

# NANOTECNOLOGÍA VERDE CONTRA LA RESISTENCIA ANTIBACTERIANA

Mtro. Enrique Rodríguez Zitlalpopoca

Universidad del Valle de Puebla

enrique.rodriguez@uvp.edu.mx

ORCID: 0000-0001-8188-6795

Mtra. Arianna Bravo Nieves

Universidad del Valle de Puebla

arianna.bravo@metropoli.edu.mx

ORCID: 0000-0003-4115-8894

## **Resumen**

La nanotecnología ha cobrado relevancia en los últimos años, ya que los beneficios que los materiales nanoparticulados confieren a esta área permite desarrollos que no se han podido lograr utilizando otras ciencias. La resistencia antibacteriana (RAM) es un problema de salud en constante crecimiento y es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. El fracaso de los antibióticos existentes exige la necesidad urgente de desarrollar estrategias alternativas novedosas para controlar las infecciones bacterianas. Se han utilizado varios métodos químicos y físicos para la síntesis de nanopartículas, sin embargo, presentan desventajas, como el uso de disolventes tóxicos, alto consumo de energía, productos peligrosos,

etc. Por lo tanto, surge la necesidad de desarrollar métodos amigables con el medio ambiente para la síntesis de Nanopartículas metálicas. Este trabajo tiene como objetivo revisar los efectos antimicrobianos de Nanopartículas de plata (AgNP's) sintetizadas por métodos verdes, lo cual aporta evidencias del potencial uso en hospitales y la industria.

**Palabras clave:** AgNP's, Nanotecnología, Resistencia antibacteriana, Antimicrobianos.

**Keywords:** AgNP's, Nanotechnology, Antibiotic resistance, Antimicrobials.

## **Introducción**

La resistencia a los antimicrobianos es un problema de salud pública a nivel mundial, la cual se produce cuando los microorganismos sufren cambios al estar expuestos a los antimicrobianos, como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo. Sin antimicrobianos eficaces para prevenir y tratar las infecciones, intervenciones como el trasplante de órganos, quimioterapia contra el cáncer, tratamiento de la diabetes o cirugías menores se convertirán en procedimientos de muy alto riesgo, la RAM aumenta el costo de los servicios de salud por la mayor duración de las hospitalizaciones y la necesidad de una atención intensiva. En atención a este problema en febrero cuando OMS (2017) publicó una lista de "patógenos prioritarios" resistentes a los antibióticos, con el fin de guiar y promover la investigación en el desarrollo de nuevos antimicrobianos, como parte de las actividades de la OMS para combatir el creciente problema mundial de la RAM. Ante este problema, la nanotecnología ofrece una nueva alternativa, la cual es el uso de la plata como antimicrobiano, en forma de AgNP's.

A pesar que desde hace cientos de años se sabe que la plata tiene efectos bactericidas, las AgNP´s tienen aproximadamente 20 años que se empezaron a evaluar como antimicrobianos, estas investigaciones realizadas a nivel mundial mediante diferentes protocolos han reportado el efecto bactericida de las AgNP´s.

Una de las primeras referencias a la nanotecnología fue presentada en 1959 por el físico norteamericano Richard Feynmann en una conferencia titulada: *There's Plenty of Room at the Bottom*, en la cual sugirió la posibilidad de manipular materiales a escala atómica y molecular:

[...] Las leyes de la física, hasta donde yo puedo comprender, no nos prohíben la posibilidad de manipular la naturaleza átomo por átomo... no es un intento de violar ninguna ley [...] pero en la práctica, no se ha hecho porque somos muy grandes [...] los problemas de la química y la biología pueden ser en gran parte resueltos si nuestra habilidad para ver lo que estamos haciendo y para hacer cosas a nivel atómico finalmente es desarrollada [...] un desarrollo el cual creo que finalmente no puede ser evitado [...] (Mendoza Uribe y Rodríguez-López, 2007).

