



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA

Efecto bactericida del cobre sobre *Staphylococcus aureus*: una revisión sistemática

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE
Médico Cirujano

AUTOR

Pereyra Fernández Marcelo (ORCID:0000-0002-4586-9637)

ASESORES

Dante Horacio Rodríguez Alonso (ORCID: 000000-0002-6662-9210)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y TRANSMISIBLES

TRUJILLO-PERÚ

2021

Dedicatoria

Dedicada a mis padres Carlos y Gabriela que por su esfuerzo y apoyo pude estudiar medicina, a mis docentes por toda la dedicación y paciencia que me tuvieron durante la carrera y a mis amigos que me mostraron lo que es una verdadera amistad.

Índice de contenido

Carátula	
Dedicatoria	ii
Índice de contenido	iii
Índice de tablas	iv
Índice de figuras	v
Resumen	vi
Abstract	vii
I.INTRODUCCIÓN	1
II.METODOLOGÍA.....	3
III.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
IV.CONCLUSIÓN	13
V.RECOMENDACIONES	14
REFERENCIAS.....	15

Índice de tablas

Tabla 1: Matriz de artículos incluidos en la revisión sistemática.....9

Tabla 2: Matriz de artículos incluidos en la revisión sistemática.....10

Tabla 3: Matriz de artículos incluidos en la revisión sistemática.....11

Índice de figuras

Figura 1: Fases de la revisión sistemática.....	12
--	-----------

Resumen

El objetivo de este estudio fue identificar el efecto bactericida del cobre contra *Staphylococcus aureus* mediante la revisión de bibliografía. El diseño fue descriptivo y cuantitativo, se realizó la búsqueda en cuatro bases de datos: EBSCO, PUBMED, SCIELO y GOOGLE ACADÉMICO y se seleccionaron 30 artículos. Se encontró que las superficies de cobre y sus aleaciones pueden eliminar hasta >99% de *S.aureus* luego de dos horas de contacto y su limpieza con amonio cuaternario produce una sinergia bactericida con este metal. En los implantes de titanio recubiertos con cobre disminuye la adhesión bacteriana, su multiplicación y la formación de biopelícula. Otros métodos utilizando este metal mostraron menor potencia antimicrobiana. En conclusión el cobre sí presenta un efecto bactericida contra *S.aureus* pero este efecto es dependiente de la forma en la que se utilice este metal, siendo este muy efectivo al ser utilizado en superficies con elevado nivel de contacto en ambientes hospitalarios utilizando amonio cuaternario para su limpieza y cuando se emplea para el recubrimiento de implantes de titanio utilizados en osteosíntesis.

Palabras Clave: Cobre, *Staphylococcus aureus*, antimicrobiano

Abstract

The objective of this study was to identify the bactericidal effect of copper against *Staphylococcus aureus* by reviewing the literature. The design was descriptive and quantitative, the search was performed in four databases: EBSCO, PUBMED, SCIELO and GOOGLE ACADEMIC and 30 articles were selected. It was found that copper and copper alloy surfaces can eliminate up to >99% of *S.aureus* after two hours of contact and their cleaning with quaternary ammonium produces a bactericidal synergy with this metal. In titanium implants coated with copper, bacterial adhesion, multiplication and biofilm formation decrease. Other methods using this metal showed less bactericidal potency. In conclusion, copper does present a bactericidal effect against *S.aureus* but this effect depends on the way in which this metal is used, being very effective when used on surfaces with a high level of contact in hospital environments using quaternary ammonium for its cleaning and when it is used for the coating of titanium implants used in osteosynthesis.

Key words: Copper, *Staphylococcus aureus*, antimicrobial

I. INTRODUCCIÓN

El *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) es un microorganismo relevante en el ámbito médico ya que causa una elevada incidencia de infecciones debido a que estas bacterias Gram positivas pueden colonizar diversas áreas del organismo y por ende causar una amplia gama de enfermedades, siendo las principales las neumonías, las bacteriemias y las infecciones de piel y tejidos blandos.^{1,2}

El *S. aureus* es una bacteria que ha adquirido resistencia a diversos medicamentos y esto se debe principalmente a la prescripción inadecuada de antibióticos, la automedicación en la población y el uso prolongado de medicamentos, además las consecuencias de la resistencia bacteriana conllevan a una variedad de problemas, al no poder depender de los antibióticos con certeza significa que el proceso de curación tomará más tiempo, serán más invasivos, costosos y tendrán una menor tasa de éxito.^{1,3}

Las cepas de *S. aureus* que se encuentran tanto en Inglaterra como en Los Estados Unidos tienen resistencia a la penicilina y en algunas poblaciones de estos países se ha encontrado que la resistencia a la meticilina puede llegar hasta más del 50%.⁴

El Perú no está exento de la aparición de cepas de *S. aureus* resistentes a antibióticos; Si bien ya se han reportado los primeros casos de infecciones de *S. aureus* resistentes a la meticilina de origen comunitario cabe resaltar un estudio realizado en Lima determinó que en la colonización nasal de esta bacteria 99.1% eran sensibles a meticilina, pero de este grupo 96,4% eran resistentes a la penicilina y 10.9% eran resistentes a eritromicina.⁵

Debido a la aparición de resistencia antibiótica se han buscado alternativas, una de estas es el uso del cobre debido a su reconocida actividad bactericida, por lo que en revisiones sistemáticas se ha observado su actividad antimicrobiana en distintas formas de utilización; En forma de nanopartículas para desinfección en odontología como en su utilización en superficies tanto en escenarios in vitro como hospitalarios pero ambos indican en sus conclusiones que se necesita más investigación para comprobar su efectividad y considerarse como una alternativa viable al uso de antibióticos, por ello :¿Qué efecto bactericida tiene el cobre contra *Staphylococcus aureus*? .^{6,7}

