 3. Quemadura de segundo grado.....	78
Figura 4. Quemadura de tercer grado.....	78
Figura 5. Fuentes para la obtención de nanopartículas.	85
Figura 6. Principales vías de exposición de las AgNPs.	88
Figura 7. Factores físico-químicos que influyen en la toxicidad intrínseca de las AgNPs.	92
Figura 8. Varios mecanismos de resistencia antibacteriana.	98
Figura 9. Comparación de la efectividad de Agicoat y Sulfadiazina de plata.	129
Figura 10. Proceso de cicatrización de herida con formulaciones de nanopartículas de plata y sulfadiazina de plata.	132

Agradecimientos

En primer lugar quisiera agradecerle a ese ser sobrenatural que me ha dado lo necesario para lograr alcanzar esta meta; ese Dios maravilloso que me ha dado vida, salud, paciencia, tolerancia, fe y muchas otras cosas las cuales han sido claves para que el día de hoy yo pueda encontrarme a solo un paso de esta gran bendición.

Quiero agradecerle a mi familia la cual ha sido un apoyo grande, no solo durante mi carrera universitaria, sino, durante toda mi vida, esa familia con la cual Dios ha bendecido mi vida y gracias al ejemplo de mis padres soy la mujer luchadora y fuerte de ahora. Gracias a mi mamá Milady Mesén Luna, mi hermana Kirsy Peraza Mesén por esperarme con una deliciosa comida cada vez que llegaba a casa, por escucharme hablar por horas de lo angustiada que estaba por una situación, gracias por estar ahí para mí durante todo este difícil proceso que conllevó cuatro años.

Agradecer a la persona que Dios ha puesto en mi camino para estar juntos en esta aventura de la vida, el cual fue mi gran impulso y apoyo a iniciar mi carrera; Roy Arroyo Yong, gracias por confiar en mí, por creer en mi esfuerzo, gracias por las limitaciones a las cuales has accedido solo para que yo esté mejor, para que pudiera estudiar sin preocupaciones económicas, o de otra índole, gracias porque me has visto llorar, reír, enojarme y siempre has sabido apoyarme. Gracias por esperarme cada fin de semana con los brazos abiertos, gracias por todo, sabes que eres mi gran bendición del cielo. TE AMO.

También le doy las gracias a mi suegra; Ligia Yong González, porque igualmente ha sido una de las personas que ha creído en mí, que me han motivado a seguir luchando, ha sido un gran apoyo, y de todo corazón, gracias.

A mi amiga Lau, María Laura Calvo, desde que entré a la UIA nos conocimos y desde entonces hemos estado juntas, hemos vivido toda esta experiencia de la mano, nos hemos apoyado mutuamente, hemos sido confidentes; muchas gracias por tu amistad y por tu apoyo durante todos estos años.

A Danny, Daniela Morales, una persona con un corazón maravilloso, lleno de dulzura y sinceridad, gracias porque me has aconsejado muchas veces, te has preocupado por mí, has confiado en mi amistad y mis palabras; eso no tiene precio, muchas gracias Danny.

A la profe Mely la cual me ha acompañado en mi proceso de tesis, además de haber sido mi profesora, y por medio de sus enseñanzas ha sabido motivarme, me ha escuchado en momentos de estrés y ha tenido las palabras correctas para hacerme sentir mejor.

Gracias al profe Edgar, un excelente profesor del cual he aprendido mucho, sus clases me encantaron, su forma de explicar las cosas realmente te hacen amar tu carrera, gracias porque siempre ha tenido un tiempito para atender a los estudiantes, un profesor muy cálido y de confianza, mil gracias profe.

Dedicatoria

Esta tesis está dedicada a mi familia, específicamente a mis dos hermanas, para que siempre recuerden que los sueños se cumplen y las metas se alcanzan con mucha perseverancia. Las amo profundamente; Kirsy y Alondra Peraza Mesén.

Resumen

La presente investigación llevó como tema: “Comparación de la actividad antibacteriana de las nanopartículas de plata frente a la sulfadiazina de plata en bacterias gram negativas y gram positivas en infecciones de piel por quemaduras”. Para la realización de este Trabajo Final de Graduación, se buscó información en artículos publicados durante los últimos diez años, así mismo, se indagó en distintas universidades del país para conocer si se había o no investigado algo relacionado con el tema.

En las universidades a las cuales se les consultó, no se encontró evidencia de la realización de trabajos similares; por lo anterior, solo existieron antecedentes internacionales que respaldaron la presente investigación.

La principal conclusión de este trabajo es que las nanopartículas de plata (AgNP) presentan mayor eficacia que la sulfadiazina de plata en pacientes que han sufrido una quemadura de piel y se podría decir que las AgNP, también, presentan una actividad antibacteriana superior.

Se recomienda seguir haciendo análisis de estudios para poder determinar los efectos secundarios que podría tener el paciente tras el uso prolongado de las AgNP.

Finalmente, es importante que la Caja Costarricense del Seguro Social pueda hacer investigaciones con las AgNP para determinar si éstas podrían ser una alternativa viable de tratamiento para los pacientes que se encuentran en la unidad de quemados.

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Este estudio consiste en el análisis de diversos artículos científicos que estén relacionados con la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata y la sulfadiazina de plata, los cuales permitan realizar un comparación entre estos y poder determinar en cuál de los dos casos se obtiene una mayor actividad contra agentes bacterianos, y por lo tanto, una mejor condición de salud en el paciente, reduciendo el tiempo de recuperación de éste posterior a una quemadura de piel.

“Los antibióticos son considerados habitualmente como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia de la medicina. En la actualidad, es muy improbable que alguien pueda vivir su vida sin recibir algún tipo de agente antimicrobiano” (Belloso, 2009, p. 102). Sin embargo, “la interacción constante entre microorganismo y antibiótico permitió que se desarrollaran, progresivamente, mecanismos de evasión que no permitían la acción eficiente de los antibióticos”. (Crespo, 2005, p.31).

Las bacterias han tenido 3,5 billones de años para adaptarse a diferentes ambientes de la tierra. El poder que permite la adaptabilidad microbiana es su gran plasticidad genética y su rápida replicación. Una bacteria, demora de 20 a 30 minutos en replicarse. Considerando todo el tiempo que estos microorganismos han estado en el mundo, es presumible que entraron en contacto con antimicrobianos naturales antes que el hombre los descubriera, favoreciendo la aparición de resistencia como un mecanismo adaptativo natural adquirido durante su evolución. (Labarca y Araos, 2009, p.8).

La resistencia antibacteriana es cada vez mayor y ésta podría llegar a generar problemas graves, como “aumento en mortalidad, morbilidad y elevados costos de atención médica. Estados Unidos, presenta 99000 muertes al año por bacterias resistentes, adquiridas en hospitales y el costo de cuidados médicos oscila entre 21 y 34 billones de dólares anualmente”. (Prada, Holguín, González y Vives, 2015, p. 44) además, “en Estados Unidos se observó una prolongación de la estancia hospitalaria de entre 6,4 y 12,7 días”. (Grau, 2017, p. 42).

Este problema se extiende en todo el mundo; en Rusia el 86.3% de los hogares utilizan, indiscriminadamente antibióticos; en Tanzania, África Sub-Sahariana, el número de muertes por bacterias resistentes a antibióticos duplica al número de muertes por malaria; en Colombia, se ha observado un incremento en el aislamiento de cepas multi-resistentes, tanto en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) pediátricas como en UCI de adultos. (Prada, Holguín, González y Vives, 2015, p. 44).

Asimismo, en Europa, “se estima que cada año se producen 25.000 muertes debido a la resistencia antibacteriana, mientras que el impacto económico anual, derivado del tratamiento por microorganismos resistentes oscila los 1.500 millones de euros”. (Grau, 2017, p. 42). Estas cifras confirman que el problema relacionado con la resistencia antimicrobiana se presenta prácticamente en todo el mundo.

Tal es la preocupación por este tema, que en la Asamblea realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) efectuada en el año 2015, describen “la necesidad de realizar un plan de acción para combatir la resistencia a antimicrobianos, que involucre a países en todas las regiones, que apunte a concientizar y educar sobre la resistencia antimicrobiana” (Serra, 2017, p. 404). Países que se comprometan por hacer algo en contra de la problemática sanitaria tan grave que se está presentando a nivel mundial, en donde cada país con sus diversas regulaciones y su capacidad de acceso a nuevas tecnologías, puedan presentar un plan de acción en favor a los pacientes desde estas condiciones sanitarias.

Se debe tener claro que, a pesar de que se cree que la resistencia antimicrobiana se debe exclusivamente al uso indiscriminado de antibióticos en los seres humanos, hay que tener conciencia que “también existe manejo indiscriminado en sectores industriales de producción animal para consumo humano, los antibióticos permitidos son escasos y en ocasiones no se encuentra un tratamiento eficiente para el control y prevención de bacterias patógenas” (Prada, Holguín, González y Vives, 2015, p. 44) y, por lo tanto, esto también viene a ser un factor de gran relevancia que se debe tomar en cuenta en el momento de hacer referencia a las causas de resistencia a los antimicrobianos.

Es debido a lo anterior, que hoy en día existen muchas enfermedades originadas por microorganismos patógenos, que potenciados por el alto nivel de contaminación mundial, conllevan al desarrollo y evolución de otras formas de virus y bacterias más poderosas y resistentes a tratamientos biomédicos, creando inmunidad a los propios medicamentos, y obligando a desarrollar nuevas tecnologías en productos de eliminación microbiana. (Camacho y Deschamps, 2013, p. 8).

Además, de esta problemática que se presenta a nivel mundial, el desarrollo de nuevos fármacos antimicrobianos ha ido disminuyendo con el paso de los años, esto se relaciona principalmente, con el bajo reintegro económico que estos generan; “desarrollar un nuevo antimicrobiano tiene un alto costo (US 400 a 800 millones por agente aprobado) y, un bajo retorno ya que se usan por períodos cortos y casi siempre curan la afección-blanco en menos de dos semanas” (Labarca y Araos, 2009, p.8), por lo tanto, no solo se debe trabajar en función del uso correcto de los antibióticos, sino que también, se debe trabajar en la línea de investigación y creación de nuevos fármacos antimicrobianos.

Finalmente, esta problemática relacionada con la resistencia antimicrobiana “reduce posibilidades de tratamiento eficaz de enfermedades, prolonga el tiempo de agonía de los enfermos y los obliga a utilizar medicamentos costosos, además, de alargar el tiempo de hospitalización y aumentar el riesgo de mortalidad” (Serra, 2017, p. 404). Lo que se traduce en mayor posibilidad de muerte y un elevado costo económico en medicación y hospitalización.

Con el actual estudio, se pretende despertar el interés en la investigación de la nanotecnología, la cual en un futuro podría lograr (gracias a otras investigaciones) a que estas cifras tan alarmantes en cuanto a mortalidad y costo económico por hospitalización no se presenten en Costa Rica, es por ello que se requieren nuevos campos de investigación, los cuales se fundamenten en ofrecer una mejor calidad de vida a la población, y medicamentos cada vez más específicos a la patología por tratar con el fin de generar la menor cantidad de efectos secundarios, y un abordaje terapéutico más eficaz; además, que el personal de salud tome conciencia en el momento de recetar un antibiótico, que éste sea en condiciones estrictamente necesarias y favorezcan la salud del paciente en lugar de crear resistencia a estos.

Una alternativa ante esta problemática sanitaria es la nanotecnología la cual “está sufriendo un rápido crecimiento dados los beneficios que se asocian a los nuevos nanomateriales, los cuales van a tener un importante impacto económico y científico” (Madrid, 2017, p. 1), como parte de estos nanomateriales, se encuentran las nanopartículas de plata (AgNPs), que “se están convirtiendo en una de las categorías de productos de mayor crecimiento en la industria de la nanotecnología” (Ávalos, Haza, Mateo y Morales, 2013, p. 6).

Debido a todo lo anterior, y con la problemática actual relacionada con resistencia antimicrobiana que presenta la población, y la necesidad de buscar nuevas alternativas de tratamiento es que surge la siguiente pregunta: ¿Cómo es la actividad antibacteriana que poseen las nanopartículas de plata en comparación con la sulfadiazina de plata, en bacterias gram negativas y gram positivas en infecciones de piel producidas por quemaduras?

Objetivos

Objetivo General

Analizar la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata, frente a la sulfadiazina de plata en bacterias, tanto gram negativas como gram positivas en infecciones de piel por quemaduras.

Objetivos Específicos

Identificar los microorganismos patógenos más comunes, presentes en las infecciones de piel por quemaduras.

Comparar la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata y la sulfadiazina de plata en bacterias gram positivas y gram negativas en infecciones de piel por quemaduras.

Determinar la efectividad del tratamiento con nanopartículas de plata frente a la sulfadiazina de plata en infecciones de piel por quemaduras.

Justificación

Es conveniente realizar la presente investigación, debido a la gran resistencia bacteriana que manifiesta la población, “En 1942, se constató el fenómeno de resistencia; aumenta la salida de nuevos antimicrobianos y su utilización indiscriminada crece. Informes recientes plantean que la era antibiótica está llegando a su fin”. (Santana, K, 2014, p.55). Debido a esto es q se deben tomar decisiones rápidas que permitan brindar tratamientos efectivos a la población antes de que la tasa de mortalidad por resistencia a los antibióticos crezca.

Tan preocupante es esta situación que en una noticia publicada por EcoDiario el 29 de enero del 2018, la OMS alerta sobre la resistencia a antibióticos en todo el mundo y refiere que: “La resistencia bacteriana a los antibióticos está alcanzando niveles elevados en todo el mundo”; (parr 1) “las bacterias resistentes detectadas con mayor frecuencia han sido *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae*, seguidas de la *Salmonella spp*” (parr. 3); esta situación podría agravarse de no hacer algo al respecto y máxime, que las bacterias que están siendo identificadas como resistentes se presentan en patologías comunes.

Es por ello que, ante este escenario, se debe contar con nuevas herramientas tecnológicas que puedan servir como alternativa frente a la resistencia antimicrobiana, “la nanotecnología ofrece un amplio espectro de posibilidades, en cuanto a la elaboración de nuevos materiales con propiedades antimicrobianas. Dentro de estos materiales, las nanopartículas metálicas han resultado promisorias, en especial las nanopartículas de plata”. (Alvarado, Solera y Vega, 2014, p.135).

La relevancia social de esta investigación reside, en no dejar que las tasas de mortalidad por infecciones con patógenos, que han venido evolucionando y han logrado ser resistentes a los tratamientos actuales, incrementen como lo es en Estados Unidos:

Las enfermedades infecciosas son una de las tres principales causas de mortalidad: en Estados Unidos, se les atribuye un aumento del 58% en el número de muertes. Las infecciones intrahospitalarias, conllevan un costo de US\$ 4 billones, y el 70% de ellas, son por microorganismos resistentes. (Crespo, 2005, p.32).

Según estos datos estadísticos, se comprueba la problemática sanitaria presente en los últimos años, lo que permite, un aumento en los casos de muertes por estas causas, debido a que el país ya no posee los tratamientos necesarios para combatir a estos tipos de microorganismos resistentes, además de esto, se denota un alto porcentaje en las infecciones adquiridas dentro de los mismos hospitales, lo que representa, un mayor costo económico por un aumento en el tiempo de hospitalización y tratamientos no eficaces que vendrán a generar problemas adicionales por la presencia de efectos secundarios, por no administrar un medicamento específico para la enfermedad de ese paciente. Es por ello que la nanotecnología, ofrece nuevas opciones para la investigación, y creación de nuevos fármacos que puedan mejorar la calidad de vida de los pacientes; esta investigación bibliográfica, precisamente, busca ser una alternativa de investigación científica para otras personas, que abra puertas a nuevos análisis e indagaciones en favor de mejorar la salud en el paciente.

Por muchos años se ha creído que la causa a la resistencia antimicrobiana es un asunto específico de un uso indiscriminado de los antibióticos en los seres humanos, sin embargo, según la OMS entre los factores considerados causantes de la resistencia antimicrobiana están: “Uso inapropiado de antibióticos, falta de sistemas de vigilancia efectivos en cada país, ausencia de legislación que permita un control en el mercado de la venta de medicamentos a farmacias y uso extendido de antibióticos en animales para el consumo humano” (Briceño, et al, 2010, p. 372).

Es por ello que cada país, tiene la responsabilidad social de investigar un tema real y actual, en el que se ven afectados muchos pacientes, y buscar posibles soluciones, para ello la nanotecnología presenta herramientas que pueden ser utilizadas en el campo de la nanociencia, la cual “se convertirán en una de las revoluciones científicas más importantes para la humanidad”. (Mejías, Cabrera, Toledo y Duany, 2009, p.6) En las manos de los presentes científicos, se encuentra el compromiso de mejorar la salud física de los pacientes, sin esperar a que la era de los antibióticos se haya acabado por completo y gracias a investigaciones de esta índole es que se pueden dar los primeros pasos para el análisis de nuevas alternativas de tratamientos.

Una revisión bibliográfica como ésta, representa un gran valor teórico, puesto que en Costa Rica no se ha investigado con respecto del tema, y una gran utilidad metodológica debido a que se trata de una recopilación de muchas bases de datos, con documentación actualizada, en la que se espera, que sean de relevancia para futuras investigaciones, en el análisis de las

nanopartículas de plata como agente antimicrobiano, las cuales sirvan como una alternativa de tratamiento ante la resistencia bacteriana que existe actualmente.

Al mismo tiempo, revisiones bibliográficas de este tipo, sirven para fomentar en la población el deseo de realizar investigaciones sobre temas actuales, y nuevas tecnologías que podrían ser utilizadas a favor de los pacientes que presentan una problemática sanitaria real, que como ya se ha visto en este apartado, se encuentra presente a nivel mundial, esta revisión bibliográfica pretende ser una fuente de inspiración en el lector, al cual le surjan nuevas ideas, nuevos análisis, diferentes puntos de vista que no solo mejoren el presente texto, sino que pueda trascender a la práctica y, por consiguiente, en una alternativa y esperanza para mejorar la salud de los pacientes.

Además, se busca despertar el interés del lector en la investigación sobre una nueva línea tecnológica como lo es la nanotecnología y la manera como se puede desarrollar nuevos campos de acción en el área de la salud, tanto en la creación de nuevos fármacos como en el desarrollo de nuevos aparatos para prevención, diagnóstico, tratamiento y cura de enfermedades. Esta revisión bibliográfica se enfatiza en las nanopartículas de plata y su capacidad antibacteriana, sin embargo, en esta misma rama de la nanotecnología se encuentran asociados muchos otros nanomateriales que no se mencionan en este texto, pero que también, podrían ser estudiados y analizados para buscar nuevas alternativas de tratamientos en distintas áreas de la salud que aún están necesitadas de investigación.

El desarrollo y estudio de partículas a escala nanométrica, propone ventajas sobre la medicina actual, al ser una alternativa en pacientes que presentan resistencia a múltiples antimicrobianos que se encuentran en el mercado y en los cuales no existe otra opción de tratamiento, además, con esta tecnología se podrían crear fármacos más específicos para ciertas patologías, con menos efectos secundarios en los pacientes, lo que, a su vez, disminuye el tiempo de hospitalización, debido a la posible inefectividad en la medicina tradicional, mayor tiempo de recuperación, o bien, debido a la presencia de efectos adversos generados por el mismo medicamento, lo anterior, se resume en una disminución en el costo económico en hospitalización, además de tratamientos menos invasivos en el paciente generando, a su vez, un aumento en la efectividad de la terapia y disminución de dolor.

El no realizar investigaciones de este tipo, generaría un estancamiento en el área investigativo, nos quedaríamos con la medicina tradicional, y lastimosamente llegará el momento cuando éstas ya no serán herramientas efectivas para el tratamiento de las patologías, puesto que las enfermedades van evolucionando con el pasar de los días y es por ello que el campo de investigación no puede dejarse de lado. Como profesionales en salud, estamos obligados a investigar nuevos campos tecnológicos y precisamente la nanotecnología, es un herramienta que se encuentra en una línea activa de investigación la cual debe indagarse y aprovecharse al máximo.

Antecedentes

El uso de la plata ha sido estudiado durante muchos años, este metal se ha usado por sus propiedades antimicrobianas, como en la conservación de los alimentos, tratamientos en heridas por quemaduras y tratamientos de agua. “La plata ha sido utilizada por sus propiedades antimicrobianas. El primer artículo científico que describe el uso de la plata como antibacteriano fue atribuido a Credé para prevenir infecciones oculares en neonatos en 1881 y como antiséptico en 1901”. (Ayala, 2010, p. 10).

A lo largo de la historia de la medicina, se ha observado un impresionante avance tecnológico, el cual ha permitido tener una mejora en la salud física de los pacientes. Uno de esos avances tecnológicos, se refiere a la nanotecnología, “la cual fue presentada en 1959 por el físico norteamericano Richard Feynmann en una conferencia titulada: “Hay mucho espacio en el fondo” en la cual vislumbró la posibilidad de manipular materiales a escala atómica y molecular” (Mendoza y Rodríguez, 2007, p. 163).

También, se dice que “...hasta los 1980, se obtuvieron avances en nanociencia. Estudios iniciales se enfocaron en las propiedades de su área superficial y posibilidad de confinar carga eléctrica; actualmente, esto se han enfocado en materiales a escala nanométrica para usos en diferentes áreas” estos estudios posteriores al año 1980 relacionados con el tema, han crecido casi de manera exponencial. (Vásquez y Blandon, 2014, p. 100).

En el ámbito internacional, se han desarrollado diversos estudios relacionados a la nanotecnología y ésta en el área de la salud; según lo publicado por Monge, en el año 2009, España, en su investigación química experimental titulada: “Nanopartículas de plata: Métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas” indica que: “Las propiedades biomédicas de las nanopartículas de plata constituyen un campo de investigación de gran relevancia, muchas publicaciones se basan en propiedades antimicrobianas, pero también, existen estudios sobre propiedades antivirales, fungicidas o de cicatrización” (p.34). En esta investigación, se utilizaron métodos químicos para la síntesis de las nanopartículas de plata, y una de sus principales conclusiones fue que estas nanopartículas, presentan propiedades bactericidas interesantes en diversos campos de aplicación, y su mecanismo de actuación sigue siendo una línea de investigación activa. (p. 39).

En el año 2009, Gravante et al, realizaron una publicación de un metaanálisis titulado: “Plata nanocrystalina. Una revisión sistemática de ensayos aleatorizados realizados en pacientes quemados y evaluación basada en la evidencia de las posibles ventajas sobre formulaciones de plata antiguas” en el Reino Unido cuyo objetivo fue recopilar datos de estudios aleatorizados, ensayos en pacientes con quemaduras y analizarlos con un enfoque meta-analítico para dar un mensaje claro de las ventajas potenciales de la plata nanocrystalina (NC) versus formulaciones de plata más antiguas (SS). Sus principales conclusiones estuvieron basadas en que los apósitos NC demostraron ser superiores para la prevención de infecciones en pacientes con quemaduras, reduciendo significativamente su incidencia en comparación con una formulación de plata más antigua.

Khundkar, Malic y Burge en el año 2010, en su artículo titulado: “Uso de apósitos Acticoat en quemaduras: ¿Cuál es la evidencia?” en el Reino Unido, realizaron una búsqueda bibliográfica en Medline para determinar el nivel de evidencia disponible en la literatura en vista del reciente aumento uso de Acticoat, y sus conclusiones fueron que a pesar de ser utilizado en la práctica clínica durante casi 20 años la evidencia disponible para el uso de Acticoat es débil.

Durante el año 2011, Salvador et al publicaron un Artículo titulado: “Estudio comparativo de efectividad de un apósito de plata nanocrystalina frente a sulfadiazina argéntica en el tratamiento de pacientes quemados” realizado en España, el cual tuvo como objetivo efectuar una comparación en el tratamiento con Acticoat® (plata nanocrystalina 15 nanómetros) frente al

tratamiento con sulfadiazina argéntica. En donde se trabajó con pacientes atendidos en el Hospital General de Alicante (España), divididos en dos grupos los cuales recibieron medicación distinta que sirvió como comparación. Estos autores concluyeron que no encontraron ninguna diferencia en cuanto a eficacia clínica en ambos grupos.

En una revisión sistemática realizada durante el año 2012 en Argentina por Rosanova, Stamboulían y Ledé, cuyo título fue: “Revisión sistemática: ¿Cuál es el agente tópico más eficaz en la prevención de infecciones en el paciente quemado?” en el cual buscaban evaluar la eficacia comparativa de los agentes tópicos más frecuentemente utilizados en la prevención de la infección en el paciente quemado. En este análisis se incluyeron agentes tópicos como los siguientes: Sulfadiazina de plata, bacitracina más neomicina, Acticoat, y agentes tópicos naturales como la miel entre otros, y se logró concluir que se requieren más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, con un número adecuado de pacientes para evaluar confiablemente los beneficios del tratamiento tópico en pacientes quemados. (p. 303).

También en el año 2012, Tayyar et al, realizaron una investigación titulada: “Comparación del efecto antibacteriano de sulfadiazina de plata al 1%, mupirocina al 2%, Acticoat y dihidrocloruro de octenidina en un modelo de quemadura de rata de espesor completo contaminado con *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos”, estudio llevado a cabo en Turquía; ellos querían comparar la eficacia de diferentes agentes antibacterianos tópicos en un modelo de rata contaminado con un estándar resistente a múltiples medicamentos (MDR) *Acinetobacter baumannii*, por medio de un estudio con 40 ratas las cuales fueron divididas en distintos grupos, según el fármaco que se les administró, este estudio indica que la sulfadiazina de plata tiene ciertas desventajas como la baja tasa de penetración de escaras y la necesidad de frecuentes aplicaciones ya que pierde sus iones de plata temprano. En cuanto a Acticoat la liberación retardada del ion de plata, logra un efecto antibacteriano duradero y poderoso; también, se encontró que entre la sulfadiazina de plata, acetato de clorhexidina y Acticoat, el Acticoat eliminó *A. baumannii* más eficientemente de los tejidos.

Por otra parte, en el año 2012, Abedini, Ahmadi, Yavari, Hosseini y Mousavi, realizaron una investigación titulada: “Comparación del apósito de nylon de plata para heridas y sulfadiazina de plata en la terapia de heridas en quemaduras parciales” el cual fue realizado en Irán, su objetivo fue efectuar una evaluación comparativa de dos tipos de tratamiento de heridas

por quemaduras. Donde se trabajó con 185 pacientes que presentaban quemaduras de espesor parcial que fueron tratados en el hospital de quemaduras Imam Musa Kazem. y con respecto a sus conclusiones estos indican que el Nylon de plata antimicrobiano avanzado Agicoat® en el vendaje de heridas es una barrera efectiva contra penetración microbiana en heridas por quemaduras de espesor parcial.

Por otro lado, Rigo et al en el año 2013, en Italia, publicaron un artículo de revista titulado: “Nanopartículas de plata activas para la cicatrización de heridas” en donde detalla el avance en el uso de la plata en la medicina, hasta lo que actualmente se conoce como nanopartículas de plata de la siguiente manera:

Durante siglos, compuestos de plata e iones se han usado para higiene y curación. En los siglos XVII y XVIII, el nitrato de plata era ya utilizado para el tratamiento de úlceras, en 1960, se introdujo para el manejo de quemaduras. A finales de los 1990, varios apósitos que contienen Ag de diferentes fabricantes aparecieron en el comercio; ahora, están disponibles como variedad de fibras poliméricas, impregnadas o recubiertas con una sal de Ag o Ag metálico forma nanoparticulada. (p. 4818).

En este artículo se realizó un método experimental, tanto en vivo como in vitro en donde se obtuvieron resultados y conclusiones las cuales indican estar limitadas, debido a que el ensayo in vivo llevado a cabo con la piel humana de un solo paciente.

Por otra parte, en el año 2014 en México, Triana realizó una tesis experimental in vivo con perros y ratas la cual fue titulada: “Determinación del perfil farmacocinético de la plata después de la administración de nanopartículas de plata en dos modelos animales”; cuyo objetivo principal fue determinar el perfil farmacocinético de plata posterior a la administración de nanopartículas de plata en dos modelos animales. Para el estudio farmacocinético, se utilizaron perros Beagle y para la distribución en órganos y la eliminación de la plata se utilizaron ratas Wistar. Dentro de sus conclusiones se determinó que el tiempo de vida media en los perros fue a las 98.5 horas y, la concentración máxima se alcanzó a las 6.5 horas, mientras que para las ratas, las nanopartículas de plata atravesaron barrera hematoencefálica, se observó daño morfológico

inespecífico en hígado, bazo y cerebro y finalmente, la principal vía de eliminación de la plata en las ratas fue la fecal.

En las distintas investigaciones, no solo se ha demostrado la actividad bactericida de las nanopartículas de plata sino el efecto sinérgico que éstas podrían tener al ser combinado con el extracto de *Drosera binata*, lo cual fue expuesto en un artículo realizado por Krychowiak durante el año 2014 en Italia, el cual lleva como título: “Combinación de nanopartículas de plata y extracto de *Drosera binata* como una posible alternativa para el tratamiento con antibióticos de infecciones por quemaduras causadas por *Staphylococcus aureus* resistente”. En dicha investigación se utilizaron métodos químicos y sus conclusiones fueron que la combinación de nanopartículas de plata y el extracto de *D. binata* o con su compuesto puro (3-cloroplumbagina) puede proporcionar una alternativa segura y altamente efectiva a los antibióticos comúnmente usados, que son ineficaces hacia *S. aureus* resistente a antibióticos.

Durante el año 2014 Adhya A, et al realizaron un estudio en la India el cual fue titulado: “Cicatrización de heridas por quemaduras mediante tratamiento tópico: una comparación aleatoria controlada entre sulfadiazina de plata y plata nanocristalina” este estudio fue realizado mediante un método de ensayo controlado aleatorizado de grupo abierto, cuya objetivo fue comparar la efectividad de la SSD tópica y el hidrogel de plata nanocristalina (AgNP) en el tratamiento de las heridas por quemaduras. Y su principal conclusión indicó que las nanopartículas de plata pueden ser una alternativa eficaz y superior a la sulfadiazina de plata para las quemaduras, en particular las quemaduras dérmicas de segundo grado.

Vásquez en el 2015 desarrolló una tesis titulada: “Efectividad clínica del apósito hidrocoloide versus sulfadiazina de plata en el manejo de quemaduras superficiales clínica internacional 2014-2015” cuyo objetivo fue comparar la efectividad clínica del uso del apósito hidrocoloide vs. Sulfadiazina de plata en el manejo de quemaduras superficiales de espesor parcial. Mediante un estudio observacional de 62 pacientes divididos, según el medicamento que recibieron y a los cuales se les dio seguimiento hasta presentar reepitelización completa. Su principal conclusión fue que la utilización de apósitos hidrocoloides en pacientes tratados por quemaduras de espesor parcial disminuye el número de días de reepitelización, número de curas y dolor en comparación con los tratados con Sulfadiazina de plata.

Más tarde, durante el año 2016 en Argentina, Cardoso realizó un artículo de revista titulado: “Nanopartículas de plata: Obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud”, en donde indica las propiedades de las nanopartículas de plata de la siguiente manera: “Las sales de plata y las nanopartículas de plata se utilizan, en variadas aplicaciones para el control de infecciones, en forma de apósitos y compresas, que contienen superficies antimicrobianas con Ag y Ag-NP”, (p.23), dentro de sus conclusiones se destaca en que el potencial de toxicidad de las Ag-NP (nanopartículas de plata), tanto en humanos como en otros seres vivos amerita realizar investigaciones nuevas y más complejas que permitan evaluar el riesgo/beneficio de los productos que se fabrican con nanoplata, (p.28).

En la India en el año 2016, Kar et al, realizaron un estudio in vitro sobre las nanopartículas de plata, aunado a esto, los metabolitos secundarios que podían ser extraídos de la capsaicina, lo anterior, debido a la problemática en cuanto a la resistencia bacteriana que se está presentando. El artículo recibió el siguiente título: “Efecto antibacteriano de nanopartículas de plata y capsaicina contra MDR-ESBL que produce *Escherichia coli*: un estudio in vitro”. Se plantearon como objetivo: Evaluar la propiedad antibacteriana de las nanopartículas de plata (AgNP) y capsaicina contra la producción de betalactamasa de espectro extendido (MDR) y multirresistente (ESBL) produciendo *Escherichia coli* de origen bovino y avícola. Ellos plantearon como conclusión que la capsaicina y los AgNP podrían ser útiles en el tratamiento de infección de ESBL.

Por otra parte, en el año 2017, Fernández realizó un proyecto final de graduación titulado: “Estudio de las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de plata” en la Universidad de Sevilla, España, cuyo objetivo estuvo relacionado con el estudio de las diversas aplicaciones de las nanopartículas de plata en el campo de la biomedicina y la influencia que puede tener en sus propiedades antimicrobianas un cambio en el tamaño y la forma de estas nanopartículas; dicho proyecto se realizó por medio de una revisión bibliográfica y dentro de sus principales conclusiones se encuentra que: el uso de las nanopartículas de plata ha crecido durante los últimos 5 años, el tamaño de las partículas está relacionado directamente con la actividad biocida y estas nanopartículas de plata son una alternativa viable a los antibióticos frente a los patógenos multirresistentes.

En una búsqueda realizada en las diferentes universidades de Costa Rica, específicamente, en los trabajos de graduación, y artículos de sus estudiantes sobre uso de las nanopartículas de plata, para tratar infecciones generadas por una quemadura de piel, no existen registros en la Universidad de Costa Rica, Universidad de Ciencias Médicas, Universidad Latina, Universidad Internacional de las Américas ni en el Tecnológico de Costa Rica, de lo que sí existe documentación es acerca de la nanotecnología (Universidad de Costa Rica), pero no, específicamente, relacionado al uso de las nanopartículas de plata. Debido a lo anterior, es que surge la importancia de realizar una investigación que pueda dar a conocer el uso de estas nanopartículas en la medicina actual, la cual pueda funcionar como una alternativa de tratamiento a infecciones que podrían ser ocasionadas por las quemaduras de piel, debido a que por el uso indiscriminado de los antibióticos, los pacientes podrían presentar resistencia a estos microorganismos patógenos.