El término “nanotecnología” fue usado por primera vez en 1974 por Norio Taniguchi, un investigador de la Universidad de Tokio, quien señalaba así la capacidad de manejar materiales a nivel nanométrico (Mendoza Uribe y Rodríguez-López, 2007).

## **Desarrollo**

La RAM se produce cuando los microorganismos (bacterias, hongos, virus y parásitos) sufren cambios al verse expuestos a los antimicrobianos (antibacterianos, antifúngicos, antivirales, antipalúdicos o antihelmínticos), como resultado, los medicamentos se vuelven ineficaces y las infecciones persisten en el organismo, lo que incrementa el riesgo de propagación a otras personas (OMS, 2016).

La RAM no es nueva, pero el número de microorganismos resistentes, las localizaciones geográficas afectadas por la resistencia y la amplitud de la resistencia en organismos individuales son sin precedentes y crecientes (Alanis, 2005). Las cepas resistentes a los fármacos aparecieron inicialmente en los hospitales, donde se usaban la mayoría de los antibióticos. *Streptococcus pyogenes*, resistente a la sulfonamida, surgió en los hospitales militares en la década de 1930, *Staphylococcus aureus* resistente a la penicilina surgió en los hospitales civiles de Londres poco después de la introducción de la penicilina en la década de 1940. La resistencia a múltiples fármacos se detectó por primera vez en bacterias entéricas, como *Escherichia coli*, *Shigella* y *Salmonella*, a fines de la década de 1950 y principios de 1960. Tales cepas planteaban problemas clínicos graves particularmente en los países en desarrollo (Levy y Marshall, 2004).

El 27 de febrero del 2017, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó una lista de “patógenos prioritarios” resistentes a los antibióticos, en la que se incluyen 12 familias de bacterias más peligrosas para la salud humana, la lista se elaboró con el fin de tratar de guiar y promover la investigación y desarrollo de nuevos antibióticos, como parte de las actividades de la OMS para combatir el creciente problema mundial de la resistencia a los antimicrobianos (OMS, 2017).

La lista se divide en tres categorías con arreglo a la urgencia en que se necesitan los nuevos antibióticos: prioridad crítica, alta o media. El grupo de prioridad crítica incluye las bacterias multirresistentes que son especialmente peligrosas en hospitales, residencias de ancianos y entre los pacientes que necesitan ser atendidos con dispositivos como ventiladores y catéteres intravenosos. Los niveles dos y tres de la lista (categorías de prioridad alta y media) contienen bacterias que exhiben una farmacorresistencia creciente y provocan enfermedades comunes como la gonorrea o intoxicaciones alimentarias por salmonela (OMS, 2017).

## **Prioridad 1: Crítica**

- *Acinetobacter baumannii*, resistente a los carbapenémicos
- *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a los carbapenémicos
- *Enterobacteriaceae*, resistentes a los carbapenémicos, productoras de BLEE

## **Prioridad 2: Alta**

- *Enterococcus faecium*, resistente a la vancomicina
- *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina, con sensibilidad intermedia y resistencia a la vancomicina
- *Helicobacter pylori*, resistente a la claritromicina
- *Campylobacter spp.*, resistente a las fluoroquinolonas
- *Salmonella*, resistentes a las fluoroquinolonas
- *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a la cefalosporina, resistente a las fluoroquinolonas

## **Prioridad 3: Media**

- *Streptococcus pneumoniae*, sin sensibilidad a la penicilina
- *Haemophilus influenzae*, resistente a la ampicilina
- *Shigella spp.*, resistente a las fluoroquinolonas

## **Plata como antimicrobiano**

Con la aparición y el aumento de bacterias resistentes a múltiples antibióticos, diversos investigadores trabajan en el desarrollo de nuevos y eficaces antibacterianos libres de resistencia y bajo costo. Tales problemas y necesidades han llevado al resurgimiento del uso de antisépticos basados en plata, que se sabe presenta actividad de amplio espectro (Jones *et al.*, 2004).