El cobre es un metal de transición, es miembro del grupo-1B en la tabla periódica con Plata (Ag) y Oro (Au) y es el tercer oligoelemento más abundante en el cuerpo después del zinc y el hierro, además este metal es esencial para la vida ya que participa como un cofactor enzimático pero al estar presente en exceso produce reacciones de reducción – oxidación que son tóxicas para los seres vivos, sobre todo para bacterias y arqueas.^{8, 9}

Una teoría indica que el cobre en condiciones aeróbicas actúa como catalizador en la producción de radicales hidroxilo a través de las reacciones de Fenton y Haber-Weiss, asimismo debido al alto potencial de reducción estándar del radical hidroxilo, la producción de OH catalizada por cobre puede causar daño oxidativo a la mayoría de los tipos de macromoléculas en la célula, también se propone la unión del cobre con proteínas respiratorias, inactivándolas y causando la muerte celular, además se propone que causa un daño directo en la membrana celular.^{10,11}

Por ello este estudio tiene como objetivo identificar el efecto bactericida del cobre contra *S. aureus*, por tanto, para lograr esto los objetivos específicos son identificar el efecto bactericida del cobre sobre *S. aureus* in vitro e identificar la propiedad bactericida del cobre sobre *S. aureus* in vivo.

II.METODOLOGÍA

2.1 Diseño y variables

El diseño de esta revisión es descriptivo narrativo y el enfoque es cuantitativo.

Utilizando la metodología PICO (población, intervención, comparación y resultado) se identifica:

P: cepas de *S. aureus*

I: cobre

C: placebo, antibiótico o nada

O: efecto bactericida

La variable a medir es el efecto bactericida del cobre sobre el *S. aureus*, para esto se consideró más de un método de medición; con respecto a mediciones in vitro, se utilizó por ejemplo la disminución del crecimiento bacteriano y para mediciones in vivo, se usó por ejemplo una disminución en la frecuencia de infección por *S. aureus*. Esto es debido a que al utilizar tanto estudios in vivo como in vitro la forma de medición de la efectividad de la intervención puede ser tanto de forma directa como de forma indirecta.

2.2 Estrategia de búsqueda

Se realizó esta revisión sistemática a través de la búsqueda de información por medio de buscadores como: EBSCO, PUBMED, SCIELO y GOOGLE ACADÉMICO además se consideró artículos pertenecientes del 2011 al 2021.

Para la exploración de las bases de datos se utilizó las palabras clave: “copper”/cobre,” staphylococcus aureus”, “antimicrobiano” /antimicrobial, además se utilizó el operador booleano AND; finalmente la búsqueda sería:

Español: [cobre y staphylococcus aureus y antimicrobiano]

Inglés: [copper and staphylococcus aureus and antimicrobial]

Los datos se buscaron en artículos originales, artículos de revisión y revisiones sistemáticas de fuentes confiables que contengan información acerca del efecto bactericida del cobre sobre *S. aureus*.

Los artículos obtenidos presentaron como idioma el español y el inglés. El proceso de búsqueda de artículos fue realizado por una sola persona. Primero se evaluó los estudios de forma breve al analizar inicialmente el título y el abstract de los artículos, luego los estudios que cumplían los criterios de inclusión o que muy probablemente

cumplirían esos criterios eran posteriormente analizados completamente para comprobar su validez para esta revisión.

No se realizó validez por comprobación de ítems de la declaración PRISMA o Cochrane.

2.3 Selección de estudio

Los criterios de inclusión fueron basados en el modelo PICO (población, intervención, comparación y resultado). En población se incluyó los estudios que utilizan a la bacteria *S. aureus* tanto in vitro como in vivo, no hay restricción en cómo se cultiva el *S. aureus*. En intervención se necesitó evidenciar la utilización del cobre aplicado únicamente o en conjunto con algún material con la finalidad de lograr un efecto bactericida, esto puede incluir el cobre como nanopartículas, como sulfato, como superficie de algún material, unido a gasas, entre otros medios de aplicación.

Además, debe existir una comparación entre el antes y el después de la intervención con cobre que evidencie un resultado válido. El resultado debe evidenciar si existe un efecto bactericida del cobre en la forma que se aplicó en el estudio. Otro criterio de selección es que fueran artículos con una antigüedad no mayor a 10 años que estuvieran escritos en idioma inglés o español. Se excluyeron los estudios duplicados y los que no cumplieron con los criterios de inclusión.

La selección de estudios fue de un mínimo de 30 de manera arbitraria por ser un estudio piloto y este proceso fue realizado por el mismo tesista.

III.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se identificaron un total de 1055 artículos en las bases de datos EBSCO, PUBMED, SCIELO y GOOGLE ACADÉMICO. Lo primero a realizar fue la eliminación de los duplicados y luego de este proceso quedaron 929 artículos. Luego de revisar títulos y abstracts se tuvo que eliminar 789 artículos por no ser relevantes a causa de solo mencionar al S.aureus ya que otra bacteria era más relevante en el estudio o el cobre no era el principal metal utilizado.

Los artículos filtrados para elegibilidad fueron leídos y de los 140 que se escogieron anteriormente 110 fueron eliminados debido a que no cumplían los criterios de inclusión. Finalmente luego de terminar el proceso de selección se obtuvieron 30 artículos que fueron incluidos en la revisión sistemática. (Figura 1) Un resumen de los resultados más relevantes se presenta en las tablas 1, 2 y 3.