Proyecciones

Con el presente trabajo de investigación bibliográfica se pretende conseguir lo siguiente:

- Tener la capacidad de determinar si existe mayor eficacia con las nanopartículas de plata o en la sulfadiazina de plata.
- Se pretende ser un pilar que permita el desarrollo nuevos trabajos de investigación en el área de la nanotecnología y farmacia.

CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL

En el siguiente apartado se recabará una gran lista de conceptos importantes para que el lector logre familiarizarse con el tema de investigación, así mismo, que alcance a comprender a profundidad los temas que se abordarán para obtener el cumplimiento de los objetivos planteados en el inicio de este trabajo.

Bacterias

Las Bacterias “son organismos unicelulares muy pequeños y relativamente sencillos, cuyo material genético no está rodeado por una membrana nuclear especial, por ello se llaman procariotas”. (Granados, Villaverde, 1997, p.3). Están ampliamente presentes en el aire, polvo, tierra, suelo, agua, piel, pelo, boca, nariz, garganta, tracto intestinal, entre otras. (Pascual, 2005, p.13).

Estructura de las bacterias

La bacteria puede estudiarse desde el punto de vista anatómico, esto para lograr conocer sus estructuras y la función que cada una de éstas desempeña. Algunas de estas estructuras no se encuentran en todos los tipos de bacterias mientras que otras estructuras son de vital importancia. La cápsula, los flagelos, los pilis y las esporas son producidos solo por algunos tipos de especies. La pared es una de las estructuras que se encuentran presentes en casi todas las bacterias. Solo la membrana citoplasmática, el citoplasma incluidas todas sus actividades metabólicas y el núcleo representan a estructuras vitales para la célula. (Romero, 2007, p.626).

Son células de estructura sencilla, tan pequeña que solo pueden ser observadas mediante un microscopio, las bacterias presentan una forma y dimensión lo cual sirve para diferenciarlas y clasificarlas. Las formas predominantes son simples: esféricas (cocos), alargadas (bacilos) y en forma de coma (vibrios). Los cocos que se observan en el microscopio aparecen principalmente aislados, agrupados en cadenas (estreptococos), o agrupados en racimo (estafilococos). (Pascual, 2005, p.13).

Elementos dentro de la estructura bacteriana.

Dentro de la estructura de las bacterias se encuentran elementos constantes y elementos inconstantes: (1) Elementos constantes: membrana celular, citoplasma y aparato celular. (2) Elementos inconstantes: son los propios de algunas bacterias únicamente: cápsula, flagelos y esporas. (Pascual, 2005, p.14).

Pared celular.

En la mayoría de las bacterias la pared es la estructura más externa y ésta es bastante rígida. En estado natural, las bacterias patógenas son incoloras. Un bacteriólogo danés llamado Gram creó una técnica de coloración la cual permitió dos grupos fundamentales de bacterias, y se clasificaron, según el colorante que éstas tomaran. (Negroni, 2009, p. 17).

La pared celular se colorea de diferente forma, según su composición química. Además, es responsable de los rasgos taxonómicos, sirve como sitio de acción de algunos antibióticos, permite la fijación de virus bacterianos específicos o bacteriófagos, deja pasar a los flagelos, interviene en la división celular y posee antigenicidad, por lo tanto, regula la respuesta inmune específica. Los ácido teicoicos ayudan a la adhesión a superficies como el diente y a otras células del organismo. (Negroni, 2009, p. 21).

Hay bacterias que por alguna razón pierden fácilmente la pared y se conocen como formas L, algunas logran volver a la normalidad si el medio les es favorable, son las formas L inestables; pero existen formas L estables lo cual tiene una importancia en el ámbito médico debido a que pueden ser causa de resistencia a antibióticos. (Negroni, 2009, p. 21).

Membrana celular.

Delimita el contorno del citoplasma y debido a su rigidez, mantiene la forma de la bacteria y la protege. Debajo de esa membrana, y estando en contacto con el citoplasma, existe una capa mucosa. (Pascual, 2005, p.14).

Se encuentra compuesta fundamentalmente por fosfolípidos y algunas proteínas. Al ser observado al microscopio electrónico de transmisión, denotan dos capas y, por tanto, puede

decirse que la membrana es una bicapa lipídica. Las proteínas son superficiales o integrales, las integrales presentan un aspecto globular mientras que las superficiales son más fáciles para ser extraídas por procesos químicos. La capa interna está compuesta por proyecciones proteicas llamadas actinas y éstas son las que le confieren forma a la bacteria. La membrana, también presenta plegamientos en forma de invaginaciones: los mesosomas los cuales son más numerosos en las bacterias gram positivas que gram negativas. (Negroni, 2009, p. 21).

La membrana va a actuar como una membrana semipermeable la cual va a permitir la entrada o salida de ciertas moléculas, presenta actividad enzimática, produce energía y además, va a permitir el pasaje de productos de excreción. Se cree que a través de los mesosomas logran participar en el proceso de división celular. Este es el sitio de acción de numeroso antibióticos; en las bacterias gram negativas se logra apreciar una zona clara situada alrededor de la membrana lo cual corresponde al espacio periplasmático, en donde se da el transporte y procesamientos de diferentes moléculas. (Negroni, 2009, p. 22).

Citoplasma bacteriano.

Es la porción celular que presenta mayor contenido acuoso (80%) es como un coloide el cual tiene en suspensión proteínas, azúcares, lípidos, en el citoplasma se logran encontrar los ribosomas y el nucleoide (Negroni, 2009, p. 22).

Aparato nuclear.

Se trata de una sola molécula de DNA, larga, enrollada, cerrada, sin cubierta la cual se encuentra en el centro de la célula y está adherida a la membrana citoplasmática. Aquí las cadenas de DNA se abren y sirven como moldes para que se produzca otra. En su mayor parte está compuesto por DNA, pero también se ha logrado detectar RNA y proteínas. (Negroni, 2009, p. 23).

Tiene el papel de transmitir la información genética y participar en el proceso de división celular, el núcleo viene a ser una masa esférica ovoide y a veces reniforme o más o menos

central, formada por cromatina; no está separada del citoplasma por ninguna membrana. (Pascual, 2005, p.14).

Cápsulas.

La cápsula es la estructura más externa en las células, se encuentra situada por fuera de la pared celular, en general es de constitución polisacárida aunque las hay también peptídicas. (Negroni, 2009, p. 23). Son elementos de consistencia viscosa o gelatinosa. Presenta contornos bien delimitados que rodean a algunas bacterias, por esto reciben el nombre de encapsuladas. (Pascual, 2005, pp.14-15).

Pueden rodear a una sola bacteria, o bien, a un grupo de bacterias agrupadas en cadena. Su papel es importante: Sirven como métodos de clasificación de géneros, diferenciación de tipos serológicos dentro de una especie bacteriana, las bacterias encapsuladas que pierden la capacidad de producir cápsulas pierden a la vez su virulencia. (Pascual, 2005, pp.14-15).

Flagelos.

Los flagelos son de naturaleza proteica y su papel es el de imprimir movilidad a las bacterias, al igual que la cápsula, los flagelos presentan un importante interés inmunológico debido a sus propiedades antigénicas. (Pascual, 2005, p.15). Se les denomina antígeno H (del vocablo alemán Hanch el cual significa esparcido) esto por el tipo de cultivo que producen. (Negroni, 2009, p. 24).

La facilidad de movimiento de la célula que es permitida por medio de los flagelos, permite a la célula acercarse o alejarse, según esto les sea favorable o no (quimiotaxis positiva o negativa); esto ayudaría a la célula a extenderse a otras zonas del organismo y, por lo tanto, equivale a otorgarles mayor patogenicidad. (Negroni, 2009, p. 24).

Esporas.

Ciertas bacterias producen esporas en el interior de su cuerpo: bacterias esporuladas, en éstas no existe más de un esporo por célula. La capacidad de ciertas bacterias para formar esporos se llama esporulación y es un proceso complejo y gradual. En la última fase permite la liberación

del espora maduro como consecuencia de la lisis bacteriana; el espora liberado puede vivir en el ambiente exterior durante años. (Pascual, 2005, p.16).

En condiciones favorables en cuanto temperatura, humedad y nutrición, el espora sufre muchas transformaciones progresivas (germinación), lo cual se divide en dos fases (1) fase inicial: en esta fase desaparecen las propiedades características del espora como lo son: refringencia, impermeabilidad a los colorantes y termoresistencia. (2) fase activa: el espora se hincha y comienza la síntesis de las proteínas y del ARN. Posteriormente, se da la síntesis del ADN. (Pascual, 2005, p.16).

La germinación finaliza con la liberación de la forma vegetativa (bacteria) que al final del proceso, presenta capacidad para multiplicarse. (Pascual, 2005, p.16).

Bacterias gram positivas

“Son las bacterias que al realizar la tinción de Gram aparece un color azul oscuro”. (Struthers y Westran, 2005, p. 9). Esto se da por “la composición de su pared celular, la cual es monoestratificada y está compuesta por mureína, polisacáridos, proteínas y ácidos teicoicos”. (Granados, Villaverde, 1997, p.3).

La capa de la pared celular es bastante gruesa, atravesada por ácido teicoicos, estos ácidos le confieren una carga eléctrica negativa lo que le facilita la unión del microorganismo. (Negroni, 2009, p. 18).

Bacterias gram negativas

“Son las bacterias que al realizar la tinción de Gram aparece un color rojo pálido”. (Struthers y Westran, 2005, p. 9). “Su pared es biestratificada, la primera capa está constituida por mureína y la segunda capa está formada por polisacáridos, proteínas, fofolípidos y lípidos; No hay ácidos teicoicos”. (Granados, Villaverde, 1997, p.3). En estas paredes hay proteínas llamadas porinas la cual le brinda cierta permeabilidad a esta capa y permiten el pasaje de moléculas pequeñas. En medio de la membrana citoplasmática y la parte más externa existen zonas de unión las cuales son conocidas como uniones de Bayer. (Negroni, 2009, p. 18).

Las bacterias gram positivas y gram negativas presentan diferencias importantes lo cual permite poder clasificarlas y con esta información poder elegir el medicamento más apropiado en un paciente con algún tipo de enfermedad bacteriana; en la tabla 1, se detallan las diferencias que presentan las bacterias gram positivas gram negativas.

Tabla 1. Diferencias entre bacterias Gram positivas y Gram negativas.

Características	Gram positivas	Gram negativas
Tinción de gram	Violeta	Rojizo
Pared celular	Si	Si
Peptoglucano	En gruesa capa	Capa fina
Ácido teicoico	Presente	Ausente
Lipopolisacáridos	Ausente	Presente
Espacio periplásmico	Ausente	Presente
Suceptibilidad a lisozima	Alta	Baja
Suceptibilidad a penicilina	Alta	Baja
Producción de toxinas	En general, exotoxinas	Fundamentalmente, endotoxinas
El daño de la pared origina	Protoplastos	Esferoplastos

Fuente: Negroni, 2009.

Stapylococcus

Los cocos gram positivos son un grupo heterogéneo de bacterias, las características que tienen en común estos microorganismos es su forma esférica, su reacción en la tinción de Gram y que no tienen endosporas. Ya sea la presencia o bien, la ausencia de catalasa es una prueba simple que se va a utilizar para poder hacer la subdivisión en varios géneros. Las catalasas son enzimas que catabolizan el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno gaseoso. Cuando se pone en contacto una gota de solución de peróxido de hidrógeno junto a una colonia productora de catalasa, se da la aparición de burbujas conforme se forma el oxígeno gaseoso. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 221).

El nombre del género *Staphylococcus* procede del griego *staphylé* “racimo de uvas”, es por esto que la definición *Staphylococcus* hace referencia a que las células de estos cocos se van a desarrollar en un patrón que recuerda a un racimo de uvas. A pesar de esto, los microorganismos que se encuentran presentes en las muestras clínicas aparecen como células aisladas ya sea en pares o en cadenas cortas. La mayor parte de los estafilococos presentan un diámetro entre 0,5-1 µm y son anaerobios facultativos (es decir, crecen aerobia y anaerobiamente), inmóviles y son capaces de crecer en un medio el cual presente una elevada concentración de sal y a unas temperaturas de hasta 40 °C. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 221).

Estas bacterias se encuentran presentes en la piel y en las mucosas del ser humano, actualmente, el género incluye a unas 35 especies y 17 subespecies, muchas de las cuales se encuentran en el ser humano. Algunas de las especies se logran desarrollar en nichos muy específicos en los que habitualmente se encuentran, por ejemplo el *Staphylococcus aureus* coloniza las narinas anteriores. Las bacterias del género *Staphylococcus* conforman un importante grupo de patógenos en el ser humano, y dan origen a múltiples enfermedades infecciosas que podrían poner en peligro la vida del ser humano. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 221).

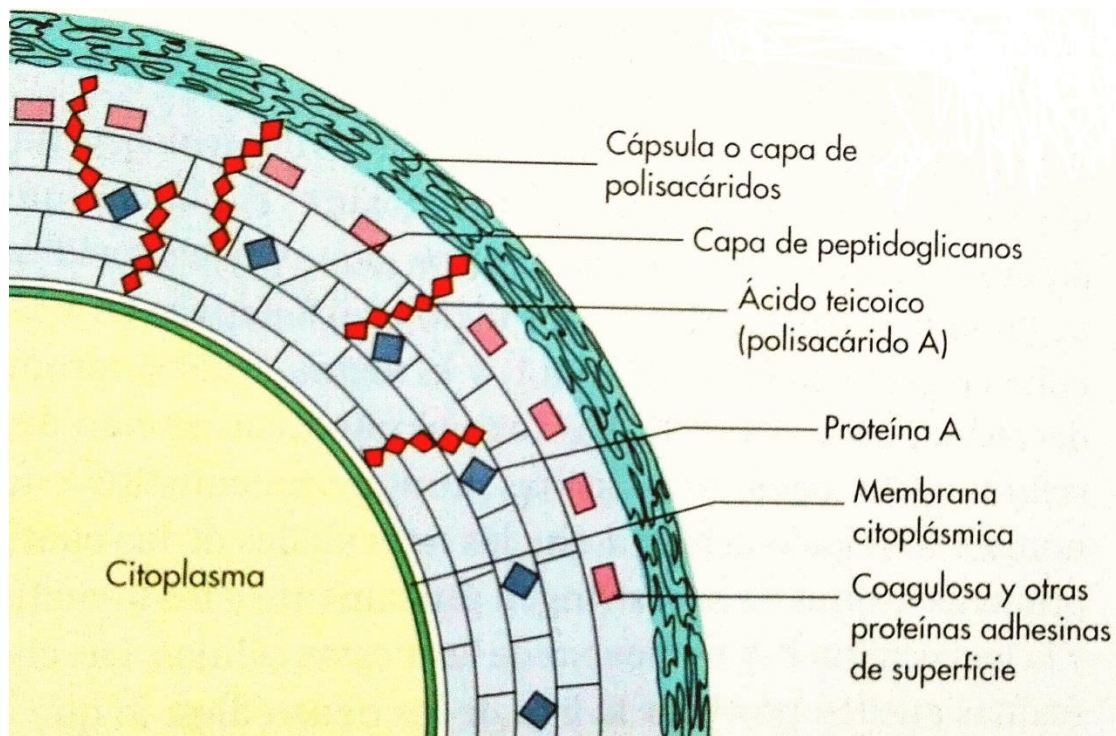
Las especies que están mayormente relacionadas con enfermedad en el ser humano se encuentran: *S. aureus*, (miembro más virulento y mejor conocido del género), *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. lugdunensis* y *S. saprophyticus*. Las colonias de *S. aureus* son de color doradas, esto debido a los pigmentos carotenoides formados durante su crecimiento, de ahí se debe el nombre a la especie. De la misma manera representan la única especie colonizadora del ser

humano que produce la enzima coagulasa. Cuando se suspende una colonia de *S. aureus* en un tubo con plasma la coagulasa logra unirse a un factor sérico y el complejo va a convertir el fibrinógeno en fibrina dando como resultado la formación de un coágulo. Como el resto de las especies estafilocócicas no tienen la capacidad de producir coagulasa, se les conoce como coagulasa negativa. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 221).

Fisiología y estructura

La estructura de la pared celular estafilocócica se muestra en la figura 1.

Figura 1. Estructura de la pared celular estafilocócica.



Fuente: Murray, Rosenthal y Pfaller, (2008, p. 223).

Cápsula y capa de polisacárido extracelular.

La capa más externa de la pared celular de los estafilocócicos se puede recubrir por medio de una cápsula de polisacáridos. Se han logrado identificar 11 serotipos capsulares de *S. aureus*, y la mayoría de las infecciones se han asociado a los serotipos 5 y 7. Los serotipos 1 y 2 se asocian a cápsulas de gran grosor y a colonias de aspecto mucoide. La cápsula va a proteger a las bacterias al inhibir la fagocitosis de estos microorganismos. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 222).

La mayoría de los estafilococos van a producir una biopelícula hidrosoluble laxa (capa de polisacárido extracelular) la cual estará formada por monosacáridos, proteínas y pequeños péptidos en una cantidad que va a depender de los factores genéticos y de las condiciones de crecimiento. Esta sustancia extracelular va a unir a las bacterias a los tejidos y cuerpos extraños, como por ejemplo los catéteres, injertos, prótesis articulares y valvulares y derivaciones. Esta particularidad es de suma importancia para que los estafilococos coagulasa-negativa puedan sobrevivir los cuales son relativamente avirulentos. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 222).

Peptidoglucano.

El peptidoglucano va a representar la mitad de la pared celular en cuanto lo que al peso se refiere, característica que comparten con las gram positivas. El peptidoglucano está formado por cadenas de glucanos las cuales son construidas con 10-12 subunidades alternantes de ácido *N*-acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina. Las cadenas laterales de oligopéptidos van a estar unidas por las subunidades de *N*-acetilmurámico y se van a entrecruzar por medio de puentes peptídicos. A diferencia de los que se presenta en las bacterias gram negativas, la capa de peptidoglucanos en los microorganismos gram positivos, se compone de numerosas capas de entrecruzadas, esto le confiere una mayor rigidez a la pared celular. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

El péptidoglucano posee una actividad de tipo endotoxina, esto debido a que va a estimular la producción de pirógenos endógenos, la activación del complemento y la formación de intelucina-1, por parte de los monocitos y la agregación de los leucocitos, polimorfonuclear (PMN) (proceso que origina la formación de abscesos). (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

Ácidos teicoicos.

Los ácidos teicoicos corresponde a otro importante componente de la pared celular, éste represente desde un 30% y un 50% de su peso seco. Los ácidos teicoicos son polímeros fosfados específicos de especie los cuales se unen de una forma covalente a residuos de ácido *N*-acetilmurámico de la capa de peptidoglucano a través de una unión lipofílica a la membrana citoplasmática (ácidos lipoteicoicos). El ácido teicoico de ribitol que presenta residuos de *N*-acetilglucosamina (polisacárido A), se encuentra presente en el *S. aureus* mientras que el ácido teicoico de glicerol que presenta residuos de glucosilo (polisacárido B), se encuentra en el *S. epidermidis*. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

Los ácidos teicoicos van a mediar la unión del estafilococo a las superficies de las mucosas, esto se logra a través de las uniones específicas de fibronectina; a pesar de que los ácidos teicoicos son poco inmunogénicos, estos van a estimular una respuesta humoral específica cuando están unidos al peptidoglucano. Se ha analizado esta respuesta humoral con el fin de poder detectar la enfermedad estafilocócica sistémica, sin embargo, actualmente, no se utilizan pruebas diagnósticas de este tipo. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

Proteína A.

La superficie de la mayoría de las cepas de *S. aureus*, (excepto la superficie de los estafilococos catalasa-negativa), está recubierta de proteína A. Esta proteína logra unirse ya sea a la capa de peptidoglucano o bien, a la membrana citoplasmática y presenta unión de afinidad especial el receptor Fc de las inmunoglobulinas IgG₁, IgG₂ e igG₄, lo que logra prevenir de manera eficaz la eliminación inmunitaria del microorganismo mediada por anticuerpos. La proteína A extracelular, también, se puede unir a los anticuerpos, de esta manera forma inmunocomplejos con el consiguiente consumo de complemento. La detección de la proteína A puede utilizarse en pruebas específicas de identificación de *S. aureus*. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

Coagulasa y otras proteínas adhesinas de superficie.

En los estafilococos se ha logrado identificar muchas proteínas de superficie. La superficie externa de la mayoría de las cepas de *S. aureus*, presenta un factor de agregación (también llamado coagulasa ligada). Esta proteína representa un importante factor de virulencia en *S. aureus*. Se une al fibrinógeno y gracias a esto, lo convierte en fibrina insoluble lo que permite que los estafilococos logren agregarse o formar grupos. La detección de esta proteína representa la prueba principal del *S. aureus*. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

También, existen otras proteínas de superficie importantes para la adherencia a las proteínas de la matriz del anfitrión, por ejemplo fibronectina, fibrinógeno, elastina y colágeno. Las proteínas adhesinas de superficie que se encuentran presentes en los estafilococos e inclusive en otras bacterias, se han denominado proteínas MSCRAMM (componentes microbianos de superficie que reconocen moléculas adhesivas de la matriz). (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

Membrana citoplasmática.

Esta membrana está compuesta de un complejo de proteínas, lípidos, y una pequeña cantidad de hidratos de carbono. Esta membrana va a actuar como barrera osmótica para la célula y va a proporcionar una sujeción para la biosíntesis celular y las enzimas respiratorias. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 223).

Microbiota normal de cuerpo humano

Este término se refiere a la población de microorganismos que habitan la piel y las mucosas de las personas sanas, la investigación con respecto de este tema ha logrado demostrar que la “microbiota normal” viene a ser la primera línea de defensa en contra de los microorganismos patógenos, además, ayuda al proceso de digestión, participa en la degradación de toxinas y contribuye a la maduración del sistema inmune. Es, por lo anterior, que los cambios y alteración en esta “microbiota normal” van a generar en el individuo algún tipo de enfermedad. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 165).

El cuerpo humano alberga diversas especies de bacterias, virus, hongos y protozoarios de los cuales, casi todos son comensales o “flora normal”, los cuales son definidos como microorganismos que logran vivir de manera simbiótica sobre el huésped humano o dentro del mismo y que rara vez generan enfermedad. Los sitios anatómicos donde generalmente se pueden encontrar las bacterias son la piel, la bucofaringe, el intestino grueso y la vagina. (McPhee y Hammer, 2011, p. 58).

La microbiota normal está constituida por microorganismos relativamente fijos, estos normalmente se encuentran en una región específica a una determinada edad; si por alguna razón ésta se altera, inmediatamente se restablece. Por otro lado, la microbiota transitoria, está constituida por microorganismos no patógenos o potencialmente patógenos los cuales habitan en la piel o las mucosas por periodos de varias horas, varios días e inclusive semanas. Esta microbiota transitoria no produce enfermedad si se restablece de manera permanente en la superficie, pero si la microbiota natural se altera los microorganismos transitorios pueden colonizar, proliferar y generar enfermedades. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 165).

Infección Bacteriana

Una infección “es la entrada, establecimiento y multiplicación de las bacterias en la superficie o en el interior de un huésped”. (Granados y Villaverde, 1997, p.56). Las infecciones que son producidas por bacterias a veces podrían estar ocultas o bien, podrían no presentar ningún tipo de síntoma. “La enfermedad ocurre cuando la bacteria o las reacciones inmunitarias que se desencadenan por su presencia dañan lo suficiente a la persona”. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 149).

La patogenia de la infección bacteriana comprende el comienzo del proceso infeccioso y los mecanismos que van a provocar la aparición de los síntomas de la enfermedad bacteriana. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 149). La patogenia de la enfermedad va a depender de la relación que exista entre el huésped humano, el agente infeccioso y el ambiente externo, el agente causante de la infección puede ser exógeno (en condiciones normales no estaría presente sobre o dentro del cuerpo humano) o endógeno (se podría cultivar de modo sistemático a partir de un

sitio anatómico específico, pero en circunstancias normales no generarían ningún tipo de patología). (McPhee y Hammer, 2011, p. 57).

Entonces, la infección se va a producir cuando un agente exógeno se introduce a un huésped desde el ambiente o bien, cuando un agente endógeno logra superar la inmunidad innata del huésped y causa la enfermedad. Sumado a esto se encuentra el grado de susceptibilidad en el que se encuentre el individuo. (McPhee y Hammer, 2011, p. 57).

Los microorganismos específicos que presentan tendencia a ocasionar ciertos tipos de patologías: *Streptococcus pneumoniae* que generalmente causa neumonía, meningitis y bacteriemia, pero de manera rara causará endocarditis bacteriana (infección de las válvulas del corazón), *Escherichia coli*, es una de las causas frecuentes de las infecciones a nivel de tubo digestivo y vías urinarias, algunas especies de *Plasmodium* logran infectar eritrocitos y células del hígado, así mismo, causan paludismo, entre otras bacterias. (McPhee y Hammer, 2011, p. 57).

Defensas del huésped contra la infección

El cuerpo humano tiene la capacidad de poder controlar las infecciones por medio de diferentes mecanismos de defensa. Las barreras físicas logran obstaculizar la entrada bacterias provenientes del ambiente externo. Cuando se logra sobrepasar a estas defensas del cuerpo se da la activación del sistema inmunitario. La inmunidad constitutiva o innata proporciona por proteínas preformadas (ejemplo complemento) y por células inmunitarias (ejemplo fagocitosis) las cuales son activadas por proteínas extrañas e inespecíficas, permite que se dé una respuesta inmediata al cuerpo extraño. (McPhee y Hammer, 2011, p. 58).

Por otra parte, también existe la inmunidad inducida o adaptativa la cual comprende respuestas adaptativas de manera temprana o bien, de manera tardía, las cuales son activadas por proteínas antigénicas específicas (ejemplo producción de anticuerpos activos contra cepas específicas de *S. pneumoniae* las cuales están contenidas en la vacuna neumocócica en una personas previamente vacunada). Para que se dé la inducción de estas células receptoras inmunitarias específicas, tardará varios días en el huésped no expuesto anteriormente desde el punto de vista inmunitario. (McPhee y Hammer, 2011, p. 58).

Finalmente, la inmunidad protectora, la cual va a ocurrir después de la exposición inicial (infección o vacunación) la cual se va a dar mediante la producción de linfocitos de memoria y anticuerpos los cuales serán específicos para el agente patógeno, esto va a permitir que exista una respuesta mucho más rápida ante la reinfección. (McPhee y Hammer, 2011, p. 58).

Establecimiento de enfermedades infecciosas

Una enfermedad infecciosa se presenta cuando un microorganismo patógeno logra causar inflamación o disfunción del órgano, que por lo general, es causada de manera directa por la infección en sí, como cuando el agente causal se multiplica en el huésped o bien, de manera indirecta como resultado a la respuesta inflamatoria del mismo huésped. Muchas de las infecciones son subclínicas y, por lo tanto, no producen manifestaciones claras de enfermedad. Para poder ocasionar infección manifiesta, todos los microorganismos deberán pasar por las etapas (ver tabla 2): Encontrar al huésped, entrar al huésped, multiplicarse y propagarse, causar lesión de los tejidos del huésped directamente (Citotoxinas) o indirectamente (respuesta inflamatoria del huésped). (McPhee y Hammer, 2011, p. 64).

Tabla 2. Establecimiento y resultado de enfermedades infecciosas

Etapas de infección	Factores que influyen sobre la etapa de infección
Encuentro	Estado inmunitario del huésped. Exógeno (Colonización). Endógeno (Flora normal).
Entrada	Ingreso. <ul style="list-style-type: none"> • Inhalación • Ingestión. Entrada por mucosas.

	<p>Penetración.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mordeduras o picaduras de insectos. • Cortaduras y heridas. • Yatrogénica (Catéteres intravenosos).
<p>Multiplicación y propagación</p>	<p>Tamaño del inóculo.</p> <p>Factores físicos.</p> <p>Nutrición microbiana.</p> <p>Factores anatómicos.</p> <p>Santuario microbiano.</p> <p>Factores de virulencia microbiana.</p>
<p>Lesión</p>	<p>Mecánica.</p> <p>Muerte celular.</p> <p>Inducida por producto microbiano.</p> <p>Inducida por el huésped.</p> <p>Inflamación.</p> <p>Respuesta inmunitaria.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inmunidad humoral. • Inmunidad celular.
<p>Evolución de la infección</p>	<p>Asintomática en contraposición con el potencial letal.</p> <p>Aguda en contraposición con subaguda en</p>

	contraposición crónica.
Resultado de la infección	Resolución (autolimitada). Crónica. <ul style="list-style-type: none"> • Estado de portador. • Latente: Reactivación. Muerte.

Fuente: McPhee y Hammer (2011, p. 57).

La gravedad de la infección puede variar desde asintomática hasta fatal y la evolución se podrá caracterizar como aguda, subaguda o crónica. De manera independiente a si la infección es subclínica o manifiesta, el resultado será: resolución (en el caso de lograr la erradicación total del agente patógeno), infección activa crónica (como por ejemplo en el VIH o la hepatitis), excreción asintomática prolongada del agente (por ejemplo en el estado de portador de *Salmonella typhi*), latencia del agente dentro de los tejidos del huésped (por ejemplo tuberculosis latente) o bien, muerte del individuo debido a la infección. (McPhee y Hammer, 2011, p. 64).

Identificación de las bacterias que causan enfermedad

Todos los seres humanos y además, los animales, cuentan con una microbiota normal la cual no suele generar ningún tipo de enfermedad, esta microbiota logra un equilibrio que viene a garantizar la supervivencia, el crecimiento, así mismo, de la propagación, tanto de las bacterias como del hospedador. Algunas bacterias que son causantes importantes de diversas enfermedades se pueden obtener con el cultivo normal de un paciente, como por ejemplo: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*; otras veces existen bacterias que son claramente patógenas, como por ejemplo el serotipo Typhi de la *Salmonella*, pero la infección permanece latente o subclínica y el hospedador es un “portador” de la bacteria” (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 150).

Transmisión de la Infección

Las bacterias y también otros microorganismos se van a adaptar a distintos ambientes, estos podrían ser la tierra, el agua y materia orgánica o bien, fuentes internas las cuales han sido encontradas dentro de los insectos vectores, animales y seres humanos donde normalmente habitan y subsisten, de esta manera, las bacterias van a asegurar su supervivencia y no solo esto, sino que ellas van a aumentar las posibilidades de transmisión. Cuando se produce una infección asintomática o una enfermedad leve en una persona, estos microorganismos aumentan la posibilidad de transmisión. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 151).

“Algunas bacterias que frecuentemente causan enfermedad en seres humanos, existen principalmente en animales e infectan incidentalmente al ser humano, por ejemplo, algunas especies de Salmonella y Campylobacter infectan a animales y son transmitidas al ser humano con productos alimenticios”. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p 151). También, existen otras bacterias que causan infección en los seres humanos de manera involuntaria, es decir, por un error en el ciclo de vital normal del microorganismo, estos no se han adaptado a las personas y, por lo general, la enfermedad que generan es grave, ejemplo Y. pestis (peste). (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 151).

Las manifestaciones clínicas que presenta la persona enferma, como por ejemplo diarrea, tos, secreción genital, como consecuencia de la enfermedad, es lo que usualmente facilitan la transmisión. Por otra parte, también una manera de transmisión es de persona a persona a través del contacto con las manos. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 151). “Las vías de entrada de bacterias patógenas al cuerpo más frecuente son: Aparato respiratorio, tubo digestivo, aparato genital y urinario. Las áreas anormales de mucosa y piel, ejemplo laceraciones, quemaduras y otras lesiones, también son sitios frecuentes de entrada”. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 152).

Proceso Infeccioso

En el organismo, la mayor parte de las bacterias que son causantes de enfermedad, lo logran, al adherirse a las células del hospedador las cuales, usualmente son epiteliales. Posterior a haber establecido su sitio primario de infección, empiezan a multiplicarse y diseminarse ya sea a través de los tejidos, o bien, por medio del sistema linfático hasta el torrente sanguíneo. Esta

infección (bacteriemia) puede ser de dos tipos: transitoria o persistente. La bacteriemia es la que va a permitir la diseminación de las bacterias en el organismo hasta que llegará a aquellos tejidos en donde es especial su multiplicación. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 152).

Regulación de los factores de virulencia bacteriana

Las bacterias que son patógenas y otros microorganismos patógenos, han logrado adaptarse a una vida saprófita o libre, quizás a ciertos ambientes que son fuera del organismo y al hospedador humano. En el momento cuando se encuentran en un proceso de adaptación, estos microorganismos economizan sus necesidades y productos metabólicos. Estos han creado sistemas de transducción de señales para poder regular a los genes que son importantes para la virulencia. Frecuentemente, una serie de señales ambientales son las que regulan la expresión de los genes de virulencia; algunas de estas señales son: temperatura, disponibilidad del hierro, la osmolaridad, la fase del desarrollo, pH y ciertos iones o nutrientes. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 153).

Factores de virulencia Bacteriana

Los factores de virulencia bacterianos vienen a ser los componentes estructurales o bien, los productos obtenidos por bacterias, los cuales van a permitir que de alguna manera el microorganismo dañe al huésped, algunos de estos se encuentran asociados a la célula, mientras que otros pueden ser extracelulares. (Winn, et al, 2008, p. 197). “Muchos factores determinan la virulencia bacteriana o el potencial de las bacterias para causar infecciones y enfermedades”. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Factores de adherencia.

En el momento que las bacterias ingresan al cuerpo del hospedero, éstas deberán adherirse a células de la superficie debido a que de lo contrario, éstas serían eliminadas mediante el moco u otros líquidos que bañan la superficie de los tejidos. Posterior a ello, forman microcolonias y en este momento llevan a cabo los pasos ulteriores en lo que respecta de la patogenia de la infección.

