

Nanopartículas metálicas antimicrobianas: resistencia bacteriana, implicaciones y nuevos desafíos

Antimicrobial metal nanoparticles: bacterial resistance, implications and new challenges

Felipe Padilla-Vaca,*[†] Fátima Berenice Ramírez-Montiel,** Nauru Maya-Vargas,*
Bernardo Franco, Liliana España-Sánchez***

ABSTRACT: Bacterial resistance to conventional antibiotics represents a major threat to human health. Their inappropriate use for the treatment of non-bacterial diseases and in agricultural activities, as well as the careless disposal of antibiotics, has led to an increase in multidrug-resistant bacteria. Therefore, it is important to search for alternatives that not only control infection in the host, but also prevent the spread of resistant microorganisms. Metallic nanoparticles have emerged as a good alternative due to their unique physicochemical properties, high antibacterial activity, and effectiveness against multidrug-resistant bacteria. In recent years, there have been increasing reports of bacteria resistant to silver and copper nanoparticles and the mechanisms of resistance. This has significant implications, since metallic nanoparticles could promote antibiotic resistance and cross-resistance to metals in wastewater, impacting complex communities of microorganisms. The use of metallic nanoparticles with antibacterial properties is increasing, and their release into the environment could generate resistant bacteria. Therefore, it is important to consider the regulatory aspects associated with the widespread use of nanomaterials with antimicrobial activity and the monitoring of resistant bacteria.

KEYWORDS: bacterial resistance, metal nanoparticles, antibiotics, multidrug-resistant bacteria.

RESUMEN: El objetivo del presente trabajo es comprender la creciente amenaza que representa la resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales, y la necesidad de abordar alternativas como lo son las NPs metálicas con una alta actividad antibacteriana. Esto incluye entender los mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias, tanto para antibióticos convencionales como para NPs metálicas y la amenaza de una resistencia cruzada. La resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales representa una gran amenaza para la salud humana. Su uso inadecuado para el tratamiento de enfermedades no bacterianas y en actividades agrícolas, así como el desecho imprudente de los antibióticos ha generado un incremento de bacterias multirresistentes. Por lo anterior, es importante la búsqueda de alternativas que no solamente controlen la infección en el hospedero, sino que también eviten la diseminación de los microorganismos resistentes. Las nanopartículas metálicas han surgido como una buena alternativa por sus propiedades fisicoquímicas y su gran actividad antibacteriana, además de ser

Recibido: 4 de mayo, 2025. Aceptado: 13 de septiembre, 2025. Publicado: 25 de octubre, 2025.

* Universidad de Guanajuato, Departamento de Biología, División de Ciencias Naturales y Exactas. Guanajuato, Guanajuato, México.

** Universidad de Guanajuato, Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas.

*** Tecnológico de Monterrey, Instituto de Materiales Avanzados para la Manufactura Sostenible. Querétaro, México.

[†] Autor de correspondencia: padillaf@ugto.mx



efectivas contra bacterias multirresistentes. En los últimos años se han incrementado los reportes de bacterias resistentes a nanopartículas de plata y cobre principalmente, y de los mecanismos de resistencia, lo cual tiene implicaciones relevantes, pues las nanopartículas metálicas podrían favorecer la resistencia a los antibióticos y la resistencia cruzada a metales en aguas residuales, impactando comunidades complejas de microorganismos. El uso de nanopartículas metálicas con propiedades antibacterianas va en aumento y su liberación al medio ambiente podría estar generando bacterias resistentes, por lo cual es importante considerar los aspectos regulatorios asociados con el uso extendido de nanomateriales con actividad antimicrobiana y el seguimiento de bacterias resistentes.

PALABRAS CLAVE: resistencia bacteriana, nanopartículas metálicas, antibióticos, bacterias multirresistentes.

Vigilancia del uso de antibióticos y de bacterias resistentes

La resistencia a los antibióticos convencionales representa una gran amenaza para la salud a nivel mundial. El uso generalizado y los residuos de antibióticos en el medio ambiente pueden ejercer presión selectiva sobre las bacterias resistentes a los antibióticos. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha implementado un sistema mundial de vigilancia de la resistencia y del uso de antimicrobianos como una estrategia para identificar patrones emergentes y cambios en la prevalencia de bacterias resistentes mediante la recopilación, análisis e intercambio de datos sobre la resistencia a los antimicrobianos de un conjunto de bacterias patógenas de importancia médica que causan las infecciones bacterianas más comunes en humanos (<https://www.who.int/initiatives/glass>; Colín-Castro *et al.*, 2025).

En el 2024, la OMS actualizó la lista de patógenos bacterianos de importancia médica para orientar la investigación, el desarrollo y las estrategias de prevención para el control de la resistencia a los antimicrobianos. La lista incluye 15 familias de bacterias resistentes a los antibióticos agrupadas en categorías para su priorización (tabla 1). La resistencia a los antimicrobianos se produce cuando las bacterias, los virus, los hongos y los parásitos dejan de responder a los medicamentos, agravando la enfermedad y aumentando el riesgo de muerte (WHO *Bacterial priority pathogens list*, 2024).

Los patógenos prioritarios críticos, como las bacterias Gram-negativas resistentes y *Mycobacterium tuberculosis* resistente a rifampicina, representan importantes amenazas debido a su alta carga de infección y a su capacidad de resistir el tratamiento y propagar la resistencia a otras bacterias. Los patógenos de alta prioridad, como *Salmonella* y *Shigella*, representan un problema grave en algunos países en desarrollo, junto con *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, planteando importantes desafíos en los entornos sanitarios. En la clasificación no solo hay que considerar la resistencia a los antimicrobianos, sino también otros factores relevantes como: la mortalidad, la incidencia, la carga sanitaria no mortal, la tendencia de la resistencia en los últimos años, la transmisibilidad y que sea prevenible en el ámbito sanitario y en la comunidad entre otros (WHO *Bacterial priority pathogens list*, 2024).

Tabla 1. Bacterias patógenas resistentes a antibióticos de acuerdo con la lista publicada por la OMS en el 2024.

| Bacteria | Resistencia |
|-----------------------------------|---|
| Prioridad crítica | |
| <i>Acinetobacter baumannii</i> | carbapenémicos |
| Enterobacterales | carbapenémicos y cefalosporinas de tercera generación |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i> | rifampicina |
| Prioridad alta | |
| <i>Salmonella</i> Typhi | fluoroquinolonas |
| <i>Shigella</i> spp. | fluoroquinolonas |
| <i>Enterococcus faecium</i> | vancomicina |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | carbapenémicos |
| <i>Salmonella</i> (no tifoidea) | fluoroquinolonas |
| <i>Neisseria gonorrhoeae</i> | cefalosporinas de tercera generación y/o a las fluoroquinolonas |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | meticilina |

Fuente: WHO *Bacterial priority pathogens list* (2024).