En estudios donde se evaluó el efecto antibacteriano del cobre sobre S.aureus utilizando el halo de inhibición con el método de difusión en disco se obtuvo diversos resultados: Mbewana con nanopartículas de calcogenuros de cobre obtuvieron halos de inhibición: CuS=9mm, CuSe=5mm y CuO=13mm; Raba al utilizar nanopartículas y micropartículas obtuvo halos de 3.2mm con CuO y 12.5mm con CuO dopado con tungsteno; Selvarani utilizó nanopartículas de cobre y obtuvo un halo inhibitorio de 9.67 ± 0.47 mm.^{12,13,14}

Con estos resultados se puede evidenciar que la efectividad in vitro del cobre con el método de difusión en disco está muy ligada a la naturaleza del cobre utilizado. Solo Mbewana evidencia que al utilizar solamente las nanopartículas de CuO se obtienen resultados bactericidas en cambio Rava y Selvarani obtienen poco efecto antimicrobiano, pero cabe resaltar que estos dos últimos trabajos resaltan que al utilizar el cobre en combinación con otra sustancia, como tungsteno o un antibiótico (tetraciclina) estas nanopartículas evidencian un efecto sinérgico con dichas sustancias logrando un muy potente efecto bactericida.^{12, 13,14}

Prasad utilizó un complejo de carbotiamida (cPAmPiCaTc) unido a cobre obtuvo una zona de inhibición de 12 ± 0.08 ; Cano al utilizar papel filtro imbuido con CuSO₄ (5H₂O) evidenció 17.96mm, Meto utilizó una pasta con CuSO₄ su zona fue de 13mm al 12.5% pero en concentraciones de 1.25% y 0.125% no hubo efecto.^{15, 16,17}

El CuSO₄ es bactericida solo en la concentración y solubilidad adecuada; al utilizarse en forma de pasta se obtiene un adecuado efecto bactericida pero al estar impregnado en papel filtro solo es un efecto moderado. El complejo de carbotiamida sí es antimicrobiano y además no daña las membranas eritrocitarias mostrando un posible futuro como metalofármaco.^{15, 16,17}

El cobre puede ser utilizado como recubrimiento en materiales de titanio empleados en osteosíntesis; estudios in vitro como He y Zhang a las 24h encontraron una disminución >99% de S.aureus; Yao a las 24h evidenció la eliminación completa de S.aureus y Huang indicó a las 48h un mayor efecto bactericida de los macrófagos en un ambiente con 0.4113ppm.de cobre.^{18,19,20,21,}

En los artículos mencionados anteriormente se obtienen resultados muy prometedores con respecto al poder bactericida del cobre ya que estas superficies recubiertas por este metal además de destruir al S.aureus disminuyen la adhesión bacteriana, su multiplicación y la formación de biopelícula,^{18, 19, 20,21}

En modelos in vivo Rivera utilizó ratones con implantes de vidrio bioactivo impregnados con cobre y Printz utilizó conejos con clavos de titanio impregnados con acetato de cobre; ambos tratando de extrapolar sus resultados para implantes óseos en traumatología, además en ambos estudios se evidenció la propiedad bactericida del cobre contra S.aureus ya que se logró evitar la infección en el área del implante, disminuyen la adhesión bacteriana y se impidió la formación de biopelícula en estos materiales.^{22,23}

Chyderiotis y Warnes encontraron una diferencia en la efectividad de las superficies de cobre dependiendo de la resistencia antibiótica de la cepa de S.aureus; ambos evidencian que el S.aureus sensible a la meticilina(MSSA) también tiene una mayor sensibilidad al cobre; Chyderotis en su revisión sistemática evidencia una mayor reducción de las colonias de MSSA en comparación de S.aureus resistente a meticilina(MRSA) y Warnes evidencia que en una superficie de cobre la eliminación completa de MSSA ocurre en 15 minutos mientras que el MRSA fue eliminado en 20 minutos.^{7,24}

Seis autores describieron el tiempo que tardan las superficies de cobre para eliminar al S.aureus. McDonald evidenció la disminución de 1.61-1.85 log a las 24h

de carga bacteriana, Neciosup demuestra una reducción de aproximadamente 50% de la carga bacteriana a los 20 minutos y su eliminación completa luego de 1h, Rozanska reporta disminución de la carga de S.aureus en todas las aleaciones de Cu a las 2h, Gross informa que luego de 2h murió más del 99% de S.aureus.^{25, 26, 27,28}

Montero evidenció una disminución de la carga bacteriana >99.9% luego de 1 hora y a las 24 horas y Eser mostró que una superficie de 99% cobre tiene un efecto bactericida al lograr disminuir la población de S.aureus en 3.02log en cambio las superficies con 63% de cobre no evidenciaron efecto bactericida ni bacteriostático.^{29, 30}

En relación a los dos párrafos anteriores 4 de los 6 autores muestran una eliminación total del S. aureus en 2 horas de contacto o menos evidenciando la utilidad del cobre y sus aleaciones como un bactericida para utilizarlo en superficies intrahospitalarias, al disminuir la carga bacteriana disminuye también la probabilidad de contaminación por S.aureus Solo McDonald y Eser indican resultados no favorables para el cobre; para este ser bactericida debe existir una reducción de 3log o más de la carga bacteriana, estos resultados están relacionados a la concentración de cobre en la superficie utilizada.^{25,26,27,28,29,30}

Dos autores exponen a las superficies de cobre a diversos desinfectantes para comprobar si el cobre mantiene su efecto bactericida; Steinhauer encontró que luego de 60 minutos la superficie de aleación de cobre disminuyó la población de S.aureus en $\approx \log 3$, luego de utilizar amonio cuaternario (AQ) para limpiar la superficies y el S.aureus se redujo al límite de detección (<1log); Bryce obtuvo que la aleación integral(80%Cu) tuvo una reducción microbiana del 95.29% y al aplicar AQ fue de 98.97%, además en aleación spray-on(80%Cu) su disminución fue de 59.70% y al agregar AQ fue de 99.24%.^{31,32}