Para que se dé este proceso, deben influir factores, tales como: la hidrofobicidad de superficie y la carga neta de la superficie, las moléculas de unión en las bacterias (ligandos), y las interacciones de los receptores celulares del hospedador. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Con frecuencia las bacterias y las células del hospedador presentan una carga negativa en la superficie y, por consiguiente, las fuerzas electrostáticas se repelen. Dichas fuerzas son vencidas por las características hidrófobas y otras interacciones aún más específicas entre la bacteria y la célula hospedadora. Por lo tanto, se puede decir que, cuanto más hidrófoba sea la superficie de la célula, mayor adherencia a la bacteria va a tener. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Asimismo, las bacterias presentan moléculas específicas en su superficie que pueden interactuar con las células hospedadoras. Muchas bacterias presentan pili, los cuales son apéndices gruesos y similares a los bastones o fimbrias las cuales son estructuras más cortas como “pelos” y se pueden extender en la superficie de la célula bacteriana y, por consiguiente, participan en la adherencia de la bacteria a la superficie de las células hospedadoras. Existen otros mecanismos específicos entre ligando y receptor que han logrado evolucionar para poder facilitar la adherencia bacteriana a las células del huésped; además, se presentan anticuerpos que actúan contra determinados ligandos que fomentan la adherencia, como por ejemplo pilosidades y ácido lipoteicoico y, por tanto, estos pueden bloquear la adherencia a las células del huésped y lo defienden contra la infección. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Posteriormente a la adherencia, se van a producir diversos cambios en la conformación de la célula hospedadora lo cual provoca que ocurran cambios en el citoesqueleto y de esta manera, el microorganismo es absorbido por la célula, como resultado a ello, algunas veces los cambios de la molécula adhesina, después de su fijación, desencadenan la activación de genes de virulencia y, por consiguiente, se fomenta la invasión o bien, generan otros cambios patógenos. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Invasión de las células y tejidos del hospedador.

Para muchas bacterias el tener que invadir el epitelio del hospedador es indispensable para generar una infección por ejemplo *Salmonellas* invaden los tejidos a través de las uniones de las células epiteliales, sin embargo, para otro tipo de bacterias, por ejemplo *Chlamydia trachomatis*

invades ciertos tipos de células epiteliales del huésped y, posteriormente, van a penetrar en los tejidos. Cuando la bacteria se encuentra dentro de la célula del huésped, va a permanecer encerrada dentro de una vacuola la cual está formada por la membrana de la misma célula hospedadora o bien, la membrana de la vacuola se disuelve y entonces la bacteria logra dispersarse en el citoplasma. Algunas bacterias, como por ejemplo *Shigella* se multiplican dentro de la célula hospedadora y otras no lo hacen (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Generalmente, se utiliza el término invasión para lograr describir el proceso del ingreso de la bacteria hasta el interior de la célula del hospedero, esto implica una participación activa por parte del microorganismo, mientras que existe una participación pasiva por parte de la célula de hospedero. En muchos tipos de infecciones, las bacterias son capaces de producir factores de virulencia que tienen repercusiones en la célula del huésped obligándolas a absorber (ingerir) a la bacteria, las células hospedadoras participan activamente en este proceso. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154).

Toxinas.

“La producción de toxinas y otras propiedades de virulencia son independientes de la capacidad que tienen las bacterias para invadir células y tejidos”. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 154). Estas toxinas son producidas por las bacterias y se clasifican en: exotoxinas y endotoxinas; las exotoxinas son proteínas que casi siempre la célula las excreta, sin embargo, algunas se acumulan dentro de la célula y logran inyectarse directamente en el hospedador o bien, son liberadas mediante la lisis celular. Por otra parte, las exotoxinas son moléculas de lípidos que forman parte de la membrana bacteriana. (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 155). Las principales características de las exotoxinas y las endotoxinas se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Características de las exotoxinas y las endotoxinas (lipopolisacáridos)

Exotoxinas	Endotoxinas
Excretada por células vivas, concentración	Forman parte integral de la pared celular de las bacterias gram-negativas liberadas

elevada en el medio.	cuando la bacteria muere y en parte durante el crecimiento. No siempre es necesaria su liberación para que posean actividad biológica.
Producidas por bacterias gram-positivas y gram-negativas.	Se encuentran únicamente en bacterias gram-negativas.
Polipéptidos de peso molecular de 10.000 a 9000.000.	Complejos de lipopolisacáridos. Probablemente la porción del lípido A es la responsable de la toxicidad.
Relativamente inestable, sus efectos nocivos suelen destruirse rápidamente calentándose a más de 60 °C.	Relativamente estable, soportan calor por arriba de 60 °C durante varias horas sin perder su toxicidad.
Muy antigénicas, estimulan la formación de una concentración abundante de antitoxina, la antitoxina neutraliza a la toxina.	Débilmente inmunógena, los anticuerpos son antitóxicos y protectores. La relación existente entre la concentración de anticuerpos y la protección contra la enfermedad es menos clara que con las exotoxinas.
Se convierte en toxoide antigénico y no tóxico con formalina, calor, ácido etc. Los toxoides se utilizan para vacunar (ejemplo toxoide tetánico).	No se convierte en toxoide.
Altamente tóxica; mortales para animales en microgramos o menos.	Moderadamente tóxicos; mortales para animales en decenas a cientos de microgramos.
Por lo general, se unen a con receptores específicos en las células.	No existen receptores específicos en las células.

Por lo general, no causan fiebre en el hospedador.	Por lo general, causan fiebre en el hospedador a causa de la liberación de interleucina-1 y otros mediadores.
Con frecuencia reguladas por genes extracromosómicos (por ejemplo plásmidos).	La síntesis es gobernada por genes cromosómicos.

Fuente: Brooks, Carrol, et al. (2014, p. 156).

Enzimas.

Muchas especies de bacterias tienen la capacidad de producir enzimas que no son tóxicas en sí, pero que sí participan en el proceso de infección como son las siguientes: (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 158).

Mecanismos de evasión de las defensas del organismo anfitrión

Cuanto mayor sea el tiempo en que una infección bacteriana se encuentre en un organismo huésped o anfitrión, mayor será el tiempo que tendrán las bacterias para lograr proliferar y producir el daño. Es por esto que las bacterias que tienen la capacidad de evitar o inutilizar las defensas del anfitrión presentan un mayor potencial para la producción de enfermedad. Las bacterias han desarrollado muchos mecanismos que funcionan de manera tal que logran eludir las principales defensas antibacterianas el eludir su reconocimiento, y la destrucción por medio de las células fagocíticas, el poder inactivar o evitar el sistema del complemento y anticuerpos e inclusive mediante la proliferación intracelular con el objetivo de lograr esconderse de estas respuestas del anfitrión (Tabla 4). (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, pp. 199-200).

Tabla 4. Defensas microbianas frente a los mecanismos inmunológicos del huésped.

Tipo de defensa microbiana
Encapsulación.

Mimetismo antigénico.

Enmascaramiento antigénico.

Producción de proteasas antiinmunoglobulinas.

Destrucción de fagocitos.

Inhibición de la quimiotaxis.

Inhibición de la fagocitosis.

Inhibición de la fusión fagolisosómica.

Resistencia a las enzimas lisosomales.

Replicación intracelular.

Fuente: Murray, Rosenthal y Pfaller, (2008, p. 200).

La cápsula constituye a uno de los factores de virulencia más significativa (tabla 4), debido a que estas estructuras van a proteger a la bacteria de las respuestas inmunitarias y fagocíticas a las cuales se ven sometidas. Generalmente, la cápsula está formada por polisacáridos los cuales son poco inmunógenos. Por ejemplo, la cápsula de *S. pyogenes* está compuesto por ácido hialurónico el cual se encarga de remedar al tejido conectivo humano para poder enmascarar a las bacterias y poder eludir el reconocimiento por parte del sistema inmune. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p.200).

Esta cápsula, también, puede actuar como una especie de “camiseta de fútbol resbaladiza” la cual va a resultar difícil de atrapar y se rasga en el momento cuando un fagocito la toma. De la misma manera, la cápsula va a proteger a la bacteria de ser destruida dentro de un fagolisosoma de un macrófago o un leucocito. Todos estos factores pueden hacer más grande el periodo de permanencia que tendrá la bacteria dentro de la sangre (bacteriemia) antes de que sean eliminados como respuesta del anfitrión. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 200). Ejemplos de microorganismos encapsulados ver tabla 5.

Tabla 5. Microorganismos encapsulados.

Ejemplos de microorganismos encapsulados
Staphylococcus aureus.
Streptococcus pneumoniae.
Streptococcus pyogenes (Grupo A).
Streptococcus agalactiae (Grupo B).
Bacillus anthracis.
Bacillus subtilis.
Neisseria gonorrhoeae.
Neisseria meningitidis.
Haemophilus influenzae.
Escherichia coli.
Klebsiella pneumoniae.
Género Salmonella.
Yersinia pestis.
Campylobacter fetus.
Pseudomonas aeruginosa.
Bacteroides fragilis.
Cryptococcus neoformans (Levadura).

Fuente: Murray, Rosenthal y Pfaller, (2008, p. 200).

Los mutantes de las bacterias normalmente encapsulados que pierden su capacidad para poder formar una cápsula, también pierden su virulencia. La formación de una biopelícula, la cual está compuesta por material capsular, podría evitar la acción de los anticuerpos y el complemento sobre las bacterias que lo integran. Las bacterias pueden tener la capacidad de eludir la respuesta humoral esto lo logran a través de su proliferación intracelular, la variación antigénica, o mediante la inactivación del anticuerpo o complemento. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 200).

Farmacoterapia antimicrobiana

Desde el siglo XVII se han utilizado medicamentos para tratar enfermedades infecciosas, sin embargo, la farmacoterapia como ciencia en sí, inició durante el primer decenio del siglo XX una vez que se conoció el principio de la toxicidad selectiva, relaciones químicas específicas entre los microorganismos patógenos y los fármacos, el surgimiento de la resistencia a medicamentos y la participación del tratamiento combinado. Finalmente, los experimentos culminaron en la creación de arsfenaminas para la sífilis el cual fue el primer régimen quimioterapéutico planeado. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 371).

La era actual de la farmacoterapia antimicrobiana inició en 1935, esto con el descubrimiento de las sulfonamidas. En 1940, se logró demostrar que la penicilina es una sustancia terapéuticamente eficaz. Durante los 25 años que siguieron, la investigación relacionada con los compuestos quimioterapéuticos se enfocó en gran parte al estudio de sustancias de origen microbiano llamados antibióticos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 371).

Posteriormente en los años cuarentas y cincuentas del siglo XX, se logró el descubrimiento de la estreptomina y las tetraciclinas; este hallazgo favoreció el desarrollo de otros aminoglucósidos, penicilinas semisintéticas, cefalosporinas, quinolonas y otros antimicrobianos. Todos estos fármacos lograron ampliar el espectro de acción de enfermedades infecciosas las cuales se podían prevenir o bien, curar. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 203).

A pesar de que los quimioterapéuticos se han logrado introducir de una manera rápida, las bacterias han demostrado una impresionante capacidad para resistir a estos. La terapia antibiótica no representa el “método de curación mágica” para todas las infecciones, sí constituye un arma de bastante importancia en contra de las enfermedades infecciosas. La resistencia a los antibióticos no es predecible en muchos de los pacientes tratados con este tipo de medicamentos, por lo que el médico deberá basarse en su propia experiencia clínica para poder seleccionar el medicamento inicial. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 203).

Los resultados de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana in vitro poseen un gran valor para la selección de agentes quimioterapéuticos los cuales sean activos en contra del agente etiológico de la infección. Se trabaja intensamente para poder estandarizar los métodos que son utilizados y que de esta manera se pueda mejorar el valor pronóstico clínico de los resultados. A pesar de estos esfuerzos, las pruebas in vitro son simplemente un reflejo del efecto que posee el antibiótico frente a los microorganismos que se encuentran en condiciones de laboratorio. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 203).

La selección de un antibiótico y el efecto que tendrá en el paciente, se ve influido por una gran variedad de factores que están relacionados entre sí, entre estos se encuentran: las propiedades farmacocinéticas del fármaco, la toxicidad, la enfermedad del paciente y la situación clínica general de la persona enferma. (Murray, Rosenthal y Pfaller, 2008, p. 203). En la tabla 6, se exponen los términos utilizados a menudo cuando se hace referencia a los antimicrobianos y sus usos.

Tabla 6. Terminología antibiótica.

Concepto	Definición
Biocida	Sustancia química o física, por lo general, de amplio espectro que desactiva a los microorganismos; a diferencia de los antiinfecciosos que presentan una actividad antimicrobiana menor. (Brooks, Carrol, Butel, Morse y Mietzner, 2014, p.

	60).
Espectro antibacteriano	Es el rango de actividad de una sustancia contra los microorganismos. Un fármaco antibacteriano de amplio espectro puede inhibir gran cantidad de bacterias gram positivas y gram negativas, mientras que un fármaco de espectro reducido sólo podrá ser activo en contra de ciertos agentes.
Actividad bacteriostática	Es el valor de la actividad antimicrobiana la cual inhibe el crecimiento de un microorganismo. Se determina in vitro, enfrentando una concentración estándar de microorganismos con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que inhibe el crecimiento de microorganismos se denomina Concentración inhibitoria mínima (CIM). "Término que se refiere a la propiedad por medio de la cual un biocida puede inhibir la multiplicación bacteriana, la multiplicación se reanuda una vez que se elimina la sustancia". (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 60).
Actividad bactericida	Es el valor de la actividad antimicrobiana la cual inhibe el crecimiento de un microorganismo. Se determina in vitro, enfrentando una concentración estándar

	<p>de microorganismos con una serie de diluciones de antimicrobianos. La concentración más baja que destruye al 99,9% de la población se denomina Concentración bactericida mínima (CBM). Término que se refiere a la “propiedad por medio de la cual un biocida aniquila bacterias”, (Brooks, Carrol, et al, 2014, p. 60). Esta difiere de la bacteriostática debido a que la acción bactericida es irreversible, estos microorganismos ya no se podrán reproducir.</p>
Combinaciones antibióticas	<p>Es la combinación de antibióticos que se pueden usar para 1) Ampliar el espectro antibacteriano en el tratamiento empírico o ya sea en el tratamiento de infecciones mixtas. 2) Prevenir la aparición de organismos resistentes durante el periodo de tratamiento. 3) Obtener un efecto bactericida sinérgico.</p>
Sinergismo antibiótico	<p>Es la combinación de dos antibióticos lo cual hace que exista mayor actividad bactericida juntos que separados.</p>
Antagonismo antibiótico	<p>Es la combinación de antibióticos que hace que la actividad de uno interfiera en la actividad del otro.</p>
β -Lactamasa	<p>Es la enzima que hidroliza el anillo β-lactámico de los antibióticos β-lactámicos</p>

	inactivándolos.
--	-----------------

Fuente: Murray, Rosenthal y Pfaller (2008, p. 204).

Mecanismo de acción de los antibióticos

Los antibióticos actúan de diversas maneras, como por ejemplo: por toxicidad selectiva, inhibición de la síntesis y la función de la membrana celular, por impedimento de la síntesis de proteínas o al inhibir la síntesis de ácidos nucleicos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 371).

Toxicidad selectiva.

Esto significa que el fármaco utilizado es nocivo únicamente para el microorganismo patógeno sin dañar al hospedador. Esta toxicidad, a menudo es relativa y no absoluta, lo cual implica que el fármaco a la concentración tolerada por el paciente, es nocivo para el microorganismo infeccioso. Esta toxicidad selectiva es una función de un receptor específico el cual es necesario para lograr la fijación del fármaco o depende de la inhibición de algún acontecimiento bioquímico o bien, indispensable para el microorganismo patógeno, pero no para el hospedador. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 371).

Inhibición de la síntesis de la pared celular.

Las bacterias presentan una capa externa, la cual es rígida y es llamada: Pared celular; esta pared viene a conservar la forma y el tamaño del microorganismo el cual presenta una presión osmótica interna elevada. Al lesionarse la pared o si su formación se inhibe, la célula se lisa. Por otra parte, en un ambiente hipertónico, por ejemplo sacarosa al 20%, la formación dañada de la pared bacteriana va permitir la formación de “protoplastos” que son bacterianos esféricos en los microorganismos gram positivos o “esferoplastos” en los gram negativos. Si estos protoplastos o esferoplastos logran colocarse en un ámbito de tonicidad ordinaria, captan líquidos rápidamente, se edematizan y explotan, las muestras de los pacientes que reciben tratamientos con antibióticos lo cuales actúan sobre la pared celular, usualmente muestran bacterias edematosas o con formas raras. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 371).

La pared celular de las bacterias, contiene un polímero complejo y diferente desde el punto de vista químico, el cual es un mucopéptido (peptidoglucano) éste consta de polisacáridos y un polipéptido con muchos enlaces cruzados. Los polisacáridos usualmente contienen los aminoglúcidos *N*-acetilglucosamina y ácido acetilmurámico; este último se encuentra exclusivamente en las bacterias. La rigidez final de la pared celular se debe a los enlaces cruzados de las cadenas peptídicas como resultado de las reacciones de transpeptidación llevada a cabo por medio de las enzimas. La capa de peptidoglucano es más gruesa en la pared celular de los gram positivos que en los gram negativos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 371).

Los β lactámicos son inhibidores selectivos de la síntesis de la pared celular de las bacterias; el paso inicial consiste en enlazar al fármaco a los receptores celulares (proteínas de unión a la penicilina: PBP); se conocen como mínimo seis PBP distintos y de estos, algunos son enzimas de transpeptidación. Los receptores presentan diversa afinidad por los fármacos y cada uno gobierna un efecto distinto. Luego de que un β lactámico se ha adherido a uno o más receptores, se inhibe la reacción de transpeptidación y se impide la síntesis del peptidoglucano. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 372).

El siguiente paso por seguir quizás será la eliminación o bien, la inactivación de un inhibidor de las enzimas autolíticas de la pared celular; por consiguiente, se activa la enzima lítica y de esta manera empieza la lisis siempre y cuando el ambiente sea isotónico. En un ambiente muy hipertónico, los microorganismos se van a transformar en protoplastos o esferoplastos los cuales están cubiertos únicamente por la membrana celular frágil, en estas células, la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos persiste durante cierto tiempo. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 372).

Inhibición de la función de la membrana celular.

El citoplasma de las células está limitado por la membrana citoplasmática, ésta funciona como barrera selectiva de permeabilidad. También, lleva a cabo diversas funciones de transporte activo y, por consiguiente, va a regular la composición interna de la célula. En el momento cuando se altera la integridad funcional de la membrana, las macromoléculas y los iones logran salir de la célula y ésta se va a dañar o a morir. La membrana citoplasmática de las bacterias y los

hongos, es diferente a la estructura de las células animales y es dañada con mayor facilidad por ciertos fármacos y, por lo tanto, es posible la farmacoterapia selectiva. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 373).

Una clase de antibióticos, las polimixinas presentan péptidos cíclicos capaces de dañar de manera selectiva a las membranas que contienen fosfatidiletanolamina el cual es uno de los componentes principales de la membrana bacteriana. Algunos antibióticos van a interferir de una manera específica en el proceso de biosíntesis de la membrana citoplasmática (ejemplo: ácido nalidíxico y la novobiocina, los cuales inhiben la síntesis de DNA y la novobiocina, también, inhibe la síntesis del ácido teicoico). (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 373).

Otra clase de fármacos son los ionóforos los cuales permiten la difusión de cationes específicos a través de la membrana celular, por ejemplo la valinomicina que gobierna, específicamente, el paso de iones de potasio. Algunos ionóforos actúan formando poros hidrófilos en la membrana mientras que otros actúan como transportadores de iones liposolubles, por lo tanto, su comportamiento es de ida y vuelta dentro de la membrana. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 373).

Los ionóforos aniquilan las células al descargar el potencial de acción de membrana el cual es indispensable para la fosforilación oxidativa, además de otros procesos regulados por la membrana; estos fármacos no son selectivos para atacar únicamente a las bacterias, sino que actúan sobre la membrana de todas las células. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 373).

La daptomicina es un lipopéptido antimicrobiano el cual se desempeña como bactericida al unirse a la membrana celular de manera dependiente de calcio, esto provoca la despolarización del potencial de membrana bacteriano y como resultado final se da la liberación intracelular de potasio; en la actualidad, este fármaco está aprobado para el tratamiento de las infecciones hematógenas por *Staphylococcus aureus* y para infecciones cutáneas y de tejidos blandos los cuales son causados por bacterias gram positivas, especialmente en los microorganismos altamente resistentes a los β lactámicos y a la vancomicina. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 373).

Inhibición de la síntesis de proteínas.

Se sabe que la eritromicina, lincomicinas, tetraciclinas, aminoglucósidos y el cloranfenicol tienen la capacidad de impedir la síntesis de las proteínas en las bacterias, sin embargo, el mecanismo exacto por el cual ocurre esto aún en estos días se desconoce. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 373).

Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos.

Algunos fármacos que actúan inhibiendo la síntesis de ácido nucleicos son las quinolonas, pirimetamina, rifampicina, sulfonamidas, trimetropin y trimetrexato. La rifampicina impide la proliferación bacteriana al unirse de manera fuerte a la polimerasa de RNA dependiente del DNA de las bacterias y de esta forma se inhibe la síntesis bacteriana del RNA. Por otra parte, todas las quinolonas y las fluoroquinolonas inhiben la síntesis microbiana del DNA al permitir el bloqueo de las girasas de DNA, topoisomerasas que intervienen en el proceso de réplica y reparación de DNA. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 375).

Para muchos microorganismos, el ácido p-aminobenzoico (PABA) es un metabolito indispensable. El PABA participa en la síntesis del ácido fólico el cual es un precursor importante en el proceso de síntesis de ácidos nucleicos. Las sulfonamidas son análogos estructurales del PABA e inhiben a la dihidropteroato sintetasa. Las sulfonamidas pueden entrar en la reacción en lugar del PABA y de esta manera pueden competir por el centro activo de la enzima, como resultado se obtiene la formación no funcional de ácido fólico y, por lo tanto, se impide la proliferación de la célula bacteriana. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 375).

Esta acción inhibitoria de la sulfonamida sobre la proliferación bacteriana es contrarrestada por un exceso de PABA en el ambiente (inhibición competitiva). Las células animales no sintetizan ácido fólico, y por tanto, dependen de fuentes exógenas; algunas bacterias al igual que las células animales, no son inhibidas por las sulfonamidas, sin embargo, muchas otras bacterias sí sintetizan ácido fólico y de esta manera son sensibles a la acción de las sulfonamidas. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 375).

El trimetoprim inhibe al ácido dihidrofólico reductasa; esta enzima reduce al ácido dihidrofólico reductasa para formar ácido tetrahidrofólico, una fase en la secuencia que provoca la síntesis de purinas y finalmente el DNA. La sulfonamida y el trimetoprim se pueden utilizar de forma aislada para impedir la proliferación bacteriana. Al ser utilizadas en conjunto generan un bloqueo secuencial y su acción de acentúa (sinergia); juntas se han utilizado en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis*, paludismo, enteritis por *Shigella*, salmonelosis generalizada, infecciones urinarias entre otras. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 375). En la tabla 7 se demuestra el mecanismo de acción básico de los antibióticos.

Tabla 7. Mecanismos de acción básicos de los antibióticos.

Antibiótico	Mecanismo de acción
Penicilina Cefalosporina Cefamicina Carbapenémico Monobactam	Inhibición de la síntesis de la pared celular: Unión a proteínas fijadoras de penicilinas (PFP) y enzimas responsables de la síntesis de peptidoglucanos.
β -Lactámicos	Inhibidor de β -lactamasas: Unión a β -Lactamasas y evita la inactivación enzimática del β -Lactámico.
Vancomicina	Inhibe la elongación de la cadena de peptidoglucanos.
Isoniacida Etionamida	Inhiben la síntesis del ácido micólico.
Etambutol	Inhibe la síntesis de arabinogalactano.
Cicloserina	Inhibe la elongación de la cadena de

	peptidoglucanos.
Polimixina	Inhíbe la membrana bacteriana.
Bacitracina	Inhíbe la membrana citoplasmática bacteriana y transporta precursores de peptidoglucanos.
Aminoglucósidos	Inhibición de la síntesis de proteínas: Provoca la liberación prematura de cadenas de péptidos aberrantes en el ribosoma 30S.
Tetraciclina	Bloquea la elongación polipeptídica en el ribosoma 30S.
Oxazolidona	Bloquea el inicio de la síntesis proteica en el ribosoma 50S.
Macrólido Clindamicina Streptograminas	Estos tres antibióticos, bloquean la elongación polipeptídica del ribosoma 50S.
Quinolona	Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos: Unión a la subunidad α del ADN girasa.

Rifampicina Rifabutina Metronidazol	Bloquean la transcripción uniéndose a la ARN-polimerasa ADN-dependiente. Rotura del ADN bacteriano.
Sulfonamidas Dapsona Trimetoprin	Antimetabolitos: Inhibe la dihidropteroato sintetasa y bloquea la síntesis del ácido fólico. Inhibe la dihidropteroato sintetasa. Inhibe la dihidrofolato reductasa y bloquea la síntesis del ácido fólico.

Fuente: Murray, Rosenthal y Pfaller (2008, p. 205).

Resistencia a los antibióticos

La resistencia antimicrobiana “Es cuando las bacterias crean mecanismos fisiológicos y moleculares que les permiten ser resistentes ante los tratamientos con antibióticos”. (Prada, Holguín, González y Vives, 2015, p. 44).

Origen no genético de la farmacorresistencia

Para la mayor parte de las acciones antibacterianas, es necesaria la replicación de las bacterias, es por esta razón, que los microorganismos que no tiene actividad metabólica (no se multiplican) son fenotípicamente resistentes a los fármacos, sin embargo, su progenie si es sensible. Por otra parte, algunos otros microorganismos pierden su sitio de acción específico para un fármaco durante varias generaciones y como resultado a ello, son resistentes. Cuando estos

microorganismos recuperan su forma original, vuelen a ser sensibles al fármaco. Finalmente, algunos microorganismos logran infectar al hospedador en un sitio donde el antibiótico no puede penetrar o no es activo. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 376).

Origen genético de la farmacoresistencia

Este corresponde a los microorganismos resistentes a fármacos que emergen como resultado a algún cambio genético y a diversos procesos de selección posteriores debido a los antibióticos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 376).

Resistencia cromosómica.

Es el resultado de una mutación espontánea en un locus el cual regula la sensibilidad a un antimicrobiano específico. En este sentido, la presencia del antimicrobiano va a servir como un mecanismo de selección para poder suprimir a los microorganismos sensibles y fomentar la proliferación de mutantes resistentes. Las mutaciones espontáneas ocasionalmente ocurren, por lo tanto, es una causa rara de resistencia clínica a los fármacos. Sin embargo, la mutación cromosómica resistente a la rifampicina es más frecuente y es por esto que el tratamiento de infecciones bacterianas tratadas exclusivamente con la rifampicina a menudo fracasa. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 376).

Las mutaciones cromosómicas, generalmente, son resistentes debido a un cambio en la estructura de un receptor para un fármaco. Por ejemplo, la proteína P12 en la subunidad 30S del ribosoma bacteriano es el que funciona como receptor para la estreptomicina, por tanto, la mutación en el gen que regula a esa proteína estructural va a permitir resistencia a la estreptomicina, por otra parte, la mutación también podría provocar pérdida de PBP y esto genera como resultado que los mutantes sean resistentes a los β lactámicos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 376).

Resistencia extracromosómica.

Frecuentemente, las bacterias presentan elementos extracromosómicos que son llamados plásmidos, algunos de estos transportan genes de resistencia a uno y frecuentemente a varios antibióticos, los genes de estos plásmidos usualmente regulan la formación de enzimas encargadas de destruir a los antibióticos. De esta forma, los plásmidos generan resistencia a las penicilinas y a las cefalosporinas al transportar genes necesarios para la formación de las β lactamasas. Los plásmidos también codifican a las enzimas que acetilan, adenilan o fosforilan a diferentes aminoglucósidos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 376).

Resistencia cruzada

Es cuando algún microorganismo es resistente a cierto tipo de fármaco y también resistente a otro fármaco que comparte el mismo mecanismo de acción. Esto usualmente existe entre fármacos son similitud química (ejemplos diversos aminoglucósidos), o bien, fármacos que tienen un modo similar de enlace o acción (ejemplo los macrólidos-lincomicina). En algunas ocasiones, el núcleo activo es tan similar (ejemplo las tetraciclinas) que la resistencia cruzada es muy grande. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 376).

Sulfonamidas

Estos medicamentos fueron los primeros fármacos efectivos administrados por vía general para lograr prevenir y además, curar las infecciones bacterianas que se encuentran presentes en los seres humanos. La importancia de su descubrimiento y, por consiguiente, su aplicación posterior desde el punto de vista médico y de salud pública se logró reflejar rápidamente con un descenso notable en cuanto a las cifras de morbilidad y mortalidad por infecciones curables. (Brunton, Chabner y Knollmann, 2008, p.1465).

Son sustancias sintéticas, derivadas de la para-aminobenceno-sulfonamida (sulfanilamida), las cuales se encuentran caracterizadas por un núcleo benceno con un grupo amino (NH_2) y otro amido (SO_2NH_2). Para lograr mantener la actividad antibacteriana es necesario que el grupo amino en posición 4 logre quedar libre. Las sustituciones en el radical sulfónido (SO_2) no van a alterar la actividad bacteriostática, sino que éstas modificarán las propiedades farmacocinéticas. (Flores, Armijo y Mediavilla, 2014, p.1032).

Mecanismo de acción

Las sulfamidas actúan sobre bacterias en crecimiento, éstas inhiben la síntesis de ácido fólico, por lo cual producen un efecto bacteriostático. Por su estructura la cual es análoga a la del ácido para-aminobenzoico (PABA), las sulfamidas inhibirán competitivamente la dihidropteroato sintetasa, la cual es la enzima necesaria para que la pteridina logre transformarse en ácido dihidropteroico. Las sulfamidas interrumpen, por tanto, la síntesis de ácido fólico, y como consecuencia alteran la formación de nucleótidos e inhiben el crecimiento bacteriano. Son activas sobre un amplio espectro de bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas, así como frente a *Chlamydia*, *Plasmodium*, *Toxoplasma*, *Mycobacterium leprae*, *Histoplasma capsulatum* y *Paracoccidioides brasiliensis*. (Flores, Armijo y Mediavilla, 2014, p.1033).

Efectos sobre los microorganismos

Las sulfonamidas presentan una actividad antimicrobiana amplia contra bacterias, tanto grampositivas como gramnegativas. Sin embargo, cada vez son más frecuentes las cepas resistentes y la utilidad de estos fármacos se ha visto disminuida en forma importante. En general, las sulfonamidas ejercen únicamente efectos bacteriostáticos y para que logren erradicar finalmente una infección, es fundamental que se presenten los mecanismos de defensa, tanto celular como humoral del hospedador. (Brunton, Chabner y Knollmann, 2008, p.1465).

Espectro antibacteriano

La resistencia que los pacientes presentan a las sulfonamidas es un problema que crece día con día. Los microorganismos que en ocasiones son sensibles in vitro a las sulfonamidas son *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus ducreyi*, *Nocardia*, *Actinomyces*, *Calymmatobacterium granulomatis* y *Chlamydia trachomatis*. Sus concentraciones inhibitorias mínimas (MIC, minimal inhibitory concentration) varían de 0.1 µg/ml para *C. trachomatis* hasta 4-64 µg/ml para *Escherichia coli*. Su concentración plasmática máxima in vivo es de ~100 a 200 µg/ml. (Brunton, Chabner y Knollmann, 2008, p.1465).

Resistencia antibacteriana adquirida a las sulfonamidas

La razón de la resistencia a las sulfonamidas podría ser consecuencia de la constitución modificada enzimática de la célula bacteriana; esta modificación se va a caracterizar por:

Una menor afinidad de la dihidropteroato sintetasa por las sulfonamidas, la permeabilidad bacteriana reducida o la salida activa del fármaco, una vía metabólica alterna para la síntesis de un metabolito esencial o la mayor producción de un metabolito esencial o antagonista del fármaco. Por ejemplo, algunos estafilococos resistentes sintetizan 70 veces más PABA que las cepas originales sensibles. Sin embargo, la mayor producción de PABA no constituye un hallazgo constante en las bacterias resistentes a las sulfonamidas y algunas mutantes resistentes poseen enzimas para la biosíntesis de folato que se inhiben con menos facilidad con las sulfonamidas. La resistencia mediada por plásmidos es secundaria a la dihidropteroato sintasa resistente al fármaco codificada por plásmidos. (Brunton, Chabner y Knollmann, 2008, p.1465).

Sulfadiazina de plata

La sulfadiazina de plata es un fármaco antibiótico que pertenece al grupo de las sulfonamidas, La sulfadiazina argéntica logra inhibir el crecimiento in vitro de casi todas las bacterias y hongos patógenos, en estos se incluyen algunas especies resistentes a las sulfonamidas. Este compuesto es de aplicación tópica para lograr reducir la colonización microbiana y la frecuencia de infecciones por quemaduras. No se utiliza como tratamiento de una reacción profunda establecida. (Brunton, Chabner y Knollmann, 2008, p.1466).

La plata poco a poco se irá liberando de la preparación de manera lenta a una concentración la cual es especialmente tóxica para los microorganismos. Sin embargo, algunas bacterias logran desarrollar resistencia a la sulfadiazina argéntica. La plata que se absorbe es muy escasa, pero la concentración plasmática de sulfadiazina es similar a la concentración terapéutica cuando abarca una superficie extensa. Las reacciones secundarias, como por ejemplo el ardor, exantema y prurito usualmente no se presentan. La mayoría de las autoridades ha considerado que la sulfadiazina argéntica es el fármaco de elección para prevenir las infecciones por quemaduras. (Brunton, Chabner y Knollmann, 2008, p.1466).

Piel

La piel es el órgano más accesible del cuerpo humano, la función básica de este órgano es la de protección, funciona como una barrera, evita la desecación, y la enfermedad por medio del mantenimiento de la humedad dentro y mantenimiento de los agentes patógenos afuera. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

La piel es de fácil acceso a la exploración física del paciente, ésta va a contribuir con el diagnóstico de diversas enfermedades sistémicas. La piel se encuentra constituida por la epidermis (capa epitelial más superficial) y la dermis (capa epitelial más profunda la cual está formada por tejido conectivo). (Pró, 2014, p.14).

Este órgano tiene diferentes funciones, entre ellas se encuentran: Se encarga de brindar protección de los efectos que podría tener la exposición al medio ambiente, de las agresiones físicas y químicas, también se encarga de envolver al cuerpo humano brindando contención a los líquidos extracelulares y a los órganos más profundos, tiene como función, regular la temperatura corporal; también representa un órgano de los sentidos para el tacto, la temperatura y el dolor y finalmente participa en la síntesis de la vitamina D. (Pró, 2014, p.14).

