



Somos **calidad**,
somos **USC**

Nanopartículas a base de plata (Ag) y cobre (Cu) para la inhibición de *Staphylococcus aureus*: Una revisión sistemática

Autor

Jensy Fabiana Gongora Miranda

**Título por el que opta
Microbiólogo(a)**

Director

Franklin Bermeo Acosta

Grupo de Investigación

Grupo de investigación en física, estadística y matemáticas (GIFEM)

Línea de Investigación

Aplicaciones de conceptos teóricos relacionados con la física, las matemáticas, y la estadística

Facultad de Ciencias Básicas Microbiología

Universidad Santiago de Cali

Santiago de Cali – Colombia

2026

IMPACTOS

Esta revisión sistemática evalúa el uso de nano partículas a base de plata y cobre para la inhibición de *Staphylococcus aureus* con énfasis en su eficiencia científica fortaleciendo el conocimiento del potencial antimicrobiano de estas nanopartículas metálicas y alternativas terapéuticas frente a la resistencia bacteriana aportando la mejora de la salud y calidad de vida.

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico	Análisis comparativo de la eficacia y costos de las nanopartículas de plata y cobre frente a tratamientos antimicrobianos convencionales.	Sistema de salud pública e instituciones hospitalarias que buscan reducir costos asociados a infecciones, reintervenciones quirúrgicas y estancia hospitalaria prolongada.
Responsabilidad social	Propuesta de soluciones antimicrobianas combinadas (Ag y Cu) para disminuir infecciones por <i>S. aureus</i> , especialmente en pacientes hospitalizados o con dispositivos médicos invasivos.	Pacientes con infecciones recurrentes o resistentes a antibióticos; instituciones de salud comprometidas con la seguridad del paciente.
Científico	Síntesis de evidencia actual sobre mecanismos de acción, efectividad y seguridad de las nanopartículas de Ag y Cu aplicadas en dispositivos biomédicos.	Comunidad académica, investigadores en microbiología, nanomedicina y biomedicina interesados en terapias antimicrobianas alternativas frente a bacterias multirresistentes.
Indicadores de Gestión	Análisis crítico de estudios clínicos e in vitro sobre Ag/CuNPs y sus implicaciones para políticas de control de infecciones intrahospitalarias.	Sistemas de gestión hospitalaria y responsables de control de infecciones que buscan reducir tasas de infección nosocomial.
Tecnológico	Revisión de desarrollos nanotecnológicos que combinan Ag y Cu para prevenir y controlar eficazmente la colonización bacteriana en superficies y dispositivos médicos.	Centros de investigación y hospitales que implementen tecnologías de prevención y control de infecciones.
Técnico	Evaluación de formulaciones, métodos de síntesis (incluidos métodos verdes) y parámetros fisicoquímicos que determinan la efectividad de las Ag/CuNPs.	Profesionales de salud, ingenieros biomédicos y desarrolladores de tecnologías médicas interesados en soluciones más efectivas.
Ambiental	Promoción del uso de métodos de síntesis verde para obtener nanopartículas de Ag y Cu, reduciendo el uso de reactivos tóxicos y residuos contaminantes.	Medio ambiente, instituciones de investigación e industria comprometida con un desarrollo sostenible en nanomedicina.
Social	Generación de conocimiento que permita reducir la carga de infecciones por <i>S. aureus</i> en contextos hospitalarios y mejorar la calidad de vida de los pacientes.	Sociedad en general y entornos hospitalarios donde <i>S. aureus</i> representa un riesgo creciente para la salud pública.
Cultural	Fortalecimiento de una cultura de prevención y control de infecciones en hospitales mediante el uso de tecnologías innovadoras como nanopartículas de Ag y Cu.	Personal de salud, estudiantes, instituciones educativas y comunidad científica que promueven tecnologías emergentes para mejorar la seguridad del paciente.

Nanopartículas a base de plata (Ag) y cobre (Cu) para la inhibición de *Staphylococcus aureus*: Una revisión sistemática

Jensy Fabiana Gongora Miranda ¹, Franklin Bermeo Acosta ² jensy.gongora00@usc.edu.co;
franklin.bermeo00@usc.edu.co

Grupo de Investigación de la USC GIFEM. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali.
Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

En los últimos años, el aumento de la resistencia antimicrobiana en *Staphylococcus aureus*, especialmente en cepas meticilino resistentes (MRSA), ha impulsado el desarrollo de alternativas terapéuticas basadas en nanotecnología. Esta revisión sistemática integró estudios publicados entre 2019 y 2025 sobre nanopartículas de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs), analizando sus métodos de síntesis, propiedades fisicoquímicas, mecanismos antimicrobianos y su eficacia frente a *S. aureus*. Las investigaciones analizadas demostraron que las AgNPs poseen una actividad bactericida superior, atribuida a su mayor liberación de iones Ag^+ y a la generación de especies reactivas de oxígeno. De igual manera, las CuNPs demostraron efectos significativos en la inhibición del biofilm, la reducción de la virulencia bacteriana y la alteración de la permeabilidad de membrana, siendo una alternativa más económica y accesible. Los descubrimientos revelaron que factores como el tamaño, la metodología de síntesis química o verde, el agente reductor y las propiedades superficiales influyen de manera directa en la efectividad antimicrobiana. También, se identificaron formulaciones mixtas Ag–Cu que potenciaron los efectos bactericidas sin incrementar la citotoxicidad. Esta revisión permitió reconocer vacíos referentes a la evaluación in vivo, la estandarización de métodos de caracterización y el análisis de citotoxicidad en modelos biológicos avanzados. En conjunto, los resultados respaldan que los nanomateriales metálicos representan una alternativa terapéutica prometedora, sostenible y eficaz frente a la creciente resistencia antimicrobiana de *S. aureus*.

Palabras clave: Nanopartícula metálicas¹; *Staphylococcus aureus*²; plata (Ag) y cobre (Cu)³; Resistencia antimicrobiana⁴; Nanotecnología biomédica⁵.

ABSTRACT

In recent years, the rise in antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*, particularly in methicillin-resistant strains (MRSA), has driven the development of nanotechnology-based therapeutic alternatives. This systematic review integrated studies published between 2019 and 2025 on silver nanoparticles (AgNPs) and copper nanoparticles (CuNPs), analyzing their synthesis methods, physicochemical properties, antimicrobial mechanisms, and efficacy against *S. aureus*. The analyzed research demonstrated that AgNPs possess superior bactericidal activity, attributed to their greater release of Ag^+ ions and the generation of reactive oxygen species. Similarly, CuNPs demonstrated significant effects in biofilm inhibition, bacterial virulence reduction, and alteration of membrane permeability, making them a more economical and accessible alternative. The findings revealed that factors such as size, chemical or green synthesis methodology, reducing agent, and surface properties directly influence antimicrobial effectiveness. Ag–Cu mixed formulations were also identified that enhanced bactericidal effects without increasing cytotoxicity. This review highlighted gaps in in vivo evaluation, standardization of characterization methods, and cytotoxicity analysis in advanced biological models. Taken together, the results support the notion that metallic nanomaterials represent a promising, sustainable, and effective therapeutic alternative against the growing antimicrobial resistance of *S. aureus*.

Keywords: *Metallic nanoparticles*1; *Staphylococcus aureus*2; *silver (Ag) and copper (Cu)*3; *Antimicrobial resistance*4; *Biomedical nanotechnology* 5.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La nanociencia y la nanotecnología han tenido un impacto significativo en nuestra vida cotidiana, al permitir el desarrollo de nanomateriales con propiedades únicas aplicables en la salud, la industria y la investigación científica. Dentro de estos, las nanopartículas metálicas de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs) se destacan por su accesibilidad y propiedades fisicoquímicas, que las hacen útiles en el control de microorganismos patógenos. Sin embargo, las AgNPs presentan una superficie fácilmente oxidable, lo que puede afectar su estabilidad y limitar su aplicación en algunos entornos [1,2]. Las nanopartículas de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs) poseen propiedades antibacterianas que actúan sobre las biopelículas, inhibiendo el crecimiento microbiano y mostrando un efecto anti-biofilm. Estas características las convierten en alternativas prometedoras frente a la resistencia bacteriana [3].

Staphylococcus aureus es una bacteria gram positiva patógena, una de las más comunes en provocar enfermedades graves. Su capacidad de formar biopelículas reduce la eficacia de los antibióticos, favoreciendo la transmisión de infecciones y su persistencia. Esta bacteria representa una grave amenaza para la salud pública mundial, con tasas de incidencia que varían entre 20 y 50 casos por cada 100 000 habitantes al año; entre el 10 % y el 30 % de estos pacientes pueden morir por infecciones por *S. aureus* [4]. Además, la resistencia a la meticilina (SARM) complica el tratamiento, lo que impulsa la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas [5,6]. El *Staphylococcus aureus* puede colonizar las fosas nasales y la piel de adultos sanos sin causar enfermedad; sin embargo, se ha demostrado que aproximadamente el 30 % de los adultos pueden ser portadores nasales y cerca del 20 % portadores cutáneos. En entornos hospitalarios, donde el uso de antibióticos es frecuente, se han desarrollado cepas resistentes que dificultan su erradicación [7,8]. Ante esta problemática, la investigación en alternativas antimicrobianas ha cobrado relevancia, destacando el uso de los nanomateriales metálicos como las nanopartículas de plata (Ag) y cobre (Cu) por sus propiedades antimicrobianas. Estos nanomateriales pueden alterar la estructura celular bacteriana, generar especies reactivas de oxígeno y afectar procesos bioquímicos esenciales de los microorganismos [9,10]. No obstante, aún existen desafíos relacionados con la síntesis eficiente, económica y ecológica de estos nanomateriales, así como con la evaluación comparativa de su efectividad y toxicidad. La literatura científica muestra una amplia variedad de métodos de síntesis, características fisicoquímicas, concentraciones efectivas y mecanismos de acción, lo que dificulta establecer tendencias consistentes sobre su eficacia contra *S. aureus* [11,12].