La plata es un elemento blanco metálico y brillante, situado en la posición 47 en la tabla periódica, pura es idealmente dúctil y maleable, tiene la conductividad eléctrica y térmica más alta que otros metales. Se ha usado por cientos de años en la historia humana, los recipientes de plata se utilizaron en épocas antiguas para preservar el agua y el vino. Los compuestos de plata fueron la principal arma contra la infección de heridas en la Primera Guerra Mundial hasta el surgimiento de los antibióticos. La sulfadiazina de plata de uso tópico era el tratamiento antibacteriano estándar para quemaduras graves y sigue siendo ampliamente utilizada en unidades de quemados (Chen y Schluesener, 2008).

La nanotecnología proporciona una buena plataforma para modificar y desarrollar las propiedades importantes de la plata en forma de nanopartículas que tienen aplicaciones prometedoras de diagnóstico, biomarcadores, marcaje celular, agentes de contraste para imágenes biológicas, antimicrobianos y sistemas de administración de fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades. Por lo tanto, los investigadores se están desplazando hacia las nanopartículas y particularmente en nanopartículas de plata (AgNP's) para resolver el problema de la aparición de bacterias resistentes a múltiples drogas (Gemmell *et al.*, 2006).

Los efectos antimicrobianos de la plata aumentan al manipular el tamaño a un nivel nanométrico. Debido al cambio en las propiedades fisicoquímicas, las AgNP's tienen efectos como antimicrobianos por la alta relación superficie-área-volumen y las propiedades químicas y físicas únicas que presenta. Las AgNP's con

un tamaño en el intervalo de 10-100 nm muestran un fuerte potencial bactericida frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas (Rai *et al.*, 2012).

Se han utilizado varios métodos químicos y físicos para la síntesis de nanopartículas, sin embargo, presentan desventajas, como es el uso de disolventes tóxicos, alto consumo de energía, productos peligrosos, etc. Por lo tanto, surge la necesidad de desarrollar métodos amigables con el medio ambiente para la síntesis de nanopartículas metálicas. En los últimos años, diferentes extractos de plantas han recibido atención debido a su bajo costo, eficiencia energética y comportamiento no tóxico en el acercamiento para la síntesis de nanopartículas metálicas. Por lo tanto, el enfoque se ha vuelto hacia la nanotecnología verde. La síntesis verde de nanopartículas metálicas debe involucrar tres pasos principales basados en las perspectivas de la química verde.

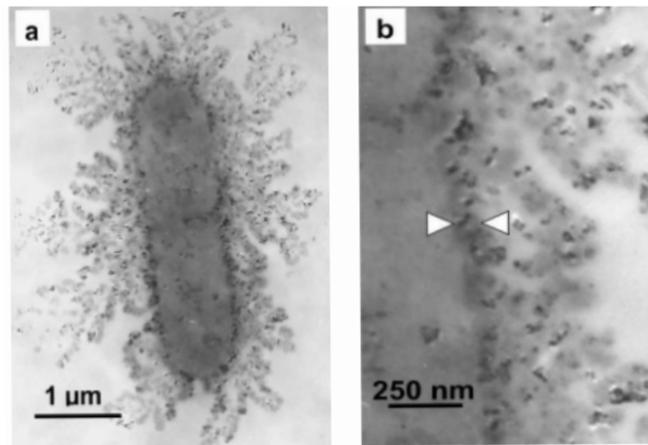
1. Selección de un medio solvente biocompatible y no tóxico.
1. Selección de agentes reductores ambientalmente favorables
1. Selección de sustancias no tóxicas para la estabilización de las nanopartículas.

Diversas investigaciones se han realizado utilizando extractos de plantas para promover la reducción de nanopartículas de metal debido a la presencia de algunos fitoquímicos. Los extractos vegetales tienen un doble papel: agentes reductores eficaces para reducir el metal y también como estabilizantes para proporcionar un recubrimiento sobre las nanopartículas en un solo paso (Gerald *et al.*, 2016).