Mecanismo de resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales

El uso indiscriminado de antibióticos en los últimos 80 años se ha asociado con el auge de la resistencia a los antimicrobianos, no solo en la clínica sino también por el uso inadecuado para el tratamiento de enfermedades no bacterianas y en diversas actividades agrícolas, lo cual ha generado el incremento de organismos multirresistentes. Las personas hospitalizadas con una infección por un organismo multirresistente requieren de múltiples tratamientos que son menos efectivos y más tóxicos, resultando en un mayor costo para su recuperación (Webb *et al.*, 2005). La aparición de bacterias resistentes a los antibióticos plantea un grave problema de salud pública a nivel mundial. Sin embargo, los genes de resistencia a los antibióticos no se limitan al ámbito clínico; su prevalencia es amplia en diferentes poblaciones bacterianas del medio ambiente. Para comprender el desarrollo de la resistencia a los antibióticos en patógenos, es necesario considerar importantes reservorios de genes de resistencia, los cuales pueden incluir determinantes que confieren autorresistencia a las bacterias del suelo productoras de antibióticos y genes que codifican mecanismos de resistencia intrínsecos presentes en todas o la mayoría de las bacterias ambientales. Si bien la presencia de determinantes de resistencia en las bacterias del suelo y del medio ambiente no representa una amenaza para la salud humana, su movilización a nuevos huéspedes y su transferencia a plásmidos e integrones en bacterias patógenas, puede convertirse en un problema de grandes dimensiones (Peterson *et al.*, 2018).

La multirresistencia es un fenómeno en el cual se tienen bacterias que desarrollan diferentes mecanismos para reducir el efecto de antibióticos de uso clínico. Dentro de estos mecanismos destacan los siguientes: la modificación de antibióticos mediante la adición de grupos acetilo, fosfato o adenilo por las enzimas transferasas; la degradación de antibióticos por lactamasas; las bombas de eflujo de antibióticos que expulsan al antibiótico de la célula; la modificación del blanco por la metilación del ARNr; alteraciones en los precursores del peptidoglicano o la síntesis de blancos alternativos; el secuestro de antibióticos con proteínas impidiendo que alcancen sus blancos; la desviación del blanco mediante la generación de blancos adicionales, entre otras (tabla 2) (Peterson *et al.*, 2018; Christaki *et al.*, 2019). En la figura 1 se representan algunos de los mecanismos de resistencia a los antibióticos que presentan las bacterias.

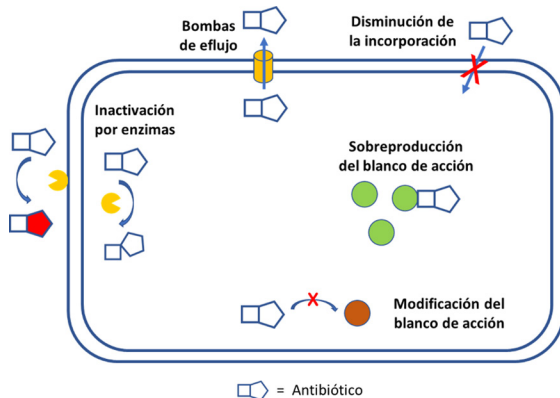
Tabla 2. Mecanismos de resistencia a antibióticos convencionales.

| Mecanismos de resistencia a los antibióticos | Ejemplos de antibióticos afectados |
|--|--|
| Destrucción de los antibióticos | Penicilina, cefalosporinas, carbapenémicos |
| Modificación de los antibióticos | Aninoglicósidos, cloranfenicol |
| Modificaciones de las enzimas activadoras de antibióticos | Nitrofurantoína |
| Remplazo o derivación del blanco | Sufonamidas, trimetropin, B-lactámicos |
| Alteración del sitio blanco (por mutación o alteración enzimática) | Quinolonas, rifampicina, trimetoprima, sulfonamidas, macrólidos, cloranfenicol |
| Protección del sitio blanco | Tetraciclinas y quinolonas |
| Sobreproducción del blanco | Trimetoprima |
| Disminución de la permeabilidad de la membrana externa bacteriana | B-lactámicas, quinolonas, tetraciclinas, cloranfenicol |
| Bombas de eflujo | Amplia gama de antibióticos: tetraciclinas, macrólidos, cloranfenicol |
| Adaptación celular global (cambios en la regulación celular) | Daptomicina |

Fuente: Información obtenida de Peterson *et al.* (2018) y Christaki *et al.* (2019).

Entender los mecanismos moleculares que utilizan las bacterias para resistir la acción de los antibióticos es fundamental para reconocer patrones globales de resistencia y mejorar el uso de los fármacos actuales, así como para el diseño de nuevos fármacos menos susceptibles al desarrollo de resistencia (Darby *et al.*, 2024). Otro gran problema es el desarrollo y descubrimiento de nuevos antibióticos. Aunque el diseño con métodos computacionales ha permitido disminuir el tiempo para encontrar moléculas que pueden ser usadas para este fin, sigue siendo un problema científico importante (Lluka *et al.*, 2023). Adicionalmente, se ha encontrado que algunas moléculas poseen actividad antimicrobiana cuando su principal uso ha sido para tratar otra afección diferente a una infección microbiana, lo cual se conoce como reposicionamiento de fármacos, que es el uso de fármacos con efectos conocidos (posi-

Figura 1. Mecanismos de resistencia bacteriana a los antibióticos convencionales.



Fuente: Imagen diseñada y adaptada de Peterson *et al.* (2018), Christaki *et al.* (2019) y Mutuko *et al.* (2022).

tivos y negativos), pero que en pacientes sin el padecimiento coadyuva a la eliminación de microorganismos multirresistentes (Aguilar-Vega *et al.*, 2021).