Microbiota normal de la piel

La piel es el órgano más grande del cuerpo humano, en éste se alberga una gran cantidad de microorganismos de los cuales la mayoría son inofensivos e inclusive generan beneficios en el hospedador. Debido a que la piel se encuentra en contacto directo con el medio ambiente, genera un ambiente adecuado para la permanencia de microorganismos transitorios; pese a esto, logra hospedar una flora normal constante y definida la cual es modificada en diversas regiones anatómicas por las secreciones, el uso de cierta ropa o la proximidad a las mucosas (boca, nariz y región perineal). (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 167).

Los microorganismos que predominan en la piel son bacilos difteroides aerobios y anaerobios (ejemplo: *Corynebacterium*, *Propionibacterium*), estafilococo no hemolítico aerobio y anaerobio (ejemplo: *S. epidermidis* y otros estafilococos coagulasa-negativos, en ocasiones *Staphylococcus aureus* y especies de *peptostreptococcus*); además, bacilos gram positivos,

aerobios y formadores de esporas los cuales están presente en al agua, aire y tierra; estreptococo hemolítico α (estreptococo viridans) y enterococos y bacilos coliformes gram negativos y *Acinetobacter*. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 167).

En los pliegues de la piel es frecuente encontrar hongos y levaduras; en áreas con abundantes secreciones sebáceas (genitales, oído externo) existen micobacterias no patógenas. Los principales métodos para eliminar los microorganismos extraños son: pH bajo, ácidos grasos en secreciones sebáceas y la presencia de lisozimas. La transpiración abundante, lavarse las manos constantemente o bañarse a menudo, no van a alterar de manera considerable la microflora natural normal; sí se podría disminuir el número de microorganismos superficiales frotándose diaria y vigorosamente con jabón que contenga hexaclorofeno u otro desinfectante, sin embargo, la microflora se va a reconstituir rápidamente. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 167).

La aplicación de apósitos oclusivos en la piel tiende a provocar un aumento en la población total de microorganismos y además, generará alteraciones cualitativas en la microflora. Por otro lado, las bacterias aerobias y anaerobias, se pueden unir y como resultado pueden provocar infecciones sinérgicas (gangrena, fascitis necrosante, celulitis) de la piel y tejidos blandos; con frecuencia estas bacterias forman parte de la microflora normal. Por esto es difícil encontrar al microorganismo específico que causa la enfermedad progresiva debido a que, por lo general, participan una mezcla de microorganismos. (Brooks, Carrol, et al. 2014, p. 167).

Datos histológicos

En el campo microscópico dos capas cutáneas importantes son fáciles de identificar: un epitelio escamoso estratificado, la epidermis y una capa de tejido conjuntivo, la dermis. Algunos también consideran al tejido adiposo subyacente como una tercera capa la cual han denominado subcutis. La epidermis está constituida de queratinocitos dispuestos en cuatro sustratos: las capas basal, espinosa, granular y córnea. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Los queratinocitos basales Incluyen el fondo común proliferativo de queratinocitos, estas células logran dividirse y esto da como resultado la progenie la cual se va a desplazar hacia la superficie cutánea. Conforme los queratinocitos se van moviendo hacia el exterior, se irán

aplanando progresivamente y se acumulan filamentos de queratina en el citoplasma. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Los queratinocitos individuales se encuentran muy unidos entre sí por medio de uniones intracelulares designadas desmosomas; estas uniones se pueden observar como “espinas” entre las células por medio de cortes microscópicos. Los filamentos de queratina también se encuentran enlazados dentro de la célula y también se encuentran fijos a los desmosomas lo que permite formar una red indispensable para la integridad estructural. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Los melanocitos y las células de Langerhans son células dentríticas que se encuentran intercaladas entre los queratinocitos de la epidermis. Los melanocitos se encuentran ubicados en la capa basal, sintetizan un bicromo de color pardo-rojizo, la melanina logra distribuirla hacia varios queratinocitos adyacentes por medio de sus dentritas. Esto permite que la melanina genere una pantalla de protección contra los rayos UV perjudiciales provenientes del sol. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Anatomía

El sistema tegumentario consiste en una capa de tejido de 1-4 mm de grosor, éste logra cubrir todas las superficies expuestas del cuerpo. La piel se fusiona de modo interrumpido con la envoltura similar desde el punto de vista estructural de las mucosas, sin embargo, la piel difiere de las mucosas debido a que contiene estructuras de anexos como lo son las unidades ecrinas que exudan el sudor, y las unidades foliculocebéceas las cuales producen pelos y aceites. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Existe considerable variación en cuanto al grosor y la composición de la piel, la cual depende de los requerimientos del sitio corporal en particular, por ejemplo, la piel más delgada es la encargada de cubrir los párpados puesto que la delicadeza y la movilidad es esencial. Por otro lado, la piel más gruesa se encuentra presente en la parte superior al tronco debido a que la robustez excede el grado de importancia a la movilidad. Las superficies de las palmas de las manos y las plantas de los pies, se van a caracterizar por una alta densidad de unidades sudoríparas ecrinas puesto que en esta región es de suma importancia el mantenimiento de la temperatura. (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Epidermis.

Es un epitelio estratificado escamoso queratinizado. En la epidermis no se encuentran vasos sanguíneos o linfáticos. El estrato basal (profundo) es el lugar en donde se forman nuevas células (queratinocitos) los cuales se encargan de regenerar la dermis en aproximadamente 30 días. En la superficie de la epidermis, se encuentran las células maduras queratinizadas las cuales forman el estrato córneo que se eliminan por descamación. La queratina que se produce por medio de estas células va a proteger a las capas más profundas del calor, la entrada de materiales extraños y van a repeler el agua. (Pró, 2014, p.17).

En la capa profunda de la epidermis se van a encontrar los melanocitos (células pigmentadas de origen neuroectodérmico) las cuales van a producir melanina, el cual es un pigmento oscuro que va a proteger a las células del estrato basal de las radiaciones ultravioleta, nocivas. Las células dentríticas (de Langerhans) pertenecen al sistema inmunitario y éstas presentan una forma estrellada las cuales presentan varias ramificaciones; se originan en la médula ósea y se encuentran ubicadas en el estrato espinoso. (Pró, 2014, p.17).

Finalmente, en contacto con la membrana basal de la epidermis se encuentran epitelocitos táctiles (células de Merkel) las cuales son receptores del tacto conectadas a las terminaciones nerviosas de las neuronas sensitivas. (Pró, 2014, p.17).

Dermis.

La dermis (corion) se encuentra ubicada en la parte profunda de la membrana basal de la epidermis, es la capa más gruesa de la piel. En esta capa sí se encuentran vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y anexos cutáneos. La dermis es un tejido conectivo denso, que presente gran resistencia y elasticidad, presenta fibras de colágeno en dirección a las líneas de tensión (líneas de Langer) y están entrelazadas con fibras elásticas. (Pró, 2014, p.17). Esta matriz sirve como el andamio el cual va a apoyar las redes neurovasculares complejas, los cuales presentan una trayectoria a través de la piel y del mismo modo, apoya a las estructuras de los anexos ecrinas (glándulas sudoríparas) y foliculares (pelo). (McPhee y Hammer, 2011, p. 183).

Existen dos regiones diferentes en la dermis; una que es más superficial (capa papilar) y la otra que es más profunda (la capa reticular). (Pró, 2014, p.17).

La capa papilar limita con la epidermis y está compuesta de tejido conectivo con fibras de colágeno y elastina. En su superficie se pueden encontrar protrusiones redondeadas, las papilas dérmicas. Estas se proyectan hacia la epidermis y forman una gran superficie de unión. La cantidad y la altura de éstas van a tener relación con la exigencia mecánica que exista en ese determinado sector de la piel. En estas papilas se encuentran las asas capilares y los receptores táctiles. (Pró, 2014, pp.17-18).

La capa reticular limita con el tejido subcutáneo y corresponde a un tejido conectivo denso, irregular, con fibras de colágeno las cuales forman una red y algunas fibras elásticas entrelazadas. Precisamente, estas fibras son las que le confieren resistencia, extensibilidad y elasticidad a la piel. El espacio entre las fibras se encuentra ocupado por células adiposas, vasos, fibras nerviosas y anexos de la piel. (Pró, 2014, p.18).

Perspectiva general de las enfermedades cutáneas

En un sentido general y más amplio, existen dos tipos de enfermedades de la piel: crecimiento y exantemas. Un crecimiento cutáneo viene a ser un quiste, una malformación o bien, una neoplasia benigna, es en otras palabras, algo que se viene a representar clínicamente como una protuberancia en la piel. Por otra parte, un exantema, es, con algunas excepciones, una enfermedad cutánea no neoplásica, se designa con una mayor precisión una enfermedad ya sea cutánea inflamatoria o una dermatitis. (McPhee y Hammer, 2011, p. 185).

Tipos de lesiones en la piel.

El diagnóstico y la clasificación exacta de los muchos modelos de dermatitis dependen una nomenclatura estandarizada para la descripción y la documentación de exantemas. Los tipos más importantes de lesiones primarias son las máculas y parches, pápulas y placas, vesículas y ampollas, pústulas y nódulos. Los términos mácula y parche se utilizan para áreas planas de pigmentación alterada sin ningún cambio que se pueda discernir en cuanto a la textura. Las

máculas tienen 1 cm o menos de diámetro, sin embargo, los parches si exceden a 1 cm. (McPhee y Hammer, 2011, p. 185).

Las pápulas y placas, vienen a ser lesiones palpables, elevadas en la cual el ancho de la lesión excede su grosor. Una pápula es pequeña siempre que corresponda a 1 cm o menos de diámetro, por otra parte, la placa excede a 1 cm. Las vesículas y amollas, son espacios que se encuentran llenos de líquido dentro de la piel; las vesículas presentan un diámetro menor a 1 cm mientras que el diámetro de las ampollas es superior a 1 cm. Si es importante aclarar que si la ampolla o la vesícula contienen un líquido purulento, se llamara pústula. Finalmente, un nódulo es una lesión tipo cutánea de forma redondeada, sólida, con diámetro y grosor casi iguales. (McPhee y Hammer, 2011, p. 185).

Cicatrización de heridas

Los tejidos lesionados logran repararse a partir de la regeneración de las células del parénquima o bien, mediante la reparación con tejido conectivo en la que el tejido cicatricial logra sustituir a la células parenquimatosas del tejido que se encuentra lesionado. El principal objetivo del proceso de cicatrización es poder llenar la brecha que se ha generado gracias a la destrucción tisular y poder restaurar la continuidad estructural de la parte que ha sido lesionada. Cuando la regeneración no es posible, la cicatrización mediante sustitución con cicatriz de tejido conectivo es el medio adecuado para mantener la continuidad. (Grossman y Porth, 2014, p. 322).

Si bien, el tejido cicatricial llena la brecha que es generada por la muerte celular, no repara la estructura con células parenquimatosas funcionales. Debido a que la capacidad de regeneración de la mayor parte de los tejidos viene a ser limitada, la cicatrización de las heridas suele implicar cierto grado de reparación de tejido conectivo. (Grossman y Porth, 2014, p. 322).

Cicatrización por primera y segunda intención

Según sea la extensión de la pérdida tisular, el cierre de la herida y el proceso de cicatrización tienen lugar, ya sea por primera o por segunda intención. Una incisión quirúrgica suturada se refiere a un ejemplo de cierre por primera intención. Las heridas más grandes, por

ejemplo, quemaduras y heridas superficiales grandes, que corresponden a una pérdida importante de tejido y contaminación, van a cicatrizar mediante una segunda intención. La cicatrización por segunda intención es mucho más lenta que la de primera intención y, por tanto, dará origen a la formación de una mayor cantidad de tejido cicatricial. Una herida que pudo haber sido cerrada mediante primera intención puede llegar a infectarse y finalmente cicatrizar por una segunda intención. (Grossman y Porth, 2014, p. 322).

La cicatrización de heridas implica la restauración de la integridad del tejido que fue lesionado por alguna razón. La cicatrización de heridas cutáneas se utiliza frecuentemente para poder ilustrar los principios generales de la cicatrización de heridas, los cuales suelen dividirse en 3 fases: (1) Fase inflamatoria, (2) Fase proliferativa, (3) Fase de contracción de la herida y remodelación. Cada una de estas fases mencionadas anteriormente va a estar mediada por citosinas y factores de crecimiento. La duración de las fases es muy predecible en las heridas que cierran por primera intención. En las que cicatrizan por segunda intención, el proceso de cicatrización va a depender de la extensión de la lesión y el ambiente para la cicatrización. (Grossman y Porth, 2014, pp. 321-322-323).

Fase inflamatoria.

Esta fase da inicio en el momento de la lesión y representa un periodo crítico puesto que prepara el ambiente de la herida para la cicatrización. Este proceso incluye la hemostasia y las fases vascular y celular de la inflamación. Los procesos hemostáticos se activan de inmediato en el momento que se presenta la lesión; representa la constricción de los vasos sanguíneos, lesionados y se desencadena la coagulación de la sangre por medio de la activación y la agregación plaquetaria. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Transcurrido un tiempo breve de constricción, los mismos vasos logran dilatarse y los capilares van a incrementar su permeabilidad y esto permite que los componentes del plasma y la sangre salgan para llegar hasta el área lesionada. En las heridas que son superficialmente pequeñas, el coágulo pierde fluido y logra convertirse en una escara (costra) dura y seca que va a proteger el área dañada. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

En la fase celular de la inflamación ocurre a continuación y es evidenciada por la migración de los leucocitos fagocíticos los cuales digieren y eliminan a los detritos extracelulares, la fibrina, y la materia extraña. Las primeras células en llegar a este sitio son los neutrófilos y suelen estar ausentes durante el tercer o cuarto día, éstas ingieren bacterias y detritos celulares. Después de transcurridas las 24 horas, los macrófagos los cuales representan a las células fagocíticas más grandes logran ingresar al área de la herida y permanecen en este sitio durante un periodo prolongado. Estas células las cuales son derivadas de los monocitos de la sangre, son esenciales para el proceso de cicatrización. Sus funciones incluyen la fagocitosis, liberación de factores de crecimiento, las cuales estimulan el desarrollo de células epiteliales y la angiogénesis y logran atraer a los fibroblastos. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Cuando existe un defecto grande en los tejidos más profundos, se va a requerir que los neutrófilos y los macrófagos logren retirar los detritos y de esta manera se facilite el cierre de la herida. Si bien, una herida puede sanar en ausencia de neutrófilos, pero no puede cicatrizar sin la presencia de los macrófagos. (Grossman y Porth, 2014, p. 321).

Fase proliferativa.

La fase proliferativa de la cicatrización suele durar entre 2 ó 3 días de producida la lesión, y puede tardar hasta 3 semanas en que la herida cicatrice por primera intención, durante esta fase, los principales procesos se concentran en la construcción de un tejido nuevo para que de esta manera se logre rellenar el espacio de la herida. En esta etapa, la célula clave es el fibroblasto, la cual es una célula de tejido conectivo que tiene la capacidad de secretar y sintetizar colágeno, los proteoglicanos y las glucoproteínas que se requieren para lograr la cicatrización de la herida. Los fibroblastos también producen una familia de factores de crecimiento los cuales inducen a la angiogénesis (crecimiento de vasos sanguíneos nuevos), la proliferación e inclusive la migración de células endoteliales. (Grossman y Porth, 2014, p. 321).

En un tiempo aproximado entre 24 a 48 horas posteriores a la lesión, los fibroblastos y las células endoteliales inician la proliferación para lograr construir el tejido de granulación el cual servirá como un cimiento para el desarrollo del tejido cicatricial. Este tejido recién formado, es frágil y sangra con facilidad como consecuencia de sus brotes capilares numerosos de desarrollo

reciente. Por otra parte, las heridas que se cierran por segunda intención presentan una mayor cantidad de detritos necróticos y exudado, los cuales deberán retirarse, además presentan una mayor cantidad de tejido de granulación. Los vasos sanguíneos que recién se vienen formando, son semipermeables y, por consiguiente, permiten que las proteínas plasmáticas y leucocitos salgan hacia los tejidos. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

El componente final de la fase proliferativa es la epitelización, la cual va a consistir en la migración, proliferación y de las células epiteliales las cuales logran proliferar en los bordes de la herida para poder constituir una capa de superficie similar a la que fue destruida por la lesión. Estas heridas que logran cicatrizar por primera intención, las células epidérmicas proliferan y de este modo sellan la herida en un lapso de 24 a 48 horas. Puesto que la migración de células epidérmicas requiere de una superficie vascular húmeda, y esto es obstaculizado cuando la superficie se encuentra de manera seca o necrótica, entonces se da un retraso en el proceso de epitelización en las heridas que se encuentran abiertas hasta que se dé un lecho de tejido de granulación. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Cuando se obtiene la formación de una escara en la herida, las células epiteliales van a migrar entre esa estructura y el tejido viable subyacente y cuando una porción importante de la herida queda cubierta por el tejido epitelial, la costra logra levantarse. En algunos casos se presenta la formación de una cantidad excesiva de tejido granulado el cual se conoce como excrecencia carnosa la cual podría e inclusive, extenderse por encima de los bordes de la herida y esto impediría la reepitelización. La extirpación quirúrgica o la cauterización química de este defecto permiten que la cicatrización prosiga su curso. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Conforme se avanza en la fase proliferativa, existe una acumulación de colágeno y proliferación de fibroblastos, la síntesis de colágeno alcanza su máximo en el transcurso de unos 7 días y esto va a continuar durante varias semanas lo cual va a depender del tamaño de la herida. Ya para la segunda semana una cantidad considerable de leucocitos se han retirado, en este momento el edema ha logrado disminuir y ya la herida comienza a palidecer, mientras que los vasos sanguíneos pequeños se trombosan y se degeneran. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Contracción de la herida y fase de remodelación.

Esta fase inicia con el desarrollo de la cicatriz fibrosa, esto ocurre alrededor de las 3 semanas posteriores a la lesión, y puede persistir durante 6 meses o más, lo cual depende de la extensión de la herida. Durante este periodo, ocurre una disminución de la vascularidad y una remodelación persistente por parte del tejido cicatricial por la síntesis simultánea de colágeno que va a estar a cargo de los fibroblastos y la lisis que ejercen las enzimas colagenasas. Como resultado final a estos dos procesos, la arquitectura de la cicatriz logra incrementar su fuerza tensil y la cicatriz se retrae, de esta manera es menos visible. (Grossman y Porth, 2014, p. 322).

La mayor parte de las heridas, una vez que se completa la cicatrización no logran recuperar la fuerza tensil que tenía originalmente la piel, las heridas que se suturan de manera cuidadosa de forma inmediata a la cirugía, cuentan con aproximadamente el 70% de la fuerza tensil de la piel conservada, en gran medida por la colocación de las suturas. Esto le permite a las personas desplazarse con toda la libertad una vez concluida la cirugía sin tener temor a que se presente dehiscencia de la herida. Al retirarse las suturas (lo cual es en un periodo de una semana), la fuerza tensil de la herida se aproxima al 10%; esto incrementa de manera rápida en el transcurso de 4 semanas posteriores y finalmente avanza de manera más lenta para alcanzar un valor máximo del 70% al 80% de la fuerza tensil integra al cabo de 3 meses. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Por otra parte, una lesión que cierra por segunda intención, viene a sufrir una contracción de la herida durante la fase proliferativa y de remodelación, esto genera como consecuencia una cicatriz la cual es menor que la herida inicial. Desde el punto de vista cosmético, esto podría ser deseable puesto que se logra reducir de manera considerable el defecto visible, sin embargo, la contracción del tejido cicatricial sobre las articulaciones y otras estructuras del cuerpo tienden a limitar un poco el movimiento y generar deformidad. Una anomalía de la cicatrización que también podría presentarse, es la formación de queloides, las cuales son masas similares a los tumores y se vienen a formar a partir de la producción excesiva de tejido cicatricial. La tendencia a desarrollar estos queloides es más común en afroamericanos y al parecer tiene una base genética. (Grossman y Porth, 2014, p. 323).

Factores que afectan a la cicatrización de heridas

Existen muchos factores locales y sistémicos los cuales influyen en el proceso de cicatrización de las heridas. Entre las causas que favorecen a la aparición de anomalías en la cicatrización se encuentran: la desnutrición, aporte deteriorado de flujo sanguíneo y oxígeno, anomalías en las respuestas inflamatorias e inmunitarias, la infección, la dehiscencia de la herida, presencia de cuerpos extraños y la edad del paciente. Existen muchos factores que podrían comprometer al proceso normal de cicatrización de una herida, sin embargo, la ciencia solo ha encontrado pocas formas para poder acelerar el proceso normal de reparación de la herida. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

Desnutrición.

Para que la cicatrización de una herida se dé de manera exitosa, requiere en parte de la presencia de reservas adecuadas de proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales. Se ha identificado a la desnutrición como un factor importante el cual logra reducir e inclusive impedir la cicatrización de las heridas. La falta de proteínas prolongará la fase inflamatoria de la cicatrización y limitará la proliferación de los fibroblastos, la síntesis de colágeno, y de matriz proteica. La angiogénesis y la remodelación de la herida. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

Los carbohidratos son necesarios para los leucocitos como fuente de energía, además presentan un efecto protector para las proteínas y ayudan a impedir el consumo de aminoácidos como combustible cuando se necesitan en el proceso de cicatrización. Por otra parte, los lípidos, los cuales son constituyentes esenciales de las membranas celulares, son indispensables para poder formar células nuevas. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

A pesar de que la mayoría de las vitaminas corresponden a cofactores básicos para las funciones cotidianas del organismo, las vitaminas A y C poseen un papel primordial en el proceso de cicatrización de heridas. La vitamina C se necesita para la síntesis de colágeno, en caso de su deficiencia, se va a presentar una secuenciación inadecuada de aminoácidos, por lo tanto, no se da el enlace adecuado de los aminoácidos, las heridas nuevas no logran cicatrizar y las heridas antiguas se presenta dehiscencia. Es por ello que la administración de Vitamina C va a permitir la restauración rápida en el proceso de cicatrización. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

Por otra parte, la Vitamina A, actúa estimulando y dando respaldo a la epitelización, la formación de capilares y la síntesis de colágeno. También, se ha logrado demostrar que la Vitamina A logra contrarrestar los efectos antiinflamatorios de los corticoesteroides y, por tanto, puede utilizarse para revertirlos en pacientes que reciben tratamiento crónico con esteroides. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

Las Vitaminas del complejo B vienen a ser cofactores importantes en las reacciones enzimáticas que van a contribuir al proceso de cicatrización de la herida. Todas son solubles en agua a excepción de la Vitamina B12 la cual se almacena en el hígado. Casi todas deben restituirse diariamente. La Vitamina K juega un papel indirecto en el proceso de cicatrización al impedir trastornos hemorrágicos que favorecen la formación de hematomas y a infecciones subsecuentes. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

No se ha definido con claridad cuál es el papel de los minerales en el proceso de cicatrización de heridas. Los macrominerales, los cuales incluyen al sodio, potasio, calcio y fósforo, así como los microminerales que incluyen al cobre y zinc, deben estar presentes para que se dé la función celular normal. El zinc es el cofactor en diferentes sistemas enzimáticos los cuales son responsables de la proliferación celular. En estudios con animales se ha encontrado que el zinc ayuda al proceso de reepitelización. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

Flujo sanguíneo y provisión de oxígeno.

Para que se pueda dar el proceso de cicatrización, las heridas deben de contar con un flujo sanguíneo adecuado para que de esta manera logre aportar los nutrientes requeridos y poder retirar los desechos derivados, las toxinas locales, las bacterias u otros detritos. Es, por esta razón, que la cicatrización de la herida puede verse comprometida al tener un flujo sanguíneo inadecuado o insuficiente derivado de las condiciones de la herida (por ejemplo edema) o por problemas de salud preexistentes, como por ejemplo, la enfermedad arterial y la patología venosa, son enfermedades bien documentadas de deficiente cicatrización. (Grossman y Porth, 2014, p. 324).

El oxígeno molecular es requerido para la síntesis de colágeno. Es por ello que la hipoxia es un factor grave que va a impedir la cicatrización de heridas puesto que se ha logrado demostrar

que esto, disminuye el crecimiento de los fibroblastos, la producción de colágeno y la angiogénesis. El tratamiento con oxígeno hiperbárico ha demostrado que mejora la cicatrización de las heridas en diversos tipos de lesiones; al aportar oxígeno a una concentración del 96-100% lo que logra superar hasta dos veces su contenido en una presión atmosférica normal a nivel del mar. (Grossman y Porth, 2014, pp. 324-325).

La meta es poder lograr el aumento de la provisión de oxígeno a los tejidos al aumentar la presión parcial de oxígeno que se encuentra disuelto a nivel del plasma, esto se consigue por medio del efecto del oxígeno hiperbárico lo cual va a favorecer el proceso de cicatrización de las heridas mediante diferentes mecanismos, como el aumento en la eliminación de bacterias por acción de los neutrófilos, la limitación del desarrollo de bacterias anaeróbicas y el tener la capacidad de promover la angiogénesis y la actividad de los fibroblastos. El oxígeno hiperbárico usualmente suele utilizarse en heridas problemáticas, en las cuales la hipoxia y la infección logran interferir con la cicatrización. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Anomalías de las respuestas inflamatoria e inmunitaria.

En el proceso de cicatrización, también participan mecanismos inflamatorios e inmunitarios. La inflamación es esencial durante la primera fase de cicatrización mientras que los mecanismos inmunitarios van a impedir las infecciones que podrían comprometer la cicatrización. Entre los factores que podrían alterar las funciones a nivel inflamatorio e inmunitario se encuentran los trastornos de la función fagocítica, la diabetes mellitus y la administración de tratamiento con corticoesteroides. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Cicatrización de heridas en neonatos y niños.

La cicatrización en los niños viene a ser similar como la que se puede observar en los adultos, el niño tiene mayor capacidad de reparación que el adulto, sin embargo, éste podría carecer de las reservas que son necesarias para poder asegurar una cicatrización adecuada. Esta deficiencia se evidencia cuando el desequilibrio electrolítico, el cambio repentino de temperatura y diseminación rápida de la infección ocurren de manera fácil. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Tanto el neonato como el niño pequeño pueden presentar un sistema inmunitario inmaduro y, por consiguiente, carece de experiencia antigénica con respecto de los organismos que pueden contaminar la herida. Es, por esta razón que cuanto más pequeño sea el niño, existe mayor posibilidad de que su sistema inmune no se encuentre desarrollado y por lo tanto el riesgo de infección. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Por otro lado, la cicatrización de heridas también dependerá de una nutrición adecuada por parte del paciente. Los niños van a requerir calorías suficientes para poder lograr su crecimiento y la cicatrización adecuada de heridas. Usualmente, el neonato prematuro nace con sistemas orgánicos inmaduros y sus reservas genéticas son mínimas, pero tienen requerimientos elevados, esto va a ser un factor predisponente durante la cicatrización de heridas. Niños que presentan comorbilidades, como por ejemplo, diabetes y problemas de malabsorción presentan un mayor riesgo de complicación de la herida, igualmente tienen una mayor tendencia a desarrollar pérdida de la integridad de la piel por medio de úlceras. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Cicatrización de heridas en adultos mayores.

Cuando la persona envejece la piel sufre diferentes cambios estructurales y funcionales, esto incluye la disminución del grosor dérmico, disminución de la cantidad de colágeno y la pérdida de la elasticidad. Estos cambios en la piel conforme avanza la edad se van complicando por la exposición al sol. Debido a que estos efectos son de carácter acumulativo, los adultos mayores van a presentar mayores modificaciones en su estructura cutánea. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Se cree que la cicatrización de las heridas se comprometerá de manera significativa conforme avanza la edad. Los pacientes adultos mayores presentan una disminución en la síntesis de colágeno y fibroblastos, un compromiso de la contracción de las heridas y una reepitelización más lenta de las heridas. En comparación con personas menores, los adultos mayores son más vulnerables al desarrollo de heridas crónicas en especial las úlceras por presión, úlceras diabéticas e isquémicas, las cuales van a cicatrizar de manera más lenta. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Pese a la edad, existe más probabilidad que las heridas se deban a otros trastornos como la inmovilidad, la diabetes mellitus, o la vasculopatía. En la actualidad, se estudian fórmulas nuevas que sean específicas para los adultos mayores que por alguna razón presente cicatrización lenta de heridas, y existe evidencia que ha sugerido que se debe valorar las fórmulas nutricionales de esta población para poder asegurar la inclusión de manera específica de arginina, zinc, proteínas y vitamina C. (Grossman y Porth, 2014, p. 325).

Fisiopatología del paciente quemado

Las quemaduras extensas constituyen a uno de los traumas más severos en el cual se puede encontrar una persona, este tipo de trauma tiene efectos a nivel local y a nivel sistémico. Esta situación de salud puede comprometer de manera directa o indirecta a casi todos los sistemas del organismo. (Ramírez, C, Ramírez B, González, L, Ramírez, N y Vélez, 2010, p. 55).

La piel es un órgano esencial para la vida, como se mencionó anteriormente, la piel tiene diferentes funciones como lo son: la termorregulación, evita las pérdidas por evaporación, tiene función sensitiva, de protección contra infecciones (funciona como una barrera mecánica y de acción inmunológica), entre otras. Las quemaduras podrían llegar a alterar todas las funciones de la piel hasta llegar a comprometer la supervivencia del paciente. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 57).

La piel tolera el contacto por un periodo breve hasta los 40 °C, sin embargo, de ahí en adelante el aumento de la temperatura va a lesionar la piel, y por cada grado centígrado que se logre aumentar, asciende drásticamente la lesión. Si una persona se expone a temperaturas mayores a 70 °C, se va a producir una destrucción inmediata por necrosis de la epidermis. La lesión por quemaduras va a romper la homeostasis del organismo y cuanto más extensa sea ésta, puede llegar a afectar todos los órganos. La severidad de la lesión por una quemadura se va a relacionar con la transferencia de calor que experimente el paciente afectado. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 57).

El índice de traspaso térmico dependerá básicamente de la capacidad de calor del agente, de la temperatura de éste, la duración del contacto, el coeficiente de transferencia de calor y la conductividad específica a los tejidos. Las quemaduras van a producir una destrucción de las

membranas celulares y de igual manera, producirán una respuesta inflamatoria local y o bien, sistémica la cual va a depender de su extensión. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 57).

Las quemaduras pueden ser de primer, segundo o tercer grado, esto depende de la profundidad de la quemadura. Las quemaduras de primer grado únicamente van a comprometer a la epidermis y su aspecto es eritematoso (Figura 2), por otro lado, las quemaduras de segundo grado comprometen en su totalidad a la epidermis y tan solo una parte de la dermis, además van a presentar un color rojo cereza el cual es muy característico de este tipo de quemadura, su color podrá variar a un tono rosado hasta el color blanco lo cual va a depender de la profundidad de la quemadura (Figura 3), este tipo de quemadura es muy dolorosa puesto que las terminaciones nerviosas no han sido destruidas, van a reepitelizar a partir de anexos cutáneos, como por ejemplo, las glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y folículos pilosos que gracias a su localización lograrán sobrevivir al trauma inicial que han sufrido. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 57).

Finalmente, las quemaduras de tercer grado comprometen en su totalidad la epidermis y dermis, se logran observar de diferentes tipos de colores, como por ejemplo: color blanco, céreo, nacarado oscuro, caqui, caoba, negro, carbonizado (Figura 4); este tipo de quemaduras no suelen ser dolorosas puesto que las terminaciones nerviosas se han destruido por completo, los anexos también han sido destruidos y, por esta razón, no logran reepitelizar; se van a requerir injertos de piel para proveer de un cubrimiento cutáneo. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 57).

Figura 2. Quemadura de primer grado.



Fuente: Ramírez, C, Ramírez B, et al (2010, p. 57).

Figura 3. Quemadura de segundo grado.



Fuente: Ramírez, C, Ramírez B, et al (2010, p. 57).

Figura 4. Quemadura de tercer grado.



Fuente: Ramírez, C, Ramírez B, et al (2010, p. 57).

Alteraciones locales

Las quemaduras a nivel local van a producir necrosis coagulativa de la epidermis y de los tejidos más profundos, la profundidad de la quemadura va a depender de la temperatura a la cual fue expuesta la piel y de la duración a la exposición a ésta. El agente causal, también, va a influir

en lo que a la profundidad de la quemadura se refiere; por ejemplo, una quemadura por aceite habitualmente será más profunda que una quemadura por agua hirviendo; a pesar de que ambos elementos estén a igual temperatura y sea igual el tiempo de la exposición. Lo anterior, se debe a que el calor específico del aceite es mayor que el calor específico del agua. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 59).

La lesión cutánea la cual es producida por una quemadura se va a dividir en tres zonas: (1) Zona de coagulación, (2) zona de estasis y (3) zona de hiperemia. La zona central vendrá a corresponder a la zona de coagulación, en esta área el daño al tejido se presenta de manera inmediata e irreversible. El área que se encuentra alrededor de la zona de coagulación se va a llamar zona de estasis, en esta región, se presenta un grado moderado de lesión con una perfusión disminuida del tejido, existirá daño vascular y también se dará un aumento de la permeabilidad vascular. Esta zona se puede recuperar al lograr restituir la perfusión al tejido, por el contrario, puede evolucionar a necrosis si no es posible cumplir con lo anterior citado. La zona más periférica es la zona de hiperemia, en esta región se presenta una vasodilatación muy importante, aquí se encuentra tejido viable el cual no se encuentra en riesgo de necrosis y usualmente logra recuperarse sin mayor dificultad. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 59).

Papel de los mediadores químicos

El tromboxano A₂ es un potente vasoconstrictor, éste se encuentra en elevadas concentraciones en las heridas por quemadura, el tromboxano A₂ va a favorecer que se dé una disminución del flujo sanguíneo y al mismo tiempo de la agregación plaquetaria. Otro mediador que también es muy importante corresponde a la prostaglandina E₂ (PgE₂) la cual ayuda a que se produzca la vasodilatación arteriolar en el sitio de la lesión; la prostaglandina I₂ (Pgl₂) cumplirá con funciones de antiagregación plaquetaria, mientras que la histamina y bradikina aumentarán la permeabilidad capilar. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 59).