## **AgNP's como antimicrobiano**

Sondi y Salopek-Sondi (2004) investigaron la actividad antimicrobiana de las AgNP's contra *E. coli*, como un modelo para las bacterias Gram negativas, para lo cual realizaron pruebas bacteriológicas en sistemas líquidos suplementados con diferentes concentraciones de AgNP's, utilizaron microscopía electrónica

de barrido y transmisión para estudiar la acción biocida de este material. Los resultados confirmaron que las células de *E. coli* tratadas se dañaron, mostrando formación de “fosas” en la pared celular de las bacterias, se encontró que las AgNP’s se acumulaban en la membrana bacteriana (Figura 1). Una membrana con tal morfología exhibe un aumento significativo en la permeabilidad, dando como resultado la muerte de la célula. Estos nanomateriales no tóxicos, que pueden prepararse de una manera sencilla y rentable, pueden ser adecuados para la formulación de nuevos tipos de materiales bactericidas (Sondi y Salopek-Sondi, 2004).



**Figura 1.** Micrografía electrónica de transmisión de una célula de *E. coli* y una vista ampliada de la membrana de esta célula. En la imagen se muestra una micrografía electrónica de transmisión de una célula de *E. coli* tratada con 50  $\mu\text{g}/\text{cm}^3$  de AgNP’s en medio líquido durante 1 h (a) y una vista ampliada de la membrana de esta célula (b).

Morones y colaboradores evaluaron AgNP’s en cuatro géneros de bacterias Gram-negativas: *E. coli*, *V. cholera*, *P. aeruginosa* y *S. typhi*. En el trabajo se estudia el efecto de las AgNP’s en un rango de 1-100 nm, se usó microscopía electrónica de transmisión. Los resultados indican que las propiedades bactericidas de las nanopartículas dependen del tamaño, ya que las únicas nanopartículas que presentan una interacción directa con las bacterias tienen preferentemente un

diámetro de  $\sim 1 - 10$  nm. Identificaron que las AgNP's en rangos de 1-10 nm se adhieren a la superficie de la membrana celular y alteran drásticamente su función, como la permeabilidad y la respiración; son capaces de penetrar en las bacterias y causar daño adicional al interactuar posiblemente con compuestos que contienen azufre y fósforo tales como ADN (Figura 2) (Morones *et al.*, 2005).

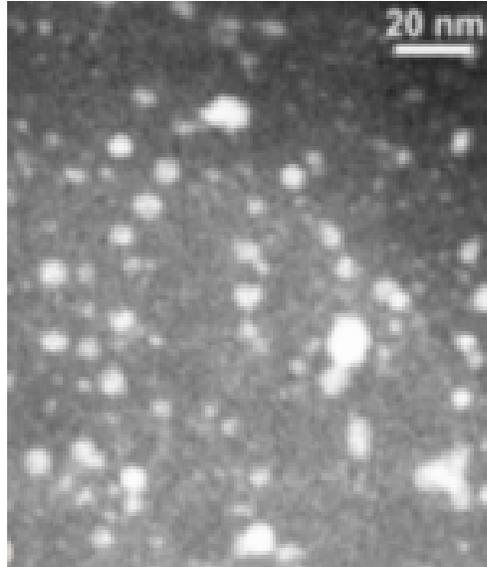


Figura 2. Amplificación de la membrana de *E. coli*, donde la presencia de AgNP's se observa claramente.

Los efectos antimicrobianos de los iones de plata son bien conocidos, pero los efectos de las AgNP's en los microorganismos y el mecanismo de acción aún no está claro. Kim y colaboradores estudiaron la actividad antimicrobiana de las AgNP's contra una levadura, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. En estas pruebas, se utilizaron placas de agar Muller Hinton y se suplementan con diversas concentraciones de AgNP's. Como resultados, la levadura y *E. coli* se inhibieron a la baja concentración de AgNP's (Levadura MIC=  $>6.6$  nM y *E. coli* MIC=  $>3.3$  nM), para *S. aureus* la MIC fue mayor (MIC= 33 nM). Los investigadores sugieren que las AgNP's pueden usarse como inhibidores efectivos del crecimiento en varios microorganismos, haciéndolos aplicables a diversos dispositivos médicos y sistemas de control antimicrobiano (Kim *et al.*, 2007).