Por lo anterior, es importante la búsqueda de alternativas que no solamente controlen la infección en el hospedero, sino que también eviten la diseminación de los microorganismos resistentes ya sea en entornos de alto riesgo como los hospitales o en el campo. Con el desarrollo de la nanobiotecnología, las NPs antimicrobianas y nanocompuestos para el suministro de antibióticos han surgido como una alternativa complementaria para prevenir y tratar enfermedades infecciosas.

Nanopartículas metálicas con propiedades antimicrobianas

La nanotecnología ofrece la posibilidad de crear y diseñar NPs con requisitos específicos. En los últimos 20 años se ha explotado el potencial tecnológico de las NPs como microbicidas o acarreadores de fármacos. Existe una gran variedad de NPs como los nanotubos de carbono, fullerenos, nanofibras, nanoarcillas y NPs metálicas entre otras (Padilla-Vaca *et al.*, 2018).

Las NPs exhiben propiedades fisicoquímicas, tales como cristalinidad, estabilidad, anisotropías, tamaño nanométrico, diferentes morfologías, efecto de resonancia del plasmón de superficie y una mayor relación superficie-volumen (Cui y Smith, 2022). Estos atributos confieren a las NPs propiedades antibacterianas excepcionales, antifúngicas y antiprotozoarias posicionándolas como una excelente alternativa a los antibióticos convencionales (Padilla-Vaca *et al.*, 2018). Estas características distintivas combinadas con la posibilidad de adaptarlas a requisitos específicos sitúan a las NPs como una opción prometedora para abordar la resistencia a los antibióticos convencio-

nales (Wahab *et al.*, 2023). Se ha evaluado la actividad antimicrobiana de NPs metálicas, destacando las de plata, cobre, oro, titanio, zinc, y sus óxidos metálicos correspondientes en escala nanométrica. Aunque las NPs de plata son las más empleadas, en los últimos años el uso de NPs de cobre se ha incrementado por su alta actividad antimicrobiana y por su menor costo (España-Sánchez *et al.*, 2014). La introducción de NPs metálicas en matrices poliméricas sintéticas o naturales ha generado nanocompuestos con características fisicoquímicas mejoradas con aplicaciones en el cuidado de la salud (España-Sánchez *et al.*, 2014; Luna-Hernández *et al.*, 2017).

Las NPs metálicas interactúan con la pared celular bacteriana mediante interacciones electrostáticas, liberando iones que alteran la permeabilidad de la bacteria, favoreciendo la penetración de las NPs y su posterior interacción con biomoléculas y componentes intracelulares (Morones *et al.*, 2005; Dakal *et al.*, 2016). Las NPs metálicas pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS) causando estrés oxidativo además de causar inhibición enzimática, degradación de proteínas, peroxidación de lípidos y cambios en la expresión génica (Wang *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017). Los iones metálicos son liberados lentamente por los óxidos metálicos al interior de la célula, donde interactúan con grupos funcionales de proteínas y ácidos nucleicos afectando su función (Lok *et al.*, 2006; Nisar *et al.*, 2019). El estrés oxidativo inducido por ROS destaca como uno de los principales mecanismos que apoyan a las NPs en su acción antibacteriana. En las bacterias, las ROS se producen principalmente a través de la respiración aeróbica y se equilibran mediante la maquinaria celular antioxidante; sin embargo, un exceso de ROS puede provocar daños más significativos, oxidación de biomoléculas y daño celular (Dharmaraja *et al.*, 2017).

En bacterias, las barreras de protección primaria son la membrana y la pared celular la cual difiere entre bacterias Gram-negativas y Gram-positivas. Los polisacáridos lipídicos en la pared celular bacteriana de las Gram-negativas crean regiones con carga negativa que interactúan con las NPs, y debido a que el ácido teicoico se expresa solo en cepas bacterianas Gram-positivas, las NPs se extienden a lo largo de la cadena de fosfato. El efecto puede ser, por lo tanto, más pronunciado en bacterias Gram-positivas que en bacterias Gram-negativas (Fayaz *et al.*, 2010; Wahab *et al.*, 2023). Las NPs de óxido de zinc presentaron mayor actividad antibacteriana contra bacterias Gram-positivas revelando una dependencia de la estructura y composición de la pared celular bacteriana para los efectos antibacterianos (Yu *et al.*, 2014; Wahab *et al.*, 2023). Las NPs de Cu y Ag han mostrado gran actividad antibacteriana sobre cepas de *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* sensibles o multiresistentes a antibióticos convencionales (González-Vargas *et al.*, 2017).

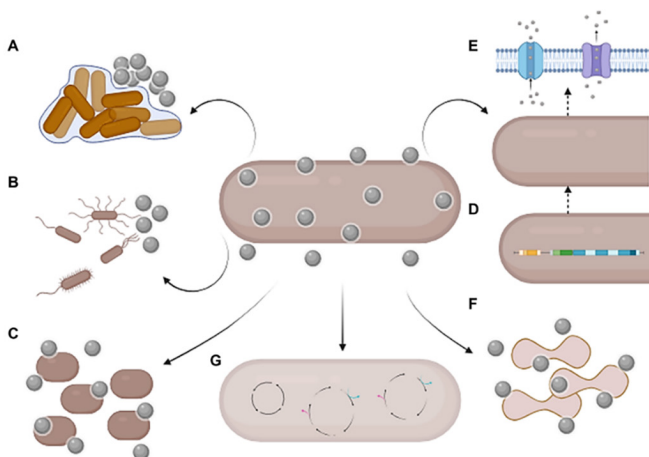
Recientemente, se encontró que los iones de plata paralizan el motor del flagelo de *Escherichia coli* en todas las transiciones en la rotación, por lo cual la parálisis del flagelo previene la movilización de las bacterias y, por tanto, evitan la colonización del hospedero y esto reduce la virulencia de las células

(Russell *et al.*, 2023). Este hallazgo es de suma importancia, pues ahora es reconocido el motor del flagelo como un blanco importante de los iones de plata y, por tanto, un elemento celular susceptible a mutaciones que los hagan insensibles a la inhibición por los iones de plata (Dakal *et al.*, 2016).