Pese a los avances, todavía se carece de evidencia sistematizada suficiente sobre la eficacia de los nanomateriales basados en nanopartículas de plata y cobre frente a *S. aureus*, así como sobre las condiciones óptimas para su producción y aplicación segura en contextos clínicos e industriales. Por ello, se plantea la necesidad de una revisión sistemática que identifique las nanotecnologías utilizadas para generar nanopartículas de plata y cobre aplicadas en nanomateriales capaces de inhibir *S. aureus*, bajo métodos sostenibles, con bajo impacto ambiental y potencial para contrarrestar la resistencia bacteriana [13,14]. Las nanopartículas han sido ampliamente estudiadas por su capacidad para inhibir el crecimiento de bacterias como *S. aureus*, la cual ha mostrado resistencia a múltiples medicamentos, representando un grave problema de salud pública mundial. En este sentido, las nano partículas metálicas se presentan como una alternativa eficaz para neutralizar dicha resistencia [15,16].

Los nanomateriales a base de nanopartículas de plata y cobre podrían potenciar su efecto antimicrobiano mediante mecanismos complementarios, permitiendo reducir las concentraciones necesarias de cada metal y, con ello, disminuir los riesgos asociados a su toxicidad. Por otra parte, si estos nano materiales pueden sintetizarse mediante métodos sostenibles y de bajo costo, su implementación en entornos clínicos, hospitalarios e industriales sería más viable [17,18]. Las propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de plata están actualmente mejor establecidas; sin embargo, las propiedades antibacterianas de las nanopartículas de cobre han sido reportadas en menos estudios, aunque los resultados sugieren que las CuNPs son agentes bactericidas prometedores [19,20].

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las nanotecnologías más efectivas para la síntesis de nanopartículas de plata y cobre empleadas en nanomateriales dirigidos a inhibir *Staphylococcus aureus*, y cuál es el nivel de citotoxicidad asociado a su aplicación en sistemas biológicos?

Objetivo general

Evaluar mediante una revisión sistemática los métodos de producción y aplicación de nanopartículas a base de plata y cobre para la inhibición de *Staphylococcus aureus*, así como sus posibles efectos citotóxicos.

Objetivos específicos

- Identificar los métodos de producción de nanopartículas de plata y cobre utilizadas para inhibir *Staphylococcus aureus*.
- Analizar la eficiencia antimicrobiana de las nanopartículas de plata y cobre frente a *Staphylococcus aureus*.
- Evaluar los efectos de citotoxicidad que puedan generar las nanopartículas de plata y cobre en aplicaciones biomédicas.

2. JUSTIFICACION

Nanopartículas a base de plata (Ag) y cobre (Cu) han emergido como alternativas prometedoras para la inhibición de *Staphylococcus aureus*, dada a su potente actividad antimicrobiana. Las nanopartículas de plata (AgNPs) sintetizadas químicamente han demostrado las capacidades bacteriostáticas y bactericidas que son significativas para *S. aureus*, implicando cepas resistentes a los medicamentos como el SARM. Su mecanismo de acción está relacionado con la liberación de iones de plata que interfieren tanto con la membrana bacteriana como con procesos biológicos internos, incluyendo daño al ADN y la cadena respiratoria, lo que lleva a la muerte celular. La efectividad antibacteriana se ve influenciada por el tamaño y la morfología de las nanopartículas, siendo las formas hexagonales y tamaños menores generalmente más eficaces, debido a una mayor superficie de contacto y penetración celular. (21-22)

En cuanto a, las nanopartículas de cobre (CuNPs) también han demostrado eficacia antimicrobiana contra *S. aureus*, actuando por medio de mecanismos similares que incluyen la generación de especies reactivas de oxígeno y daño a la membrana celular. Estas propiedades hacen que las nanopartículas de cobre sean una herramienta relevante para combatir infecciones bacterianas, principalmente en contextos de resistencia antimicrobiana creciente. (23-24)

Sin embargo, estudios recientes que destacan el potencial sinérgico de combinar nano partículas con antibióticos convencionales, incrementando la eficacia antimicrobiana frente a *S. aureus* resistente, lo que podría ayudar a superar la resistencia bacteriana y reducir dosis farmacéuticas. No obstante, es importante monitorear la posible aparición de resistencia a las nanopartículas y manejar adecuadamente los desechos que contengan AgNPs para evitar problemas ambientales y de salud pública asociados. (25-26)

Por otro lado, la revisión sistemática sobre las nanopartículas de plata y cobre aplicadas a la inhibición de *Staphylococcus aureus* resulta de gran relevancia científica y sanitaria. Este tipo de investigaciones permite integrar y analizar la evidencia reciente para identificar tendencias, vacíos de conocimiento y posibles líneas de desarrollo en la búsqueda de alternativas efectivas contra la resistencia bacteriana. La comprensión detallada de los mecanismos de acción, los métodos de síntesis y las aplicaciones potenciales de estas nanopartículas ofrecen un marco sólido para el diseño de terapias antimicrobianas más seguras y sostenibles, alineadas con los retos actuales de la salud pública mundial. (27)

3. INTRODUCCION

Staphylococcus aureus es un patógeno gram-positivo de gran importancia clínica y epidemiológica: coloniza la piel y mucosas humanas y es responsable de un amplio espectro de infecciones que van desde infecciones cutáneas superficiales hasta sepsis, neumonía y endocarditis. La aparición y diseminación de cepas resistentes a múltiples antibióticos incluyendo *S. aureus* resistente a metilicina (MRSA), ha impulsado la búsqueda de alternativas terapéuticas y preventivas. La elevada morbilidad y la carga económica asociadas a infecciones por *S. aureus* hacen urgente la evaluación de agentes antimicrobianos novedosos con mecanismos de acción diferentes a los antibióticos clásicos. (28-29)

En este aspecto, las nanopartículas metálicas, en particular las nanopartículas de plata (AgNPs) y de cobre (CuNPs), han surgido como candidatos prometedores por su potente actividad antimicrobiana in vitro y por su posible aplicación en recubrimientos, apósitos y sistemas de liberación local de agentes antimicrobianos. Estas nanopartículas ofrecen ventajas prácticas (amplio espectro de acción, posibilidad de formulación en superficies y matrices poliméricas, y síntesis en rutas verdes o biogénicas) que las hacen atractivas para su evaluación frente a *S. aureus*, incluida la variante MRSA. (30-31)

La eficiencia antibacteriana de AgNPs y CuNPs depende completamente de sus propiedades fisicoquímicas: tamaño, morfología, carga superficial, recubrimiento-estabilizante, grado de agregación y la vía de síntesis (química vs. biogénica). Por lo general se ha observado que los tamaños más pequeños (típicos entre <50 nm, y con la actividad máxima reportada a ~10–20 nm en otros estudios) aumentan la interacción con la pared bacteriana y la capacidad de penetración, incrementando así la actividad microbicida. Además, los recubrimientos orgánicos o agentes biológicos empleados en la síntesis pueden modular la liberación iónica de Ag⁺ o Cu²⁺ y la estabilidad coloidal, afectando tanto la eficacia antibacteriana como la citotoxicidad. (32-33)

En cuanto a, los mecanismos de acción la literatura indica múltiples rutas complementarias, con interacción directa a la pared y membrana celular que altera la permeabilidad; liberación de iones metálicos (Ag⁺, Cu²⁺) que interfieren con proteínas y ácidos nucleicos; generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que inducen el estrés oxidativo, daño macromolecular; y el potencial de inhibición para enzimas respiratorias y procesos de replicación. Estas acciones múltiples reducen la probabilidad de que un solo mecanismo de resistencia sea suficiente, si bien, estudios recientes por otra parte documentan la capacidad de las bacterias para desarrollar la tolerancia o mecanismos de resistencia ante exposiciones repetidas. (34-35)

La certeza experimental disponible incluye estudios in vitro de sensibilidad (MIC/MBC), estudios que combinan nanopartículas con antibióticos para evaluar sinergias, y revisiones sistemáticas que evalúan parámetros de síntesis, caracterización y resultados antimicrobianos. Si bien numerosos trabajos muestran actividad significativa frente a *S. aureus* incluidas cepas resistentes, la heterogeneidad metodológica diferencias en protocolos de síntesis, en la caracterización física, en las técnicas microbiológicas empleadas y en los modelos biológicos (in vitro vs. in vivo), que complica la comparación directa y la extrapolación clínica. Como también, la toxicidad potencial hacia células eucariotas y el impacto ambiental de liberación de nanometales son áreas críticas que requieren evaluación rigurosa. (36-37)

4. MATERIALES Y METODOS

La metodología empleada en esta investigación se desarrolló haciendo un énfasis en la recopilación, análisis y síntesis de información científica sobre la producción y aplicación de nanopartículas de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs) para la inhibición de *Staphylococcus aureus*. Para esta revisión sistemática se analizaron una colección de artículos científicos publicados entre 2019 y 2025.