Lara y colaboradores evaluaron la capacidad bactericida de las AgNP's contra bacterias resistentes a fármacos de importancia clínica (*Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, *Escherichia coli* O157:H7 resistente a la ampicilina y *Streptococcus pyogenes* resistente a la eritromicina). Llegaron a la conclusión de que las AgNP's tienen efecto bactericida y no bacteriostático contra bacterias (Gram positivas y Gram negativas) resistentes a los antibióticos y que la acción de las AgNP's contra las bacterias es inmediata (Lara *et al.*, 2009).

Se evaluó la capacidad antibacteriana de AgNP's, las cuales fueron sintetizadas a partir de AgNO<sub>3</sub> en presencia de NaBH<sub>4</sub> y estabilizadas con polivinilpirrolidona (PVP) contra *S. aureus* y *E. coli*. Las AgNP's tenían mejor efecto contra *S. aureus* ya que su MIC fue de 5 ppm en comparación con *E. coli* que fue de 10 ppm (Figura 3). Atribuyen el efecto a que *E. coli* tiene una doble membrana lo cual dificulta el paso de las AgNP's a la célula, a diferencia de *S. aureus* que solo tiene una membrana (Sadeghi *et al.*, 2010).

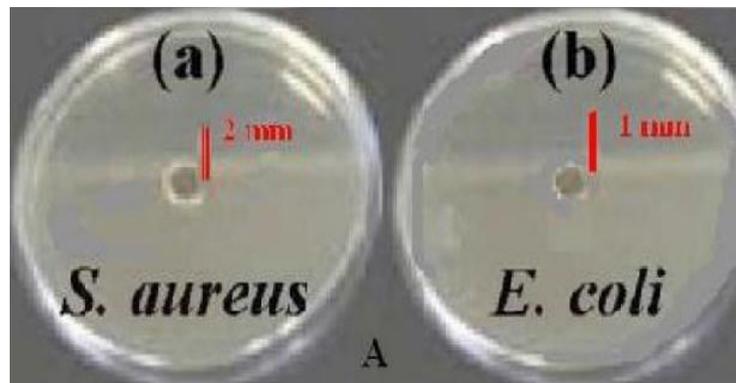


Figura 3. Actividad antibacteriana de la solución de AgNP's que se estabilizó con PVP, contra *S. aureus* (a) y *E. coli* (b).

La actividad bactericida de las AgNP's frente a cepas patógenas y multirresistentes de bacterias fue estudiada por muchos científicos y se demostró que las AgNP's son poderosas armas contra las bacterias multirresistentes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, *Streptococcus pyogenes*

resistentes a la eritromicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina (Rai *et al.*, 2012).

La producción de AgNP's por métodos químicos involucra el uso de agentes reductores como borohidruro, citrato, ascorbato, hidrógeno elemental, etc. Algunos son tóxicos y requieren altas temperaturas que involucra gasto de energía. Gracias al surgimiento de la síntesis verde, la cual busca formar nanoestructuras usando extractos de plantas que tengan propiedades reductoras, con lo cual disminuye el uso de reactivos tóxicos y el gasto de energía, ya que generalmente las reacciones se llevan a cabo a bajas temperaturas. (Das y Velusamy, 2013).