Mecanismos de resistencia bacteriana a NPs metálicas

Las NPs metálicas con actividad antibacteriana se enfrentan a la misma amenaza que los antibióticos convencionales: la resistencia bacteriana. El área más estudiada sobre las aplicaciones de NPs metálicas ha sido el combate de bacterias multirresistentes. Sin embargo, las bacterias también tienen el potencial de desarrollar resistencia a las NPs metálicas. Los mecanismos de resistencia en general han sido caracterizados para antibióticos, pero no se han logrado establecer con certeza los mecanismos ni el tiempo necesario para que las bacterias puedan generar una resistencia a NPs metálicas. Uno de los riesgos más grandes es el uso indiscriminado de antibióticos y nanomateriales, pues se ha reportado resistencia a estos últimos de manera similar a lo reportado para antibióticos (Kamat *et al.*, 2023). Entre los mecanismos de resistencia a NPs que se han estudiado son: la expresión de bombas de eflujo, repulsión electrostática de las nanopartículas, formación de biopeículas, enzimas que permiten la detoxificación y cambios genéticos que impactan en la regulación y expresión de genes de resistencia, lo cual impacta en mutaciones en genes de estrés o respuesta a metales, sobreproducción de exopolisacáridos, producción de una flagelina adhesiva que permite la agregación de las nanopartículas, sobreproducción de genes de transportadores e incremento en el tamaño celular (figura 2).

Figura 2. Principales mecanismos de resistencia bacteriana a nanopartículas.



Fuente: Imagen generada en Biorender.com y adaptada de Kamat *et al.* (2023) y Wu *et al.* (2022).

En la figura 2 se presentan los principales mecanismos de resistencia a NPs reportados. Cuando las células bacterianas son expuestas a NPs (centro) pueden ocurrir varias respuestas que resultan en resistencia. En la figura 2A, las bacterias son capaces de producir una mayor cantidad de exopolisacáridos, y son capaces de establecer biopelículas que son resistentes a las NPs o son capaces de agregarlas. En 2B, las bacterias producen más flagelos en respuesta a estrés y son capaces de agregar a las NPs, evadirlas o buscar con mayor éxito nutrientes que les permiten sobrevivir al daño causado por las NPs. En 2C, las bacterias sufren cambios de morfología, la isomerización de los ácidos grasos, lo cual disminuye el área de contacto y permite evadir las nanopartículas. En 2D y 2E los operones relacionados con la resistencia a iones metálicos pueden ser adquiridos por transferencia horizontal y expresan transportadores específicos para expulsar iones y NPs pequeñas fuera de la célula. También se ha observado co-evolución de estos transportadores que pueden transportar ligandos no relacionados como antibióticos. En 2F, las nanopartículas pueden detener la división celular de las bacterias expuestas, lo cual permite la activación de rutas de reparación del ADN y asegurar la supervivencia, contribuyendo a una baja mutagénesis observada en aislados resistentes, así como resistencia transitoria a las nanopartículas. Finalmente, en 2G, la activación de rutas metabólicas cuyos productos están asociados con la resistencia del ataque por NPs.

Nuevos enfoques sobre el estudio molecular de la resistencia bacteriana a NPs metálicas

La resistencia bacteriana a NPs metálicas puede favorecer la sobreproducción de genes relacionados con la resistencia de antibióticos convencionales (Kamat *et al.*, 2023). El uso de la proteómica ha demostrado que otro de los mecanismos asociados con la resistencia contra nanopartículas es la producción de enzimas antioxidantes, por haberse demostrado la producción de ROS en el interior de la célula derivado de la internalización de iones de plata o de nanopartículas (Liu *et al.*, 2023). Se ha reportado el desarrollo de resistencia de *P. aeruginosa* extremófila a la exposición continua de NPs de Cu hasta llegar a crecer en altas concentraciones, lo cual está asociado con eventos de estrés oxidativo determinado por la producción de piocianina que es un pigmento redox (Quintero-Garrido *et al.*, 2023).

La expulsión de los iones de plata depende de un operón que produce un sistema de eflujo tripartita llamado SilCBA, una metalochaperona (SilF) y una proteína con un grado de desorden estructural (SilE) (Arrault *et al.*, 2023). Han sido resueltas las estructuras del transportador y sus proteínas accesorias y el mecanismo es similar a la expulsión de cobre en células de *E. coli*; sin embargo, en el caso de la expulsión de iones de plata se requiere de un mecanismo de dos pasos, en los cuales la metalochaperona y SilB del transportador forman un complejo con el ion de plata, funcionando la meta-

lochaperona como una palanca que permite la expulsión del ion a través de liberar el carboxilo terminal de la subunidad SilA del transportador (Arrault *et al.*, 2023). Curiosamente, SilE, la proteína con una estructura desordenada, une seis iones de plata y funciona como un regulador para evitar la sobrecarga del transportador (Arrault *et al.*, 2023). Adicionalmente, se han encontrado plásmidos que tienen el operón completo de este transportador y se ha asociado con la transmisión por transferencia horizontal de estos determinantes de resistencia (McNeilly *et al.*, 2021). Por lo anterior, se conoce un mecanismo de expulsión de los iones de plata en bacterias y es posible que esto sirva como base para diseñar inhibidores del flujo de plata en bacterias para poder incrementar la efectividad de las NPs de plata.

Se han identificado algunos genes relacionados con la resistencia de NPs de plata que son de importancia metabólica como es la biosíntesis de aminoacil-tARN, metabolismo de la tiamina, el metabolismo de la biotina y la biosíntesis de cofactores. Adicionalmente, los genes más expresados están relacionados con la respuesta SOS dentro de los que destacan la respuesta a cobre y plata, osmorregulación y las DNA polimerasas de baja afinidad, lo cual está en concordancia con la respuesta pro mutagénica que se ha observado en bacterias para contender con el daño (Wu *et al.*, 2022). También hay varias proteínas de función desconocida que aumentan su expresión durante la exposición a NPs y probablemente tengan una función relevante en la resistencia. Otro ejemplo en la resistencia a NPs de plata son los transportadores y el flagelo como agentes de resistencia en *E. coli* (Alhaijar *et al.*, 2022). Después de la exposición de *E. coli* a NPs de plata a concentraciones subletales por 10 pases se incrementó hasta 5 veces la resistencia, encontrándose un aumento en la expresión de los transportadores. Se encontraron otras proteínas de la membrana interna de función desconocida y otras sin caracterizar. Adicionalmente, la mayoría de los genes flagelares son de suma importancia en la respuesta a NPs de plata (Arrault *et al.*, 2023). Zhang y colaboradores (2018) encontraron que podrían generar en *E. coli* una resistencia de hasta 1,000 µg/ml de NPs de óxido de zinc, pero cuando el estímulo es removido, las células volvían a ser sensibles a las nanopartículas. Un efecto relacionado con la resistencia es un cambio morfológico en el cual las células resistentes presentaban una forma ovoide, mientras que las sensibles volvían a su forma bacilar típica de esta bacteria (Zhang *et al.*, 2018).