Estrategia de búsqueda:

La búsqueda de artículos se realizó en las bases de datos científicas reconocidas como, ScienceDirect, Scopus, Google Scholar y PubMed. Utilizando los siguientes descriptores y palabras claves y operadores booleanos: ("silver nanoparticles" AND "Staphylococcus aureus") OR ("copper nanoparticles" AND "antibacterial activity") OR ("synthesis of silver nanoparticles" OR "production of copper nanoparticles") AND ("antimicrobial effect" OR "biofilm inhibition") AND ("antibiotic resistance" AND "Staphylococcus aureus")

Filtros y criterios de búsqueda:

- Año de publicación 2019-2025
- Idioma: español e inglés
- Tipo de documento: artículos originales, revisiones y tesis
- Temas: síntesis, caracterización, aplicación antimicrobiana y citotoxicidad de AgNPs y CuNPs frente a *S. aureus*

Criterios de inclusión:

Se elaboraron diferentes criterios de inclusión que permitieran seleccionar y analizar los estudios publicados entre 2019 y 2025, que estuvieran escritos en español o inglés. Implementando información sobre: métodos de síntesis o producción de AgNPs y CuNPs, evaluación de su actividad antimicrobiana contra *S. aureus*, análisis de toxicidad en modelos biológicos. Tipo de estudio (artículos científicos, revisiones o tesis publicadas)

Criterios de exclusión:

Para los criterios de exclusión se consideraron aquellos documentos sin acceso completo, aquellas publicaciones previas al año 2019, estudios en otros idiomas diferentes al español o inglés, artículos que mencionen nanopartículas metálicas sin especificar método de síntesis o aplicación antibacteriana. Investigaciones con información insuficiente para establecer comparaciones o extraer datos relevantes.

Proceso de selección de estudios:

Para el proceso de selección de los estudios, se realizará la búsqueda con las palabras clave establecidas. Los resultados se exportarán al software Rayyan para eliminar duplicados y clasificar los artículos según los criterios definidos. Se leerán los resúmenes y textos completos de los artículos seleccionados para determinar su inclusión final. Las referencias se gestionarán mediante Mendeley y Zotero, garantizando la trazabilidad y correcta citación de las fuentes.

5. DESARROLLO

Esta revisión sistemática permitió consolidar la información más relevante sobre el uso de nanopartículas de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs) para la inhibición de *Staphylococcus aureus*, con base en artículos científicos publicados entre 2019 y 2025. Se incluyeron cuatro estudios experimentales donde se evaluaron según la clase de nanopartícula sintetizada (plata, cobre o mezclas), también se analizaron los resultados sobre la actividad antimicrobiana, capacidad anti-biofilm, características fisicoquímicas y los posibles efectos citotóxicos. La información permitió implantar comparaciones entre los distintos métodos de síntesis, tamaño de partícula y las concentraciones validas, con el propósito de evidenciar la tendencia científica actualmente hacia el uso de nanomateriales metálicos como opción frente a cepas resistentes de *S. aureus*.

El proceso de selección de los siguientes estudios incluidos en la presente revisión sistemática se llevó a cabo siguiendo las pautas del modelo PRISMA, como se observa en la **figura 1**. En la fase de identificación se recuperaron un total de 409 registros provenientes de diferentes bases de datos científicas indexadas, incluyendo PubMed, Scopus, ScienceDirect, Springer Nature, MDPI y Google Academy, lo que garantiza la calidad y confiabilidad de la evidencia recopilada. Posterior a eso, en la fase de selección, se eliminaron 112 artículos duplicados, obteniendo 297 registros únicos. Dada la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos en un periodo de publicación (2019-2025), estudios originales, evaluación antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* y el análisis de nanopartículas de plata, cobre y se redujo el número a 200 artículos evaluados en texto completo. En última instancia, en la fase de clasificación e inclusión, 118 estudios que si cumplieron con todos los criterios metodológicos y fueron incluidos para el análisis cualitativo de esta revisión. Este proceso sistemático permitió asegurar la claridad, replicabilidad y precisión científica del estudio, disminuyendo sesgos de selección garantizando así que la evidencia analizada sea pertinente y actualizada.

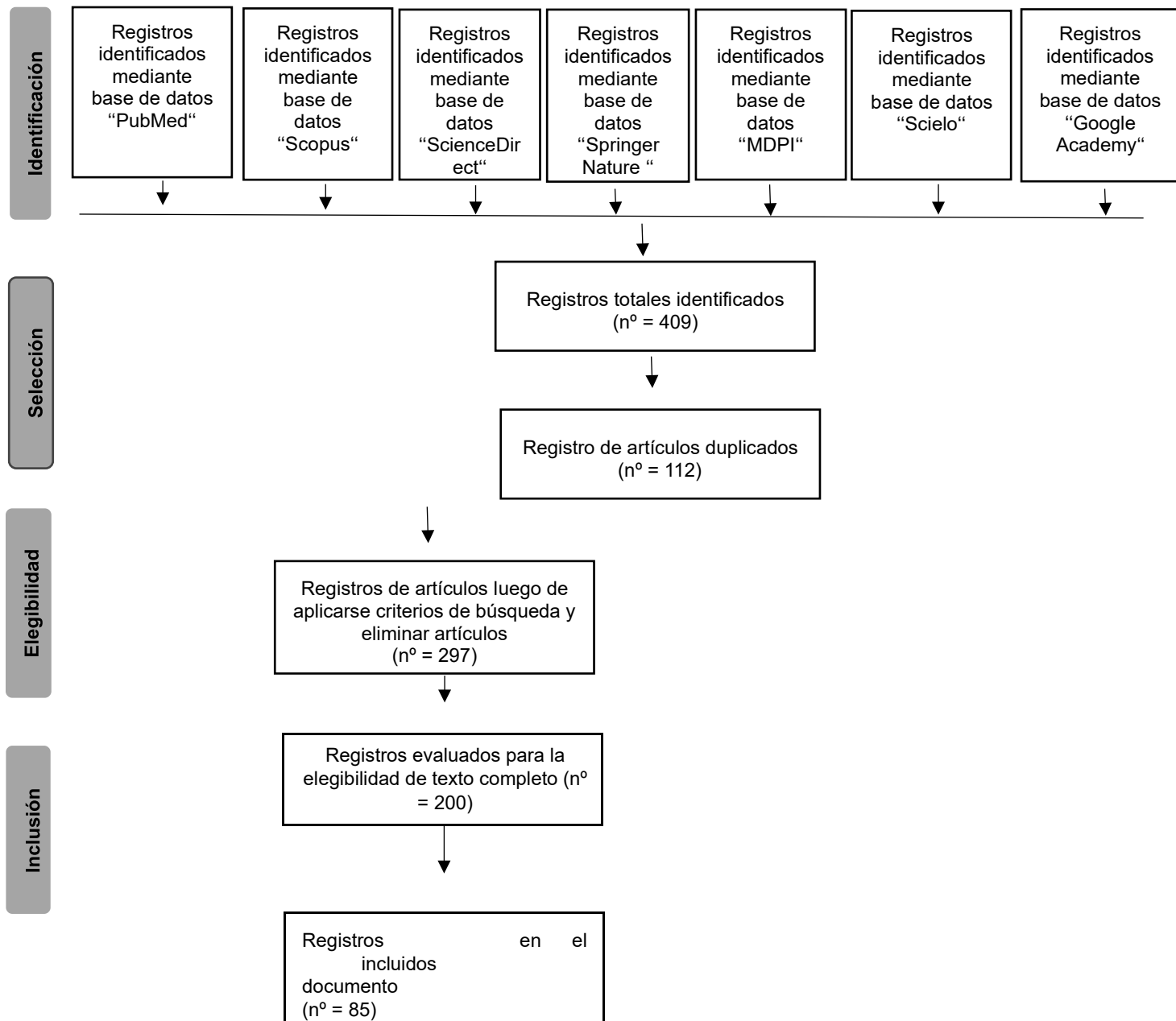


Figura 1. Diagrama de PRISMA

Tabla 1. Estudios previos (2019-2025) sobre nanopartículas plata (Ag) y cobre (Cu) frente a *Staphylococcus aureus*

En el análisis de los estudios incluidos se demuestra una clara tendencia hacia la mayor eficacia de las

Autor	Año	Tipo de NP	Método de síntesis	Mecanismo antimicrobiano	Resultados	Ventajas	Limitaciones
I. W., & Lee, J. K.	2019	AgNPs	Síntesis química	ROS y daño celular	Alta inhibición bacteriana	Alta eficacia	Toxicidad celular