Das y colaboradores reportaron el efecto antibacterial de AgNP's sintetizadas a partir de un extracto de *Rosmarinus officinalis* contra *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. Con respecto al cultivo líquido, el crecimiento de *P. aeruginosa* se inhibió en 95.52 % con 20 µg/mL de AgNP's y para *S. aureus* se redujo en 62.73% con la misma concentración de las AgNP's. Esto podría deberse a la presencia de una capa de peptidoglicano más gruesa en bacterias Gram positivas que las bacterias Gram negativas que impiden la entrada de AgNP's y su actividad antibacteriana (Das y Velusamy, 2013).

Murugan y colaboradores reportaron la síntesis de AgNP's utilizando el extracto de la corteza de la planta medicinal *Acacia leucophloea*, esta fue evaluada contra *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* y *Shigella flexneri*. El análisis comparativo sobre la actividad antibacteriana del extracto de *A. leucophloea* y las AgNP's sintetizadas a partir del extracto muestran resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.05$ ). Estos resultados demuestran que la combinación sinérgica de la actividad antibacteriana de la planta medicinal con la AgNP's aumentan los efectos antimicrobianos (Figura 4) (Murugan *et al.*, 2014).

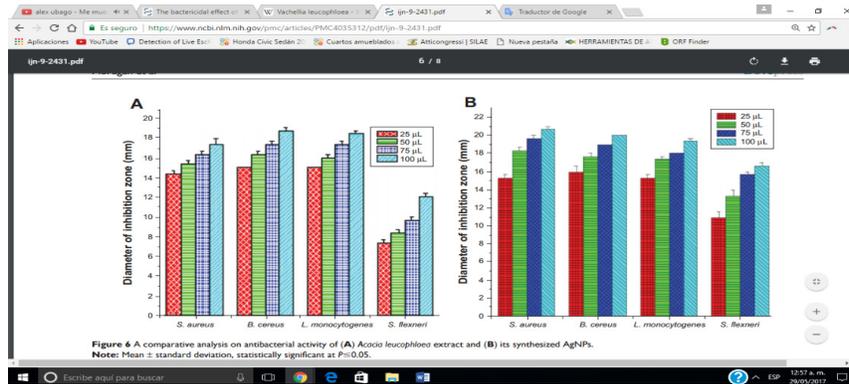


Figura 4. Análisis comparativo sobre la actividad antibacteriana del extracto de Acacia leucophloea (A) y sus AgNPs sintetizadas (B).

## Mecanismos de acción de AgNP's

El efecto antibacteriano de los iones de plata y de las AgNP's está comprobado por varios investigadores a nivel mundial (Zhao y Stevens 1998; Sondi y Salopek-Sondi 2004; Morones *et al.*, 2005; Gemmell *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2007; Chen y Schluesener, 2008; Lara *et al.*, 2009; Sadeghi *et al.*, 2010; Rai *et al.*, 2012; Das y Velusamy 2013; Murugan *et al.*, 2014 y Geraldles *et al.*, 2016), pero todos concluyen que el mecanismo de acción no es comprendido en su totalidad.

- Se propone que las AgNP's podrían matar bacterias por
- Liberación de iones de plata causando daño en las enzimas de las bacterias.
- Lesión directa de la membrana bacteriana.
- Generación de especies reactivas de oxígeno.

Las nanopartículas pueden interactuar con las membranas celulares y causar toxicidad. En particular, AgNP's pueden interactuar con la membrana bacteriana y este es considerado el principal mecanismo de toxicidad de las AgNP's. Khan y

colaboradores estudiaron la interacción de AgNP's con cinco bacterias diferentes (*Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *Bacillus barbaricus* y *Klebsiella pneumoniae* aisladas de aguas residuales). Encontraron que la adsorción de AgNP's en la superficie bacteriana, o la interacción con proteínas extracelulares, depende del pH, la potencial zeta y la concentración de NaCl (Khan *et al.*, 2011).