La resistencia a nanopartículas de plata se ha estudiado también en otros organismos, como por ejemplo *P. aeruginosa*, en la cual se ha encontrado resistencia mediada por la sobre expresión de transportadores de metales, enzimas de protección al ADN y respuesta a estrés oxidativo, así como la regulación de porinas. En *Bacillus subtilis* la respuesta al hierro en escala nanométrica es exclusivamente mediante enzimas de respuesta a estrés oxidativo, pero nanopartículas de plata inducen la producción de materiales extracelulares, respuesta a estrés oxidativo, respuesta a quorum y respuesta a estrés general. En el caso de *Enterococcus faecalis*, las nanopartículas de plata inducen la produc-

ción de moléculas extracelulares, respuesta a estrés oxidativo y protección al ADN (Salas-Orozco *et al.*, 2024). Si bien la respuesta bacteriana a diferentes NPs metálicas es semejante, es importante tomar en cuenta su fondo genético, respuesta metabólica y potencialmente la resistencia cruzada. Asimismo, hay que considerar si la resistencia es temporal o permanente.

Los factores transcripcionales TetR, OmpR/PhoB son los principales reguladores de las rutas de biosíntesis de metabolitos secundarios, así como de los mecanismos de resistencia a antibióticos. Destacan aquellos que son reguladores asociados con la membrana como ToxR y CadC que están relacionados con la activación de genes de virulencia y la resistencia al cadmio, respectivamente. Asimismo, los relacionados a la resistencia de los metales como hierro y zinc (BaeR, CzcR, HssR, PmrA), cobre (CopR, CrdR, CusR, PcoR), plata (SilR) o metales pesados (IrIR) en diferentes organismos muestra el abanico de posibilidades de resistencia a nanopartículas metálicas (Patil *et al.*, 2023). No obstante, hay que considerar que los mecanismos de resistencia bacteriana a metales reportada pueden ser similares con la resistencia a NPs metálicas.

Impacto de las NPs metálicas sobre comunidades bacterianas

Respecto al tiempo de exposición, aparentemente el proceso de adaptación y resistencia a NPs puede estar relacionado con la duración de la presión de selección, en la que de inicio la mayoría de las células muere, pero la liberación de ADN extracelular permite la ganancia de fragmentos de genes que potencialmente favorecen el proceso de adaptación de las células vivas y eventualmente sobreviven y proliferan, como se ha reportado para el sistema de secreción tipo IV (T4SS), el cual es capaz de transportar ADN extracelular y que la célula receptora obtenga material genético que le proporcione alguna ventaja adaptativa (Ryan *et al.*, 2023). Una posible explicación a la diseminación de genes de resistencia es el hallazgo en el actinomiceto *Kitasatospora viridifaciens*, que en su forma L, es decir, libre de pared celular, es capaz de internalizar ADN exógeno en estructuras semejantes a endosomas y luego es liberado en el citoplasma (Kapteijn *et al.*, 2022).

Dentro de las herramientas requeridas para el análisis de los efectos antimicrobianos es el tener colecciones de microorganismos multirresistentes con una extensa caracterización bioquímica, de resistencia y sensibilidad a antibióticos, así como un profundo conocimiento genómico (Martin *et al.*, 2023). El catálogo de microorganismos multirresistentes en el contexto de la exposición de NPs es de suma importancia para así tener un catálogo de diferentes determinantes de resistencia en estos organismos y poder indagar a profundidad, en caso de ser resistentes a nanomateriales, el posible mecanismo de resistencia, el efecto del fondo genético, la capacidad metabólica de cada cepa y así poder contender con esta situación que es de mayor preocupación cada día.

Las comunidades bacterianas se ven sometidas al estrés oxidativo durante su exposición a antibióticos bactericidas y metales presentes en diversos hábitats ambientales. Las bacterias se adaptan al estrés oxidativo al entrar en un estado fisiológico diferente, gracias a su capacidad de tolerancia. La supervivencia de la población bacteriana bajo estrés oxidativo implica la supresión del sistema de reparación de errores de apareamiento y la activación de genes reguladores (*recA*, *polA* y *katG*) involucrados en la respuesta al daño del ADN. La frecuencia de co-selección de genes de resistencia a antibióticos y de genes de resistencia a metales aumenta por la presión selectiva ejercida por el estrés oxidativo. Por lo tanto, el estudio de la adquisición de resistencia es importante desde una perspectiva evolutiva (Bombaywala *et al.*, 2021). Los niveles subletales de NPs metálicas (Ag, CuO, ZnO, Al₂O₃, and TiO₂) pueden ejercer una presión selectiva sobre la propagación de genes de resistencia a los antibióticos en plantas de tratamiento de aguas residuales. Las complejas interacciones entre las NPs y los elementos de resistencia a los antibióticos podrían favorecerla al inducir la sobre generación de ROS, estimular la respuesta SOS y desorganizar las membranas celulares favoreciendo el proceso de transferencia por conjugación. Por lo anterior, es importante el manejo adecuado de las NPs y su desecho, pues su acumulación en el medio ambiente además de favorecer la resistencia bacteriana a los antibióticos podría tener múltiples efectos citotóxicos sobre los organismos vivos (Cui *et al.*, 2022.).

Otro aspecto que se debe considerar en el estudio de los mecanismos de resistencia a nanopartículas es la dinámica en cuerpos de agua por la compleja relación que existe entre organismos, así como el rápido recambio de condiciones; donde se ha encontrado un sinergismo entre algas y bacterias expuestas a estrés por antibióticos, en los que se diseminan genes de resistencia especialmente en proteobacterias, firmicutes y bacteroidetes. Sin embargo, las NPs aparentemente no son promotoras de la diseminación de estos genes de resistencia, pero incrementan la diversidad de bacterias presentes en cuerpos de agua (Cao *et al.*, 2023).