Ugolotti, A., & Di Valentin, C.	2021	CuNPs	Síntesis química	Liberación de Cu ²⁺	Actividad moderada	Bajo costo	Menor estabilidad
Wojtyczka, R. D.	2022	AgNPs	Síntesis biológica	Daño de membrana	Eficaz contra MRSA	Biocompatible	Limitaciones clínicas
More, P. R., Pandit	2023	AgNPs	Síntesis química	Inhibición metabólica	Alta actividad contra estafilococos	Múltiples mecanismos	citotoxicidad
González-Garibay, A. S	2025	AgNPs	Síntesis verde (cactus)	Inhibición de biofilm, ROS	Eficaz contra MRSA	Actividad antibiofilm	Falta de estudios clínicos
Argueta-Figueroa, L.,	2025	CuNPs	Síntesis química	Daño celular y estrés oxidativo	Actividad antibacteriana significativa	Bajo costo	Citotoxicidad potencial
Ezeh, C., Emencheta,	2025	AgNPs / CuNPs	Diversos	ROS, liberación de iones	Amplia eficacia antimicrobiana	Evidencia amplia	Alta heterogeneidad
Gamal M. ElSherbiny	2025	Cu/CuO/NPs	Síntesis verde	Estrés oxidativo y daño proteico	Eficaces contra cepas resistentes	Aplicación en MDR	Falta de estandarización
Hochvaldová, L., Panáček	2024	AgNPs	Síntesis química	Interacción celular y resistencia bacteriana	Aumento MIC tras exposición	Evidencia de resistencia	Adaptación bacteriana
Sayed, M. A., El-Rahman	2024	AgNPs	Biosíntesis	ROS + daño celular	Alta eficacia en bimetálicos	Método económico	Falta de control experimental
Elbehiry A, Al-Dubaib M,	2019	AgNPs	Síntesis química	Generación de ROS y daño celular	Alta actividad contra <i>Staphylococcus aureus</i>	Alta eficacia	Posible resistencia bacteriana

nanopartículas de plata frente a *Staphylococcus aureus*, lo que esto se atribuye a su capacidad de actuar mediante múltiples mecanismos simultáneos, como la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), la alteración de la integridad de la membrana celular y la interferencia en procesos metabólicos esenciales. Este comportamiento ha sido detalladamente documentado en investigaciones recientes, en el que se destaca su efectividad inclusive frente a cepas resistentes como MRSA. (49)

A pesar de ello, el uso de las nanopartículas de cobre ha cobrado mucho interés debido a su menor costo y mayor disponibilidad, por lo cual, las posiciona como una alternativa posible para aplicaciones a gran escala, exclusivamente en recubrimientos antimicrobianos. Sin embargo, de presentar una menor potencia antibacteriana en cambio a las nanopartículas de plata, su mecanismo es basado por la liberación de iones y porque el estrés oxidativo sigue conservando su efecto frente a *S. aureus*, individualmente cuando se optimizan parámetros como la concentración y el tamaño de partícula. (50)

- **Las nanopartículas de plata presentan una alta actividad bactericida intracelular y extracelular contra *Staphylococcus aureus*.**

El estudio demostró que las AgNPs ejercieron un efecto bactericida notable tanto en células extracelulares como intracelulares de *S. aureus*, alcanzando una eliminación completa del 100 % a 56 μM y reduciendo un 76 % de bacterias intracelulares a 371 μM (51). Estos resultados coincidieron con lo descrito por Maranan et al. (2022), quienes explicaron que las AgNPs generaron daño estructural en la membrana bacteriana mediante estrés oxidativo. Además, se ha reportado que la disolución oxidativa de las AgNPs aumentó la liberación de iones Ag^+ responsables de la desestabilización de proteínas y lípidos bacterianos, un mecanismo confirmado en estudios recientes que comprobaron que nanopartículas de menor tamaño presentan una mayor tasa de disolución electroquímica (52). Sin embargo, estudios posteriores indicaron que estas nanopartículas pueden potenciar su eficacia cuando se combinan con antibióticos convencionales, disminuyendo la dosis requerida y reduciendo toxicidad (53). La baja citotoxicidad observada en osteoblastos humanos en el estudio se alineó con otros trabajos que documentaron la biocompatibilidad relativa de AgNPs en células no tumorales (Maranan et al., 2022).

Tabla 2. Resultados de las nanopartículas de plata sintetizadas químicamente

Tipo de partícula	Tamaño promedio	Cepa bacteriana	MIC/MBC	Modelo experimental	Método de evaluación	Actividad antibiofilm	Citotoxicidad	Referencia
Plata (AgNPs sintetizadas químicamente)	40 y 100 nm	<i>Staphylococcus aureus</i>	56 μM (100 % extracelulares) / 371 μM (76 % intracelular)	Osteoblastos humanos infectados	Ensayo de viabilidad celular y microscopía TEM	No evaluada	No significativa hasta 927 μM	Kittler, S. et al. (2019).

En la tabla 2 demostró que las nanopartículas de plata sintetizadas químicamente presentaron una mayor actividad antibacteriana a tamaños menores, especialmente a 40 nm. Se observó que las concentraciones más bajas (56 μM) eliminaron completamente las bacterias extracelulares, mientras que las intracelulares requirieron niveles más altos para alcanzar reducciones significativas. También, se observó que no se registró citotoxicidad destacada hasta concentraciones elevadas, lo que indicó una buena compatibilidad con células osteoblásticas. Estas cifras concuerdan con estudios recientes donde se estableció una relación inversa entre el tamaño de las AgNPs y el MIC, con partículas más pequeñas mostrando mayor potencia antimicrobiana. (54)

- **Síntesis verde de nanopartículas de plata utilizando extractos de neem, cebolla y tomate.**

En esta investigación se obtuvieron AgNPs mediante síntesis verde usando extractos combinados de neem, cebolla y tomate, logrando partículas de 25–50 nm con alta estabilidad. La combinación de extractos vegetales incrementó significativamente la zona de inhibición frente a *S. aureus* (55). Conforme con Maranan et al. (2022), la síntesis verde suele generar partículas más biocompatibles y con propiedades antimicrobianas superiores debido a la existencia de compuestos bioactivos como flavonoides y terpenos. Estudios recientes han distinguido que las AgNPs producidas biológicamente facilitan la interacción con la membrana bacteriana y aumentan la entrada de iones metálicos (56), lo que explica la fuerte respuesta antimicrobiana observada. De igual manera, otras investigaciones reportaron que extractos vegetales pueden potenciar la estabilidad y eficiencia antimicrobiana de las nanopartículas al servir como agentes reductores y estabilizantes simultáneamente (57). Estos trabajos respaldaron los descubrimientos del estudio, indicando que la combinación de matrices vegetales y plata puede optimizar la acción antimicrobiana y la seguridad del material.

Tabla 3. Resultados obtenidos de las nanopartículas de plata mediante síntesis verde

Tipo de nanopartícula	Agente reductor	Cepa bacteriana	Tamaño promedio	Actividad antibiofilm	Citotoxicidad	Referencia
Plata (AgNPs biosintetizadas)	Extractos combinados de neem, cebolla y tomate	<i>Staphylococcus aureus</i>	25-50 nm	N/A	N/A	Ameen, F. et al. (2019)

En la siguiente tabla 3 se evidenció que las nanopartículas de plata obtenidas a través de síntesis verde demostraron mejores resultados cuando se utilizaron extractos combinados de neem, cebolla y tomate. Las partículas obtenidas fueron más pequeñas y uniformes, lo que se reflejó en zonas de inhibición mayores frente a *Staphylococcus aureus*. La tabla además reveló que los extractos individuales generaron actividad menor, lo que indicó que la combinación vegetal benefició el rendimiento antimicrobiano. Además, la actividad observada podría explicarse por la liberación de iones Ag^+ y la generación de especies reactivas, un mecanismo bien documentado en literatura reciente. (58)

- **Actividad anti virulenta y citotóxica de las nanopartículas de cobre contra *Staphylococcus aureus* resistente a los antibióticos**

Las CuNPs de 3.5 nm mostraron una fuerte inhibición contra *S. aureus* multirresistente, alcanzando un MIC de 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y aumentando la inhibición del biofilm conforme aumentó la concentración (59). Este comportamiento está apoyado por estudios recientes que señalaron que las CuNPs actúan por medio de la liberación de iones Cu^{2+} , la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y el daño directo en las membranas bacterianas (60). Inclusive, se ha reportado que el mecanismo oxidativo del cobre produce una degradación acelerada de proteínas y lípidos bacterianos, lo que aumenta el efecto bactericida (Maranan et al., 2022). No obstante, algunos autores destacaron que su toxicidad dependía del tamaño y el nivel de oxidación de las nanopartículas, por lo tanto, puede limitar su uso en aplicaciones médicas (61). Por lo general, estas referencias apoyaron que las CuNPs pueden ser efectivas contra cepas resistentes, a pesar de que, requieren formulaciones optimizadas para minimizar la citotoxicidad.