Por otra parte, la serotonina estimula a los mastocitos para que puedan liberar a la histamina y con ello aumentará el efecto vasodilatador, los radicales libres de O₂ extenderán la respuesta del proceso inflamatorio; los factores del complemento como lo son C₃ y C₅ aumentarán la liberación de histamina, el Factor de Necrosis Tumoral FNT, IL1 e IL6 y las

catecolaminas vendrán a favorecer el estado hipermetabólico el cual es conocido en las quemaduras. Los antioxidantes, los antagonistas de las bradikinas y la presión subatmosférica de la herida van a mejorar el flujo sanguíneo y juegan un papel clave en la profundidad de lesión. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 59).

Finalmente, al darse la pérdida de la integridad microvascular se favorecerá el proceso de vasodilatación y con ello el aumento de la permeabilidad capilar lo que conducirá a extravasación del líquido y también de proteínas hacia el espacio intersticial, generando como resultado el edema que se encuentra presente en de la fase aguda. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 59).

Alteraciones sistémicas

Las quemaduras extensas son asociadas con una liberación masiva de mediadores inflamatorios hacia la circulación, esto producirá una respuesta inflamatoria a nivel sistémico. Dichos mediadores producirán un aumento en la permeabilidad vascular, con extravasación de líquido hacia el intersticio y como consecuencia se dará la aparición del edema. El resultado directo de la extravasación de líquido es la hipovolemia lo cual generará una disminución en la perfusión y en el aporte de oxígeno hacia los tejidos. Las quemaduras tienen la capacidad de alterar casi todos los sistemas corporales de manera directa con su extensión. Algunas se estas alteraciones corresponden a una corta duración, sin embargo, existen otras que logran persistir hasta que se restablece de manera completa la cubierta cutánea. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 59).

Alteraciones cardiovasculares.

La vasoconstricción refleja inicial, será sustituida de manera muy rápida por una vasodilatación y el aumento de la permeabilidad vascular las cuales serán inducidas por varios grupos de moléculas entre éstas se encuentran neuropéptidos como la sustancia P y la calcitonina. Durante este proceso también participará la serotonina, histamina, bradikina, prostaciclina, leucotrienos y específicamente el tromboxano A2. Esto favorece a la salida de líquido al espacio intersticial, disminuirá el retorno venoso y comprometerá el gasto cardiaco; con lo anterior se provocará una hipovolemia. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, pp. 59-60).

Infección en el paciente quemado

La infección en el paciente quemado es producida generalmente por las propias bacterias endógenas. Datos de estudios relacionados con la identificación de la flora bacteriana de las heridas por quemadura indican que inicialmente las quemaduras serán colonizadas principalmente por bacterias gram positivas, sin embargo, conforme pasa el tiempo las bacterias gram negativas comenzarán a predominar en dicha zona. Las *Pseudomonas* tienen una gran capacidad de invasión, éstas con facilidad pasarán a través de la escara y van a producir una diseminación a nivel sistémico. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 64).

Por el contrario, los *Staphylococcus* generalmente permanecerán de manera superficiales y estarán localizados. Algunos de los signos clínicos que ayudan a poder identificar que una quemadura se encuentra infectada están: Coloración oscura, profundización de una quemadura de espesor parcial a un espesor total, se observa un color verdoso en la herida o bien de la grasa subcutánea, se presentan vesículas en la quemadura de espesor parcial, existe separación rápida de la escara, entre otros. La única forma para poder diferenciar la colonización de la quemadura de una infección franca, es por medio de una biopsia de tejido. (Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, p. 64).

Nanotecnología

La nanotecnología (se deriva del griego nanno) es poder controlar la materia a escalas que van entre 1 y 100 nanómetros. La nanotecnología ofrece la posibilidad de poder manejar las cosas a una escala molecular, atómica y subatómica, lo que podría generar beneficios extraordinarios a la sociedad presente y sociedades futuras. Entre los campos de aplicación de la nanotecnología se encuentran: el medioambiente, la exploración espacial, tecnologías de la comunicación e informática, sector energético, textil, construcción y arquitectura, agricultura, ganadería, electrónica, cosmética, industria militar, automovilística, seguridad personal y vial, higiene y salud pública, deportes, espionaje y reducción de la brecha digital, entre otras. (Mejías, Cabrera, Fernández y Duany, 2009 pp. 2-3)

Este término fue expuesto en el año 1974 por el japonés Taniguchi Norio y fue Richard Feynman (premio Nobel de Física en 1965) en el cual con su famosa conferencia que llevaba por

título: "Hay mucho espacio en el fondo", fue que se logró marcar un hito para poder lograr el desarrollo de la nanotecnología, haciendo ver la posibilidad de poder mover las cosas átomo por átomo. Esta conferencia que se realizó en el año 1959 se considera, como una de las referencias teóricas más importantes de lo que, en la actualidad, la comunidad científica internacional ha catalogado como uno de los proyectos más innovadores y ambiciosos de la ciencia moderna. El gran despertar de la nanotecnología comenzó a eso de los años ochentas, esto se logró gracias al desarrollo de muchos microscopios de sonda de barrido, con lo que se logra ver imágenes a escala atómica. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 3).

En cuanto a los riesgos, para Robert Madelin director general de Salud y Protección al Consumidor de la Comisión Europea en Helsinki, la nanotecnología no cuenta con estudios suficientes. Según este experto, la mayoría de las nanopartículas utilizadas serán probablemente inofensivas, pero se deberá estudiar cada caso en particular. No se descartan posibles efectos agudos adversos y consecuencias negativas a largo plazo, además este experto señala que un material puede ser seguro a dimensiones normales, sin embargo, esto no quiere que también sea seguro en su versión nano. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 5).

Ante el alto grado de complejidad e incertidumbre que ofrece la nanotecnología a nivel mundial, resulta necesario realizar un estudio, evaluación y así mismo, varios debates sobre sus implicaciones a nivel social, ético, ambiental y legal. Es estrictamente necesario ponerse a pensar en las regulaciones de la nanotecnología y que de esta manera se puedan obtener sus beneficios y se logre evitar los daños que podría causar su mal uso. Esta primitiva revolución nanotecnológica deberá ser desarrollada de forma racional y responsable, sin olvidar la relación que existe entre el riesgo-beneficio cuya intención deberá ser que logre aplicarse para mejorar la calidad de vida de la sociedad actual y de las generaciones futuras. La bondad o la maldad de esta tecnología van a depender de las aplicaciones y fines a los que se destine. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 5).

La Unión Europea en su conjunto se logra colocar como la primera potencia mundial en el campo de la nanotecnología y Estados Unidos, además de Australia, Japón, Corea del Sur, la India, China e Israel, son algunos países que apuestan abierta y estratégicamente por su progreso a través de planes e inversiones destinadas a la investigación y el desarrollo. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 6).

Aplicaciones de la nanotecnología

En el campo de la medicina se ha logrado la publicación de varias investigaciones con resultados positivos acerca del uso de la nanotecnología. Su aplicación en el diagnóstico, tratamiento, monitoreo y control de los sistemas biológicos se le conoce como nanomedicina. Esta rama de la nanotecnología agrupa tres categorías principales las cuales son: (1) el nanodiagnóstico, (2) la liberación controlada de fármacos, (3) la medicina regenerativa. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 3).

El nanodiagnóstico logra desarrollar diversos sistemas de análisis y sistemas de imagen para detectar una enfermedad o un mal funcionamiento celular en los estadios más temprano, según sea posible, estos nanosistemas de liberación de fármacos pueden transportar los medicamentos únicamente a las células o a aquellas zonas afectadas y de esta manera, el tratamiento será más efectivo y, por consiguiente, con menos efectos secundarios. La medicina regenerativa lo que pretende es reparar o bien, reemplazar tejidos y órganos dañados aplicando herramientas nanobiotecnológicas. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 3).

Otro gran reto que presenta la nanomedicina es poder desarrollar nanoherramientas para que éstas logren manipular células, ya sea individuales o en grupos de fenotipo común, esto por medio de la interacción específica con los propios nanoobjetos naturales de las mismas células (receptores, partes del citoesqueleto, orgánulos específicos y compartimentos nucleares, entre otros). Se están desarrollando nanopinzas y del mismo modo herramientas quirúrgicas las cuales poseen un tamaño pequeño lo que permitiría localizar, destruir e inclusive lograr la reparación de células dañadas. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 3).

Por otra parte, para el diagnóstico temprano de diversas enfermedades de una forma selectiva, la cual sea con un alto nivel de sensibilidad se pueden utilizar nanobiosensores como lo son: Los nanotubos de carbono y nanointerferómetro. En aplicaciones in vivo, las nanopartículas también pueden ser utilizadas para lograr transportar moléculas de metal las cuales se van a usar como agentes para obtener mejores imágenes del interior del cuerpo humano, esto gracias a la resonancia magnética, en casos de esta índole, imágenes de tumores de apenas un par de milímetros. Algunos de estos nanoagentes de contraste ya han sido aprobados para su utilización rutinaria en clínica. La combinación de estos agentes de imagen junto con los dispositivos

creados para el diagnóstico es otra de las líneas importantes de investigación en el nanodiagnóstico. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 pp. 3-4).

En la investigación de la nanotecnología en cáncer se ilustra muchas de las potencialidades de dicha tecnología a largo plazo ya que es de esperar que ayude a desarrollar una terapia contra el cáncer. Se están realizando trabajos de experimentación por medio del uso de láser que ha logrado eliminar las células cancerosas respetando las sanas. Otra aplicación de la nanotecnología sería en campo de la odontología, al existir dentífricos que presentan nanocristales de hidroxapatita, el cual es el componente principal de la dentina, presumiblemente, reforzándola. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 4).

En la malaria se está ensayando una vacuna la cual se encuentra vinculada a nanodispositivos de modo que logre aumentar su estabilidad y, a la vez, logre prolongar su efecto de inducir inmunogenicidad, además, el tratamiento contra la malaria puede ser beneficiado por medio del encapsulamiento de fármacos y desarrollo de formas farmacéuticas las cuales sean de liberación controlada por medio de micro y nanosistemas, esto permitiría mejorar el control de la cinética de liberación del fármaco y tendría menores efectos tóxicos. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 4).

En la industria alimentaria la nanotecnología tiene su aplicación en áreas, tales como la calidad y la seguridad alimentaria, también en el desarrollo de nuevos alimentos y en el envasado de productos. Se espera que estas aplicaciones relacionadas con la nanotecnología provean de beneficios al sector alimentario, entre estos, que se logre el uso de una menor cantidad de grasas, también que pueda aportar nuevos sabores y texturas, así mismo, se pueda mejorar la absorción de los nutrientes y el proceso de envasado. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 4).

Nanomateriales

Las fuentes de nanopartículas (NPs) se pueden clasificar como naturales o como las derivadas de actividades antropogénicas que pueden ser intencionales o accidentales (Figura 5). En consecuencia, las NPs pueden ser producidas a partir de casi cualquier producto químico, sin embargo, la mayoría de las NPs que se encuentra actualmente en uso, se han fabricado a partir de metales de transición, silicio, carbono y óxidos de metal. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 2).

Las propiedades expuestas por los nanomateriales son muy diferentes a las que presentan estos mismos materiales, pero en una macroescala. Las NPs van a poseer una mayor relación en cuanto a superficie-volumen y, por consiguiente, tendrán una mayor superficie de contacto con el entorno. Esto permite que los nanomateriales sean muy atractivos para su explotación e investigación en múltiples sectores y que la nanotecnología logre avanzar rápidamente. De esta forma se ha logrado pasar en un tiempo corto de una situación en la que prácticamente no existían nanomateriales en nuestro entorno, a poder estar rodeados por una amplia variedad de productos que los contienen dentro de su composición. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 3).

Se puede decir que la nanotecnología y su aplicación en las ciencias de la salud pueden tener de un valor extraordinario en cuanto al diagnóstico y tratamiento de enfermedades se refiere ya que corresponden a un problema actual en cuanto a la morbilidad, la mortalidad y actual calidad de vida de la población en general. La investigación en nanotecnología relacionada con la evaluación de los posibles riesgos e impacto en la salud debe ser potenciada. Las regulaciones en materia de nanotecnología son de gran importancia actualmente y se debe dedicar una atención especial de manera tal que se puedan obtener sus beneficios y evitar lo más que se pueda los daños que podría ocasionar su mal uso. (Mejías, Cabrera, et al, 2009 p. 6).

Figura 5. Fuentes para la obtención de nanopartículas.



Fuente: Ávalos, Haza, et al. (2013, p. 3).

Nanopartículas de plata

Gracias a la actividad antimicrobiana que posee la plata, las nanopartículas de plata (AgNPs) son uno de los nanomateriales más comúnmente utilizados, (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 5). A continuación, se detallan las aplicaciones de las nanopartículas de plata.

Aplicaciones de las nanopartículas de plata.

El uso de la plata (Ag) se ha desarrollado desde hace miles de años en la historia de la humanidad, dichos usos se dan en ámbito de la joyería, utensilios, fotografía, entre otros. E inclusive las civilizaciones antiguas como los griegos utilizaron la plata para cocinar y mantener la seguridad del agua. Sus propiedades antimicrobianas ya se desarrollaban antiguamente con la medicina tradicional. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 5).

En los últimos años, la plata ha ganado mucho interés debido a que presenta buena conductividad, estabilidad química y su actividad catalítica y antibacteriana. Las AgNPs están convirtiéndose en una de las categorías de productos de mayor crecimiento en la industria de la nanotecnología. Su gran capacidad en cuanto a actividad antimicrobiana es la característica principal de interés para el desarrollo de productos con AgNPs, actualmente, una gran clase de productos se encuentran disponibles en el mercado. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 5).

En el ámbito de la medicina/farmacia, existen apósitos para heridas, dispositivos anticonceptivos, instrumental quirúrgico y prótesis óseas, todos estos se encuentran recubiertos o integrados con AgNPs y de esta manera logran evitar el crecimiento bacteriano. También, se está evaluando la utilización de las AgNPs contra el tratamiento de enfermedades las cuales requieren de una concentración sostenida de fármaco en sangre o que lleguen hasta un lugar específico ya sea a células u órganos, como por ejemplo, lo que ocurre con el virus del VIH-1; ha sido demostrado que el tratamiento *in vitro* con AgNPs logra interactuar con el virus y, por tanto, inhibe su capacidad para unirse a las células del huésped. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 6).

En la vida diaria, todas las personas podrían tener contacto con las AgNPs las cuales se encuentran en aerosoles, detergentes, frigoríficos, lavadoras, sistemas de purificación de aguas, pinturas para paredes y productos cosméticos. Estas AgNPs, también se encuentran incluidas en la industria textil para la fabricación de prendas de vestir, como por ejemplo, ropa interior y

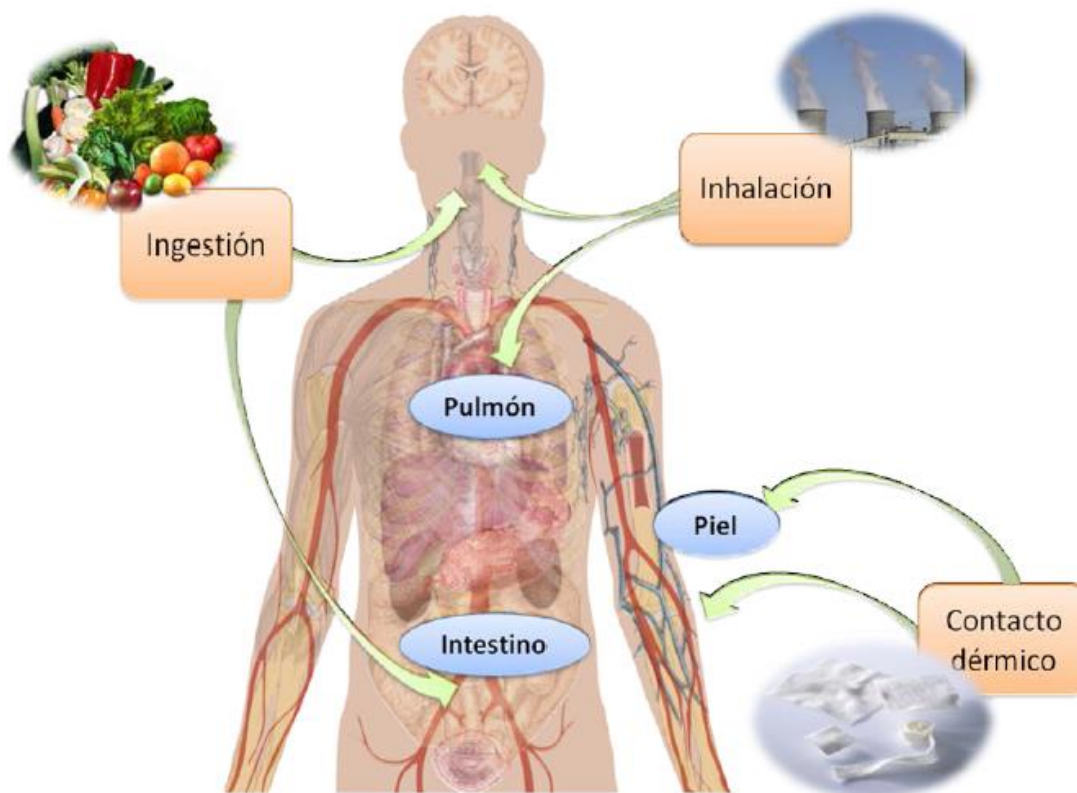
calcetines. Mediante la introducción de AgNPs en fibras sintéticas o bien, en fibras naturales se consigue una potenciación de la actividad iónica gracias a la mayor cantidad de iones plata que logran ser liberados. El resultado es la obtención de rápidos efectos antimicrobianos. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 6).

Finalmente, las AgNPs también presentan aplicación en el sector alimentario, específicamente, en la agricultura y en el envasado de los alimentos. En cuanto al campo de la agricultura, las AgNPs se utilizan para alargar el tiempo de conservación de frutos, esto debido a que además, de su actividad antibacteriana, estas nanopartículas presentan un efecto fungistático el cual retarda el crecimiento de hongos fitopatógenos. Estas NPs también pueden aplicarse junto con un recubrimiento biodegradable en los frutos, por medio de la inmersión de los mismos en la solución formadora de recubrimiento. Además, las AgNP son empleadas en la fabricación de materiales que se encuentran en contacto con los alimentos, logrando eliminar hasta en un 90% el crecimiento de microorganismos que podrían encontrarse en éstos, siendo a la vez, una gran alternativa ante otros métodos de conservación de alimentos los cuales deben emplear la radiación, tratamiento térmico, almacenamiento a baja temperatura, o bien, el tener que agregar aditivos antimicrobianos. (Ávalos, Haza, et al, 2013, pp. 6-7).

Fuentes de exposición a las nanopartículas de plata y posibles riesgos tóxicos en el ser humano.

Debido a que la nanotecnología ha avanzado considerablemente y debido a las grandes propiedades beneficiosas que presentan las nanoaprtículas de plata en diversos productos; el ser humano puede estar constantemente expuesto a estos nanomateriales; esta exposición se puede dar a través de diferentes vías (Figura 6) como lo son la vía respiratoria, la dérmica y la oral. Otra vía de exposición que está aumentado considerablemente en importancia es a través del tracto genital femenino, debido a que ya que se están incorporando AgNPs en productos de higiene materna. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 7).

Figura 6. Principales vías de exposición de las AgNPs.



Fuente: Ávalos, Haza, et al. (2013, p. 7).

Vía oral.

Todos los materiales que son administrados por medio de la vía oral se encuentran en contacto con el tracto gastrointestinal el cual presenta un área superficial total de hasta 200 m² esto para que sea posible el intercambio de nutrientes. Además las AgNPs las cuales están dispensadas a partir del sistema respiratorio pueden terminar en el tracto gastrointestinal. (Ávalos, Haza, et al, 2013, pp. 7-8).

La ingestión de las AgNPs en suspensión se encuentra asociada a una serie de consecuencias dañinas, éstas incluyen las úlceras intestinales, después de la ingesta de la plata es probable que ésta logre convertirse en su forma iónica debido al pH ácido gástrico. Gracias a la mayor área superficial que presentan las nanopartículas, lo mismo podría ocurrir con las AgNPs. Los mecanismos cinéticos de translocación de las AgNPs no se encuentran claros, sin embargo,

se ha demostrado que el tejido linfoide del intestino (placas de Peyer) presenta capacidad para captar las AgNPs intestinales. Varias investigaciones han sugerido que posterior a la exposición oral de las AgNPs, es probable que las AgNPs o bien los iones plata logren ser trasladados desde el intestino hasta el torrente sanguíneo y, por consiguiente, lleguen a la vía sistémica en lo cual a partir de este punto podrían causar síntomas como la argiria, además de consecuencias perjudiciales como daño en el hígado. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 8).

Muchas publicaciones logran coincidir en que el órgano diana de las AgNPs es el hígado, una vez que se encuentra dentro del hígado, se propone que los macrófagos presentes dentro del sistema reticuloendotelial, serán principalmente los responsables de eliminar las AgNPs de la circulación. Sin embargo, también se han observado depósitos de AgNPs en los riñones, cerebro, pulmones y testículos. A pesar de estas investigaciones, se requieren de una mayor cantidad de estudios para lograr determinar la verdadera toxicocinética de estas AgNPs. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 8).

Vía respiratoria.

El sistema respiratorio corresponde a la principal vía de entrada para las partículas que se encuentran en el ambiente. La inhalación de partículas ultrafinas (las cuales son equivalentes a las NPs en tamaño), está asociada a efectos pulmonares y cardiovasculares desfavorables (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 8).

Posterior a la inhalación de AgNPs se ha logrado observar depósitos en la cavidad nasal, en la región alveolar de los pulmones y ganglios linfáticos pulmonares. Estas NPs que son depositadas en estas áreas provocan una respuesta inflamatoria, debido a que la fagocitosis de las AgNPs puede conducir a la activación de macrófagos alveolares y la liberación de quimiocinas, citoquinas, especies reactivas de oxígeno (EROs) y otros mediadores los cuales originan como resultado una inflamación continua. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 8).

Las partículas acumuladas en la región alveolar, podrán ser eliminadas por medio de tres rutas importantes. (1) A través del sistema mucociliar el cual irá a lo largo del tracto traqueobronquial, (2) por medio del sistema linfático y (3) a partir de la disolución de las NPs la cual tiene como consecuencia la incorporación de estas NPs hacia el torrente sanguíneo. Esta

última ruta puede ser entre otras, la causa de la presencia de NPs en la sangre posterior a una exposición por inhalación de AgNPs. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 9).

Existen órganos secundarios en donde se han encontrado depósitos de AgNPs los cuales principalmente son: el hígado, y en menor grado en los riñones, páncreas, corazón, bulbo olfatorio y cerebro. Este dato es de gran importancia puesto que la presencia de plata dentro del bulbo olfatorio y el cerebro, sugiere que las AgNPs, además de poder distribuirse a través de la sangre, también podrían tener la capacidad de distribuirse a través del sistema nervioso. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 9).

Vía dérmica.

Como se detalló anteriormente, una de las funciones de la piel es proteger a los órganos subyacentes. El estrato de la capa córnea de la epidermis funciona como una fuerte barrera la cual permite una penetración muy limitada de partículas. Con el desarrollo de las AgNPs dentro de productos textiles y por medio de apósitos para heridas se ha logrado que las AgNPs entren en contacto directo con la piel, cuya estructura y/o función podría verse comprometida antes de la exposición, como ocurre con los apósitos para heridas y quemaduras. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 9).

La penetración transdérmica de finas partículas a través de piel intacta ha sido documentada, sin embargo, existen muy pocos datos sobre las AgNPs. En los estudios con piel dañada se han observado, que tras la exposición de AgNPs, depósitos de plata dentro de la piel, se presenta lo que se conoce como argiria. Las AgNPs pueden ser fagocitadas por medio de los queratinocitos que se encuentran a nivel de la epidermis lo cual desencadena una respuesta inflamatoria. También, se ha observado el aumento de enzimas hepáticas lo cual indica que el hígado ha sido dañado como consecuencia del tratamiento con AgNPs. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 9).

Este hecho viene a poner en evidencia la disponibilidad de las AgNPs a nivel sistemático después del contacto con la piel. Por tanto, es probable que la exposición de las AgNPs en la piel dañada facilite el acceso a las NPs y a través de los capilares dermales a la circulación sanguínea y de esta forma pueda ejercer su toxicidad en sitios distales, debido a que la estructura y la

función del estrato córneo se encuentra comprometida. Además, también se reconoce que la permeabilidad de las NPs dentro de la piel normal podría estar influenciada por su habilidad a acceder hacia capas más profundas de la piel por medio de los folículos pilosos o por conductos de sudor, en donde la función barrera de la piel está alterada y es más débil, aunque todavía no hay nada evidenciado. (Ávalos, Haza, et al, 2013, pp. 9-10).

Factores que favorecen la toxicidad intrínseca de las AgNPs.

Como resultado de diferentes estudios realizados con AgNPs se ha logrado determinar que existen diversos factores físico-químicos de estos nanomateriales que podrían favorecer a la toxicidad de en el ser humano (Figura 7), estos factores son los siguientes: tamaño, la superficie específica, estado de aglomeración, la forma, la solubilidad y la carga superficial. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 10).

Tamaño.

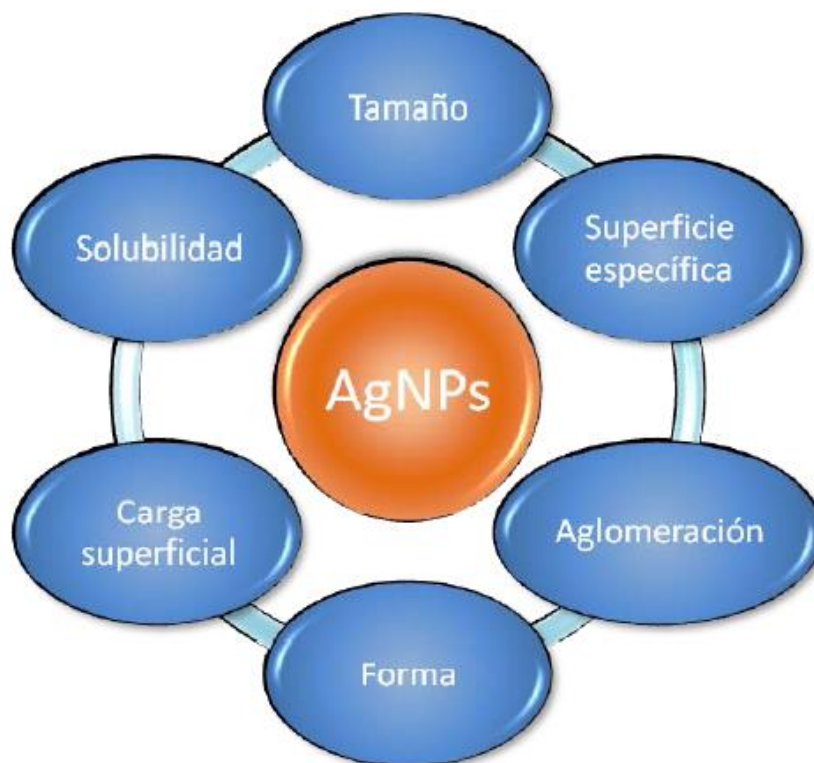
El tamaño viene a representar a una de las propiedades más importantes de las NPs. Diversas publicaciones han mostrado que la toxicidad de las AgNPs dependerá del tamaño. Además, el tamaño de las AgNPs también podría influir en la distribución tisular, en el grado de penetración dérmica e intestinal y en la captación a nivel celular. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 11).

Superficie específica.

El tamaño y la superficie específica de las NPs se encuentran en una estrecha relación inversa, debido a que conforme disminuye el tamaño de las AgNPs la superficie específica aumenta y esto deja a un mayor número de átomos expuestos en la superficie, los cuales estarán disponibles para realizar reacciones redox, reacciones fotoquímicas y también para poder lograr interacciones físico-químicas con las células. También, podría fomentar la disolución de los materiales, y, por consiguiente, dar lugar a liberación de iones plata (Ag^+), los cuales son

potencialmente tóxicos. Finalmente, el área superficial también logra influir en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs). (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 12).

Figura 7. Factores físico-químicos que influyen en la toxicidad intrínseca de las AgNPs.



Fuente: Ávalos, Haza, et al. (2013, p. 10).

Superficie específica.

El tamaño y la superficie específica de las NPs tienen una estrecha relación inversa, ya que conforme disminuye el tamaño de las AgNPs la superficie específica aumenta lo cual deja un mayor número de átomos que estarán expuestos a la superficie, los cuales quedarán disponibles para las reacciones redox, reacciones fotoquímicas y también, para las interacciones físico-químicas con las células. Además, puede fomentar la disolución de los materiales, y, por consiguiente, dar lugar a liberación de iones plata (Ag^+), los cuales son potencialmente tóxicos. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 12).

Estado de aglomeración.

La estabilidad que presentan las AgNPs también influye en la toxicidad. Éstas tienen una tendencia natural a formar aglomerados (grupos de partículas unidas por medio de fuerzas relativamente débiles de tipo van der Waals, electroestáticas o de tensión superficial, los cuales pueden redispersarse por medios mecánicos) o agregados (grupos de partículas fuertemente asociadas cuya redispersión por medios mecánicos no se da de manera fácil). Estos dos fenómenos mencionados con anterioridad pueden cambiar el lugar de depósito de las AgNPs en el organismo, debido a que un agregado o aglomerado de NPs se depositará en unas zonas u otras debido al diferente diámetro hidrodinámico. Además, logran modificar la toxicidad, puesto que al ser una estructura relativamente compacta, el área superficial será menor y, por consiguiente, la toxicidad disminuirá. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 12).

Forma.

Este factor también influye en la toxicidad de las AgNPs. Se ha logrado comprobar que las formas de triángulo truncado serán más tóxicas que las formas esféricas y alargadas, debido a que contendrán más caras y, por tanto, serán más reactivas. Siendo las esféricas las que presentan menor toxicidad. . (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 12).

Solubilidad.

La solubilidad en fluidos biológicos (diferentes pH, o presencia de sales) es otro parámetro importante que se deberá tomar en cuenta. Cuando las NPs logran disolverse pierden su estructura de NPs y las propiedades toxicológicas específicas de éstas, siguiendo entonces consideraciones toxicológicas similares a las de otro contaminante que tenga efectos sistémicos. La liberación de Ag^+ a partir de las AgNPs requiere más investigaciones, ya que todavía es difícil de interpretar si la toxicidad observada de las AgNPs se debe a las propias NPs o es debido a la liberación de iones Ag^+ surgida tras la ingestión de plata (no específicamente NPs) y es probable que ésta se convierta en la forma iónica debido al bajo pH del estómago. (Ávalos, Haza, et al, 2013, pp. 12-13).

Carga superficial.

Finalmente, con respecto de la carga superficial existen estudios donde se han observado una correlación directa entre ésta y la toxicidad de las AgNPs. En un estudio se observó que las AgNPs que estaban estabilizadas con citrato con cargas superficiales negativas resultaron menos citotóxicas que las AgNPs que presentaban cargas superficiales positivas estabilizadas con polietilenimina ramificada. (Ávalos, Haza, et al, 2013, p. 13).

Propiedades de nanopartículas de plata que ayudan Cicatrización de las heridas

Existen varias razones para el uso de nanopartículas de plata en nanotecnología, así como en la medicina y campo farmacéutico, especialmente en la curación de heridas. Las propiedades que ayudan en el proceso de cicatrización de heridas se enumeran en la Tabla 8. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 86).

Los compuestos de plata se han utilizado en medicina a lo largo de la historia de la civilización. Debido a la presencia de una carga negativa en su superficie, son altamente reactivos, esto hace a sus superficies modificables por medio de varias biomoléculas, un factor que ayuda en la administración de fármacos. Debido a la fuerte interacción que se presenta entre la superficie de plata y las moléculas que contienen tiol o amina (moléculas orgánicas, ADN, proteínas, enzimas, etc.), la superficie de las nanopartículas de plata puede ser fácilmente modificada. Las nanopartículas de plata pueden presentar efectos antibacterianos contra una gran cantidad de bacterias, el mecanismo antibacteriano no ha sido completamente aclarado, pero las observaciones de estudios recientes presentaron una idea sobre las interacciones involucradas. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, pp. 86-87).

Se cree que los iones de plata logran interactuar con 3 componentes principales de la célula bacteriana para que produzca un efecto bactericida; estos son: la pared celular, peptidoglicano y la membrana plasmática bacteriana (citoplásmica) ADN, las proteínas bacterianas, y especialmente las enzimas que están involucradas en procesos celulares vitales como el electrón de cadena de transporte. Las nanopartículas de plata se puede incorporar fácilmente en tela de algodón y apósitos y han logrado disminuir significativamente el tiempo de la curación de heridas, en un promedio de tiempo de uno 3,35 días y han permitido la eliminación

de heridas infectadas, sin efectos adversos observados. Las propiedades antiinflamatorias que poseen las nanopartículas de plata también promueven la curación de heridas reduciendo la liberación de citocinas, disminuyendo los linfocitos e infiltración de mastocitos. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 87). En la tabla 8 se detallan las propiedades de las nanopartículas de plata.

Tabla 8. Propiedades de las nanopartículas de plata que ayudan en la curación de heridas.

N°	Propiedad
1	Los compuestos de plata han sido utilizados a lo largo de la historia.
2	Las nanopartículas de plata son fáciles de sintetizar por medio de maneras simples, económicas, seguras y métodos confiables, como químico húmedo, físico y biológico.
3	Éstas pueden ser sintetizadas en diversas formas (esferas, varillas, tubos, cables, cintas, placas, cubos, hexágonos, triángulos) y varios tamaños (2-100 nm) usando plantillas y condiciones de reacción cambiantes.
4	Gracias a la presencia de una carga negativa en la superficie, son altamente reactivas, lo que ayuda a modificar la superficie de las nanopartículas de plata con varias biomoléculas, permitiendo diversas aplicaciones de entrega de fármacos debido a la interacción fuerte entre la superficie de plata y las moléculas que contienen thiol o aminas (moléculas orgánicas, ADN, proteínas, enzimas, etc.)
5	Presentan poderosos efectos antibacterianos contra una gran cantidad de tipos de bacterias.
6	La resistencia bacteriana a la plata elemental es rara, lo que sugiere la presencia de múltiples mecanismos bactericidas que pueden actuar en sinergia.
7	Las nanopartículas de plata pueden ser incorporadas fácilmente en la tela de algodón y los apósitos, sin efectos adversos observados.