En ambos estudios se demuestra que si bien las superficies de cobre por sí mismas muestran un adecuado efecto bactericida, la utilización de amonio cuaternario evidencia un efecto sinérgico con las superficies de cobre al incrementar su potencia bactericida, también Steinhauer encontró efecto sinérgico al limpiar las superficies con alcohol.; cabe resaltar que Bryce encontró efecto antagónico al

utilizar peróxido de hidrógeno en la aleación integral(80%Cu) y al usar hipoclorito de sodio en la aleación spray-on(80%Cu).^{31,32}

De los 3 estudios que utilizaron cobre dentro del ambiente hospitalario para disminuir la infección por S.aureus: Madden evidenció que no hubo un efecto beneficioso para disminuir las infecciones al impregnar cobre en las sábanas y otros materiales de tela, Sifri demostró que utilizar superficies de cobre en el ámbito hospitalario redujo las infecciones intrahospitalarias en general en un 78% y con respecto a S.aureus hubo 5 casos de infección en total en áreas sin cobre y no hubo ninguna en el área con cobre, Fan en su revisión sistemática solo un autor evidenció que utilizar textiles impregnados con cobre es útil para reducir infecciones intrahospitalarias.^{33,34,35}

Con lo anteriormente mencionado se infiere que el modo de introducir el cobre en los ambientes intrahospitalarios determina la efectividad de este como antimicrobiano contra el S.aureus; el cobre pierde efectividad si se utiliza impregnado en textiles como se ve en 2 de los estudios mencionados en cambio si se utiliza en superficies de elevado contacto es efectivo para reducir las infecciones adquiridas en el hospital, reducir la carga bacteriana y la colonización en los pacientes.^{33, 34,35}

La valoración cualitativa muestra un predominio de artículos que confirman el efecto bactericida del cobre contra S.aureus; este trabajo tuvo como fortaleza el acceso a la amplia biblioteca virtual de la UCV y como limitaciones ser un estudio piloto, no utilizar Prisma o Cochrane para la selección de los estudios y que esta revisión sistemática solo tuvo un autor y un asesor. El cobre es un metal que en un estudio peruano y varios a nivel mundial sí tiene efecto bactericida y que debería evaluarse su utilización en superficies intrahospitalarias para disminuir la carga bacteriana de S.aureus y las infecciones intrahospitalarias.

Tabla 1

N°	Autor(es), Año, País	n	Recolección de información	Resultados principales
1	Mbewana-Ntshanka, Moloto, Mubiayi, (2020) Sudáfrica ¹²	No reportado	Método de difusión en disco. Concentración mínima inhibitoria.	El S.aureus es susceptible a las nanopartículas de calcogenuros de cobre (CuS, CuSe, CuO). Halos de inhibición: CuS=9mm, Cu Se=5mm y CuO=13mm
2	Raba-Pa'ez et al.(2020), Brasil ¹³	No reportado	Método de difusión en disco.	El halo de inhibición de las nanopartículas de CuO/W(al 1%) frente a S. aureus es de 12.5mm, el halo de las partículas de CuO es de 3.2mm.
3	Rivera et.al (2020), Alemania ²²	1x10 ⁵ células/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	In vitro: S. aureus en el revestimiento de Cu disminuyó en 6-7 log. In vivo: En ratones se observó luego de haber inoculado S. aureus en los ratones con implantes de cobre no se desarrolló infección y no se halló UFC.
4	Hsueh, Tsai, Lin, (2017), Taiwan ³⁶	1x10 ⁹ células/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Nanopartículas de cobre(CuO) a una concentración de 20mM (1600 ppm) son bactericidas contra S.aureus
5	Nguyen et.al, (2021), Vietnam ³⁷	1x10 ³ -1x10 ⁵ células/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Los filtros impregnados con nanopartículas de cobre evidenciaron una reducción de 5.6 logaritmos de S.aureus
6	Chyderiotis et.al, (2018), Francia ⁷	16 artículos	Búsqueda en base de datos	Las superficies de cobre con respecto a S.aureus se observa una reducción significativa de MSSA, pero no para MRSA
7	Madden et.al, (2020), USA ³³	25243 patient days	Incidencia de infección	La ropa de cama impregnada con cobre incluidas las sábanas, fundas de almohadas, toallas y paños no muestra un efecto beneficioso para reducir las infecciones bacterianas por S.aureus
8	Sifri, Burke, Enfield, (2016) USA ³⁴	46391 patient days	Incidencia de infección	Las infecciones por S. aureus se redujeron, ya que se evidencia una incidencia de 3 casos/10 000 patient days antes de la intervención, en cambio el área hospitalaria con cobre tuvo una incidencia de 0 casos/10 000 patient days
9	Warnes, Keevil, (2016), UK ²⁴	1x10 ⁷ células/ul de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	En superficies de cobre: MRSA a los 20 minutos eliminación total, MSSA a los 15 minutos eliminación total.
10	McDonald et.al, (2020), UK ²⁵	1x10 ⁸ células/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	La viabilidad de S.aureus disminuyó en 1.61-1.85 logaritmos a las 24h en las superficies de cobre utilizando el método de inóculo microbiano seco.