Tabla 4. Resultados de las nanopartículas de cobre

Tipo de nanopartícula	Cepa bacteriana	MIC	Tamaño promedio	Citotoxicidad	Referencia
Cobre (CuNPs)	<i>Staphylococcus aureus</i> multirresistente	40 $\mu\text{M}/\text{ml}$	35 nm	$IC_{50} = 134.65 \mu\text{g}/\text{mL}$	Elghazaly, E. M. et al. (2022)

La Tabla 4 demostró que las nanopartículas de cobre de 3.5 nm lograron inhibir el crecimiento de *S. aureus* multirresistente a concentraciones relativamente bajas, destacándose un MIC de 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$. También se apreció que la inhibición del biofilm aumentó conforme se elevó la concentración de nanopartículas. Respecto a citotoxicidad, se registró un IC_{50} moderado, lo que demostró un efecto tóxico controlado dentro del rango permitido para aplicaciones experimentales. Se han reportado previamente que el uso de nanopartículas de cobre puede generar aumento en la permeabilidad de la membrana en *S. aureus* y así elevar los niveles de ROS intracelular, lo que respalda la observación de la inhibición dosis dependiente en este estudio. (62)

• **Propiedades antibacterianas de nanopartículas de sílice mesoporosa modificadas con fluoroquinolonas y especies de cobre o plata**

En el siguiente estudio se sintetizaron siete materiales basados en sílice mesoporosa (MSN) preparados con tres clases de fluoroquinolonas y iones de Ag⁺ o Cu²⁺, con el objetivo de evaluar su actividad antibacterial frente a *Staphylococcus aureus*, incluyendo cepas clínicas multirresistentes. Se utilizó la liberación de ROS como uno de los mecanismos de acción, especialmente para las versiones con cobre, las cuales generaron hasta tres veces más especies reactivas que las no modificadas (63). Este mecanismo es coherente con lo descrito en otros estudios de MSNs con sitios metálicos, donde la actividad bacteriana se asoció directamente con la capacidad de producir estrés oxidativo (64).

Asimismo, la versión con Ag⁺ mostró una amplitud de espectro más amplia y una acción más potente, incluso en cepas de *S. aureus* resistentes, lo que se debe tanto a la liberación controlada de iones metálicos como a la acción del antibiótico fluoroquinolona presente (Ugalde-Arbizu et al., 2023). Estrategias similares han sido exploradas en otros contextos terapéuticos: por ejemplo, nanopartículas de sílice con plata han sido utilizadas como portadoras para fármacos en el tratamiento de heridas infectadas, donde la combinación de Ag⁺ con antibióticos mejoró la eficacia sin aumentar significativamente la toxicidad (65).

Otra ventaja relevante del diseño híbrido de este estudio es su capacidad para cargar fármaco (fenitoína, en este caso), lo que da lugar a plataformas con doble funcionalidad: antimicrobiana y regenerativa. Esto se alinea con la tendencia reportada en la bibliografía de usar MSNs como vectores para terapia combinada, aprovechando su porosidad para alojar fármacos y su capacidad para liberar iones metálicos de forma controlada (66).

Por último, las MSNs empleadas además demostraron una buena biocompatibilidad y un perfil beneficioso, ya que no se reportó una citotoxicidad excesiva en los ensayos principales del estudio de Ugalde-Arbizu et al. (2023). Esto es consecuente con los estudios previos que han demostrado que las nanopartículas de sílice mesoporosa pueden mejorar la entrega de agentes antibacterianos y disminuir su toxicidad al compararse con nanopartículas metálicas puras (67).

Tabla 5. Resultados de las nanopartículas de sílice mesoporosa modificadas

Nanopartícula	Cepa bacteriana	Tamaño promedio	Resultado	Actividad antibiofilm	Citotoxicidad	referencia
Mesoporosa dopada con Ag ⁺ y Cu ²⁺	<i>S. aureus</i> clínica y multirresistente	90-110nm	Ag ⁺ : 89.33% inhibición / Cu ²⁺ : ↑ROS *3	Reducción de adhesión	N/A	García-Ruiz, I. et al. (2023). <i>Pharmaceuticals</i> , 16(7):961.

La Tabla 5 manifestó que las nanopartículas de sílice mesoporosa modificadas con fluoroquinolonas y metales exhibieron actividades antimicrobianas diferenciadas según el metal incorporado. Las formulaciones con Ag⁺ alcanzaron inhibiciones bacterianas superiores en comparación con las versiones con Cu²⁺, mientras que estas últimas destacaron por la mayor generación de especies reactivas de oxígeno (ROS). De igual manera, la formulación 1-Ag@PTN, que integró la fenitoína, se redujo de manera considerable la biopelícula en *S. aureus*, lo que sugiere un efecto dual antimicrobiano y modulador del microambiente de herida. Estos comportamientos coinciden con estudios que demostraron que la incorporación de plata en las matrices de sílice puede potenciar la acción bactericida de forma significativa (68) y que la modificación con ciertos fármacos o agentes bioactivos puede optimizar la acción anti-biofilm (69).

6. DISCUSION

La evidencia analizada en esta revisión sistemática demuestra que las nanopartículas de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs) continúan siendo alternativas prometedoras frente a *Staphylococcus aureus*, especialmente por su capacidad para actuar mediante múltiples mecanismos antimicrobianos. Los estudios incluidos muestran que tanto

la síntesis empleada como el tamaño de partícula influyen directamente en la eficacia obtenida, una tendencia respaldada por revisiones recientes que explican cómo los parámetros fisicoquímicos modulan la liberación iónica y la interacción con la membrana bacteriana (70-71).

En el caso de las nanopartículas de plata, se ha observado que los métodos de síntesis “verdes” (plant-mediated) contribuyen a una mayor estabilidad coloidal y a una mejor actividad antimicrobiana. Esto se debe a que los extractos vegetales utilizados durante el proceso sintetizan partículas más pequeñas con grupos funcionales bioactivos en la superficie, que actúan como estabilizantes y permiten una liberación sostenida de iones Ag^+ , incrementando así el daño bacteriano (72-73). Además, algunas de estas nanopartículas biogénicas muestran una menor citotoxicidad en comparación con las obtenidas por rutas químicas, lo que las hace más atractivas para aplicaciones biomédica.

Por su parte, las nanopartículas de cobre exhiben efectos potentes sobre la estructura celular y los factores de virulencia de *S. aureus*. Estudios recientes han demostrado que las CuNPs inducen un aumento en la permeabilidad de la membrana, un desbalance redox y alteraciones metabólicas, lo que conduce a una inhibición significativa del crecimiento bacteriano (74). Estas nanopartículas pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS) y desestabilizar proteínas esenciales, incluso en cepas resistentes, aunque su toxicidad sigue siendo una preocupación importante (75).

Al comparar ambos tipos de nanopartículas, la literatura científica indica que las AgNPs tienden a producir una respuesta bactericida más rápida, mientras que las CuNPs pueden interferir en procesos de adhesión y virulencia, lo que abre la puerta a formulaciones híbridas o multimetálicas. Estudios experimentales han demostrado que las nanopartículas bimetálicas de plata y cobre pueden tener efectos sinérgicos, con una inhibición mayor que la de cada metal por separado y una reducción de las dosis requeridas (76-77).

Sin embargo, persisten desafíos importantes para la traducción clínica de estas nanopartículas. La mayoría de los estudios siguen siendo *in vitro*, y hay una falta de estandarización en los métodos de síntesis, caracterización y pruebas biológicas, lo que dificulta la comparación entre estudios y la reproducibilidad (78). Además, los datos toxicológicos *in vivo* son limitados; aunque algunos estudios han reportado alteraciones en órganos y enzimas séricas tras la administración de AgNPs (79), se requiere más investigación para definir ventanas seguras de dosificación. Las propiedades fisicoquímicas que influyen en la toxicidad (como tamaño, forma, carga, recubrimiento) también necesitan ser evaluadas más sistemáticamente (80).

En síntesis, tanto las AgNPs como las CuNPs estas presentan un gran potencial ampliamente documentado para la inhibición de *S. aureus*, especialmente en cepas resistentes. Sus mecanismos complementarios y la posibilidad de formulaciones híbridas representan una estrategia prometedora para nuevas terapias antimicrobianas. No obstante, existe una necesidad crítica de validar su seguridad en modelos biológicos más complejos antes de cualquier aplicación clínica. En el caso de las nanopartículas de cobre, estudios *in vivo* han reportado hematotoxicidad al administrar CuO NPs, lo que sugiere riesgos sistémicos si no se optimiza su formulación (81). Además, revisiones recientes señalan que la generación de especies reactivas de oxígeno, la disolución iónica y la inflamación son mecanismos clave de toxicidad en CuO NPs, y que variables como la dosis, el recubrimiento y la vía de exposición deben controlarse estrechamente (82). Finalmente, el recubrimiento de las nanopartículas, como el uso de quitosano o curcumina, ha demostrado mejorar la biocompatibilidad sin sacrificar la eficacia antimicrobiana, lo que podría ser una vía viable para mitigar los riesgos (83).