8	Presenta propiedades antiinflamatorias eficientes, lo cual es otra ventaja para promover la cicatrización de heridas mediante la reducción de la liberación de citoquinas, disminución de la infiltración de linfocitos y de mastocitos
---	---

Fuente: Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012.

Nanopartículas de plata como agentes antimicrobianos en la curación de heridas

Debido al brote de enfermedades infecciosas las cuales son causadas por diferentes bacterias patógenas y el desarrollo de resistencia a los antibióticos, las compañías farmacéuticas y los investigadores se han dado a la tarea de buscar nuevos agentes antibacterianos. Las nanopartículas de plata han surgido como nuevos agentes antimicrobianos, debido a su alta relación de área superficial /volumen y a sus propiedades químicas y físicas únicas. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 87).

Las nanopartículas de plata se pueden usar en diversos campos, especialmente en la medicina y productos farmacéuticos, debido a su baja toxicidad a células humanas, su alta estabilidad térmica y baja volatilidad. Estas características han dado lugar a una amplia gama de estudios en donde las nanopartículas de plata han jugado un papel como drogas y como agentes antimicrobianos superiores e inclusive se han demostrado para evitar que el VIH se una a las células huésped. Las nanopartículas de plata demuestran efectos antibacterianos en contra de un gran número de especies bacterianas, entre éstas, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* entre otras. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 87).

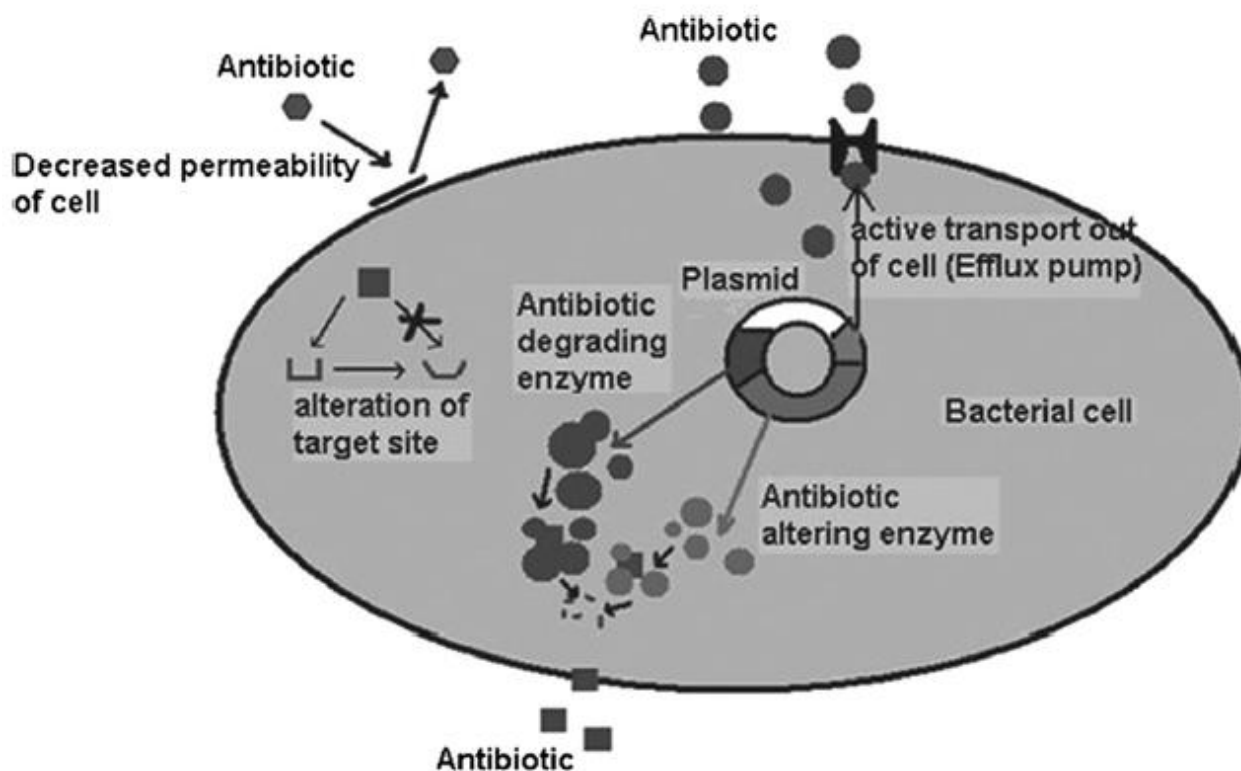
Los mecanismos de acción y de unión de las nanopartículas de plata a microbios aún siguen sin estar claros, pero se sabe que la plata se une a la pared celular bacteriana y a la membrana celular e inhibe el proceso de respiración mediante el cual la energía química de las moléculas se libera y se captura parcialmente en forma de trifosfato de adenosina. Estas nanopartículas logran interactuar con proteínas de la membrana bacteriana que contienen azufre, así mismo, con compuestos que contienen fósforo tales como ADN, para inhibir la replicación. El efecto bactericida de la plata también se ha atribuido a la inactivación de la enzima fosfomanosa isomerasa, la cual cataliza la conversión de manosa-6-fosfato a fructosa-6-fosfato, un intermedio

importante de la glucólisis, la vía más común en las bacterias para el catabolismo de azúcar. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 87).

Nanopartículas de plata y antibióticos resistencia

La resistencia a los antibióticos es un tipo de resistencia a los medicamentos que un microorganismo ha logrado desarrollar para poder sobrevivir a la exposición de un antibiótico. El volumen de antibiótico recetado, es el factor principal que genera aumento de la tasa de resistencia bacteriana. Los 4 mecanismos principales por los cuales los microorganismos presentan resistencia a los antimicrobianos son (1) inactivación de drogas o modificación (p. ej., desactivación enzimática de la penicilina G en algunas bacterias resistentes a la penicilina mediante la producción de b-lactamasas); (2) alteración del sitio objetivo (p. Ej., Alteración de las proteínas que se unen a la penicilina: el sitio objetivo de unión de las penicilinas- en *S. aureus* resistente a la meticilina y otras penicilinas bacterias resistentes); (3) alteración de la ruta metabólica (por ejemplo, algunas bacterias resistentes a sulfonamidas no requieren ácido para-aminobenzoico, un precursor importante para la síntesis de ácido fólico y ácidos nucleicos en bacterias inhibidas por sulfonamidas; en cambio, como las células de mamíferos, recurren al uso de ácido fólico preformado); (4) droga reducida acumulación: disminuyendo la permeabilidad del fármaco y / o aumentando flujo de salida activo (bombeo) de las drogas a través de la superficie de la célula ver figura 8. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 87).

Figura 8. Varios mecanismos de resistencia antibacteriana.



Fuente: Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, (2012, p. 89).

El tamaño nano permite la expansión de la superficie de contacto del metal con los microorganismos, esta escala tiene aplicabilidad para dispositivos médicos y productos farmacéuticos por medio de agentes de revestimiento de superficies. La resistencia microbiana a la plata en sí misma no ha sido reportada pese a esto, clínicamente las cepas de bacterias resistentes a la plata son una problemática continua en el cuidado de las heridas. De hecho, la resistencia a la plata es rara, sin embargo, no desconocida. Se ha estudiado el mecanismo antimicrobiano de las nanopartículas de plata para ciertos tipos de especie microbiana. La capa de peptidoglicano es la característica específica de la membrana de especies bacterianas y no de las células de mamíferos. Por lo tanto, si el efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata se encuentra relacionado con la capa de peptidoglucano, será más fácil y más específico para usar nanopartículas de plata como un agente antibacteriano. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 87).

En otros estudios se informó que la actividad antimicrobiana que presentaban las nanopartículas de plata en bacterias gram-negativas dependía en la concentración de éstas y estaba muy asociado con la formación de "pozos" en la pared celular de bacterias. Las nanopartículas de plata que se acumularon en la membrana de la bacteria causando permeabilidad, lo que resultó muerte y degradación de la estructura de la membrana celular. Se ha sugerido que el mecanismo antimicrobiano de las nanopartículas de plata se relaciona con la formación de radicales libres y daño subsiguiente de la membrana inducida por estos mismos radicales libres. Los radicales libres pueden derivarse de la superficie de nanopartículas de plata y pueden ser los responsables de la actividad antimicrobiana. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, pp. 87-88).

Vendas para heridas impregnadas con nanopartículas de plata

Aunque la cicatrización de heridas se puede dar de forma natural, algunas de sus complicaciones, como la sepsis, la interrupción de tejido y capa de piel, formación de gusanos y extensión de infección a órganos adyacentes e interiores, ocurren en grandes casos. Para poder evitar pérdidas y daños extensos al tejido, injertos de piel y apósitos biológicos fueron desarrollados este tipo de vendaje. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 89).

Para poder sanar la herida más grande, la superficie de la piel debe cubrirse con suficiente vendaje, e inclusive si es temporal. Un vendaje para heridas ideal debería hacer lo siguiente: (1) que mantenga un ambiente húmedo alrededor de la herida (2) que permita la difusión de gases, (3) que retire el exceso de exudado, pero evitar la saturación del vendaje en su superficie externa, (4) que proteja la herida de los microbios y no permita la contaminación de la herida con partículas extrañas, (5) que proporcione protección mecánica (6) que controle la temperatura y el pH a nivel local, (7) que sea fácil y cómodo de quitar y cambiar, (8) que minimice el dolor de la herida, (9) que no sea tóxico, (10) que sea rentable y cosméticamente aceptable, (11) que prevenga la desecación de la herida, (12) que estimule los factores de crecimiento y ser biocompatible y elástico, (13) que reduzca el mal olor, (14) que logre conformar el sitio y la forma de la herida y (15) que el paciente se sienta satisfecho y cumpla con sus expectativas y las de los médicos. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, pp. 89-90).

Vendas hechas con biometría se están volviendo populares debido a sus muchas ventajas. El deterioro de la curación de las heridas debido a infecciones y otras complicaciones antes

mencionadas han favorecido a la búsqueda para los apósitos cargados de medicamento. Se preparan apósitos cargados con fármacos incorporando medicamentos como antibacterianos y antibióticos en los apósitos. Cuando éste se aplica a una herida, actúan como una barrera para los microorganismos y así logra prevenir infecciones secundarias, mientras estimula el entorno de curación de heridas. Por lo tanto, los apósitos cargados de drogas son útiles para prevenir infecciones secundarias en la herida y promueve la cicatrización rápida de las mismas. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 90).

Sin embargo, la capacidad que tienen las fibras de algodón para absorber grandes cantidades de humedad los hace más propensos al ataque microbiano bajo ciertas condiciones de humedad y temperatura. Además, el algodón sirve como medio para el crecimiento de bacterias y hongos, es por esta razón, que las fibras de algodón son tratadas con numerosos productos químicos para poder obtener un mejor algodón textil antimicrobiano. Entre los diversos agentes antimicrobianos, las nanopartículas de plata han demostrado ser fuertes inhibidores y con actividad antimicrobiana, además que no tienen ningún efecto negativo en el cuerpo del ser humano. Hoy en día, los apósitos tópicos a base de metal han sido ampliamente usados como tratamiento para infecciones en quemaduras, en heridas abiertas, y úlceras crónicas. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 90).

Mecanismo de acción de nanopartículas de plata en la cicatrización de heridas

La actual aparición de la nanotecnología ha generado una nueva modalidad terapéutica en nanopartículas de plata para su uso en varios tipos de heridas. No obstante, los efectos beneficiosos de las nanopartículas de plata en la curación de heridas siguen siendo desconocidos. Se han realizado investigaciones de las propiedades de curación de heridas por medio del uso de nanopartículas de plata en un modelo animal y se han encontrado que la curación rápida con apariencia cosmética mejorada ocurre en una manera dependiente de la dosis. Además, a través de PCR, inmunohistoquímica y estudios proteómicos, se mostró que las nanopartículas de plata generan efectos positivos a través de sus propiedades antimicrobianas, reducción de la inflamación de la herida y modulación de citocinas fibrogénicas. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 93).

Primero se investigó que la propiedad de curación de heridas con el uso de nanopartículas de plata se debe únicamente a su propiedad antimicrobiana, se confirmó que las nanopartículas de

plata son un agente antibacteriano eficaz, y comparadas con amoxicilina y metronidazol, ambos antibióticos usados en heridas; las heridas tratadas con nanopartículas de plata se vieron completamente curadas en 25.26 ± 0.72 días después de la lesión, mientras que aquellos tratados con antibióticos requirieron $28,6 \pm 1.02$ días. Este hallazgo propone que otros factores también se encuentran involucrados en el mecanismo de acción de las nanopartículas de plata. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 93).

También, se han investigado los patrones de expresión de IL-6, TGF- β 1, IL-10, VEGF e IFN-1 mediante el uso cuantitativo PCR en tiempo real. Aquí, niveles de mRNA de IL-6 en el área de la herida tratada con nanopartículas de plata se mantuvieron estadísticamente los niveles significativamente más bajos a lo largo de la curación proceso. Además, los niveles de ARNm de TGF- β 1 fueron más altos durante el período inicial de curación en el grupo que utilizó nanopartículas de plata; sin embargo, esto logró disminuirse y se mantuvo un nivel más bajo durante la última fase de curación. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 94).

Del mismo modo, se ha investigado el efecto de las nanopartículas de plata en la contracción dérmica y reepitelización epidérmica durante la curación de la herida y sugirió que las nanopartículas de plata podrían aumentar la tasa de cierre de la herida, lo cual se logró a través de la promoción de la proliferación y la migración de queratinocitos. Por otro lado, nanopartículas de plata podría conducir la diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos, promoviendo de esta forma la contracción de la herida. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 94).

Finalmente, las nanopartículas de plata tienen un papel distinto en la prevención de infección y disminución de la carga bacteriana en la herida, debido a sus propiedades antimicrobianas de amplio espectro, y sus propiedades que logran la modificación de superficie lo cual proporcionan una fácil incorporación de nano plata en tejidos de algodón y drogas para que de esta manera se logre mejorar el tratamiento de curación de heridas junto con las propiedades anteriores, además las potentes propiedades antiinflamatorias de la nano plata es mediado a través de la modulación de citocinas lo cual conducen a una mejor dirección terapéutica en el tratamiento de heridas. (Gunasekaran, Nigusse y Dhanaraju, 2012, p. 94).

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo se realiza una descripción sobre las principales características del tema de investigación, siendo éstas: método, fuentes de información, criterios de inclusión y criterios de exclusión y categorías de análisis.

Método

La presente investigación es una revisión bibliográfica, de la cual, se recolectarán datos de diversos artículos científicos relacionados con la actividad antibacteriana de las nanopartículas de plata, frente a la sulfadiazina de plata en bacterias gram positivas y gram negativas presentes en infecciones de piel por quemaduras para cumplir con los objetivos planteados en el inicio de la investigación.

Se tomaron diversos criterios para la inclusión de estos artículos, tales como: los que fueron publicados en los últimos 10 años (entre el 2008-2018), publicaciones acerca del uso de las nanopartículas de plata como agente antimicrobiano, aquellos que indiquen el uso de las nanopartículas de plata en infecciones por quemadura de piel, estudios que muestren el uso de la sulfadiazina de plata en casos de quemadura de piel, los relacionados con la efectividad de la sulfadiazina de plata y las nanopartículas de plata para tratar infecciones por quemaduras de piel.

Así mismo, se tomaron criterios de exclusión tales como: Artículos con una antigüedad superior a los 10 años, aquellos que solo reflejaran la síntesis de las nanopartículas de plata, estudios que no indiquen el uso de las nanopartículas de plata como agente antimicrobiano, o estén redactados en otro idioma diferente al español o inglés, publicaciones relacionadas con tratamientos de quemaduras de piel que no incluyan a la sulfadiazina de plata ni las nanopartículas de plata.

Fuentes de Información

Para la presente investigación se recopiló información a partir de 15 artículos científicos publicados dentro de los últimos 10 años. Estos se obtuvieron principalmente a partir de bases de datos en línea como PUBMED, Binasss, SciELO, Dialnet y DIRECTORY OF OPEN ACCESS

JOURNALS (DOAJ). Adicionalmente, también se obtuvo información facilitada vía correo electrónico de LANOTEC. De las bibliotecas en las diversas universidades a nivel nacional, no se encontró información relacionada con el tema de investigación.

Tabla 9. Fuentes de Información

Año	Autor	Tema	País	Resumen
2007	Fresia Solís, Lilliana Cortés, Rolando Saavedra, Claudia Ramírez.	“Efectividad de la sulfadiazina de plata en reepitelización de heridas por quemaduras con líquidos calientes en zonas neutras en niños”.	Chile.	El estudio trabajó con una muestra de 263 pacientes menores de 15 años de edad. Se concluye que la sulfadiazina de plata es un buen tratamiento para las quemaduras de piel siempre que se aplique de la manera como se indica en el presente estudio.
2008	Yuesheng Huang, Xiaolu Li, Zhenjiang Liao, Guoan Zhang, Qun Liu, Jin Tang, Yizhi Peng, Xuesheng Liu, Qizhi Luo.	“Un ensayo comparativo aleatorizado entre acticoat y SD-Ag en el tratamiento de quemaduras residuales, incluyendo análisis de seguridad”.	China.	Se realizó un estudio con 98 pacientes, los cuales se dividieron en dos grupos, uno que recibió medicación con acticoat y el otro con sulfadiazina de plata. Concluyeron que acticoat mejora el proceso de curación de la herida.

2009	Miguel Monge.	“Nanopartículas de Plata: Métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas”.	España.	Se analizaron las propiedades biomédicas de las nanopartículas de plata como campo de investigación activa en cuanto a sus propiedades antimicrobianas.
2011	Salvador Sanz, Novo Torres, Lorda Barraguer.	“Estudio comparativo de efectividad de un apósito de plata nanocristalina frente a sulfadiazina argéntica en el tratamiento de pacientes quemados”.	España.	Realizaron una comparación con pacientes que recibieron el tratamiento con Acticoat® (plata nanocristalina 15 nanómetros) frente a pacientes en tratamiento con sulfadiazina argéntica los cuales no encontraron ninguna diferencia en cuanto a eficacia clínica en estos dos tipos de medicamentos.
2011	Ezzatollah Rezaei, Hosain Safari, Mahbobe Naderinasab, Hassan Aliakbarian.	“Patógenos comunes en heridas por quemaduras y cambios en su sensibilidad a las drogas”.	Irán.	Se realizó un estudio con 59 pacientes para determinar los microorganismos patógenos más comunes en las infecciones de piel por quemaduras los cuales fueron: <i>P.</i>

				<i>aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Klesbsiella</i> y <i>S. aureus</i> .
2011	Rigoberto Hernández y Miguel Garibay	“Sulfadiazina de plata en crema versus suspensión tópica en quemaduras de segundo grado”.	México.	El estudio realizado contó con 60 pacientes menores de 15 años de edad. Concluyeron que ambos tratamientos son eficaces para el manejo de las quemaduras de segundo grado.
2012	María Rosanova, Daniel Stamboulian y Roberto Ledé,	“Revisión Sistemática: ¿Cuál es el agente tópico más eficaz en la prevención de infecciones en el paciente quemado?”.	Argentina	Se realizó una evaluación de la eficacia de los agentes tópicos más utilizados en las quemaduras de piel. Se incluyó: Sulfadiacina de plata, bacitracina más neomicina, acticoat entre otros.
2012	Caferi Tayyar, Mustafa Durgun, Burhan Ozalp, Alicem Tekin, Recep Tekin, Cemal Akcay y Ulas Alabalik.	“Comparación del efecto antibacteriano de sulfadiazina de plata al 1%, mupirocina al 2%, Acticoat y dihidrocloruro de octenidina en un modelo de	Turquía.	Realizaron un estudio con 40 ratas las cuales fueron divididas en distintos grupos, según el fármaco que se les administró, indicando que la sulfadiazina de plata tiene ciertas desventajas como la baja tasa de

		quemadura de rata de espesor completo contaminado con Acinetobacter baumannii resistente a múltiples fármacos”.		penetración de escaras y la necesidad de frecuentes aplicaciones ya que pierde sus iones de plata temprano, pero en Acticoat la liberación retardada del ion de plata, logra un efecto antibacteriano duradero y poderoso.
2012	Abedini, Ahmadi, Yavari, Hosseini y Mousavi,	“Comparación del apósito de nylon de plata para heridas y sulfadiazina de plata en la terapia de heridas en quemaduras parciales”.	Irán.	Realizaron una comparación de dos tipos de tratamiento para heridas por quemadas. Indicando que el Nylon de plata antimicrobiano avanzado Agicoat® en el vendaje de heridas es una barrera efectiva contra penetración microbiana en heridas por quemaduras de espesor parcial.
2012	Kathleen Guthrie, Ankit Agarwal, Dana Tackes, et al.	“Eficacia antibacteriana del polielectrolito impregnado de plata Multicapas inmovilizadas en un	Estados Unidos.	Los resultados de la investigación realizada en ratones indican que la inmovilización del polielectrolito de espesor nanométrico (PEM) impregnados de plata en

		<p>apósito biológico en un murino</p> <p>Modelo de infección de heridas”.</p>		<p>la superficie de contacto con la herida de Biobrane (vendaje biológico) reduce significativamente la biocarga bacteriana en el espesor total de heridas de piel murinas. Sin embargo, se deben realizar más investigaciones para saber si puede ser considerada para uso humano.</p>
2013	<p>Chiara Rigo, Letizia Ferroni, Ilaria Tocco, Marco Roman, Ivan Munivrana, Chiara Gardin, Warren Cairns, Vincenzo Vindigni, Bruno Azzena, Carlo Barbante y Barbara Zavan.</p>	<p>“Nanopartículas de plata activas para la cicatrización de heridas”.</p>	Italia.	<p>Destaca el avance del uso de las nanopartículas de plata, desde su antigüedad hasta la actualidad en quemaduras de piel.</p>
2013	<p>Meenakshi Venkataraman y Mangal</p>	<p>“Nanosistemas de sulfadiazina de plata para la terapia de</p>	India.	<p>Se realizó un estudio en donde se formularon nanosuspensiones estables de sulfadiazina</p>

	Nagarsenker.	quemaduras”.		de plata (SSD) y nanogeles adecuados para administración tópica con el fin de aumentar la actividad bactericida en la terapia de la quemadura. La eficacia inhibidora bacteriana de SSD la nanosuspensión fue tan buena como la de la solución SSD contra <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Escherichia coli</i> y <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Este estudio fue llevado a cabo en vivo con ratas.
2014	Marta Krychowia, Mariusz Grinholc, Rafal Banasiuk, Miroslawa Krauze-Baranowsk, Daniel Glod, Anna Kawiak, Aleksandra	“Combinación de nanopartículas de plata y extracto de Drosera binata como posible alternativa para el tratamiento con antibióticos de infecciones por quemaduras causadas por <i>Staphylococcus aureus</i> resistente”.	Italia.	Se realizó una investigación química combinando a las nanopartículas de plata con extracto de Drosera binata de la cual se concluyó que estos podrían ser una alternativa segura y efectiva a los antibióticos comúnmente utilizados en infecciones por

	Królicka.			quemaduras de piel.
2014	Abhishek Adhya, Jayanta Bain, Oindri Ray, Avijit Hazra, Souvik Adhikari, Gouranga Dutta, Sudhin Ray, y Bijay Kumar Majumdar	“Cicatrización de heridas por quemaduras mediante tratamiento tópico: una comparación aleatoria controlada entre sulfadiazina de plata y plata nanocristalina”.	India.	Esta investigación se realizó en la Unidad de Quemados del Hospital Calcutta, India del enero de 2011 a agosto de 2012. Donde realizaron una comparación de la efectividad de la sulfadiazina de plata tópica y el hidrogel de plata nanocristalina (AgNP) en el tratamiento de las heridas por quemaduras.
2016	Patricia Cardoso.	“Nanopartículas de plata: Obtención, utilización, como antimicrobiano e impacto en el área de la salud”.	Argentina	En su estudio indica las propiedades de las nanopartículas de plata en forma de apósitos y compresas para el control de infecciones.

Categoría de análisis

La siguiente tabla resume las principales categorías de análisis que fueron tomadas en cuenta para el desarrollo y análisis de la presente Revisión Bibliográfica.

Categoría 1. Microorganismos patógenos.

Son microorganismos que “tienen el potencial para producir enfermedad. No solo se refiere a los microorganismos que generalmente causan enfermedad si ingresan en el cuerpo, sino también, a los que pueden colonizarlo sin producir enfermedad durante la mayor parte del tiempo, pero que causan enfermedad si las defensas corporales se debilitan o si el microorganismo accede a un lugar equivocado”. (Parham, 2005, p.3).

Categoría 2. Actividad antibacteriana.

Es la capacidad que presentan los fármacos que son llamados antibióticos para combatir infecciones las cuales presentan un origen bacteriano.

Categoría 3. Nanopartículas de plata.

Las nanopartículas de plata son aquellas partículas de plata que se encuentran con un tamaño entre 1 y 100 nm en al menos una dimensión (escala: 10^9 m), es de acuerdo con la disminución del tamaño, que el radio entre el área de superficie y el volumen se incrementa de manera relevante. (Cardoso, 2016, p. 21).

Las nanopartículas de plata “son partículas de plata a escala nanométrica ($1 \text{ nm} = 10^{-9}$ m)”. (Ávalos, Haza, Mateo y Morales, 2013, p. 2).

Categoría 4. Sulfadiazina de plata.

Es un “antibiótico tópico que se puede usar cuando se sospecha de infección en piel por quemadura” (Ellis, Calne y Watson, 2012, p.43)

Categoría 5. Efectividad medicamentosa.

La efectividad es el efecto terapéutico objetivable; es cuando los beneficios obtenidos son mayores que los riesgos que se podría obtener al utilizar un medicamento en las condiciones habituales (Armijo, 2008, pp. 224).

CAPÍTULO IV ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este apartado se pretende dar respuesta a los objetivos específicos planteados al inicio de este trabajo de investigación. Se analizaron 15 artículos de revista de los cuales se detallará la información que brindan con respecto de cada uno de los objetivos:

Objetivo específico: Identificar los microorganismos patógenos más comunes, presentes en las infecciones de piel por quemaduras.

En las quemaduras de piel, la infección que se desarrolla en la herida anudado a la aparición de microorganismos resistentes a la terapia convencional, es una de las causas de mortalidad más importante y frecuente en este tipo de pacientes.

Se han realizado estudios para poder determinar cuáles son los microorganismos patógenos que con mayor frecuencia se presentan en la infección de heridas por quemaduras de piel, entre los estudios realizados se encuentra el de: Rezaei, Safari, Naderinasab y Aliakbarian (2011), las cuales son autoras del artículo titulado “Patógenos comunes en heridas por quemadura y cambios en su sensibilidad a las drogas” estos autores realizaron un estudio con 59 pacientes femeninos y masculinos, con quemaduras de segundo y tercer grado, por un periodo de 3 meses de los cuales se tomaron 106 muestras en total, se demostró que los microorganismos gram negativos más comunes fueron: *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Klebsiella*; por otra parte, el microorganismo gram positivo más común fue *Staphylococcus aureus*.

Las muestras se tomaron en el día 1, 3 y 7 de la hospitalización, en la primera muestra tomada, el 50,8% de la herida fue estéril y el 25% de las heridas fueron colonizadas por *Staphylococcus aureus*, entre el día 3 y 7 el 10,2% fue colonizado por *Stapylococcus aureus* y el 49% por las bacterias gram negativas. En el 35% de los casos la infección de la herida se debió por al menos dos microorganismos en conjunto.

Lo que describen los autores en su artículo es respaldado por Ramírez, C, Ramírez B, et al, 2010, los cuales indican en la p. 64 que los primeros microorganismos que van a colonizar

el sitio de la quemadura serán los gram positivos y que conforme se avancen los días, serán los gram negativos que estarán presentes con mayor fuerza.

En otro estudio realizado por Huang et al, publicado en el año 2008, en donde trabajaron con 98 pacientes y se tomaron muestras a 166 heridas, se demostró que hubo un total de 56 bacterias, de los cuales los microorganismos más frecuentes antes de iniciar el tratamiento fueron: 21 heridas estaban infectadas por *S. aureus* (37,50%) y 22 heridas infectadas por *P. aeruginosa* (39,2%); hubo otros microorganismos presentes, pero en menor porcentaje, los porcentajes más significativos fueron los mencionados anteriormente. Un dato relevante en este estudio, es que 11 de las 21 heridas infectadas por *S. aureus*, demostró ser resistente a la meticilina (MRSA) lo cual respalda una vez más lo indicado en la teoría referente a la resistencia antimicrobiana y su grado de importancia en la actualidad.

En el año 2013, Venkataraman y Nagarsenker publicaron un artículo en donde indican que en las heridas por quemaduras, las infecciones se dan por bacterias gram positivas como *S. aureus*, incluido el *S. aureus* resistente a la meticilina; además de especies gram negativas como por ejemplo *E. coli*, *Pseudomona aeruginosa*, especies de *Klebsiella* entre otros, además refieren que las infecciones en las heridas de pacientes quemados, causan un retraso, o bien, la no cicatrización de la herida lo cual resulta en mortalidad. Estos autores hacen alusión a que la infección es la responsable del 75% de todas las muertes en pacientes con quemaduras que exceden el 40% del área total de superficie corporal.

Dada la importancia que tiene el poder controlar las infecciones que se pueden presentar en las heridas de piel por quemaduras es que surge este primer objetivo específico, según la teoría, el no manejar adecuadamente a los pacientes que presentan infecciones desde estas condiciones, podría llevar a la muerte del paciente, de hecho, se ha catalogado como una de las razones de mortalidad más importantes que sufren los pacientes con quemaduras de piel. (Rezaei, Safari, Naderinasab y Aliakbarian, 2011 p. 805).

Cuatro de los estudios analizados, en esta investigación, indicaron la presencia de microorganismos patógenos en la herida causada por quemaduras, y se logra determinar que los que se encuentran con mayor frecuencia son: gram positivos: *Staphylococcus aureus*, mientras

que los gram negativos más usuales son: *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Klebsiella*. Siendo con mayor frecuencia, en casi el 100% de los casos: *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

Es importante tener claro cuáles son los microorganismos patógenos que se presentan en las heridas por quemaduras puesto que se debe conocer contra cuáles bacterias se está luchando para poder determinar cuál será el tratamiento más efectivo a la hora de tratar a un paciente. Los resultados arrojados, son satisfactorios debido a que se logra demostrar que *S. aureus* y *P. aeruginosa* son los microorganismos más frecuentes lo cual concuerda con la teoría.

Objetivo específico: Comparar la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata y la sulfadiazina de plata en bacterias gram positivas y gram negativas en infecciones de piel por quemaduras.

Para analizar este segundo objetivo específico, se van a dividir los resultados encontrados con respecto de las siguientes categorías de análisis: Actividad antibacteriana, nanopartículas de plata y sulfadiazina de plata y finalmente, se hará la comparación entre estos.

Actividad antibacteriana.

Es la capacidad que tienen los fármacos para combatir a los microorganismos patógenos que podrían presentarse en diferentes tipos de infecciones, según Sanz (2011), el efecto antibacteriano que presenta la plata se debe a cuatro motivos principales:

- Su forma iónica interviene en el transporte de electrones y de esta forma inhibe la cadena respiratoria por la vía citocromos.
- Se logra fijar al ADN de las bacterias y de sus esporas lo cual logra un incremento en la estabilidad de la doble hélice bloqueando e inhibiendo la replicación celular.
- Interacción con la membrana celular, esto provoca problemas estructurales en la bacteria y daña su funcionalidad.
- Forma compuestos insolubles y, por tanto, metabólicamente inefectivos e inactivos, lo que hace difícil la supervivencia bacteriana.

En el año 2014, Krychowiak et al, publicaron un artículo relacionado con la actividad antimicrobiana que presentan las nanopartículas de plata junto con los metabolitos secundarios presentes en el extracto de *Drosera binata* (planta terrestre) contra cepas de *S. aureus*. Estos autores indican que los extractos de plantas (a diferencia los antibióticos) no contribuyen a la aparición de cepas bacteriana resistentes cuando se utilizan como agentes antibacterianos.

El estudio fue realizado in vitro mediante cepas de *S. aureus* cultivado, tanto en plancton como en biofilm y sus resultados demuestran que al combinar a las nanopartículas de plata con el extracto de *Drosera binata* se crea un fuerte efecto bactericida contra el plancton y el biofilm en los cultivos de *S. aureus*; este experimento demostró que la fitoterapia tiene un alto potencial para eliminar bacterias resistentes a los antibióticos.

Cardoso en el año 2016 indica que las nanopartículas de plata tienen actividad contra los biofilms bacterianos, los cuales son comunidades de microorganismos que logran colonizar distintas superficies biológicas y no biológicas, se encuentran embebidos por una matriz exopolisacárida producida por ellos mismos la cual se adhiere a superficies o tejidos vivos. Indica que esto constituye un problema desde el punto de vista terapéutico puesto que retrasan el proceso curativo no permitiendo la acción de antimicrobianos debido a la alta carga negativa producida por el polisacárido la que logra impedir la defensa inmunológica y la defensa de diferentes antimicrobianos.

Además, Cardoso indica que la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata y la plata iónica dependen de su biodisponibilidad y el tipo de microorganismo objetivo. Por otra parte, este autor refiere que las nanopartículas de plata con un tamaño que va desde los 80 nm puede acumularse dentro de la bacteria (*P. aeruginosa*) y que esta acumulación podría estar relacionada con la permeabilidad de la bacteria. Es, por lo anterior, que Cardoso dice que los mecanismos de acción microbiocidas de las nanopartículas de plata, parecen depender del tamaño, aunque no se sabe cuál es exactamente el rango de tamaño responsable para conferirle a éstas un efecto bactericida.

Cuando se habla de nanotecnología, se hace referencia a productos en una escala nano; en este trabajo de investigación, se ha analizado como estos nanomatetiales (específicamente las nanopartículas de plata) actúan en el sitio de la herida por una quemadura, sin embargo, no se ha

encontrado en la teoría información que indique el tamaño específico que deben de tener estas nanopartículas para que puedan ejercer su acción en el sitio de la herida.