El Badawy y colaboradores encontraron que la carga superficial es el factor más importante para la interacción de las AgNP's con las bacterias. Las interacciones físicas están altamente gobernadas por la carga superficial no solo de la AgNP's sino también de las membranas celulares de las bacterias, aunque en este estudio la forma y el tamaño de las nanopartículas tenían mínima o ninguna influencia sobre la toxicidad de no excluyen la posibilidad de que este factor tenga un impacto en toxicidad de las AgNP's en el medio ambiente (El Badawy *et al.*, 2011).

Joshi y colaboradores demostraron que la producción de la sustancia polimérica extracelular (ácido colánico) por *E. coli*, protege a las bacterias contra la toxicidad de AgNP's. La sustancia polimérica extracelular produce la agregación de las AgNP's y en líquido reduciendo su solubilidad y su propensión a ingresar a la célula (Joshi *et al.*, 2012).

Wigginton *et al.* (2010) encontraron que la unión de AgNP's a proteínas bacterianas inhibe las actividades enzimáticas, la unión depende de las modificaciones superficiales, en el trabajo describen los resultados de un estudio proteómico de las interacciones proteína-AgNP's, en la cual identificaron una serie de proteínas de *E. coli* que se unen específicamente a AgNPs desnudos o revestidos con carbonato. De estas proteínas se observó que la triptofanasa (TNasa) tenía una afinidad especialmente alta a pesar de su baja abundancia en *E. coli*, un fragmento de la proteína de alta unión contenía un residuo de arginina que es parte del sitio activo, con sus resultados sugieren un posible mecanismo de la adhesión de AgNP's comerciales con las proteínas bacterianas (Wigginton *et al.* 2010).

Como una forma de investigar si las AgNP's pueden adsorberse en las membranas bacterianas, Grigor'eva y colaboradores muestrearon bacterias que estuvieron en contacto con AgNP's 0,5, 1, 1,5, 2, 5 y 23 horas, realizaron cortes ultradelgados de las bacterias *Salmonella typhimurium* y *S. aureus*. Descubrieron que las AgNP's se adsorben en las Gram positivas y Gram negativas, después de penetrar se acumulan en las células sin agregación y dañan al citoplasma (Grigor'eva et al., 2013).

## **Conclusiones**

La RAM representa una amenaza creciente para la salud mundial, pero de acuerdo a esta revisión una alternativa viable para combatir ese problema es el uso de la AgNP's, ya que se han obtenido resultados favorables ya que utilizando la nanotecnología verde se pueden preparar de manera sencilla y rentable ya que, al ser nanomateriales no tóxicos, pueden ser adecuados para la formulación de nuevos materiales bactericidas. El uso sugerido de las AgNP's puede tener un efecto positivo como inhibidor en el crecimiento de distintos microorganismos, ofreciendo una oportunidad de aplicación en el control antimicrobiano. La actividad bactericida de las AgNP's frente a cepas patógenas y multirresistentes demuestra que son poderosas armas contra bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* resistentes a la ampicilina, *Streptococcus pyogenes* resistentes a la eritromicina, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina y *Staphylococcus aureus* resistente a la vancomicina.