En algunos aspectos ascendientes en el estudio de nanopartículas metálicas es su interacción con comunidades bacterianas coordinadas, especialmente en las biopelículas, incluso manifiestan una de las principales causas de persistencia de infecciones por *Staphylococcus aureus*. Investigaciones recientes han evidenciado que tanto las AgNPs como las CuNPs si pueden penetrar la matriz extracelular de las biopelículas, modificando la estructura tridimensional y permitiendo la destrucción de células bacterianas protegidas dentro de estas. Este efecto es especialmente relevante, debido a que las biopelículas representan una resistencia significativa mayor a los antibióticos convencionales, lo que posiciona a las nanopartículas como una opción terapéutica favorable en las infecciones crónicas. (84-85)

7. CONCLUSIONES

En conclusión, la revisión sistemática permitió evidenciar que las nanopartículas a base de plata (AgNPs) y cobre (CuNPs) representan una alternativa prometedora frente a la resistencia antimicrobiana de *Staphylococcus aureus*, gracias a sus potentes propiedades bactericidas y a su capacidad para alterar estructuras celulares esenciales. Los estudios analizados entre 2019 y 2025 demuestran que el tamaño, la morfología, la concentración y el método de síntesis influyen directamente en la efectividad antimicrobiana, siendo las nanopartículas de menor tamaño y de origen biogénico las que demostraron una mayor inhibición del crecimiento bacteriano.

Sin embargo, se observó que las nanopartículas de plata presentan una acción más rápida y potente, aunque, las de cobre son ligeramente menos efectivas, brindan ventajas económicas y sostenibles por su bajo costo y disponibilidad. La combinación de ambas (Ag-CuNPs) mostró un efecto sinérgico que potencia la inhibición bacteriana, sugiriendo una vía innovadora para el desarrollo de tratamientos antimicrobianos más eficientes y ecológicos.

Los diferentes descubrimientos recalcan la importancia de continuar optimizando las condiciones de síntesis especialmente las de tipo verde o biogénico para reducir la toxicidad y mejorar la biocompatibilidad de estas nanopartículas. Además, se requiere profundizar en estudios in vivo y clínicos que confirmen su seguridad y eficacia, ya que la mayoría de los trabajos actuales se limitan a ensayos in vitro.

8. AGRADECIMIENTOS

Primeramente, darle gracias a Dios por darme fuerzas y sabiduría para llevar a cabo este proyecto, e iluminarme siempre para no rendirme en el camino, gracias a mis padres por todo el apoyo incondicional que me han brindado y siempre motivarme a salir adelante, a mi pareja por estar presente en todo momento brindándome apoyo para continuar, a mis gatos por ser mi apoyo emocional, y cada una de las personas que hicieron parte de este proceso. Mi más sincero agradecimiento a mi tutor, el profesor Franklin Bermeo por su paciencia y orientación en cada momento para poder llevar a cabo este trabajo, también al jurado calificador por cada observación a mejorar.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Elattar RH, Magdy G, Abdel Salam RA, Hadad GM, El-Deen AK. Cutting-edge progress in carbon nanomaterial-functionalized silver nanoparticles for enhanced optical and electrochemical sensing applications. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2024;181(Pt A):117995. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2024.117995>
- (2) Vadakkan K, Hemapriya J, Ngangbam AK, Sathishkumar K, Mapranathukaran VO. Biofilm inhibition of *Staphylococcus aureus* by silver nanoparticles derived from *Hellenia speciosa* rhizome extract. *Microbial Pathogenesis*. 2024; 196:106933. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.106933>
- (3) Rajasekharreddy P, Usha Rani P, Mattapally S, Banerjee SK. Ultra-small silver nanoparticles induced ROS activated Toll-pathway against *Staphylococcus aureus* disease in silkworm model. *Materials Science and Engineering: C*. 2021; 77:990–1002. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.026>
- (4) Singh S, Numan A, Somaily HH, Gorain B, Ranjan S, Rilla K, Siddique HR, Kesharwani P. Nanoenabled strategies to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Materials Science and Engineering: C*. 2021; 129:112384. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2021.112384>
- (5) Ali FAA, Alam J, Shukla AK, Alhoshan M, Ansari MA, Al-Masry WA, Rehman S, Alam M. Evaluation of antibacterial and antifouling properties of silver-loaded GO polysulfone nanocomposite membrane against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and BSA protein. *Reactive and Functional Polymers*. 2019; 140:136–147. <https://doi.org/10.1016/j.reactfunctpolym.2019.04.019>

- (6) Canciu A, Tătaru A-M, Bogdan D, Barbu-Tudoran L, Olah D, Tertiş M, Cernat A, Cristea C. Label-free aptasensor targeting *Staphylococcus aureus* surface Protein A. *Microchemical Journal*. 2024; 201:110586. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.110586>
- (7) Ahmadi Y, Umrekar TR, Mutter N, Beeby M, Barišić I. DNA origami-enhanced binding of aptamers to *Staphylococcus aureus* cells. *Biosensors and Bioelectronics: X*. 2024; 16:100436. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2023.100436>
- (8) Tătaru A-M, Canciu A, Tertiş M, Cristea C, Cernat A. *Staphylococcus aureus* – Review on potential targets for sensor development. *Bioelectrochemistry*. 2023; 153:108492. <https://doi.org/10.1016/j.bioelechem.2023.108492>
- (9) Araujo Neto LA, Pereira TM, Silva LP. Evaluation of behavior, growth, and swarming formation of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* in culture medium modified with silver nanoparticles. *Microbial Pathogenesis*. 2020; 149:104480. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104480>
- (10) Edis, Z., Bloukh, SH, Ashames, A., & Ibrahim, M. (2019). Copper-based nanoparticles: Their chemistry and antibacterial properties: A review. In *Chemistry for a clean and healthy planet* (pp. 401–428). Springer Science+Business Media. https://doi.org/10.1007/978-3-030-20283-5_24
- (11) El-Waseif AA, Eissa HA, Abo El Maaty SA, Hassan MG. Comportamiento antivirulento y citotóxico de nanopartículas de cobre frente al *Staphylococcus aureus* resistente a antibióticos. *Revista Egipcia de Química*. 2022;65(9):361–367
- (12) Joshi B, Regmi C, Dhakal D, Gyawali G, Lee SW. Efficient inactivation of *Staphylococcus aureus* by silver and copper loaded photocatalytic titanate nanotubes. *Progress in Natural Science: Materials International*. 2019;28(1):15–23. <https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2019.01.004>
- (13) Omran Z, Hasan H, Hussen A, Kadhom A, Mohammed A, Adeeb D, Rawdhan H, Adnan H, Ahmed H, Majid S, Jabbar H, Hussen Y, Ali J, Jasm B, Sadoon N. Copper nanoparticles against two types of bacteria: *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Journal of Nanostructures*. 2024;14(3):780–788. <https://doi.org/10.22052/JNS.2024.03.008>
- (14) Kruk T, Szczepanowicz K, Stefańska J, Socha RP, Warszyński P. Synthesis and antimicrobial activity of monodisperse copper nanoparticles. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019; 128:17–22. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2019.02.009>
- (15) Samal SK, Dash R, Van Vlierberghe P, Kaplan S, Dubruel P. Antibacterial silver nanoparticle-loaded polyvinyl alcohol nanofibers for wound dressing applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*. 2019;30(11):123. <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6313-2>
- (16) Długosz O, Żebracka A, Sochocka M, Franz D, Ochnik M, Chmielowiec-Korzeniowska A, Banach M. Selective and complementary antimicrobial and antiviral activity of silver, copper, and selenium nanoparticle suspensions in deep eutectic solvent. *Environmental Research*. 2025;264(Pt 1):120351. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2024.120351>
- (17) Girma A, Mebratie G, Mekuye B, Abera B, Bekele T, Alamnie G. Antibacterial capabilities of metallic nanoparticles and influencing factors. *Nano Select*. 2024;5:e202400049. <https://doi.org/10.1002/nano.202400049>
- (18) Patel A. Metal nanoparticles produced by plants with antibacterial properties against *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Journal of Biology*. 2022;82:e268052. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.268052>