El uso de herramientas “ómicas” o de análisis masivo ha permitido identificar con gran detalle la respuesta de las células expuestas a NPs a nivel de mutaciones, genes expresados y metabolitos producidos; y han sido aplicadas en comunidades complejas de microorganismos. Sin embargo, el ambiente (ya sea en agua, suelo, aire o bien, en un hospedero) impone condiciones que pueden mejorar la resistencia o bien contribuir a la diseminación de genes de resistencia en comunidades microbianas, teniendo como consecuencias el incremento de resistencia a antibióticos y NPs metálicas por la diseminación de genes relacionados con los mecanismos de resistencia, por lo cual hay que tener conciencia de la concomitancia de metales pesados, NPs metálicas y antibióticos en el ambiente y su efecto en la diversidad microbiana, así como en los mecanismos de resistencia (Yonathan *et al.*, 2022).

Al generar materiales con NPs metálicas inmovilizadas en matrices poliméricas, debe considerarse la liberación de NPs y sus iones. El uso de NPs inmovilizadas tiene muchas aplicaciones. Una de ellas es el recubrimiento de dispositivos médicos con el fin de eliminar o retardar la formación de biopelículas (Rugaie *et al.*, 2022) o para recubrimientos en ambientes hospitalarios (España-Sánchez *et al.*, 2014).

La resistencia a nanopartículas puede estar relacionada con la resistencia a metales en general, especialmente cobre y plata, siendo estos las nanopartículas más empleadas como antimicrobianos. En la naturaleza existen ejemplos de microorganismos productores naturales de nanopartículas, como es el caso de *Morganella morganii*, una bacteria capaz de tolerar la presencia de metales pesados y producir nanopartículas de plata usando nitrato de plata (Yasawong *et al.*, 2023). Conocer los mecanismos de cómo este microorganismo detoxifica su citoplasma formando NPs de plata y cómo puede lidiar con la toxicidad de las NPs puede ayudar a dilucidar los mecanismos antibacterianos y de resistencia a NPs.

Nuevos desafíos

Un conocimiento profundo de los mecanismos fisiológicos de las células bacterianas y de otros blancos terapéuticos para NPs metálicas es fundamental, pues el panorama sobre la resistencia a NPs y otros nanomateriales parece estar más relacionado con aspectos metabólicos y fisiológicos de respuesta a estrés que directamente a mecanismos que inactiven o confieran mayor resistencia al daño. Es importante considerar una disminución de la contaminación ambiental con nanomateriales pues, si bien aparentemente con la evidencia publicada existe resistencia a las nanopartículas, parece ser un fenómeno relacionado con aspectos fisiológicos específicos de algunas bacterias y probablemente dependan de aspectos genéticos preexistentes y no *de Novo*. Sin embargo, la contaminación ambiental con nanomateriales sigue siendo un terreno oscuro, pero no podemos descartar el influir esta en la generación de microorganismos resistentes a nanomateriales y que con la gran diversidad y plasticidad de las bacterias no se generen en ellas resistencias que se diseminen de igual manera a como ya sucedió con los antibióticos convencionales. Por último, encontrar nuevas estrategias para incrementar la capacidad de las NPs y nanomateriales para evadir la respuesta fisiológica de los microorganismos es terreno fértil para nuevas investigaciones en el campo de la nanobiotecnología y que finalmente dan luz a nuevos procesos fisiológicos sin haber sido aún caracterizados. Existe mucha información sobre la dinámica genómica en bacterias explicando la adaptación al medio, y como resultado la resistencia a muchos agentes ambientales como es el caso de los antibióticos. De cara al futuro, uno de los retos clave será el diseño racional de NPs que minimicen la posibilidad de resistencia bacteriana. Esto podría lograrse a través de estrategias como el uso combinado de ligandos funcionalizados que impidan la agregación, el desarrollo de liberación contro-

lada de iones metálicos, o el empleo de formulaciones que reduzcan la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) en células no blanco. Estas aproximaciones permitirán mejorar la eficacia antimicrobiana, reducir efectos colaterales y anticipar potenciales vías de evasión microbiana. A pesar de su amplio potencial, aún existe una falta de normativas claras respecto a su toxicidad ambiental, bioacumulación y disposición final, lo cual representa un desafío tanto científico como legislativo. Por ello, se requiere el desarrollo de marcos regulatorios que aseguren un uso seguro y sustentable de estos materiales, particularmente en contextos clínicos y ambientales.

Conclusiones

El panorama de la resistencia bacteriana y los nuevos antibióticos es complejo y multifactorial. Son varios factores a considerar jugando en contra de los antibióticos convencionales: el uso indiscriminado; la contaminación del medio ambiente; la multirresistencia, y, el desarrollo de nuevos antibióticos es muy costoso y se requieren años para su aprobación, entre otros. Nuevas alternativas han surgido con la llegada de la nanotecnología, en donde los nanomateriales con propiedades antimicrobianas y en particular la gran actividad antibacteriana de las NPs metálicas efectivas incluso sobre bacterias multirresistentes a los antibióticos convencionales. Sin embargo, su desarrollo sigue siendo un desafío por la rápida evolución de las bacterias y el desarrollo de resistencia, además de la resistencia cruzada que puede presentarse con antibióticos convencionales y con bacterias expuestas a metales ambientales. Una asignatura pendiente es la regulación del uso y desecho de los nanomateriales y la nanotoxicología sobre organismos vivos y el medio ambiente.

Contribución de autorías

Felipe Padilla-Vaca: concepción y diseño del artículo, redacción del borrador original, revisión y edición final del texto.

Fátima Berenice Ramírez-Montiel: redacción del borrador original, revisión y edición final del texto.

Naurú Maya-Vargas: redacción del borrador original.

Bernardo Franco: concepción y diseño del artículo, redacción del borrador original.

Liliana España-Sánchez: redacción del borrador original, revisión y edición final del texto.

Referencias

Aguilar-Vega, L., López-Jácome, L. E., Franco, B., Muñoz-Carranza, S., Vargas-Maya, N., Franco-Cendejas, R., Hernández-Durán, M., Otero-Zúñiga, M., Campo-Beleño, C., Jiménez-Cortés, J. G., Martínez-Vázquez, M., Rodríguez-Zavala, J.