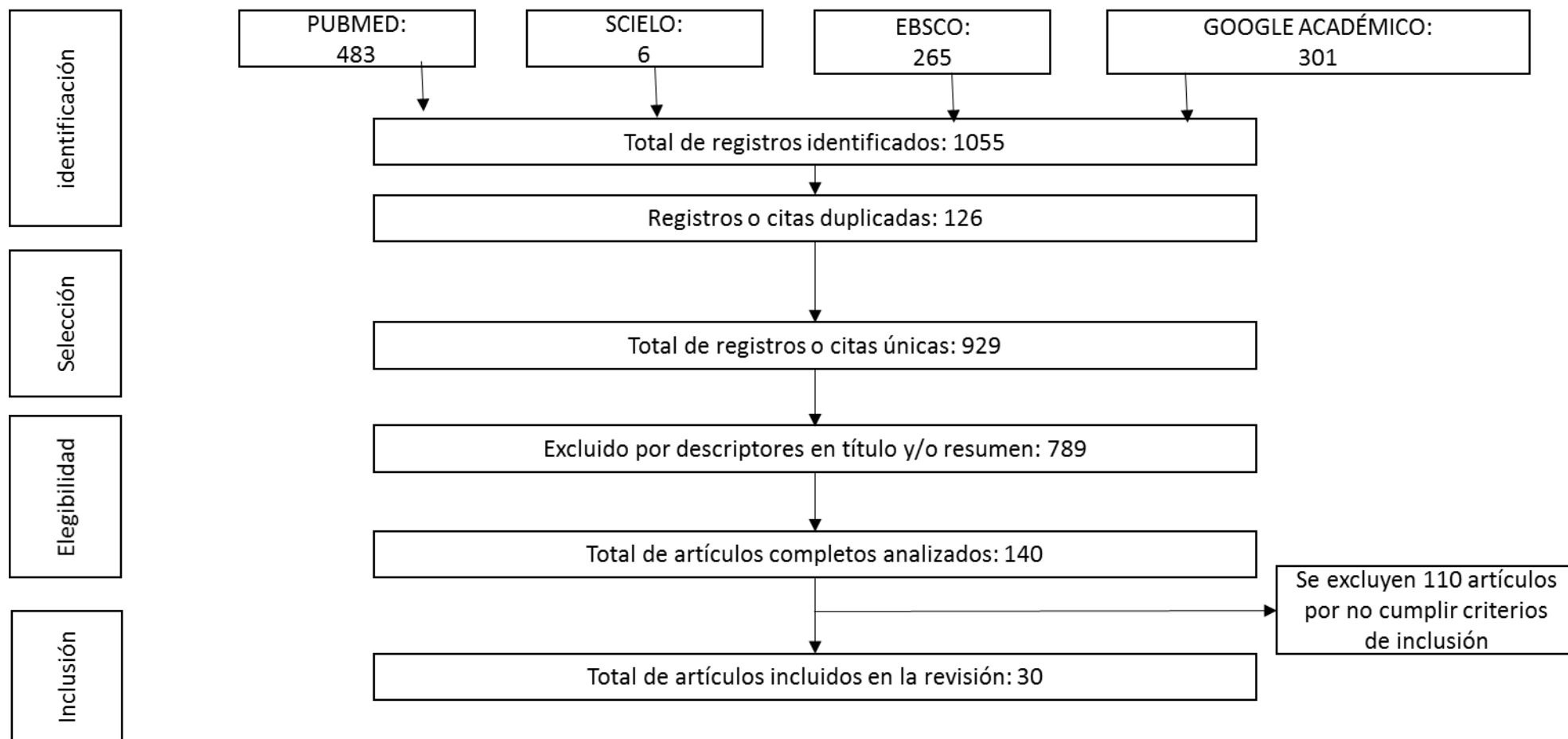
Tabla 2

N°	Autor(es), Año, País	n	Recolección de información	Resultados principales
11	Prasad et.al, (2019), India ¹⁵	1x10 ⁶ células/ml de S.aureus	Método de difusión en disco.	El complejo de cobre tuvo un excelente efecto antibacteriano contra MRSA con una zona de inhibición de 12 ± 0.08 mm
12	Fan, Shao, Wang, Ren,(2020), China ³⁵	6 artículos	Búsqueda en base de datos	La mayoría de los estudios observa que los textiles impregnados con cobre no disminuyeron las infecciones intrahospitalarias,
13	Selvarani, (2018), India ¹⁴	No reportado	Método de difusión en disco.	Las nanopartículas de cobre no presentan un efecto bactericida potente contra S. aureus, siendo su halo de inhibición de 9.67±0.47mm
14	Febré et. al.(2016), Chile ³⁸	No reportado	Concentración mínima inhibitoria Concentración bactericida mínima	En caso de S. aureus se utilizaron 4 cepas, la más sensible fue la M10; esta tuvo una CIM de 400 µg/ml para nitrato y acetato y una CBM de 600 µg/ml para el nitrato y de 400 µg/ml para el acetato. L
15	Neciosup et.al,(2015), Perú ²⁶	2-3x10 ⁷ células/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	En láminas de cobre las 3 cepas de S. aureus fueron eliminadas completamente a los 60 minutos de exposición
16	Cano et.al.(2017), Filipinas ¹⁶	No reportado	Método de difusión en disco.	El papel imbuido con sulfato de cobre presentó una zona de inhibición de 17.96mm
17	Brahma et.al,(2017),India ³⁹	40	Concentración mínima inhibitoria	El complejo de cobre presentó contra MSSA Y MRSA una CIM que variaba de 6.25 a 12.5µg/ml evidenciando una adecuada efectividad bactericida
18	Rozanska et.al,(2017), Polonia ²⁷	1x10 ⁷ células/ul de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Diversas aleaciones de cobre son efectivas contra S. aureus, en todas se observó una disminución total del inóculo bacteriano a las 2h.
19	Gross et.al, (2019), USA ²⁸	1x10 ⁷ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Superficies pintadas con látex que contenía partículas vitrocerámicas de cobre demostraron una reducción de S.aureus de >4log a las 2h
20	He et.al,(2020),China ¹⁸	1x10 ⁵ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Luego de 24 horas los revestimientos de las superficies de implantes con revestimientos de TiO ₂ dopados con Cu como el M-Cu (5.05% CU) evidenciaron una disminución >99% del crecimiento de S. aureus.