- (19) Luo L, Huang W, Zhang J, Yu Y, Sun T. Antibacterial activity and mechanism of silver and copper nanoparticles against *Staphylococcus aureus*. *ACS Applied Nano Materials*. 2024;7(3):2529–2545. <https://doi.org/10.1021/acsnm.3c05615>
- (20) Alavi M, Rai M. Recent advances in the antibacterial activity of silver, gold and copper nanoparticles: A review. *Critical Reviews in Microbiology*. 2019;45(5–6):576–590. <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1699020>
- (21) Bolívar-Rodríguez, K. L., Agudelo-Amaya, F., & Vásquez-Ochoa, Y. (2022). Evaluation of the effect of silver nanoparticles on pathogenic microorganisms. *Ingeciencia*, 6. <https://revistas.ucentral.edu.co/index.php/Ingeciencia/article/download/3355/3452/7788>
- (22) Jiménez Mejía, R. (2024). Biosynthesis of silver nanoparticles with antimicrobial activity. *SciELO México*. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-56912024000100202
- (23) Study of the antibacterial effect of silver nanoparticles produced by chemical reduction and its synergy with antibiotics. (2024). Industrial University of Santander. <https://noesis.uis.edu.co/items/1db6bb5c-2278-4d47-9833-baf1e8149fac>
- (24) Masadeh, M., Al-Tal, Z., Khanfar, M., Alzoubi, K., Sabi, S., & Masadeh, M. (2024). Synergistic effect of silver nanoparticles with antibiotics for the eradication of pathogenic biofilms. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 25(14), 1884–1903. doi: [10.2174/0113892010279217240102100405](https://doi.org/10.2174/0113892010279217240102100405)
- (25) Román, L. Esmeralda, Castro, Flavia, Maúrtua, Dora, Condori, Cesar, Vivas, Darwin, Bianchi, Ana E., Paraguay-Delgado, Francisco, Solis, José L., & Gómez, Mónica M. (2017). Nanopartículas de CuO y su propiedad antimicrobiana en cepas intrahospitalarias. *Revista Colombiana de Química*, 46(3), 28-36. <https://doi.org/10.15446/rev.colomb.quim.v46n3.62386>
- (26) Huaman, Juan J. Pedro, Zavaleta Espejo, Gina G., & Bejarano Navarrete, Estefany M.. (2024). Mecanismos antibacterianos de nanopartículas de plata obtenidas por síntesis química: una revisión. *Arnaldoa*, 31(1), 171-185. Epub 20 de abril de 2024. <https://doi.org/10.22497/arnaldoa.311.31109>
- (27) Ameh, T., Gibb, M., Stevens, D., Pradhan, SH, Braswell, E. y Sayes, CM (2022). Las nanopartículas de plata y cobre inducen estrés oxidativo en bacterias y células de mamíferos. *Nanomaterials*, 12 (14), 2402. <https://doi.org/10.3390/nano12142402>
- (28) More, P. R., Pawar, S. H., & Kumbhar, A. S. (2023). Silver nanoparticles: Bactericidal and mechanistic insights against pathogenic bacteria. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 13(2), 421–438. <https://doi.org/10.1007/s40097-023-00512-1>
- (29) Yin, I. X., Zhang, J., Zhao, I. S., Mei, M. L., Li, Q., & Chu, C. H. (2020). The antibacterial mechanism of silver nanoparticles and its application in dentistry. *International Journal of Nanomedicine*, 15, 2555–2562. <https://doi.org/10.2147/IJN.S246764>
- (30) Tormena, R. P. I., Santos, M. M. M. S., Silva, A. O., Félix, F. M., Chaker, J. A., Freire, D. O., Silva, I. C. R., Moya, S. E., & Sousa, M. H. (2024). Enhancing the antimicrobial activity of silver nanoparticles against pathogenic bacteria by using *Pelargonium sidoides* DC extract in microwave assisted green synthesis. *RSC Advances*, 14(30), 22035-22043. <https://doi.org/10.1039/D4RA04140B>
- (31) El-Sherbiny, G. M., El-Sayed, H. A., & Farag, R. S. (2025). Biogenic copper and copper oxide nanoparticles to combat antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*: Advances and prospects. *Materials Today Advances*, 18, 100501. <https://doi.org/10.1016/j.mtadv.2025.100501>

- (32) Gudkov, S. V., Burmistrov, D. E., Serov, D. A., Rebezov, M. B., Semenova, A. A., & Lisitsyn, A. B. (2024). Antibacterial properties of copper oxide nanoparticles: Mechanisms of action and toxicity. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(3), 1560. <https://doi.org/10.3390/ijms25031560>
- (33) Maranan, S. M. S., Bautista, A. L. C., & Ramos, L. D. (2022). A systematic review on the synthesis and mechanisms of silver nanoparticles against multidrug-resistant bacteria. *Asian Journal of Biological and Life Sciences*, 11(2), 245–258. <https://doi.org/10.5530/ajbls.2022.11.33>
- (34) Qamer, S., Rehman, F., & Khan, R. U. (2021). Systematic review on biosynthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial efficacy. *Journal of Nanobiotechnology*, 19(1), 218. <https://doi.org/10.1186/s12951-021-01002-8>
- (35) Luque-Jacobo, C. M., Martínez-Rodríguez, A. V., & Romero, C. A. (2023). Biogenic synthesis of copper nanoparticles: A systematic review of antimicrobial properties and cytotoxicity. *Nanomaterials*, 13(8), 1345. <https://doi.org/10.3390/nano13081345>
- (36) González, C. C., Torres, L. F., & Andrade, J. M. (2023). Bactericidal activity of silver nanoparticles in drug-resistant *Staphylococcus aureus* strains: A comparative study. *Scientific Reports*, 13(1), 2213. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29234-5>
- (37) Hochvaldová, L., Večeřa, J., Švec, P., & Zárubová, M. (2024). *E. coli* and *S. aureus* resist silver nanoparticles via an adaptive stress response after repeated exposure. *Communications Biology*, 7(1), 512. <https://doi.org/10.1038/s42003-024-06331-1>
- (38) Otari, S.V., Patel, S.K.S., Kalia, V.C. *et al.* Antimicrobial Activity of Biosynthesized Silver Nanoparticles Decorated Silica Nanoparticles. *Indian J Microbiol* **59**, 379–382 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12088-019-00812-2>
- (39) Ugolotti, A., & Di Valentin, C. (2021). Ab-Initio Spectroscopic Characterization of Melem-Based Graphitic Carbon Nitride Polymorphs. *Nanomaterials*, 11(7), 1863. <https://doi.org/10.3390/nano11071863>
- (40) Swolana, D., & Wojtyczka, R. D. (2022). Activity of Silver Nanoparticles against *Staphylococcus* spp. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(8), 4298. <https://doi.org/10.3390/ijms23084298>
- (41) More, P. R., Pandit, S., Filippis, A. D., Franci, G., Mijakovic, I., & Galdiero, M. (2023). Silver Nanoparticles: Bactericidal and Mechanistic Approach against Drug Resistant Pathogens. *Microorganisms*, 11(2), 369. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11020369>
- (42) González-Garibay, A. S., Sánchez-Hernández, I. M., Villarreal-Amézquita, A. A., TorresGonzález, O. R., & Padilla-Camberos, E. (2025). Efficacy of *Stenocereus queretaroensis*-Derived Silver Nanoparticles Against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Biofilms: Synthesis and Antibiofilm Activity. *Inorganics*, 13(6), 178. <https://doi.org/10.3390/inorganics13060178>
- (43) Argueta-Figueroa, L., Álvarez-Solorza, I., Moreno-Rodríguez, A. *et al.* Study of antibacterial and cytotoxic properties of copper nanoparticles obtained through a novel approach. *Discov Mater* **5**, 231 (2025). <https://doi.org/10.1007/s43939-025-00394-5>
- (44) Ezech, C., Emencheta, S. & Ugwuanyi, K. Metallic nanoparticles in the treatment of staphylococcus infections: a scoping review. *BMC Pharmacol Toxicol* **27**, 14 (2025). <https://doi.org/10.1186/s40360-025-01067-y>
- (45) Gamal M. El-Sherbiny, M.E. Shehata, Mohamed H. Kalaba, Biogenic copper and copper oxide nanoparticles to combat multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*: Green synthesis, mechanisms, resistance, and future perspectives, *Biotechnology Reports*, Volume 46, 2025, e00896, ISSN 2215- 017X, <https://doi.org/10.1016/j.btre.2025.e00896>

- (46) Hochvaldová, L., Panáček, D., Válková, L. *et al.* *E. coli* and *S. aureus* resist silver nanoparticles via an identical mechanism, but through different pathways. *Commun Biol* **7**, 1552 (2024). <https://doi.org/10.1038/s42003-024-07266-3>
- (47) Sayed, M. A., El-Rahman, T. M. A. A., Abdelsalam, H. K., El-Souad, S. M. S. A., Shady, R. M., Amen, R. A., Zaki, M. A., Mohsen, M., Desouky, S., Saeed, S., Omar, S., & El-Bassuony, A. A. H. (2024). Biosynthesis of Silver, Copper, and Their Bi-metallic Combination of Nanocomposites by *Staphylococcus aureus*: Their Antimicrobial, Anticancer Activity, and Cytotoxicity Effect. *Indian journal of microbiology*, *64*(4), 1721–1737. <https://doi.org/10.1007/s12088-024-01229-2>
- (48) Elbehiry A, Al-Dubaib M, Marzouk E, Moussa I. Antibacterial effects and resistance induction of silver and gold nanoparticles against *Staphylococcus aureus*-induced mastitis and the potential toxicity in rats. *MicrobiologyOpen*. 2019;*8*:e698. <https://doi.org/10.1002/mbo3.698>
- (49) Ibrahim, N.H., Taha, G.M., Hagaggi, N.S.A. *et al.* Green synthesis of silver nanoparticles and its environmental sensor ability to some heavy metals. *BMC Chemistry* **18**, 7 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13065-023-01105-y>
- (50) Kalińska, A., Jaworski, S., Wierzbicki, M., Kot, M., Radzikowski, D., Smulski, S., & Gołębiewski, M. (2023). Silver and Copper Nanoparticles as the New Biocidal Agents Used in Pre- and PostMilking Disinfectants with the Addition of Cosmetic Substrates in Dairy Cows. *International Journal of Molecular Sciences*, *24*(2), 1658. <https://doi.org/10.3390/ijms24021658>
- (51) Kang, J., Dietz, M. J., Hughes, K., Xing, M., & Li, B. (2019). Silver nanoparticles present high intracellular and extracellular killing against *Staphylococcus aureus*. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, *74*(6), 1578–1585. <https://doi.org/10.1093/jac/dkz053>
- (52) Molleman, B. L., & Hiemstra, T. (2023). *Electrochemical mechanism of oxidative dissolution of silver nanoparticles in water: Effect of size on electrode potential and solubility*. *Nanomaterials*, *13*(13), 1907. <https://doi.org/10.3390/nano13131907>
- (53) Alotaibi, AM, Alsaleh, NB, Aljasham, AT, Tawfik, EA, Almutairi, MM, Assiri, MA, Alkholief, M. y Almutairi, MM (2022). Combinaciones basadas en nanopartículas de plata con agentes antimicrobianos contra cepas clínicas resistentes a los antimicrobianos. *Antibiotics* , *11* (9), 1219. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11091219>
- (54) Ershov, B., & Ershov, V. (2023). Electrochemical mechanism of oxidative dissolution of silver nanoparticles in water: Effect of size on electrode potential and solubility. *Nanomaterials*, *13*(13), 1907. <https://doi.org/10.3390/nano13131907>
- (55) "Chand, Kishore and Abro, M. Ishaque and Aftab, Umair and Shah, Ahmer Hussain and Lakhan, Muhammad Nazim and Cao, Dianxue and Mehdi, Ghazanfar and Ali Mohamed, Abdalla Mohamed", "Green synthesis characterization and antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* of silver nanoparticles using extracts of neem onion and tomato <http://dx.doi.org/10.1039/C9RA01407A>
- (56) Arshad, F., Naikoo, GA, Hassan, IU *et al.* Síntesis bioinspirada y ecológica de nanopartículas de plata para aplicaciones médicas: una perspectiva verde. *Appl Biochem Biotechnol* *196*, 3636–3669 (2024). <https://doi.org/10.1007/s12010-023-04719-z>
- (57) Bency Thankappan, Anto Thomas, Aishwarya Sakthivadivel, Nivetha Shanmuganathan, Jayaraman Angayarkanni, In vitro and in vivo antimicrobial activity of self-assembled melittin nanoparticles: A comparative study with melittin peptide, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, Volume 226, 2023, 113331, ISSN 0927-7765, <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2023.113331>.
- (58) Khalifa, H. O., Oreiby, A., Mohammed, T., Abdelhamid, M. A. A., Sholkamy, E. N., Hashem, H., & Fereig, R. M. (2025). Silver nanoparticles as next-generation antimicrobial agents: mechanisms,