## Referencias

- Alanis, A. J. (2005). Resistance to Antibiotics: Are We in the Post-Antibiotic Era?. *Archives of Medical Research*, 36, 697-705.
- Chen, X. y Schluesener, H.J. (2008). Nanosilver: A nanoproduct in medical application, *Toxicology Letters*, 176, 1-12.
- Das, J. y Velusamy, P. (2013). Antibacterial effects of biosynthesized silver nanoparticles using aqueous leaf extract of *Rosmarinus officinalis* L. *Materials Research Bulletin*, 48, 4531-4537.
- El Badawy, A. M., Silva, R. G., Morris, B., Scheckel, K. G., Suidan, M. T. y Tolaymat, T. M. (2011). Surface Charge-Dependent Toxicity of Silver Nanoparticles. *Environ. Sci. Technol*, 45, 283-287.
- Gemmell, C.G., Edwards, D.I. y Frainse, A.P. (2006). Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 57, 589-608.
- Geraldes, A. N., Da Silva, A. A., Leal J., Estrada-Villegas, G. M., Lincopan, N., Katt, K. V. y Lugão, A. B. (2016). Green Nanotechnology from Plant Extracts: Synthesis and Characterization of Gold Nanoparticles. *Advances in Nanoparticles*, 5, 176-185.
- Grigor'eva, A., Saranina, I., Tikunova, N., Safonov, A., Timoshenko, N., Rebrov, A. y Ryabchikova, E. (2013). Fine mechanisms of the interaction of silver nanoparticles with the cells of *Salmonella typhimurium* and *Staphylococcus aureus*. *BioMetals*, 26(3), 479-488.
- Jones, S.A., Bowler, P. G., Walker, M. y Parsons, D. (2004). Controlling wound bioburden with a novel silver-containing Hydrofiber dressing. *Wound Repair Regen*, 12(3), 288-94.
- Joshi, N., Ngwenya, B. T. y French, C. E. (2012). Enhanced resistance to nanoparticle toxicity is conferred by overproduction of extracellular polymeric substances. *Journal of Hazardous Materials*, 241-242, 363-370.

- Khan, S. S., Mukherjee, A. y Chandrasekaran, N. (2011). Studies on interaction of colloidal silver nanoparticles (SNPs) with five different bacterial species. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 87, 129–138.
- Kim, J. S., Kuk, E., Yu, K. N., Kim, J.H., Park, S. J., Lee, H. J., Kim, S. H., Park, Y. K., Park Y. H., Hwang, C.Y., Kim, Y.-K., Lee, Y.S., Jeong, D. H., y Cho, M.-H. (2007). Antimicrobial effects of silver nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 3, 95 – 101.
- Lara, V. H. H., Ayala-Núñez, N. V., Ixtapan, T. L. C. y Rodríguez, P. C. (2009). Bactericidal effect of silver nanoparticles against 3 multidrug-resistant bacteria. *World J Microbiol Biotechnol*, 211, 1-7.
- Levy, S. B. y Marshall, B. (2004). Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature medicine supplement*, 10(12), S122. S129.
- Mendoza Uribe, G., & Rodríguez-López, J. L. (2007). La nanociencia y la nanotecnología: una revolución en curso. *Perfiles latinoamericanos*, 14(29), 161-186.
- Morones, J. R., Elechiguerra, J. L., Camacho, A., Holt, K., Kouri, J. B., Ramírez, J. T. y Yacaman, M. J. (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 16, 2346–2353.
- Murugan, K., Senthilkumar, B., Senbagam D. y Al-Sohaibani, S. (2014). Biosynthesis of silver nanoparticles using *Acacia leucophloea* extract and their antibacterial activity. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 2431–2438.
- OMS. (2016). *Nota descriptiva, resistencia a los antimicrobianos*.
- OMS. (2017). *Comunicado de prensa. La OMS publica la lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*.
- Rai, M.K., Deshmukh, S.D., Ingle, A.P. y Gade, A.K. (2012). Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, 112, 841–852.

Sadeghi, B., Jamali, M., Kia, S., Amini, A. y Ghafari, S. (2010). Synthesis and characterization of silver nanoparticles for antibacterial activity *Int.J. Nano.Dim* 1(2), 119-124.

Sondi, I. y Salopek-Sondi, B. (2004). Silver nanoparticles as antimicrobial agent: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *Journal of Colloid and Interface Science*, 275, 177-182.

Wigginton, N. S., De Titta, A., Piccapietra, F., Dobias J., Nesatyy, V. J., Suter, M. J. F., y Bernier-Latmani, R. (2010). Binding of Silver Nanoparticles to Bacterial Proteins Depends on Surface Modifications and Inhibits Enzymatic Activity. *Environ. Sci. Technol*, 44, 2163-2168.

Zhao, G. y Stevens, S. E. (1998). Multiple parameters for the comprehensive evaluation of the susceptibility of *Escherichia coli* to the silver ion. *Biometals*, 11, 27-32.