- S., Maeda, T., Zurabian, R. y García-Contreras, R. (2021). Antibacterial properties of phenothiazine derivatives against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* strains. *Journal of Applied Microbiology*, 131(5): 2235-43. <https://doi.org/10.1111/jam.15109>.
- Alhajar, R. K., Roche, K. M. y Techtmann, S. M. (2022). Comparative analysis of the mechanism of resistance to silver nanoparticles and the Biocide 2,2-Dibromo-3-Nitropropionamide. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(6). <https://doi.org/10.1128/aac.02031-21>.
- Arrault, C., Monneau, Y. R., Martin, M., Cantrelle, F. X., Boll, E., Chirof, F., Comby, C., Walker, O. y Hologne, M. (2023). The battle for silver binding: how the interplay between the SilE, SilF, and SilB proteins contributes to the silver efflux pump mechanism. *The Journal of Biological Chemistry*, 299(8): 105004. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105004>.
- Bombaywala, S., Purohit, H. J. y Dafale, N. A. (2021). Mobility of antibiotic resistance and its co-occurrence with metal resistance in pathogens under oxidative stress. *Journal of environmental management*, 297: 113315. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2021.113315>.
- Cao, M., Wang, F., Zhou, B., Chen, H., Yuan, R., Ma, S., Geng, H., Li, J., Lv, W., Wang, Y. y Xing, B. (2023). Nanoparticles and antibiotics stress proliferated antibiotic resistance genes in microalgae-bacteria symbiotic systems. *Journal of hazardous materials*, 443(Pt A): 130201. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2022.130201>.
- Christaki, E., Marcou, M. y Tofarides, A. (2019). Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence. *Journal of Molecular Evolution*, 88(1): 26-40. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>.
- Colín-Castro C. A., López-Jácome L. E., Rodríguez-García M. J., Garibaldi-Rojas M., Rojas-Larios F. *et al.* (2025). The ongoing antibiotic resistance and carbapenemase encoding genotypes surveillance. The first quarter report of the INVIFAR network for 2024. *PLOS ONE*, 20(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0319441>.
- Cui, H. y Smith, A. (2022). Impact of engineered nanoparticles on the fate of antibiotic resistance genes in wastewater and receiving environments: a comprehensive review. *Environmental Research*, 204(PD): 112373. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.112373>.
- Dakal, T. C., Kumar, A., Majumdar, R. S. y Yadav, V. (2016). Mechanistic basis of antimicrobial actions of silver nanoparticles. *Frontiers in Microbiology*, 7: 1831. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01831>.
- Darby, E. M., Trampari, E., Siasat, P., Gaya M. S., Alav I., Webber M. A. y Blair J. M. A. (2024). Author correction: molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. *Nature Reviews. Microbiology*, 22(4): 255. <https://doi.org/10.1038/s41579-024-01014-4>.
- Dharmaraja A. T. (2017). Role of reactive oxygen species (ROS) in therapeutics and drug resistance in cancer and bacteria. *Journal of medicinal chemistry*, 60(8): 3221-3240. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01243>.
- España-Sánchez, B. L., Ávila-Orta, C. A., Padilla-Vaca, F., Neira-Velázquez, M. G., González-Morones, P., Rodríguez-González, J. A., Hernández-Hernández, E.,

- Rangel-Serrano, A., Díaz-Barriga E., Yate, L. y Ziolo, R. F. (2014). Enhanced antibacterial activity of melt processed poly(propylene) Ag and Cu nanocomposites by argon plasma treatment. *Plasma Processes and Polymers*, 11(4): 353-365. <https://doi.org/10.1002/ppap.201300152>.
- Fayaz, A. M., Balaji, K., Girilal, M., Yadav, R., Kalaichelvan, P. T. y Venketesan, R. (2010). Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 6(1): 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2009.04.006>.
- González-Vargas N. C., Mendoza-Macías C. L., Medina-Navarro L. G., Rangel-Serrano A. y Padilla-Vaca L. F. (2017). Actividad antibacteriana de nanopartículas metálicas sobre bacterias resistentes a antibióticos convencionales. *Jóvenes en la Ciencia. Revista de Divulgación Científica*, 3(2): 913-917.
- Kamat, S. y Kumari, M. (2023). Emergence of microbial resistance against nanoparticles: Mechanisms and strategies. *Frontiers in Microbiology*, 14: 1102615. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1102615>.
- Kapteijn, R., Shitut, S., Aschmann, D., Zhang, L., de Beer, M., Daviran, D., Roverts, R., Akiva, A., van Wezel, G. P., Kros, A. y Claessen, D. (2022). Endocytosis-like DNA uptake by cell wall-deficient bacteria. *Nature Communications*, 13(1): 5524. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33054-w>.
- Liu, B., Liu, D., Chen, T., Wang, X., Xiang, H., Wang, G. y Cai, R. (2023). iTRAQ-based quantitative proteomic analysis of the antibacterial mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant *Streptococcus suis*. *Frontiers in Microbiology*, 14: 1293363. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1293363>.
- Lok C., Chen, R., He, Q., Yu, W., Sun, H., Tam, P., Chiu, J. y Che, C. (2006). Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *Journal of Proteome Research*, 5(4): 916-24. <https://doi.org/10.1021/pr0504079>.
- Lluka, T. y Stokes, J. M. (2023). Antibiotic discovery in the artificial intelligence era. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1519(1): 74-93. <https://doi.org/10.1111/nyas.14930>.
- Luna-Hernández, E., Cruz-Soto, M. E., Padilla-Vaca, F., Mauricio-Sánchez, R. A., Ramírez-Wong, D., Muñoz, R., Granados-López, L., Ovalle-Flores, L. R., Menchaca-Arredondo, J. R., Hernández-Rangel, A., Prokhorov E., García-Rivas, J. L., España-Sánchez, B. L. y Luna-Bárceñas, G. (2017). Combined antibacterial/tissue regeneration response in thermal burns promoted by functional chitosan/silver nanocomposites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105(Pt 1): 1241-49. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.159>.
- Martin, M. J., Stribling, W., Ong, A. C., Maybank, R., Kwak, Y. I., Rosado-Méndez, J. A., Preston, L. N., Lane, K. F., Julius, M., Jones, A. R., Hinkle, M., Waterman, P. E., Lesho, E. P., Lebreton, F., Bennett, J. W. y Mc Gann, P. T. (2023). A panel of diverse *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates for research and development. *Microbial Genomics*, 9(5). <https://doi.org/10.1099/mgen.0.000967>.
- McNeilly, O., Mann, R., Hamidian, M. y Gunawan, C. (2021). Emerging concern for silver nanoparticle resistance in *Acinetobacter baumannii* and other bacteria.