Tabla 3

N°	Autor(es),Año, País	n	Recolección de información	Resultados principales
21	Zhang et.al,(2016),China ⁴⁰	1x10 ⁵ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Luego de 24 las superficies de implantes percutáneos con revestimiento dopados con cobre se encontró: 5.2 × 10 ⁵ UFC/mL para 1.93 %peso (wt%) de Cu en la superficie con cobre y 200 × 10 ⁵ UFC/mL on en la superficie sin cobre.
22	Zhang et.al,(2018),China ¹⁹	1x10 ⁷ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Luego de 24h la superficie de Ti con revestimiento dopado con nanopartículas de Cu con el recubrimiento con 2.76 % de concentración atómica (at%) de Cu evidenciaba una eliminación completa del S.aureus.
23	Yao et.al,(2014),China ²⁰	1x10 ⁵ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Luego de 24 h las superficies de Ti con revestimiento dopado con nanopartículas de Cu muestran que casi todas las bacterias habían sido eliminadas.
24	Huang et.al,(2018), China ²¹	1x10 ⁷ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Luego de 48h en las superficies de Ti con revestimiento cerámico impregnado con Cu los macrófagos tuvieron una mayor capacidad bactericida contra S.aureus con 0.4113ppm de Cu
25	Prinz, Elhensheri, Rychly, Neumann, (2017),Alemania ²³	1x10 ⁵ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Los clavos de Ti impregnados con acetato de Cu, luego de cuatro semanas de haber estado implantados en tejido óseo de conejo, evitaron la adhesión bacteriana y formación de biopelícula.
26	Montero et.al,(2019),Chile ²⁹	4.3x10 ⁷ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Las superficies recubiertas con una resina impregnada de nanopartículas y micropartículas de cobre demostraron una reducción in vitro de la carga bacteriana >99.9% luego de 1 h
27	Steinhauer et.al,(2018),Alemania ³¹	1.5-5x10 ⁷ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Los discos con aleación de cobre luego de 60min de contacto con S.aureus presentaron una disminución de la cantidad de S.aureus; fue ≈log3 Limpieza con alcohol o amonio cuaternario produce sinergia.
28	Meto et.al,(2019),Italia ¹⁷	1.5x10 ⁸ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias Método de difusión en disco.	La pasta endodóntica con hidróxido de cobre/calcio a 12.5%, de concentración presentó un halo de inhibición de 13mm
29	Bryce et.al,(2020),Canadá ³²	3.3x10 ⁶ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	Integral(80%Cu) al tratarse con peróxido de hidrogeno acelerado(PHA) tuvo una reducción bacteriana del 84.4%, mientas que al tratarse con amonio cuaternario(AQ) fue de 98.97%,
30	Eser, Erguin,Hascelik, (2015),Turquía ³⁰	5x10 ⁶ UFC/ml de S.aureus	Unidades formadoras de colonias	La superficie con 99% de cobre presentó una reducción de S.aureus de 3.02log a los 30min

Figura 1: Fases de la revisión sistemática



IV. CONCLUSIÓN

En conclusión el cobre sí presenta un efecto bactericida contra S.aureus pero este efecto es dependiente de la forma en la que se utilice este metal, siendo este muy efectivo al ser utilizado en superficies con elevado nivel de contacto en ambientes hospitalarios utilizando amonio cuaternario para su limpieza y cuando se emplea para el recubrimiento de implantes de titanio utilizados en osteosíntesis.

V. RECOMENDACIONES

Se recomienda realizar investigación en las otras formas de utilización del cobre, sobre todo en nanopartículas y en sinergia con otros materiales ya que puede tener futuro como posible metalofármaco contra S.aureus.

Se recomienda la utilización de superficies de cobre y sus aleaciones en el ámbito intrahospitalario para reducir la carga bacteriana de S.aureus en el Perú.

REFERENCIAS

1. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health* [Internet]. 2015 [citado 16 de mayo de 2021]; 109(7):309-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4768623/>
2. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clin Microbiol Rev.* [Internet] 2015[citado 14 de mayo de 2021];28(3):603-61. Disponible en: <https://cmr.asm.org/content/cmr/28/3/603.full.pdf>
3. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health.* [Internet]. 2014 [citado 14 de mayo de 2021];2:145. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/266401372_The_Antimicrobial_Resistance_Crisis_Causes_Consequences_and_Management
4. Emami Meybodi MM, Foroushani AR, Zolfaghari M, Abdollahi A, Alipour A, Mohammadnejad E, et al. Antimicrobial resistance pattern in healthcare-associated infections: investigation of in-hospital risk factors. *Iran J Microbiol* [Internet]. 2021 [citado 14 de mayo de 2021]; 13(2):178-82. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=149764699&lang=es&site=eds-live>
5. Carmona E, Sandoval S, García C. Frecuencia y susceptibilidad antibiótica del *staphylococcus aureus* proveniente de hisopados nasales en una población urbano marginal de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2012 [citado 14 de mayo de 2021]; 29(2):206-11. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1726-46342012000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Sánchez-Sanhueza G, Fuentes-Rodríguez D, Bello-Toledo H. Copper Nanoparticles as Potential Antimicrobial Agent in Disinfecting Root Canals: A Systematic Review. *Int J Odontostomatol* [Internet].2016 [citado 14 de mayo de 2021]; 10(3):547-54. Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-381X2016000300024&lng=en&nrm=iso&tlng=en