Según los artículos analizados, se encuentra que, efectivamente, las nanopartículas de plata presentan actividad antibacteriana contra los microorganismos patógenos más comunes encontrados en las infecciones de piel por quemaduras, estos artículos hacen referencia a que las nanopartículas de plata son efectivas ante los biofilms bacterianos los cuales son mecanismos de resistencia producidos por las mismas bacterias. Este resultado es positivo a la terapia farmacológica convencional ya que podría ser una alternativa de tratamiento ante los microorganismos patógenos que ya han creado resistencia. Además, de que las nanopartículas de plata no requieren el efecto sinérgico con la sulfadiazina para tener capacidad antibacteriana lo cual viene a representar una ventaja en el momento de elegir el mejor tratamiento para el paciente.

Nanopartículas de plata.

Son partículas de plata con un tamaño entre 1 y 100 nm. Huang et al, en el 2008 indica que se ha encontrado que la plata nanocristalina puede liberar iones más rápido que la sulfadiazina de plata y además, pueden eliminar a las bacterias en un periodo más corto.

Monge, en el año 2009 realizó una publicación en donde indica que las nanopartículas de plata pueden producir un efecto bactericida a concentraciones muy bajas, el autor refiere que esta característica de los iones plata Ag^+ se debe a la gran reactividad que tiene frente a sustancias, tales como: proteínas, enzimas, ADN, entre otras, además aclara que a pesar de que el mecanismo de acción no se conoce por completo, se dice, que las nanopartículas se unen a la membrana celular de la bacteria y esto genera modificaciones en cuanto a la permeabilidad y la respiración de la bacteria; además propone que al tener un tamaño pequeño, pueden penetrar en el interior de la bacteria generando daño en compuestos que poseen grupos funcionales basados en azufre o fósforo, como por ejemplo el ADN.

En el mercado se han fabricado productos con este tipo de nanomaterial, como por ejemplo, acticoat, el cual, según Sanz et al (2011), es un apósito de barrera antimicrobiana impregnado de plata nanocristalina de 15 nm frente a los 250 nm de los cristales tradicionales lo

que genera una mayor superficie de contacto con la herida. La plata nanocristalina es altamente soluble, acticoat libera en la herida iones plata (Ag^+) y radicales de plata (AgO), estos radicales logran que las nanopartículas de plata sean más reactivas (reaccionen más rápido con las bacterias).

Tayyar et al en el año 2012 publicaron un artículo en donde se realizó un estudio con ratas, estos autores señalan que Acticoat ha sido desarrollado para poder superar las limitaciones de los productos clásicos que tienen plata como la sulfadiazina de plata, ante la necesidad de aplicación constante o la inactivación de la mayoría de los iones de plata debido a los fluidos corporales, los autores proponen que acticoat lanza menos cationes de plata y, por lo tanto, se obtiene un efecto más duradero y se presenta una mayor eficacia antimicrobiana que los productos clásicos.

Abedini, Ahmadi, Yavari, Hossein y Mousavi en el año 2012 hacen referencia en su artículo al agicoat el cual es un apósito de nylon con plata nanocristalina; estos autores mencionan que éste ayuda a la regeneración y reepitelización de heridas, además que minimiza el dolor y el trauma del paciente durante los cambios continuos de vendaje, asimismo que reduce el tiempo de curación y periodo de hospitalización. Además, refieren que el uso de agicoat en ambientes húmedos (lo cual es una condición obligatoria para el uso de este vendaje) mejora la recuperación de heridas, en donde el principal objetivo de la terapia en heridas húmedas es mantener una condición idónea para la curación de la herida a pesar de que el ambiente húmedo aumenta el riesgo de infección bacteriana, el tratamiento fue aceptado para poder prevenir la formación de cicatrices.

Rigo et al, en el año 2013 desarrollaron un artículo en donde refieren que las nanopartículas de plata poseen características físicas, químicas y biológicas inusuales; estos autores refieren que la efectividad de los apósitos que contienen nanopartículas de plata ha sido probado ampliamente in vitro y se ha demostrado que estos vendajes presentan una amplia actividad antibacteriana contra agentes gram positivos y negativos.

Los autores señalan que gracias a su investigación in vivo con la piel de un paciente mediante la aplicación de nanopartículas de plata (AgNP) en pacientes reales, las AgNP son liberadas y entran en las células como aglomerados; refieren que las AgNP no se disuelven por

completo, sino que permanecen en el citoplasma de los fibroblastos durante todo el proceso de curación y cambian de forma a lo largo del tiempo, lo cual demuestra la seguridad de éstas.

Venkataraman y Nagarsenker en el año 2013 en su artículo señalan que las nanopartículas de plata presentan una actividad antimicrobiana mejorada debido a que la superficie de éstas es extremadamente grande, estos autores suponen que éstas pueden interaccionar con las colonias microbianas debido a su gran área superficial, además que se puede promover la curación rápida y completa de heridas al mismo tiempo que se reduce el trauma del paciente.

En el año 2014, Krychowiak et al. Publicaron un artículo que describe las propiedades de las nanopartículas de plata, estos autores refieren que el efecto antimicrobiano que presentan estas nanopartículas se debe a la acción directa que tienen sobre la célula de las bacterias y a la continua liberación de iones de plata en la superficie. Además, describen que la actividad antimicrobiana de las nanoestructuras de plata se basa en su capacidad para afectar a los componentes celulares, tales como pared celular, membrana, proteína y ácidos nucleicos.

Adhya et al. En el año 2014, en su artículo refiere que recientemente se encuentran disponibles las nanopartículas de plata, las cuales al presentar un tamaño nanométrico tienen una alta relación de superficie volumen lo cual hace que éstas sigan siendo eficaces e inclusive a concentraciones muy bajas lo cual vendría a presentar una ventaja puesto que minimiza el riesgo de toxicidad de los tejidos debido a la plata.

Estos autores indican que la forma pura de la plata ahora se puede utilizar como un tratamiento tópico para las quemaduras, además que las partículas de tamaño nanométrico son de naturaleza metaestable y, por lo tanto, son más reactivas que la forma masiva. Estos autores aducen que el mecanismo de acción de estas nanopartículas puede implicar una ruptura en la pared celular bacteriana, bloqueo de la replicación de ADN y la desactivación de enzimas vitales del sistema respiratorio bacteriano, y por lo tanto, estos autores proponen que la plata nanocristalina puede ser efectiva contra la invasión microbiana y puede disminuir significativamente el riesgo de infección.

Además, mencionan que las AgNP tienen efectos antiinflamatorios, menos toxicidad tisular, propiedades analgésicas y una cicatrización más rápida logrando una condición humedad debajo de la costra y sugieren que existe evidencia que las formulaciones de nanopartículas de

plata pueden lograr mejores resultados en las heridas que las preparaciones de plata convencional, lo anterior, fue demostrado por el estudio in vitro que realizaron con pacientes bajo estas condiciones lo cual se describe más adelante; en el siguiente objetivo específico.

En el año 2016, Cardoso realizó la publicación de un artículo el cual indica que, según un estudio realizado, se encontró que los vendajes de las nanopartículas de plata pueden acelerar la curación de las quemaduras superficiales, pero que no existiría diferencias en quemaduras profundas en comparación con la sulfadiazina de plata al 1%, esto sugiere que las nanopartículas de plata aceleran la reepitelización, pero no la angiogénesis.

Además, este autor hace referencia al mecanismo de acción de las nanopartículas de plata, e indica que éste se encuentra menos estudiado en comparación al de la plata iónica, sin embargo, señala que se describen diferentes mecanismos, algunos ligados a la interacción directa con la membrana y otros con la generación de plata iónica. Este propone que el mecanismo de acción de las nanopartículas de plata se encuentra relacionado con su habilidad para generar mayor cantidad de plata iónica e incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno. Parece que las nanopartículas de plata y la plata iónica comparten mecanismo de acción, pero las nanopartículas de plata son más eficientes para lograr una concentración efectiva en nanogramos en comparación con los microgramos de la plata iónica.

Al realizar el análisis de los artículos mencionados con anterioridad, estos concuerdan en que las nanopartículas de plata sí presentan actividad antimicrobiana contra los microorganismos patógenos presentes en las infecciones de piel por quemaduras, considerada muy certera la relación que éstos autores hacen con respecto de tamaño / área superficial debido a que cuanto más pequeña sea la molécula, existe una mayor cantidad de elementos que estarán en contacto con la bacteria y además podrán penetrar de manera más eficaz en éstas logrando un efecto antibacteriano más eficiente.

A pesar de no estar totalmente claro el mecanismo de acción de las nanopartículas de plata, lo expuesto en los artículos parece indicar que éstas presentan una actividad antimicrobiana mayor a la sulfadiazina de plata, debido a que muestran una mayor biodisponibilidad y, por lo tanto, representan un valor positivo y novedoso al ser una muy buena alternativa de tratamiento en este tipo de pacientes.

Sulfadiazina de plata.

Es uno de los medicamentos más populares en el tratamiento en quemaduras de piel, según un artículo publicado por Huang, en el año 2008 indica que la sulfadiazina de plata (a diferencia de las nanopartículas de plata que presenta una combinación entre ion plata Ag^+ y plata activa AgO), son los iones de plata (Ag^+) los que funcionan en la solución, estos iones de plata liberados no solo se combinan con algunas composiciones de la bacteria, sino que también, se combinan con proteínas en la sangre, debido a su reacción con iones de cloro, lo cual inactivan la acción antibacteriana de los iones de plata.

Hernández y Garibay en el año 2011 publicaron un artículo en el que hace referencia a la sulfadiazina de plata, indicando que este es un antiséptico tópico que actúa sobre la membrana de la pared celular, refieren que éste medicamento tiene un amplio espectro de actividad el cual inhibe a las principales bacterias responsables de las infecciones en las quemaduras como por ejemplo: *S. aureus*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* entre otras.

El mecanismo de acción de la sulfadiazina de plata no se encuentra claro, sin embargo, Rosanova, Stamboulian y Lede, en el año 2012 por medio de la publicación de su artículo refieren que a pesar de la afirmación anterior, se sabe que la sulfadiazina es un agente bactericida contra gram positivos, estos autores indican que éste medicamento no penetra adecuadamente en la escara, además refieren que en algunas publicaciones se ha demostrado su dificultad para realizar su proceso de cicatrización debido a la toxicidad que tiene sobre los queratinocitos y los fibroblastos.

Tayyar et al en el año 2012 hacen una publicación de su artículo en donde indican que la sulfadiazina de plata tiene la desventaja de poseer poca capacidad de penetración en la escara, además que se necesita de frecuentes aplicaciones debido a que pierde sus iones tempranamente.

Guthire et al publicaron en el año 2012 un artículo en donde indican que la plata es un antimicrobiano de uso común en productos para el cuidado de heridas, pero que la actual tecnología usa concentraciones citotóxicas.

En el año 2012 Abedini, Ahmadi, Yavari, Hossein y Mousavi indicaron en su artículo que la sulfadiazina de plata era un agente antimicrobiano tópico de amplio espectro el cual era activo contra los cocos gram positivos como *S. aureus* y gram negativos como particularmente

Pseudomona aeruginosa y al ser utilizado como protocolo de tratamiento estándar en quemaduras de espesor parcial durante años, se compara con diversos productos en el mercado.

Venkataraman y Nagarsenker en el año 2013 refieren en su artículo que la sulfadiazina de plata es una combinación de plata y sulfadiazina; es un polímero en el que cada ion de plata está tetracoordinado y rodeado por tres diferentes moléculas de sulfa desprotonadas, cada molécula de sulfa a su vez, une tres iones de plata diferentes; estos autores proponen que la sulfadiazina de plata logra la inhibición bacteriana debido a que ésta se une a las bases en la hélice del ADN y, por consiguiente, logra la inhibición de la transcripción.

Estos autores finalmente indican que la eficacia de la sulfadiazina de plata es el resultado de sus reacciones lentas y constantes con suero y otros fluidos corporales que contienen cloruro de sodio, lo cual permite la entrega lenta y sostenida de iones de plata alrededor de la herida, mientras que el tamaño pequeño y área superficial grande de las nanopartículas de plata ayuda a que la interacción con las bacterias sea más estrecha.

Por otra parte, Adhaya et al en el año 2014 indican en su artículo que la sulfadiazina de plata tiene una alta aceptación por el paciente, debido a que es indolora y fácil de aplicar, es ampliamente utilizada y es considerada como el tratamiento tópico “estándar de oro” para las heridas por quemaduras. Estos autores indican que este tratamiento a pesar de lo descrito anteriormente, no es el ideal en heridas profundas puesto que éstas, generalmente, cicatrizan más lentamente y existe una sospecha de que la sulfadiazina de plata retrase aún más este proceso, además que la naturaleza pegajosa de la preparación puede hacer que el proceso de cambio constante de venda sea doloroso.

En el año 2016, Cardoso realizó la publicación de un artículo en donde menciona, que a pesar de que la sulfadiazina de plata ha sido usada ampliamente en quemaduras de piel, ésta es de relativa corta duración y requiere de varias aplicaciones, indica que en años recientes se han desarrollado un amplio rango de vendajes con plata más fáciles de aplicar con disponibilidad sostenida y con el mantenimiento de un ambiente húmedo en la herida. Por otra parte, Cardoso también indica que las limitaciones de la plata iónica utilizada para el tratamiento de heridas por quemaduras son, la falta de penetración, y neutralización con material orgánico, aunque algunos casos como en el caso de la sulfadiazina de plata, ésta es inestable a pH alcalino.

Por otra parte, Cardoso manifiesta que uno de los principales sitios de acción de la plata iónica se encuentra a nivel de la membrana celular, aquí puede inhibir la fuerza motriz de protones y el transporte de electrones de la cadena respiratoria lo que puede afectar a la permeabilidad de la membrana dando como resultado muerte celular bacteriana. Este autor refiere que se requiere la presencia de humedad para que se logre la penetración de la plata iónica dentro de la bacteria y, por tanto, esto pone en problemas potenciales a algunos productos con superficies antimicrobianas que contienen plata “seca”.

Al analizar los artículos publicados por diferentes autores concuerdan en que la sulfadiazina de plata ha sido por muchos años el tratamiento estándar para tratar heridas por quemaduras, sin embargo, coinciden en que no se logra una concentración constante de medicamento debido a que reaccionan iones de cloro lo cual desactiva a los iones de la plata y por esto se debe aplicar más de una vez. Además, están de acuerdo con que sí es un medicamento que presenta actividad antibacteriana contra gram positivos como *S. aureus* y gram negativos como *P. aeruginosa*, los cuales son bacterias comunes en este tipo de heridas.

Sin embargo, a pesar de ser un medicamento que ha sido utilizado por muchos años, su eficacia no ha sido la mejor debido a que se debe aplicar más de una vez al día y esto genera más dolor y trauma en el paciente por los cambios frecuentes de vendaje, lo que podría traducirse en menor adherencia al tratamiento, generando como resultado infecciones que le podrían afectar sistémicamente y llevar la muerte del paciente; es por lo anterior, que se considera importante buscar nuevas alternativas de tratamiento.

Muchos de los artículos analizados estuvieron relacionados con este segundo objetivo específico; la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata, específicamente, su mecanismo de acción, es un tema del cual aún faltan investigaciones por realizar, se dice que su actividad antibacteriana se debe a la unión que éstas tiene con la pared celular, lo cual genera modificaciones en cuanto a la permeabilidad y la respiración de la bacteria, además se propone que por su tamaño pequeño puede penetrar en el interior de la bacteria generando daño en compuestos que poseen grupos funcionales basados en azufre o fósforo, como por ejemplo, el ADN. Anudado a esto, el pequeño tamaño permite que las nanopartículas tengan un área superficial de contacto mucho más grande con la bacteria y por lo tanto pueda actuar de mejor manera, lo que no sucede con la sulfadiazina de plata que tiene un tamaño de 250 nm.

También, se dice que las nanopartículas de plata permite una liberación de iones plata sostenida en el tiempo, lo que le permite controlar de manera más efectiva el crecimiento microbiano, además que éstas no interactúan con otros componentes que podrían impedir la liberación de estos iones, por otro lado, se encuentra que las nanopartículas de plata no solo liberan iones de plata Ag^+ , sino que también permite la liberación de radicales de plata AgO lo cual logra que las nanopartículas de plata sean más reactivas (reaccionen más rápido con las bacterias). Por otra parte, se propone que las nanopartículas de plata tienen la capacidad de liberar iones de manera más rápida a concentraciones más bajas, lo cual permite un proceso de cicatrización más acelerado.

A pesar de que la sulfadiazina de plata y las nanopartículas de plata parecen compartir su mecanismo de acción; se cree que las nanopartículas de plata tienen ventajas significativas en su uso, lo cual vendría a ser una nueva opción de tratamiento a los pacientes que tienen heridas por alguna quemadura; se debe tomar en cuenta que las nanopartículas de plata al parecer no requieren el efecto sinérgico que posee la sulfadiazina de plata, lo cual viene siendo otra ventaja de su uso en lo que a resistencia antibacteriana se refiere.

Finalmente, el mecanismo de acción de las nanopartículas de plata aún sigue siendo una línea de investigación activa, por lo tanto, se deben seguir realizando estudios y análisis de esto que permitan indicar con mayor certeza la manera como éstas nanopartículas actúan en el organismo, además, al poseer propiedades distintas de la plata en su estado tradicional, se deben estudiar a mayor profundidad los efectos tóxicos que conllevan su empleo, especialmente si se usan de manera continua.

Objetivo específico: Determinar la efectividad del tratamiento con nanopartículas de plata frente a la sulfadiazina de plata en infecciones de piel por quemaduras.

La efectividad medicamentosa es un factor que se puede ver desde diferentes puntos de vista, todos enfocados en lograr el bienestar del paciente, en las heridas por quemaduras de piel, la efectividad se podría ver desde el punto de vista de menores efectos secundarios, tiempo de curación de la herida, reepitelización entre otras; tal es el caso de un artículo publicado en el año

2007 por Solís, Cortés, Saaverda y Ramírez, ellos pretendían determinar la eficacia de la sulfadiazina de plata en cuando al tiempo de reepitelización.

Solís, Cortés, Saaverda y Ramírez, realizaron su estudio in vivo con niños menores a 15 años de edad, con un área quemada menor al 5% de superficie corporal, estos fueron tratados con sulfadiazina de plata que contenía lidocaína y vitamina A (Platsul-A) realizando curaciones cada dos o tres días. Dentro de los resultados obtenidos el 74% de los pacientes reepitelizó en el plazo esperado mientras que el 25,9% requirió ser derivado a rehabilitación. Se registraron 3 casos con gasa adherida y 1 caso presentó signos de infección local que no requirió hospitalización. 8 niños presentaron cicatriz, 6 de estos con cicatriz mínima los cuales se dieron de alta en menos de un año y dos de estos aún se encontraban en tratamiento en el momento cuando se realizó el estudio.

En el estudio anterior se describe que dos de los niños en tratamiento aún no habían sido dado de alta en el hospital en el momento de la investigación, éstos niños fueron tratados con sulfadiazina de plata; este resultado podría estar relacionado a la ineffectividad del tratamiento empleado en éstos niños puesto que la sulfadiazina de plata puede tener ciertas desventajas como por ejemplo la interacción con otros componentes que podrían impedir la liberación de estos iones, logrando de esta manera ineficacia en el tratamiento, además se indica que varios de éstos niños requirieron rehabilitación lo cual una vez más comprueba la falta de eficacia por parte de la sulfadiazina de plata.

En el año 2008, Huang et al, publicaron un artículo para poder investigar y evaluar la eficacia clínica y la seguridad de acticoat, estos investigadores trabajaron con 98 pacientes hombres y mujeres, y de estos, hubo un total de 166 heridas. Se dividieron las heridas en dos grupos, acticoat se usó en las heridas que estuvieran rojas, hinchadas y con secreción excesiva; se usó sulfadiazina como grupo de control. La secreción y la condición de la herida fue registrada cada 3 días; además se tomaron cultivos bacterianos 1 vez cada 6 días.

Los resultados obtenidos en este estudio demostraron que el periodo de curación de la herida fue 3,35 días más corto que el grupo control. La diferencia en cuanto a eficacia no fue importante estos son los resultados obtenidos: un 94,12% para el grupo con sulfadiazina de plata y un 97,05% para el grupo con acticoat, la eliminación de los microorganismos patógenos fue de un 100% en ambos grupos de heridas al finalizar el tratamiento, sin embargo, para el día 6 y 12 la

eliminación bacteriana en el grupo tratado con acticoat fue de 16,67% y 26,67% respectivamente mientras que para el grupo de heridas con sulfadiazina de plata fue de 11,53% y 19,23% respectivamente, por otra parte los resultados en cuanto a la seguridad de ambos medicamentos no mostró efectos secundarios significativos entre los tratamientos analizados; finalmente los pacientes no tuvieron quejas de dolor en el momento de cambiar el apósito de nanoplata.

En otro artículo publicado por, Saenz et al, en el año 2011, en donde realizaron una comparación entre Acticoat y sulfadiazina de plata para comparar la eficacia clínica y el coste-beneficio obtenido, se trabajó con 38 pacientes, hombres y mujeres con quemaduras de segundo y tercer grado, estos fueron divididos en dos grupos (grupo 1: 22 pacientes usaron apósito acticoat; grupo 2: 16 pacientes tratados con sulfadiazina de plata).

Los resultados demostraron que ambos productos tuvieron una eficacia muy similar, un tiempo de epitelización completa para el grupo 1: 29,8 días y para el grupo 2: 32,25 días; episodios de bacteriemia fue similar, 36% y 37% (grupo 1 y 2 respectivamente). Tiempo de hospitalización fue de 11,2 y 12,37 días respectivamente. La variable que sí mostró diferencias fue la del número de curaciones durante la hospitalización, a favor del grupo 1 (plata nanocrystalina) las cuales fueron 3,43 curaciones para el grupo 1 frente a 24,75 curaciones para el grupo 2. Numero de curaciones extrahospitalarias hasta la completa epitelización: 5,09 curas (grupo 1) y 19,87 (grupo 2). Finalmente, el número total de curaciones fue de 8,52 curaciones para el grupo 1 y 44,62 curas para el grupo 2.

El artículo anterior muestra información muy valiosa desde el punto de vista de efectividad, estos indican como dato bastante significativo, el número de curaciones a las cuales fueron sometidos los pacientes; se observa que los pacientes que usaron sulfadiazina de plata la cantidad de curaciones que necesitaron fue de 5,23 veces superior a la cantidad de curaciones de los pacientes que usaron acticoat; lo anterior, da como resultado, una mayor cantidad de gastos médicos puesto que se requiere personal capacitado para hacer el cambio de vendaje y la curación respectiva; al dar el paciente de alta, éste deberá dirigirse periódicamente al hospital o bien, recibir visitas domiciliarias que también incurren en un impacto económico importante, desde el punto de vista de insumos para realizar la curación hasta el pago respectivo a profesionales que la realicen.

Por otra parte, el paciente presenta mayor dolor al tener que recibir constantemente curaciones, lo que podría derivar un mayor consumo de analgésicos que, además, podrían traer efectos secundarios por su uso constante y prolongado; del mismo modo, se puede generar daño psicológico en el paciente que es sometido a múltiples curaciones debido al miedo asociado que se ocasiona al percibir dolor estrechamente relacionado a las frecuentes curaciones a las cuales es sometido, esto podría dar como resultado final sentimientos de desesperanza y abandono del tratamiento que generaría consecuencias graves como infección a nivel sistémico y muerte del paciente.

En el año 2011, Hernández y Garibay realizaron un estudio in vivo con 57 pacientes menores de 15 años, que presentaron un área superficial quemada no mayor al 13%. El grupo se dividió en dos: grupo 1: recibió de tratamiento con crema de sulfadiazina de plata al 1% y el grupo 2: recibió tratamiento con suspensión tópica con sulfadiazina de plata. El medicamento se aplicó diariamente durante un periodo de 30 días.

Dentro de los resultados de este estudio, no se encontraron infecciones en ninguno de los dos grupos, el 92% del total de los pacientes presentan dolor al inicio del tratamiento (96,7% en el grupo 1 contra un 88,9% del grupo 2). Al quinto día el 30% de los pacientes del grupo 1 seguían con dolor mientras que un 44,4% de los pacientes del grupo 2 manifestó dolor. Al día 15 prácticamente el dolor había desaparecido en todos los casos. Otra variable analizada fue el ardor que sentían los pacientes quedando demostrado que al inicio del tratamiento el 63,1% de los pacientes del grupo 1 manifestó ardor, frente a los 63,3% de los pacientes del grupo 2, al quinto día el ardor se obtuvieron los siguientes resultados: 70% de los pacientes del grupo 1 presentó ardor frente a 63,0%, este dato demuestra que el ardor aumentó en el grupo 1. Finalmente, para el día 15 el ardor había desaparecido.

Prurito y edema no representó importancia en ninguno de los dos grupos. De todos los pacientes tratados con sulfadiazina de plata, solo un niño de 5 años de edad presentó efectos adversos durante el tratamiento; éste presentó al día 10 hiperpigmentación y formación de escara en la lesión tratada, esto no puso en peligro la vida del niño y el padre solicitó la exclusión del estudio. Al final del periodo de observación este paciente se encontraba recuperado.

Según este artículo, en el cual se está utilizando sulfadizina de plata se observa la presencia de dolor y ardor durante el proceso de tratamiento, además de efectos adversos en un paciente; a pesar de que estos signos y síntomas desaparecieron el día 15, y de que solo un paciente presentó efectos adversos, estos resultados pueden estar relacionados con la falta de eficacia del tratamiento con sulfadiazina de plata.

Otro artículo publicado en el año 2012 por Tayyar et al, en donde buscaron comparar la eficacia de diversos agentes antibacterianos utilizados por vía tópica, entre estos agentes tópicos se encontró la sulfadiazina de plata y nanopartículas de plata (acticoat), este estudio fue realizado en 40 ratas las cuales se dividieron en diversos grupos; el grupo 2 correspondió a las ratas que se les aplicó sulfadiazina de plata y el grupo 4 a los que se les aplicó de acticoat.

La evaluación microbiológica se llevó a cabo por medio de hemocultivo y escaras, músculos y pulmones; dentro de los resultados obtenidos en este estudio se encuentran: a nivel histopatológico la respuesta inflamatoria y la densidad bacteriana en la escara y los tejidos musculares se observó que el grupo que usó acticoat fue el más bajo, además no se observó crecimiento bacteriano en sangre, músculo y cultivos de pulmón en el grupo de acticoat,

Guthire et al en el año 2012, también, publicaron un artículo que buscaba investigar el aumento en el efecto antibacteriano que generaba un vendaje biológico con películas poliméricas que contenían nanopartículas de plata (biobrane-Ag) en este estudio, se realizó una comparación de biobrane (plata no modificada) y biobrane-Ag (nanopartículas de plata), el presente artículo realiza su investigación de manera in vitro (piel humana) y de forma in vivo (con ratones) ambas infectadas con *S. aureus*.

Dentro de los resultados de este estudio a nivel in vitro se logra demostrar que biobrane-Ag disminuyó significativamente la concentración de *S. aureus* (99,99%) en comparación con biobrane no tratado. Por otra parte, los resultados del estudio in vivo señalan que al evaluar la eliminación de bacterias con el vendaje biobrane, solo 2 de las 20 heridas (10%) produjo crecimiento bacteriológico de cero, por el contrario, biobrane-Ag, el número de heridas con cero bacterias fue 11 de 20 heridas (55% con crecimiento cero).

En estos estudios con ratas y piel humana, se demostró una vez más la efectividad de las nanopartículas de plata desde un punto de vista de crecimiento bacteriano en donde más del 50%

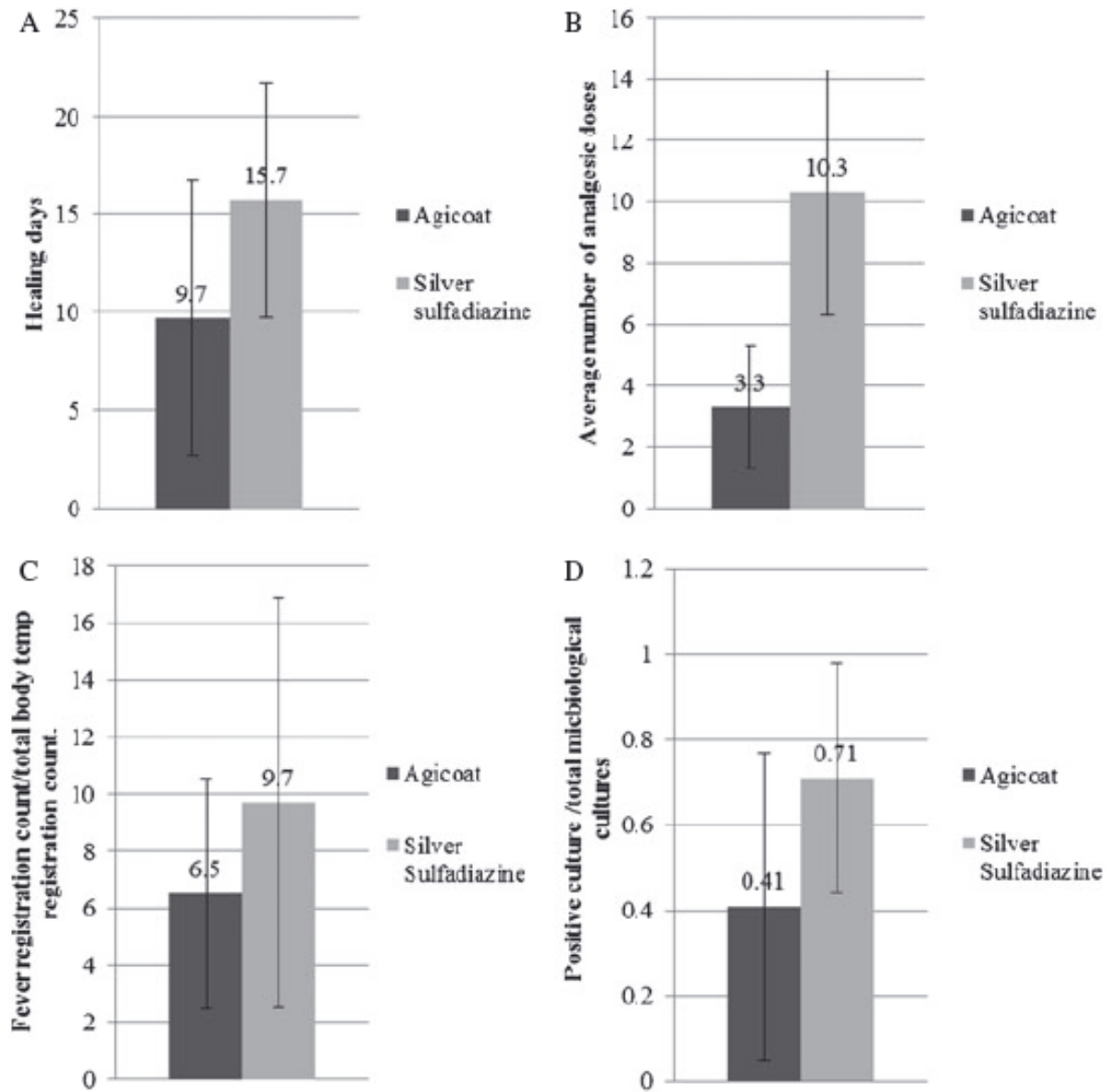
de las muestras utilizadas no presentaron crecimiento bacteriano y en comparación con la acción de la sulfadiazina de plata, las nanopartículas presentaron mejores resultados.

Abedini, Ahmadi, Yavari, Hossein y Mousavi en el año 2012 realizaron un estudio con 69 pacientes los cuales fueron divididos en dos grupos: un grupo recibió tratamiento con agicoat el cual es un apósito de nylon con plata nanocrystalina y otro grupo fue tratado con sulfadiazina de plata al 1%. La muestra estuvo constituida por hombres y mujeres con una superficie corporal total (TBSA) del 10% y 40%. En este estudio se pretendió evaluar la eficacia de estos dos medicamentos. El grupo tratado con agicoat se le colocó el vendaje directamente en la herida y fue cubierto con algodón; se cambió la venda cada 7 días (solo se cambió las gasas de algodón en los casos de sobresaturación), por otra parte, el grupo que recibió sulfadiazina de plata al 1% se cubrieron con gasa de algodón y los vendajes se cambiaron todos los días.

La eficacia del tratamiento fue evaluada por el número promedio de dosis de analgésicos que se prescribió por demanda del paciente, número de cambios de vendaje, tiempo de enfermería y tiempo de curación de las heridas entre ambos grupos. El fentanilo fue el único medicamento aprobado por el hospital para tratar los dolores agudos. También, se determinó recuento microbiológico, se registró la temperatura tres veces al día, además se avaluó el costo económico en la hospitalización.

Dentro de los resultados de este estudio se observa que el grupo de tratamiento con agicoat manifestó dosis analgésicas significativamente más bajas que el grupo tratado con sulfadiazina de plata, el número de días en promedio con fiebre fue de 2,9 para el grupo de agicoat y de 6,3 para el grupo con sulfadiazina de plata, los cultivos positivos también fue menor para el grupo de agicoat (82 cultivos positivos de 200 cultivos totales) mientras que el grupo con sulfadiazina de plata fue de mayor (142 cultivos positivos de 200 cultivos totales) el análisis de estos resultados a nivel gráfico se muestran en la figura 9.

Figura 9. Comparación de la efectividad de Agicoat y Sulfadiazina de plata.



Fuente: Abedini, F, Ahmadi, A, Yavari, A, Hosseini, V, Mousavi, S. (2012, p. 05)

Finalmente, en este artículo los resultados demuestran que los costos totales en ambos grupos de estudio no son significativamente diferentes y la principal razón se debe al costo inicial que tiene el vendaje agicoat en comparación con el bajo costo que tiene la sulfadiazina de plata tradicional al 1%.

Este artículo toma en cuenta diversas condiciones para determinar la efectividad de las nanopartículas de plata y poder compararla con la sulfadiazina de plata, desde la aplicación de los medicamentos en donde indican que la sulfadiazina de plata requiere cambios de vendaje diarios lo que desde acá implica mayor presencia de dolor en el paciente lo cual fue evidenciado con la cantidad de analgésicos consumidos por este grupo de pacientes, evidentemente, esta cifra fue mayor en comparación al grupo que se les aplicó agicoat.