- Frontiers in Microbiology*, 12: 652863. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.652863>.
- 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(10): 2346-53. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/10/059>.
- Mutuku C., Gazdag, Z., Melegh, S. (2022). Occurrence of antibiotics and bacterial resistance genes in wastewater: resistance mechanisms and antimicrobial resistance control approaches. *World J. Microbiol Biotechnol*, 38(9): 152, 4 de julio. <https://doi.org/10.1007/s11274-022-03334-0>.
- Nisar, P., Ali, N., Rahman, L., Ali, M. y Shinwari, Z. K. (2019). Antimicrobial activities of biologically synthesized metal nanoparticles: an insight into the mechanism of action. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 24(7): 929-941. <https://doi.org/10.1007/s00775-019-01717-7>.
- Padilla-Vaca, F., Mendoza-Macías, C. L., Franco, B., Anaya-Velázquez, F., Ponce-Noyola, P. y Flores-Martínez, A. (2018). El mundo micro en el mundo nano: importancia y desarrollo de nanomateriales para el combate de las enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, 11(21): 15-28. <https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21.62591>.
- Patil, R. S., Sharma, S., Bhaskarwar, A. V., Nambiar, S., Bhat, N. A., Koppolu, M. K. y Bhukya, H. (2023). TetR and OmpR family regulators in natural product biosynthesis and resistance. *Proteins*, 93(1): 38-71. <https://doi.org/10.1002/prot.26621>.
- Peterson, E. y Kaur, P. (2018). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: relationships between resistance determinants of antibiotic producers, environmental bacteria and clinical pathogens. *Frontiers in Microbiology*, 9: 2928. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02928>.
- Quintero-Garrido, K. G., Ramírez-Montiel, F. B., Chávez-Castillo, M., Reyes-Vidal, Y., Bácame-Valenzuela, F. J., Padilla-Vaca, F., Palma-Tirado, L., Estevez, M. y España-Sánchez, B. L. (2023). Antibacterial behavior and bacterial resistance analysis of *P. aeruginosa* in contact with copper nanoparticles. *Mexican Journal of Biotechnology*, 8(1): 1-20. <https://doi.org/10.29267/mxjb.2023.8.1.1>.
- Rugaie, O. A., Abdellatif, A. A. H., El-Mokhtar, M. A., Sabet, M. A., Abdelfattah, A., Alsharidah, M., Aldubaib, M., Barakat, H., Abudoleh, S. M., Al-Regaiey, K. A. y Tawfeek, H. M. (2022). Retardation of bacterial biofilm formation by coating urinary catheters with metal nanoparticle-stabilized polymers. *Microorganisms*, 10(7): 1297. <https://doi.org/10.3390/microorganisms10071297>.
- Russell, B., Rogers, A., Yoder, R., Kurilich, M., Krishnamurthi, V. R., Chen, J. y Wang, Y. (2023). Silver ions inhibit bacterial movement and stall flagellar motor. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11704. <https://doi.org/10.3390/ijms241411704>.
- Ryan, M. E., Damke, P. P. y Shaffer, C. L. (2023). DNA transport through the dynamic type IV secretion system. *Infection and Immunity*, 91(7). <https://doi.org/10.1128/iai.00436-22>.

- Salas-Orozco, M. F., Lorenzo-Leal, A. C., de Alba Montero, I., Marín, N. P., Santana, M. A. C. y Bach, H. (2024). Mechanism of escape from the antibacterial activity of metal-based nanoparticles in clinically relevant bacteria: a systematic review. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 55(102715): 102715. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2023.102715>.
- Tedesco, S., Doyle, H., Blasco, J., Redmond, G. y Sheehan, D. (2010). Oxidative stress and toxicity of gold nanoparticles in *Mytilus edulis*. *Aquatic Toxicology*, 100(2): 178-86. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.03.001>.
- Wahab, S., Salman, A., Khan, Z., Khan, S., Krishnaraj, C. y Yun, S. I. 2023. Metallic nanoparticles: a promising arsenal against antimicrobial resistance-unraveling mechanisms and enhancing medication efficacy. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(19): 14897. <https://doi.org/10.3390/ijms241914897>.
- Wang, L., He, H., Yu, Y., Sun, L., Liu, S., Zhang, C. y He, L. (2014). Morphology-dependent bactericidal activities of Ag/CeO₂ catalysts against *Escherichia coli*. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 135: 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2014.02.016>.
- Wang, L., Hu, C. y Shao, L. (2017). The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine*, 12: 1227-1249. <https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>.
- Webb, Glenn F., Erika M. C. D'Agata, Pierre Magal y Shigui Ruan. (2005). A model of antibiotic-resistant bacterial epidemics in hospitals. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(37): 13343-48. <https://doi.org/10.1073/pnas.0504053102>.
- World Health Organization. (S. f.). *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS)*. <https://www.who.int/initiatives/glass>.
- World Health Organization. (2024). *WHO Bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. Ginebra, Suiza: World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>.
- Wu, K., Li, H., Cui, X., Feng, R., Chen, W., Jiang, Y., Tang, C., Wang, Y., Wang, Y., Shen, X., Liu, Y., Lynch, M. y Long, H. (2022). Mutagenesis and resistance development of bacteria challenged by silver nanoparticles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 66(10). <https://doi.org/10.1128/aac.00628-22>.
- Yasawong, M., Wongchitrat, P., Isarankura-Na-Ayudhya, C., Isarankura-Na-Ayudhya, P. y Na Nakorn, P. (2023). Draft genome sequence data of heavy metal-resistant *Morganella morganii* WA01/MUTU, a silver nanoparticle (AgNP) synthesising bacterium. *Data in Brief*, 52: 109873. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2023.109873>.
- Yonathan, K., Mann, R., Mahbub, K. R. y Gunawan, C. (2022). The impact of silver nanoparticles on microbial communities and antibiotic resistance determinants in the environment. *Environmental Pollution*, 293: 118506. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.118506>.
- Yu, J., Zhang, W., Li, Y., Wang, G., Yang, L., Jin, J., Chen, Q. y Huang, M. (2014). Synthesis, characterization, antimicrobial activity and mechanism of a novel

hydroxyapatite whisker/nano zinc oxide biomaterial. *Biomedical Materials*, 10(1): 015001. <https://doi.org/10.1088/1748-6041/10/1/015001>.

Zhang, R., Carlsson, F., Edman, M., Hummelgård, M., Jonsson, B. G., Bylund, D. y Olin, H. (2018). *Escherichia coli* bacteria develop adaptive resistance to antibacterial ZnO nanoparticles. *Advanced Biosystems*, 2(5). <https://doi.org/10.1002/adbi.201800019>.