7. Chyderiotis S, Legeay C, Verjat-Trannoy D, Le Gallou F, Astagneau P, Lepelletier D. New insights on antimicrobial efficacy of copper surfaces in the healthcare environment: a systematic review. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis.* [Internet]. 2018[citado 14 de mayo de 2021];24(11):1130-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29605564/>

8. Mustafa S, AlSharif M. Copper (Cu) an Essential Redox-Active Transition Metal in Living System—A Review Article. *Am J Anal Chem.* [Internet]. 2018 [citado 14 de mayo de 2021]; 09:15-26. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322359677_Copper_Cu_an_Essential_Redox-Active_Transition_Metal_in_Living_System-A_Review_Article

9. Solioz M, Abicht HK, Mermoud M, Mancini S. Response of gram-positive bacteria to copper stress. *J Biol Inorg Chem JBIC Publ Soc Biol Inorg Chem.* [Internet]. 2010 [citado 14 de mayo de 2021]; 15(1):3-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19774401>

10. Ladomersky E, Petris MJ. Copper tolerance and virulence in bacteria. *Met Integr Biometal Sci.* [Internet]. 2015 [citado 14 de mayo de 2021];7(6):957-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25652326>

11. Santo CE, Quaranta D, Grass G. Antimicrobial metallic copper surfaces kill *Staphylococcus haemolyticus* via membrane damage. *Microbiology Open.* [Internet]. 2012 [citado 14 de mayo de 2021];1(1):46-52. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22950011>

12. Mbewana-Ntshanka NG, Moloto MJ, Mubiayi PK. Antimicrobial Activity of the Synthesized of Copper Chalcogenide Nanoparticles. *J Nanotechnol* [Internet]. 2021 [citado 17 de junio de 2021]; 2021(1):1-14 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jnt/2021/6675145/>

13. Raba-Páez AM, D Malafatti JO, Parra-Vargas CA, Paris EC, Rincón-Joya M. Effect of tungsten doping on the structural, morphological and bactericidal properties

of nanostructured CuO. *PloS One*. [Internet]. 2020; [citado 10 de junio de 2021]; 15(9):1-17 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32986775/>

14. Selvarani M. Investigation of the synergistic antibacterial action of copper nanoparticles on certain antibiotics against human pathogens. *Int J Pharm Pharm Sci* [Internet]. 1 de octubre de 2018 [citado 17 de junio de 2021]; 10(10):83-86 Disponible en: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ijpps/article/view/28069>

15. Nagendra Prasad HS, Manukumar HM, Karthik CS, Mallesha L, Mallu P. A novel copper (II) PAmPiCaT complex (cPAmPiCaTc) as a biologically potent candidate: A contraction evidence against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and a molecular docking proof. *Bioorg Med Chem*. [Internet]. 2019; [citado 10 de junio de 2021]; 27(5):841-850 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30718062/>

16. Cano A, Gillado A, Montecillo A, Herrera M. Copper sulfate-embedded and copper oxide-embedded filter paper and their antimicrobial properties. *Mater Chem Phys*. [Internet]. 2017; [citado 17 de junio de 2021]; 207(1):147-153 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/322032559_Copper_sulfate-embedded_and_copper_oxide-embedded_filter_paper_and_their_antimicrobial_properties

17. Meto A, Colombari B, Sala A, Pericolini E, Meto A, Peppoloni S, et al. Antimicrobial and antibiofilm efficacy of a copper/calcium hydroxide-based endodontic paste against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. *Dent Mater J*. [Internet]. 2019; [citado 10 de junio de 2021]; 38(4):591-603. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257304/>

18. He X, Zhang G, Zhang H, Hang R, Huang X, Yao X, et al. Cu and Si co-doped microporous TiO₂ coating for osseointegration by the coordinated stimulus action. *Appl Surf Sci* [Internet]. 2020 [citado 17 de junio de 2021]; 503(1):1-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169433219328880>

19. Zhang X, Li J, Wang X, Wang Y, Hang R, Huang X, et al. Effects of copper nanoparticles in porous TiO₂ coatings on bacterial resistance and cytocompatibility of osteoblasts and endothelial cells. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*.

[Internet].2018; [citado 17 de junio de 2021]; 82(1):110-20.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29025639/>

20. Yao X, Zhang X, Wu H, Tian L, Ma Y, Tang B. Microstructure and antibacterial properties of Cu-doped TiO₂ coating on titanium by micro-arc oxidation. *Appl Surf Sci* [Internet]. 2014 [citado 17 de junio de 2021]; 292(1):944-957. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169433213023544>

21. Huang Q, Li X, Elkhooly TA, Liu X, Zhang R, Wu H, et al. The Cu-containing TiO₂ coatings with modulatory effects on macrophage polarization and bactericidal capacity prepared by micro-arc oxidation on titanium substrates. *Colloids Surf B Biointerfaces*. [Internet]. 2018; [citado 17 de junio de 2021]; 170(1):242-250. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29933233/>

22. Rivera LR, Cochis A, Biser S, Canciani E, Ferraris S, Rimondini L, et al. Antibacterial, pro-angiogenic and pro-osteointegrative zein-bioactive glass/copper based coatings for implantable stainless steel aimed at bone healing. *Bioact Mater* [Internet] 2021 [citado 17 de junio de 2021];6(5):1479-1490. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452199X20302905>

23. Prinz C, Elhensheri M, Rychly J, Neumann H-G. Antimicrobial and bone-forming activity of a copper coated implant in a rabbit model. *J Biomater Appl*. [Internet].2017; [citado 18 de junio de 2021]; 32(2):139-149.Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28599578/>