Aunque el número de curaciones no fue tomado en cuenta para el análisis de este artículo, se puede deducir que con cada cambio de vendaje se deberá hacer una curación para evitar la posibilidad de infecciones, este criterio, también, es desfavorable para el grupo con sulfadiazina puesto que requiere cambio de vendaje diarios mientras que agicoat requirió cambios de vendaje cada 7 días y, por consiguiente, disminuye el costo médico y el uso de analgésicos. Por otra parte, la cantidad de días con fiebre fue menor en el grupo de agicoat lo que puede estar relacionado con la cantidad de cultivos positivos que, también, fueron menores en el grupo de agicoat lo que está directamente relacionado con menores tasas de infección y, por ende, de fiebre. Con estos resultados se puede decir que agicoat resultó ser más efectivo que la sulfadiazina de plata.

Rigo et al, en el año 2013 presentaron un artículo el cual se llevó a cabo in vitro en un sistema de cultivo celular de fibroblastos de piel humana e in vivo en biopsias de piel de un paciente con quemaduras. El apósito acticoat se aplicó sobre las células y se cambió cada tres días para simular los cambios normales de vendaje además, para el análisis in vivo se tomaron biopsias de piel de un paciente en diferentes momentos.

Los resultados in vitro arrojaron datos sobre seguridad demostrando que las nanopartículas de plata alteran la funcionalidad mitocondrial en fibroblastos humanos, pero no parece conducir a muerte celular; estos resultados sugieren que las mitocondrias se activan para proteger a la célula en contra de las nanopartículas de plata. Por otra parte, los resultados in vivo estuvieron un poco limitados debido a que se realizó en un solo paciente, sin embargo, estos resultados indican que la aplicación de apósitos basados en nanopartículas de plata permite la cicatrización y recuperación de heridas puesto que no parece afectar negativamente la proliferación de fibroblastos y queratinocitos que conducen a la restauración de la piel normal.

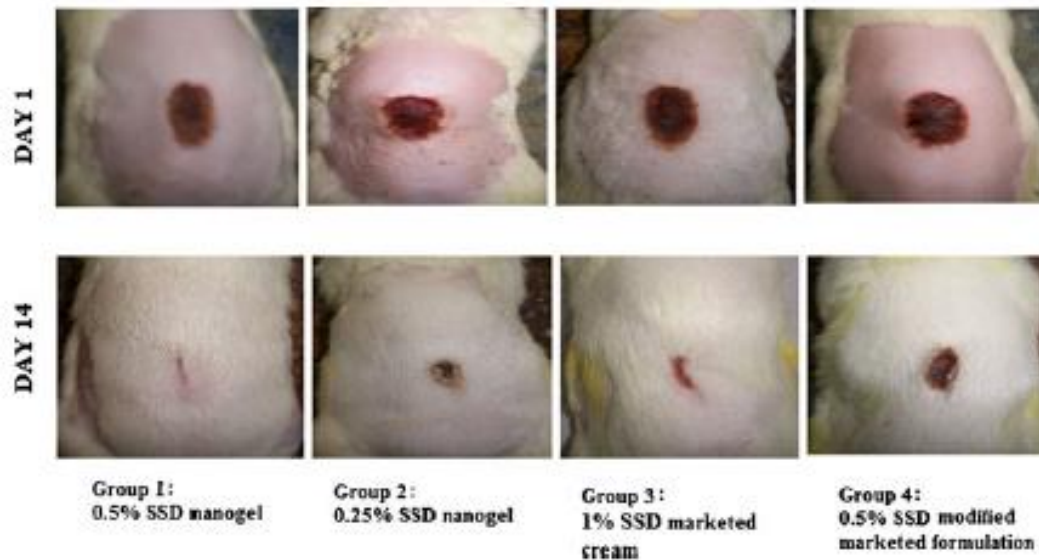
En este estudio se habla sobre las observaciones clínicas realizadas por los autores en donde recopilaron información por un año y en este intervalo de tiempo se constataron 98 pacientes a los cuales se les trató con acticoat, para un total de 102 aplicaciones, estos pacientes fueron hombres y mujeres de los cuales 95 de los pacientes solo recibió una aplicación de acticoat y 3 pacientes recibieron dos aplicaciones. Los autores indican que el 100% de los pacientes logró la reepitelización, la estancia hospitalaria fue de 4,5 días a los que se le trataron con acticoat mientras que los que fueron tratados con otros medicamentos fue de 12,5 días.

En el artículo anterior se expresa la capacidad que tienen las nanopartículas de plata para lograr la reepitelización en las heridas; sus resultados son limitados debido a que se basaron en la piel de un solo paciente, sin embargo, estos analizan otros artículos dentro de su publicación y estos resultados concuerdan con lo expuesto hasta ahora con respecto de la eficacia de las nanopartículas de plata, las cuales permiten una reepitelización total y menor estancia hospitalaria lo que implica menor impacto económico, menor cantidad de curaciones, menor dolor presentado por el paciente y, por consiguiente, se esperaría una mayor adherencia al tratamiento.

Venkataraman y Nagarsenker publicaron un artículo en el año 2013 el cual consistió en la formulación de nanosuspensiones estables de sulfadiazina de plata (SDD) y nanogeles para la administración tópica con el fin de aumentar la actividad bactericida en la terapia por quemaduras de piel. Para esto se realizó un estudio in vivo con ratas las cuales se dividieron en grupos: grupo 1: se les aplicó nanogel SSD al 0,5%, grupo 2: nanogel SSD al 0,25%, grupo 3: sulfadiazina de plata comercializada al 1% y grupo 4: sulfadiazina de plata modificada al 0,5%. Las quemaduras se evaluaron diariamente durante 14 días.

En el día tres del tratamiento, el tamaño medio de la herida de los animales que fueron tratados con nanogel al 0,5% fue de un 70,41% mientras que para la sulfadiazina de plata comercializada al 1% fue de un 78,66% sin embargo, para el día 9 el tamaño de la herida en las ratas tratadas con nanogel 0,5% fue de 32% mientras que para las ratas tratadas con sulfadiazina de plata comercializada al 1% y 0,5%, el tamaño de la herida fue de 66,5% y 67,5% respectivamente. Finalmente, para el día 14 en el grupo 1 se observa la adecuada cicatrización de la herida, mientras que para el grupo 4 aún falta de cicatrizar (ver figura 10).

Figura 10. Proceso de cicatrización de herida con formulaciones de nanopartículas de plata y sulfadiazina de plata.



Fuente: Venkataraman, M y Nagarsenker, M (2013, p. 262).

Adhya et al. En el año 2014 realizó la publicación de un artículo en donde expone un estudio realizado por estos autores para evaluar la efectividad de la sulfadiazina de plata y e hidrogeles de nanopartículas de plata. El estudio se realizó por un año, trabajaron con pacientes que presentaron quemaduras de segundo grado y con una superficie corporal total del 20-60% (TBSA), a los pacientes se les dividió en dos grupos: grupo con 54 pacientes que recibieron tratamiento con sulfadiazina de plata y el otro grupo con 52 pacientes a los cuales se les aplicó las nanopartículas de plata.

El periodo de evaluación fue de 4 semanas para cada tipo de tratamiento, y debido a que el tiempo requerido para la cicatrización completa es directamente proporcional al TBSA y la profundidad de la lesión tisular involucrada, se subdividió en dos grupos: entre los que presentaron 20-40% de TBSA (quemadura de segundo grado superficial y quemadura de segundo grado dérmica profunda) y del 41-60% de TBSA (quemadura de segundo grado superficial y quemadura de segundo grado dérmica profunda). La crema de sulfadiazina de plata se compró, mientras que el hidrogel con nanopartículas de plata se preparó.

A las 4 semanas, considerando solo las heridas dérmicas profundas, la diferencia en los resultados fue significativo, la cantidad de pacientes que lograron sanar sus heridas completamente fueron cuatro para el grupo que utilizó nanopartículas de plata y cero para el grupo con sulfadiazina, sin embargo, en estas mismas 4 semanas 25 de los pacientes que utilizaron nanopartículas de plata lograron el 50% de su curación mientras que solo 13 pacientes que estaban utilizando sulfadiazina de plata lograron curación de un 50%.

Los resultados demuestran que para los pacientes que presentaron un TBSA entre 20-40% (heridas dérmicas profundas) y usaron nanopartículas de plata, el tiempo requerido para la cicatrización completa para las heridas en promedio fue de 10 días antes en comparación con los que usaron sulfadiazina de plata. Mientras que los resultados para los pacientes que presentaron un TBSA entre 41-60% (heridas dérmicas profundas) y usaron nanopartículas de plata, el tiempo requerido para la cicatrización completa para las heridas en promedio fue de 13 días antes en comparación con los que usaron sulfadiazina de plata.

Por otra parte, en cuanto a las quemaduras de segundo grado superficiales los resultados fueron los siguientes: TBSA de 20-40%: el grupo de nanopartículas de plata el tiempo requerido para la cicatrización completa fue en promedio de 5 días antes que el grupo de sulfadiazina de plata. Para TBSA de 41-60%: el grupo de sulfadiazina de plata cicatrizó completamente sólo dos días antes que el grupo con sulfadiazina de plata.

En los estudios analizados se observa que en todos los casos la efectividad de las nanopartículas de plata es mayor, se observaron menores tiempos de hospitalización, menor signos y síntomas de dolor por el cambio frecuente de vendajes que se presenta con el uso de sulfadiazina de plata, del mismo modo, tiempo de reepitelización más corto con el uso de las nanopartículas de plata, no se presentan efectos adversos para ninguno de los dos tratamientos, excepto un niño que recibió tratamiento con sulfadiazina de plata.

En resumen, la efectividad de un medicamento se puede medir desde diferentes perspectivas, en los estudios que se analizaron, se determina la efectividad de la sulfadiazina de plata y las nanopartículas de plata de diferentes formas como, por ejemplo: tiempo de hospitalización, tiempo de curación completa o parcial, costo económico en gastos médicos,

efectos secundarios presentes en los pacientes, número de curaciones que requiere la persona, presencia de dolor, ardor o prurito y crecimiento microbiano.

Muchos de los artículos que se analizaron estuvieron enfocados en poder determinar la efectividad de las nanopartículas de plata, desde diferentes preparaciones y patentes, por ejemplo: Acticoat, Agicoat, Biobrane-Ag, nanosistemas de sulfadiazina de plata. Estos artículos enfocaron sus esfuerzos en hacer diversos estudios que respaldaran la eficacia de los nanomateriales de plata. Se realizaron estudios, tanto in vivo como in vitro los cuales fueron sometidos a diversos análisis que dieron como resultado en cuanto a efectividad lo siguiente:

En las investigaciones, los pacientes que fueron sometidos a tratamientos con nanopartículas de plata, presentaron en promedio un tiempo de curación más corto que los pacientes que recibieron tratamiento con sulfadiazina de plata. Es por ello que se podría decir que las nanopartículas de plata presentaron mayor efectividad en cuanto al tiempo de cicatrización. Además, que los pacientes manifestaron sentir menos dolor durante su tratamiento con el uso de las nanopartículas de plata en comparación con el uso de sulfadiazina de plata; esto se debió a que el apósito en algunos casos fue cambiado cada día (en heridas con enrojecimiento, secreción entre otras) mientras que para el tratamiento con sulfadiazina de plata, se debió cambiar cada 12 horas.

Con lo descrito anteriormente, la cantidad de curaciones aumenta al usar sulfadiazina aunado al impacto económico y psicológico que repercute en tener que hacer curaciones más seguidas para obtener buenos resultados, generando un mayor coste económico ya sea en el hospital, o bien, las curaciones que se hacen a domicilio.

El tiempo de hospitalización fue más corto con las nanopartículas de plata que con la sulfadiazina de plata, el crecimiento microbiano, también, fue menor en todos los casos al usar AgNP, en las investigaciones que se realizaron con personas adultas no se encontró efectos secundarios para ninguno de los pacientes, sin embargo, en uno de los dos estudios que se analizaron con niños, un niño de 5 años presentó efectos adversos al tratamiento con sulfadiazina de plata (hiperpigmentación y formación de escara), además otro niño que también recibió tratamiento con sulfadiazina de plata, presentó gasa adherida a la herida. Por otra parte, no todos los niños lograron recuperarse en el tiempo esperado, sino que el 25,9% de estos requirió ser

trasladado a rehabilitación lo cual indica una ineffectividad en la terapia farmacológica empleada la que fue sulfadiazina de plata.

En el 100% de los artículos que se estudiaron los cuales estaban relacionados con la efectividad de las nanopartículas de plata, logran destacar que éstas presentan mayores ventajas en el tratamiento de los pacientes con heridas provocadas por quemaduras. Ninguno de los pacientes que usaron nanopartículas de plata requirió tiempo de hospitalización más largo con respecto de la sulfadiazina de plata, el dolor fue menor en los que usaron nanopartículas de plata puesto que ésta (AgNP) requirió en promedio de una aplicación cada tres días; mientras que la sulfadiazina de plata la aplicación fue en promedio de cada 12 o 24 horas.

Tabla 10. Eficacia de las AgNPs y sulfadiazina de plata.

Autor	Año	Eficacia
Huang et al.	2008	Tiempo en que sanó la herida completamente, 3.35 días menos con AgNPs. Eliminación microorganismos patógenos al día 12: 26,7% (AgNps) y 16,67% (sulfadiazina de plata). Finalmente eliminación del 100% de todos los microorganismos patógenos en ambos grupos.
Saenz et al	2011	Epitelización completa: 29,8 días en AgNPs y 32,25 días para sulfadiazina de plata. Tiempo de hospitalización: 11,2 y 12,37 días respectivamente. Curaciones: 8,52 AgNPs y 44,62 para sulfadiazina de plata.
Tayyar et al	2012	Estudio en ratas; densidad bacteriana en la escara y tejidos musculares fue más bajo en las que usaron AgNPs.
Guthiere	2012	El uso de AgNp logró la disminución de <i>S. aureus</i> en un 99,9%. Solo el 20% de las heridas produjo crecimiento bacteriológico en cero con el uso de partículas de plata (biobrane no tratado), frente al 55% de crecimiento en cero que se presentó con el uso de biobrane tratado (AgNPs).
Abedini et al	2012	Numero de dosis de analgésicos preescritas, tiempo de

		curación, número en cambios de vendaje y recuento microbiológico fue menor en el grupo tratado con AgNPs.
Rigo et al	2013	El 100% de los pacientes lograron reepitelización, estancia hospitalaria fue de 4,5 días para los que fueron tratados con AgNPs frente a los 12,5 días en pacientes tratados con otros medicamentos.
Venkataraman y Nagarsenker	2013	Estudio con ratas: las AgNPs presentaron mejores resultados que la sulfadiazina de plata sin embargo, esto no solo dependió del tamaño de las partículas de plata sino también de la concentración. Ver figura 10.
Adhaya	2014	Pacientes con TBSA entre 20-40% tratados con AgNPs la cicatrización completa de la herida fue de 10 días antes que los que usaron sulfadiazina de plata. TBSA entre 41-60% tratados con AgNPs cicatrizaron 13 días antes que los que usaron sulfadiazina de plata.

Nota. Elaboración propia (Peraza, 2018).

Finalmente, con lo que se puede observar en la tabla 10, se puede decir que las nanopartículas de plata son una herramienta que promete mejorar la condición de salud en los pacientes desde diferentes puntos de vista, lo cual lo hace ser una herramienta importante por tomar en cuenta en el momento de tratar a los pacientes que presentan heridas debido a una quemadura.

CAPÍTULO V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En este capítulo, se detallarán las principales conclusiones y recomendaciones del presente proyecto de investigación, el cual se encuentra relacionado con la utilización de nanopartículas de plata y sulfadiazina de plata en el tratamiento de infecciones de piel por quemaduras. Este apartado procura cumplir con los objetivos que se plantearon al inicio de la investigación.

Conclusiones

A continuación, se mostrarán las conclusiones obtenidas en este trabajo para cada uno de los objetivos específicos, los cuales han sido derivados del objetivo general.

Objetivo específico: Identificar los microorganismos patógenos más comunes presentes en las infecciones de piel por quemaduras.

- Los microorganismos patógenos presentes en las infecciones de piel por quemaduras son gram positivos: *Staphylococcus aureus*, y gram negativos: *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter* y *Klebsiella*.
- Los que se encuentran con mayor frecuencia son: gram positivos: *S. aureus* y gram negativos: *P. aeruginosa*.

Esto demuestra lo que indica la literatura, debido a que los agentes que mayormente van a colonizar el sitio de la herida serán *S. aureus* (por representar a un microorganismo que se encuentra en microbiota normal, el cual puede colonizar en caso de alteración de ésta microbiota normal como en el caso de las quemaduras de piel) y *P. aeruginosa* debido a que es un agente oportunista el cual logra colonizar en pacientes que se encuentran inmunosuprimidos como es el caso de los pacientes con heridas.

Objetivo específico: Comparar la actividad antibacteriana que presentan las nanopartículas de plata y la sulfadiazina de plata en bacterias gram positivas y gram negativas de infecciones de piel por quemaduras.

- La actividad antibacteriana presente en las nanopartículas de plata (AgNP) es mayor que en la sulfadiazina de plata.
- Al parecer, ambos productos presentan un mecanismo de acción similar.
- Se dice que las AgNP permiten la liberación más rápida de iones Ag⁺.
- Las AgNP eliminan bacterias en un periodo más corto.
- Se debe seguir investigando acerca del mecanismo de acción de las AgNP.
- Las AgNP pueden ser una alternativa de tratamiento ante bacterias que han creado mecanismos de resistencia, por ejemplo: biofilms bacterianos.
- El tamaño pequeño de las AgNP y su gran área superficial, favorecen la actividad antimicrobiana.
- No se sabe exactamente cuál es el tamaño ideal para que las AgNP ejerzan su efecto.

Aunque todos los pacientes lograron la erradicación de agentes patógenos al final del tratamiento, el tiempo que se requirió para esto fue menor en las AgNPs, debido a que estas nanopartículas permiten la liberación más rápida y sostenida de los iones de plata.

Objetivo específico: Determinar la efectividad del tratamiento con nanopartículas de plata frente a sulfadiazina de plata en infecciones de piel por quemaduras.

- La efectividad de las AgNP es superior en comparación con la sulfadiazina de plata.
- Las pacientes que usaron AgNP requirieron menor tiempo de hospitalización.
- Se presentan menor cantidad de curaciones en los pacientes que reciben tratamiento con AgNP.
- El uso de AgNP sugiere menor presencia de dolor y menor uso de analgésicos.
- El menor número de curaciones genera en el paciente mayor adherencia al tratamiento.
- No se evidencian efectos secundarios por el uso de AgNP.
- Sí hay evidencia de efectos secundarios en niños que usaron sulfadiazina de plata.
- No se logró curación en el 100% de los niños que usó sulfadiazina de plata.
- Con el uso de sulfadiazina de plata en niños, se debió referir al 25,9% de la muestra, lo cual se deduce en falta de eficacia.

- El tiempo de curación de los pacientes que usaron AgNP siempre fue menor.

Desde diferentes puntos de vista, la eficacia es mejor con el uso de AgNPs, se observó un menor tiempo de hospitalización, menor uso de analgésicos, menores curaciones y por lo tanto existe una mayor probabilidad de adherencia al tratamiento, lo cual es un punto clave para que el paciente logre terminar su proceso de enfermedad de manera exitosa.

Recomendaciones

- A la Universidad Internacional de las Américas seguir ofreciendo charlas sobre temas y tecnología actual lo cual permita despertar el interés del estudiante en el campo investigativo.
- A los estudiantes de farmacia en general, informarse sobre nuevas líneas de tratamiento, nuevas tecnologías, innovar en sus investigaciones que sirvan de motivación e inspiración a otros.
- A los estudiantes de farmacia seguir realizando investigaciones de nanomateriales que tengan importancia en el campo de la salud.
- Se recomienda a la Caja del Seguro Social realizar investigaciones sobre nuevos tratamientos con nanoplata que puedan ser usados en los pacientes que se encuentran en la unidad de quemados.
- Seguir haciendo investigaciones que puedan determinar los efectos secundarios que podrían presentarse en los pacientes con uso prolongado de las AgNP.

REFERENCIAS

- Abedini, F; Ahmadi, A; Yavari, A; Hosseini, V y Mousavi, S. (2012). Comparison of silver nylon wound dressing and silver sulfadiazine in partial burn wound therapy. *Int Wound J.* Irán. Do: 10.1111/j.1742-481X.2012.01024.x.
- Alvarado, R; Solera, F; Vega, J. (2014). Síntesis sonoquímica de nanopartículas de óxido de cinc y de plata estabilizadas con quitosano. Evaluación de su actividad antimicrobiana. *Revista Iberoamericana de Polímeros.* Costa Rica. Recuperado de: <http://www.ehu.es/reviberpol/pdf/MAY14/alvarado.pdf>
- Ávalos, A; Haza, A; Mateo, D y Morales, P. (2013). Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente. *Revista Computense de Ciencias Veterinarias.* Universidad de Madrid. España. Doi.org/10.5209/rev_RCCV.2013.v7.n2.43408.
- Adhya A, et al. (2014). Healing of burns wound by topical treatment: A randomized controlled comparison between sulfadiazide silver and nano crystalline silver. *J Basic Clin Pharma.* US National Library of Medicine National Institutes of Health (PMC). India. Doi: 10.4103/0976-0105.145776
- Ayala, N. (2010). Nanopartículas de plata como microbicidas: actividad y mecanismos de acción contra la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y diferentes bacterias resistentes a antibióticos. Para optar por el grado de Doctor en ciencias con especialidad en Microbiología. México.
- Belloso, W. (2009). Historia de los antibióticos. *Revista del Hospital Italiano, Buenos Aires.* Argentina. Vol. 29 N°2. Recuperado de: https://www1.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachs/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf.
- Briceño, D; Correa, A; Valencia, C; et al. (2010). Actualización de la resistencia a antimicrobianos de bacilos Gram negativos aislados en hospitales de nivel III de Colombia: años 2006, 2007 y 2008. *Biomédica, Vol 30.* Colombia. Recuperado de: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=84316250010>>

- Brooks, G; Carroll, K; Butel, J; Morse, S y Mietzner, T. (2014). Microbiología Médica. McCRAW- HILL. México 26 Ed.
- Brunton, L; Chabner, B y Knollmann, B. (2008). Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. McGrall Hill. México. 12ª Ed.
- Camacho, J y Deschamps, L. (2013). Síntesis de nanopartículas de plata y modificación con pulpa de papel para aplicación antimicrobial. Trabajo de grado para optar al título de ingeniero químico. Universidad de Cartagena facultad de ingeniería programa de ingeniería química Cartagena de indias. Colombia.
- Cardoso, P. (2016). Nanopartículas de plata: obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud. Revista Hospital de Niños Buenos Aires. Argentina. Recuperado de <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2016/04/260-Nanoparti%CC%81culas-de-plata.pdf>
- Crespo, M. (2005). La resistencia bacteriana: ¿estamos preparados para detectarla? Grupo de Microbiología Médica y Enfermedades Infecciosas, Universidad Santiago de Cali. Vol. 9 Colombia. Recuperado de: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=La+resistencia+bacteriana%3A+%C2%BFestamos+preparados+para+detectarla%3F&btnG=
- Ecodiario.es. (29 de enero, 2018). La OMS alerta de un elevado nivel de resistencia a antibióticos en todo el mundo. Recuperado de: <http://ecodiario.economista.es/salud/noticias/8899761/01/18/La-OMS-alerta-de-un-elevado-nivel-de-resistencia-a-antibioticos-en-todo-el-mundo.html>
- Ellis, H; Calne, S y Watson, Ch. (2012). Cirugía general. Diagnóstico y tratamiento. Manual Moderno. México. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=htfHCQAAQBAJ&pg=PA43&dq=sulfadiazina+de+plata,+descripcion&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjnpb3w1KTZAhUMb1AKHexUAEEQ6AEILjAC#v=onepage&q=sulfadiazina%20de%20plata%2C%20descripcion&f=false>
- Flores, J; Armijo, J y Mediavilla, A. (2014). Farmacología humana. Elsevier Masson. España. 6ª Ed.

- Fernández, T. (2017). Estudio de las aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de plata. Para optar por el grado de Farmacia. Universidad de Sevilla. España.
- Granados, R y Villaverde, M. (1997). Bacteriología. Características y clasificación bacteriana. Virología. Características y técnicas bioquímicas. Tomo 1. Paraninfo S.A. España. Recuperado de: https://books.google.co.cr/books?id=sUrIecdf_O8C&pg=PA55&dq=fisiolog%C3%ADa+bacteriana&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiskeSYvKTZAhXEJcAKHXe8Dt8Q6AEIJTA#v=onepage&q=fisiolog%C3%ADa%20bacteriana&f=false.
- Grau, S. (2017). Principales variables que determinan el coste económico en el coste de una infección. Universidad autónoma de Barcelona. Elsevier. España. Doi: [org/10.1016/S0213-005X\(17\)30035-6](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(17)30035-6)
- Gravante, G et al. (2009). Nanocrystalline Silver A Systematic Review of Randomized Trials Conducted on Burned Patients and and Evidence-Based Assessment of Potential Advantages Over Older Silver Formulations. Lippincott Williams & Wilkins. Reino Unido. Doi: [10.1097/SAP.0b013e3181893825](https://doi.org/10.1097/SAP.0b013e3181893825)
- Grossman, S y Porth C. (2014). Porth Fisiopatología. Aleteraciones de la salud. Conceptos básicos. Wolters Kluwer. España S.A. 9ª Ed.
- Gunasekaran, T; Nigusse, T; y Dhanaraju, M. (2012). Silver Nanoparticles as Real Topical Bullets for Wound Healing. Elsevier. India. Recuperado de: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcws.2012.05.001>
- Guthrie, K; Agarwal, A; Tackes, D; et al. (2012). Antibacterial Efficacy of Silver-Impregnated Polyelectrolyte Multilayers Immobilized on a Biological Dressing in a Murine Wound Infection Model. Universidad de Wisconsin. Doi: [10.1097/SLA.0b013e318256ff99](https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256ff99).
- Hernández, R; Fernández, C; Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación. Mc Graw Hill Education. 6ta Ed. Recuperado de: www.intercambiosvirtuales.org.

- Hernández, R y Garibay, M. (2011). Sulfadiazina de plata en crema versus suspensión tópica en quemaduras de segundo grado. *Revista Mexicana de pediatría*. Recuperado de: <http://www.medigraphic.com/rmp>
- Huang, Y et al. (2008). A randomized comparative trial between Acticoat and SD-Ag in the treatment of residual burn wounds, including safety analysis. China. Elsevier. doi:10.1016/j.burns.2006.06.020
- Kar, D; Bandyopadhyaya, S; Dimri, U; et al. (2016). Antibacterial effect of silver nanoparticles and capsaicin against MDR-ESBL producing *Escherichia coli*: An in vitro study. India. Elsevier. Doi. 10.1016/S2222-1808(16)61135-0.
- Khundkar, R; Malic, C y Burge, T. (2010). Use of Acticoat™ dressings in burns: What is the evidence? Elsevier. Reino Unido. Doi: 10.1016/j.burns.2009.04.008
- Krychowiak, M; Grinholc, M; Banasiuk, R; et al. (2014). Combination of silver nanoparticles and *Drosera binata* extract as a possible alternative for antibiotic treatment of burn wound infections caused by resistant *Staphylococcus aureus*. Italia. Plos One. Doi: 10.1371/journal.pone.0115727.
- Labarca, J y Araos, R. (2009). Resistencia antimicrobiana: Problema en aumento y soluciones escasas. *Revista Chilena*. Pontificia Universidad Católica de Chile. Recuperado de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v26s1/art01.pdf>.
- Madrid, A. (2017). Síntesis y caracterización de nanopartículas de plata a partir de varios extractos pigmentados de dos plantas para su aplicación en celdas solares híbridas. Trabajo de titulación previo a la obtención del título de ingeniera en biotecnología. Universidad de las Fuerzas Armadas. Ecuador.
- McPhee, S y Hammer, G. (2011). *Fisiopatología de la enfermedad: Una introducción a la medicina clínica*. Mc-Grall Hill. México. 6ta Ed.
- Mejías, Y; Cabrera, N; Toledo, A; Duany, O (2009). La nanotecnología y sus posibilidades de aplicación en el campo científico-tecnológico. *Revista Cubana de Salud Pública*. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21418847006>

- Mendoza, G y Rodríguez, J. (2007). La nanociencia y nanotecnología: Una revolución en curso. Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. México. Recuperado de: <http://www.scielo.org.mx/pdf/perlat/v15n29/v15n29a6.pdf>
- Monge, M. (2009). Nanopartículas de Plata: Síntesis en disolución y propiedades bactericidas. Universidad de la Rioja, Departamento de Química. España. Recuperado de: <http://analesdequimica.es/index.php/AnalesQuimica/article/view/632>.
- Murray, P; Rosenthal, K y Pfaller, M. (2008). Microbiología médica. Elsevier. España. 5ta. Ed.
- Negroni, M. (2009). Microbiología estomatológica: Fundamentos y guía práctica. Panamericana. Argentina. 2^{da} Ed.
- Parham, P. (2005). Inmunología. Panamericana S.A. 2da Ed. España. Recuperado de: https://books.google.co.cr/books?id=IX3Sqib_1ooC&pg=PA3&dq=microorganismos+patogenos,+definicion&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwjX5O3Px6TZAhUkq1kKHfQ3Bj8Q6AEILjAC#v=onepage&q=microorganismos%20patogenos%2C%20definicion&f=false
- Pascual, M. (2005). Enfermedades de origen alimentario. Su prevención. Días de santos S.A. España.
- Prada, C; Holguín, A; González, A y Vives, M. (2015). Fagoterapia, alternativa para el control de las infecciones bacterianas. Perspectivas en Colombia. Universitas Scientiarum. Colombia. Doi: 10.11144/Javeriana.SC20-1.faci.
- Pró, E. (2014). Anatomía Clínica. Editorial médica Panamericana. Argentina. 2da. Ed.
- Quevauvilliers, J y Perlemuter, L. (2004). Diccionario para enfermería. Enciclopedia práctica. 2da Ed. España. Recuperado de: <https://books.google.co.cr/books?id=TiSWuD4KPbYC&pg=PA72&dq=actividad+antibacteriana,+definicion&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwisq62UzKTZAhWpm-AKHxQODb8Q6AEIJTAA#v=onepage&q=actividad%20antibacteriana%2C%20definicion&f=false>.

- Ramírez, C; Ramírez B; González, L; Ramírez, N; y Vélez, K. (2010). Fisiopatología del paciente quemado. Revista de la Universidad Industrial de Santander. Salud, Vol. 42. Colombia. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=343835697007>
- Rezaei, E; Safari, H; Naderinasab, N; Aliakbarian, H. (2011). Common pathogens in burn wound and changes in their drug sensitivity. Irán. Elsevier. doi:10.1016/j.burns.2011.01.019
- Rigo, Ch; Ferroni, L; Tocco, I; et al. (2013). Active Silver Nanoparticles for Wound Healing. International Journal of Molecular Sciences. Italia. Doi: 10.3390/ijms14034817.
- Romero, R. (2007). Microbiología y parasitología humana. Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias. Panamericana. México. 3^{ra} Ed.
- Rosanova, M; Stamboulian, D; y Ledé, R. (2012). Revisión sistemática: ¿Cuál es el agente tópico más eficaz en la prevención de infecciones en el paciente quemado? Arch Argent Pediatr. Argentina. p. 303. Doi. org/10.5546/aap.2012.298.
- Salguero, M. (2016). Síntesis y caracterización de nanopartículas de plata usando como reductores extractos de menta (*Origanum vulgare*) y cilantro (*Coriandrum sativum*), y como funcionalizante el látex de sangre de drago (*Croton lechleri*). Para optar por el grado de Licenciado en Ciencias Químicas con mención en Química Analítica. Pontificia Universidad Católica del Ecuador.
- Santana, K. (2014). ¿Somos responsables de la resistencia antimicrobiana? Archivo Médico de Camagüey. Cuba. Recuperado de: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211132597002>
- Serra, M. (2017). La resistencia microbiana en el contexto actual y la importancia del conocimiento y aplicación en la política antimicrobiana. Revista Habanera de Ciencias Médicas. Cuba. Recuperado de: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2013>
- Solís, F; Cortés, L; Saavedra, R; Ramírez, C. (2007). Efectividad de la sulfadiazina de plata en reepitelización de heridas por quemaduras con líquidos calientes en zonas neutras en

niños. Revista chilena de pediatría. Recuperado de:
https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062007000700006.

Struthers, K y Westran, R. (2005). Bacteriología Clínica. MASSON S.A. España. Recuperado de:
<https://books.google.co.cr/books?id=Z6onofK2ToEC&pg=PA12&dq=fisiolog%C3%ADa+bacteriana&hl=es&sa=X&ved=0ahUKEwiskeSYvKTZAhXEJcAKHXe8Dt8Q6AEIMD AC#v=onepage&q=fisiolog%C3%ADa%20bacteriana&f=false>.

Tayyar, C et al. (2012). Comparison of the antibacterial effect of silver sulfadiazine 1%, mupirocin 2%, Acticoat and octenidine dihydrochloride in a full-thickness rat burn model contaminated with multi drug resistant *Acinetobacter baumannii*. Elsevier. Turquía. Doi:
[org/10.1016/j.burns.2012.04.009](http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2012.04.009)

Triana, J. (2014). Determinación del perfil farmacocinético de la plata después de la administración de nanopartículas de plata en dos modelos animales. Para optar por el Grado de doctor en ciencias con orientación en Farmacología y Toxicología. Universidad Autónoma de Nuevo León, México.

Vásquez, E. (2015). Efectividad clínica del apósito hidrocoloide versus sulfadiazina de plata en el manejo de quemaduras superficiales clínica internacional 2014-2015. Para optar por el grado de maestra en medicina con mención en cirugía plástica. Perú.

Vázquez, M; y Blandon, L. (2014). Comportamiento antimicrobiano de nanopartículas de plata sintetizadas electroquímicamente. Tecnológico de Antioquia. Colombia. p 101. Recuperado de: <http://ojs.tdea.edu.co/index.php/cuadernoactiva/article/view/219>

Winn, W et al. (2008). Koneman. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas en color. Editorial médica Panamericana. España. 6^{ta} Ed.