24-Warnes SL, Keevil CW. Lack of Involvement of Fenton Chemistry in Death of Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive Strains of *Staphylococcus aureus* and Destruction of Their Genomes on Wet or Dry Copper Alloy Surfaces. *Appl Environ Microbiol* [Internet].2016 [citado 15 de junio de 2021]; 82(7):2132-2136. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4807532/>

25. McDonald M, Wesgate R, Rubiano M, Holah J, Denyer SP, Jermann C, et al. Impact of a dry inoculum deposition on the efficacy of copper-based antimicrobial surfaces. *J Hosp Infect* [Internet]. 2020 [citado 17 de junio de 2021]; 106(3):465-472. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195670120303911>

26. Neciosup E, Vergara M, Pairazamán O, Apablaza M, Esparza M. Cobre antimicrobiano contra patógenos intrahospitalarios en Perú. *An Fac Med* [Internet]. 2015 [citado 17 de junio de 2021]; 76(1):9-14. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1025-55832015000200002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
27. Róžańska A, Chmielarczyk A, Romaniszyn D, Sroka-Oleksiak A, Bulanda M, Walkowicz M, et al. Antimicrobial Properties of Selected Copper Alloys on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* in Different Simulations of Environmental Conditions: With vs. without Organic Contamination. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet]. 2017; [citado 17 de junio de 2021]; 14(7):1-15 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28726753/>
28. Gross TM, Lahiri J, Golas A, Luo J, Verrier F, Kurzejewski JL, et al. Copper-containing glass ceramic with high antimicrobial efficacy. *Nat Commun* [Internet]. 2019 [citado 17 de junio de 2021]; 10(1):1-18. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41467-019-09946-9>
29. Montero DA, Arellano C, Pardo M, Vera R, Gálvez R, Cifuentes M, et al. Antimicrobial properties of a novel copper-based composite coating with potential for use in healthcare facilities. *Antimicrob Resist Infect Control*. [Internet]. 2019; [citado 17 de junio de 2021]; 8(3):1-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30627427/>
30. Eser OK, Ergin A, Hascelik G. Antimicrobial activity of copper alloys against invasive multidrug-resistant nosocomial pathogens. *Curr Microbiol*. [Internet]. 2015; [citado 9 de junio de 2021]; 71(2):291-295. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26044991/>
31. Steinhauer K, Meyer S, Pfannebecker J, Teckemeyer K, Ockenfeld K, Weber K, et al. Antimicrobial efficacy and compatibility of solid copper alloys with chemical disinfectants. *PloS One*. [Internet]. 2018; [citado 10 de junio de 2021]; 13(8):1-14 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30096209/>

32. Bryce EA, Velapatino B, Akbari Khorami H, Donnelly-Pierce T, Wong T, Dixon R, et al. In vitro evaluation of antimicrobial efficacy and durability of three copper surfaces used in healthcare. *Biointerphases*. [Internet]. 2020; [citado 17 de junio de 2021]; 15(1):1-13 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32041413/>
33. Madden GR, Heon BE, Sifri CD. Effect of copper-impregnated linens on multidrug-resistant organism acquisition and *Clostridium difficile* infection at a long-term acute-care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. [Internet]. 2018; [citado 17 de junio de 2021]; 39(11):1384-1396. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30231949/>
34. Sifri CD, Burke GH, Enfield KB. Reduced health care-associated infections in an acute care community hospital using a combination of self-disinfecting copper-impregnated composite hard surfaces and linens. *Am J Infect Control*. [Internet]. 2016; [citado 17 de junio de 2021]; 44(12):1565-1571. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27692785/>
35. Fan T, Shao L, Wang X, Ren P. Efficacy of copper-impregnated hospital linen in reducing healthcare-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. [Internet]. 2020; [citado 17 de junio de 2021]; 15(7):1-15 Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/343091719_Efficacy_of_copper-impregnated_hospital_linen_in_reducing_healthcare-associated_infections_A_systematic_review_and_meta-analysis
36. Hsueh Y-H, Tsai P-H, Lin K-S. PH-Dependent Antimicrobial Properties of Copper Oxide Nanoparticles in *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017 [citado 17 de junio de 2021]; 18(4):1-14 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5412377/>
37. Nguyen VT, Vu QHA, Pham TNN, Trinh KS. Antibacterial Filtration Using Polyethylene Terephthalate Filters Coated with Copper Nanoparticles. *J Nanomater* [Internet]. 2021 [citado 17 de junio de 2021]; 2021(1):1-13 Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jnm/2021/6628362/>

38. Febré N, Silva V, Báez A, Palza H, Delgado K, Aburto I, et al. Comportamiento antibacteriano de partículas de cobre frente a microorganismos obtenidos de úlceras crónicas infectadas y su relación con la resistencia a antimicrobianos de uso común. *Rev Médica Chile* [Internet]. 2016 [citado 17 de junio de 2021]; 144(12):1523-30. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-98872016001200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
39. Brahma U, Kothari R, Sharma P, Bhandari V. Antimicrobial and anti-biofilm activity of hexadentated macrocyclic complex of copper (II) derived from thiosemicarbazide against *Staphylococcus aureus*. *Sci Rep* [Internet]. 2018 [citado 17 de junio de 2021];8(1):1-8 Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-26483-5>
40. Zhang L, Guo J, Huang X, Zhang Y, Han Y. The dual function of Cu-doped TiO₂ coatings on titanium for application in percutaneous implants. *J Mater Chem B*. [Internet]. 2016; [citado 17 de junio de 2021]; 4(21):3788-3800. Disponible en: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2016/tb/c6tb00563b#!divAbstract>