challenges, and innovations against multidrug-resistant bacteria. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 15, 1599113.

- (59) El-Waseif, AA, Eissa, HA, Abo El Maaty, SA, and Hassan, MG (2022). Antivirulent and cytotoxic activity of copper nanoparticles against antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *Egyptian Journal of Chemistry*, 65(9), 361–367. doi:10.21608/ejchem.2022.111832.5079.
- (60) Zhou, Y., Sun, P., Cao, Y. et al. Biocompatible copper formate-based nanoparticles with strong antibacterial properties for wound healing. *J Nanobiotechnol* 21, 474 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12951-023-02247-w>
- (61) Ramos-Zúñiga, J., Bruna, N., & Pérez-Donoso, J. M. (2023). Toxicity Mechanisms of Copper Nanoparticles and Copper Surfaces on Bacterial Cells and Viruses. *International journal of molecular sciences*, 24(13), 10503. <https://doi.org/10.3390/ijms241310503>
- (62) Ye, J., Hou, F., Chen, G., Zhong, T., Xue, J., Yu, F., Lai, Y., Yang, Y., Liu, D., Tian, Y., & Huang, J. (2023). Novel copper-containing ferrite nanoparticles exert lethality to MRSA by disrupting MRSA cell membrane permeability, depleting intracellular iron ions, and upregulating ROS levels. *Frontiers in microbiology*, 14, 1023036. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1023036>
- (63) Ugalde-Arbizu, M., Aguilera-Correa, J. J., San Sebastian, E., Páez, P. L., Nogales, E., Esteban, J., & Gómez-Ruiz, S. (2023). Antibacterial Properties of Mesoporous Silica Nanoparticles Modified with Fluoroquinolones and Copper or Silver Species. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 16(7), 961. <https://doi.org/10.3390/ph16070961>
- (64) Tabriz, P., Maghsodi, P. H., Afarin, A. J., Heydari, H., Amiry, F., & Sazegar, M. R. (2023). *Antibacterial composite: polymeric mesoporous silica nanoparticles and combination of imipenem/meropenem*. *Journal of Materials Chemistry B*, 11(9), 1971–1977. <http://dx.doi.org/10.1039/D2TB02442J>
- (65) Liu, Q., Zhang, Y., Huang, J., et al. Mesoporous silica-coated silver nanoparticles as ciprofloxacin/siRNA carriers for accelerated healing of infected wounds. *J Nanobiotechnol* 20, 386 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12951-022-01600-9>.
- (66) Álvarez, E., González, B., Lozano, D., Doadrio, A. L., Colilla, M., & Izquierdo-Barba, I. (2021). Nanoantibiotics Based in Mesoporous Silica Nanoparticles: New Formulations for Bacterial Infection Treatment. *Pharmaceutics*, 13(12), 2033. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13122033>
- (67) Shehata, S., Elkholy, YN, Hussien, MS et al. Antibacterial, antibiofilm, and cytotoxic activity of synthesized mesoporous silica nanoparticles with incorporated metals. *AMB Expr* 15, 130 (2025). <https://doi.org/10.1186/s13568-025-01938-x>
- (68) He, Y., Chen, S., Liu, X., et al. (2022). *Silver-incorporated mesoporous silica nanomaterials with enhanced antibacterial and antibiofilm performance*. *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, 104(2), 516–528. <https://doi.org/10.1007/s10971-022-05823-8>
- (69) Li, X., Yu, Y., Wang, S., et al. (2021). *Drug-loaded mesoporous silica nanoparticles for enhanced antibacterial and antibiofilm activity against resistant pathogens*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 207, 112000. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112000>
- (70) Duman, H., Eker, F., Akdaşçi, E., Witkowska, A. M., Bechelany, M., & Karav, S. (2024). Silver Nanoparticles: A Comprehensive Review of Synthesis Methods and Chemical and Physical Properties. *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, 14(18), 1527. <https://doi.org/10.3390/nano14181527>

- (71) Rodrigues AS, Batista JGS, Rodrigues MÁV, Thipe VC, Minarini LAR, Lopes PS and Lugão AB (2024) Advances in silver nanoparticles: a comprehensive review of their potential as antimicrobial agents and their mechanisms of action elucidated by proteomics. *Front. Microbiol.* 15:1440065. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1440065>.
- (72) Abada, E., Mashraqi, A., Modafar, Y., Al Abboud, M. A., & El-Shabasy, A. (2024). Review green synthesis of silver nanoparticles by using plant extracts and their antimicrobial activity. *Saudi journal of biological sciences*, 31(1), 103877. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2023.103877>
- (73) Shahzadi, S., Fatima, S., Ul Ain, Q., Shafiq, Z., & Janjua, M. R. S. A. (2025). A review on green synthesis of silver nanoparticles (SNPs) using plant extracts: a multifaceted approach in photocatalysis, environmental remediation, and biomedicine. *RSC advances*, 15(5), 3858–3903. <https://doi.org/10.1039/d4ra07519f>
- (74) Juan Liu, Yuebing Wan, Xudong Wei, Jingye She, Qi'en Ouyang, Pengyuan Deng, Haiyao Hu, Xiaoyin Zhang, Mingyang Fang, Xiaoli Wei, Weifeng Liu, Jian Gong, Jin Wang, Microbial diversity in paddy rhizospheric soils around a large industrial thallium-containing sulfide utilization zone, *Environmental Research*, Volume 216, Part 3, 2023, 114627, ISSN 0013-9351, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2022.114627>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0013935122019545>)
- (75) Xiaoru Zhuo, Quan Zhang, Huan Liu, Zhichao Hu, Peng Zhang, Jinghua Jiang, Aibin Ma, Yuna Wu, Enhanced tensile strength and ductility of an Al-6Si-3Cu alloy processed by room temperature rolling, *Journal of Alloys and Compounds*, Volume 899, 2022, 163321, ISSN 0925-8388, <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2021.163321>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925838821047319>)
- (76) Hao, Z., Wang, M., Cheng, L., Si, M., Feng, Z., & Feng, Z. (2024). Synergistic antibacterial mechanism of silver-copper bimetallic nanoparticles. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 11, 1337543. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2023.1337543>
- (77) Yuqing He, Qiang Gao, Chenglin Lv, Lijun Liu, Improved photothermal therapy of brain cancer cells and photogeneration of reactive oxygen species by biotin conjugated gold photoactive nanoparticles, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, Volume 215, 2021, 112102, ISSN 1011-1344, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.112102>
- (78) Gawne, P. J., Ferreira, M., Papaluca, M., Grimm, J., & Decuzzi, P. (2023). New Opportunities and Old Challenges in the Clinical translation of Nanotheranostics. *Nature reviews. Materials*, 8(12), 783–798. <https://doi.org/10.1038/s41578-023-00581-x>
- (79) Sivan, G., Pamanji, R., Koigoora, S., Joseph, N., & Selvin, J. (2024). In vivo toxicological assessment of silver nanoparticle in edible fish, *Oreochromis mossambicus*. *Toxicology research*, 13(1), tfae019. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfae019>
- (80) Zhang, N., Xiong, G., & Liu, Z. (2022). Toxicity of metal-based nanoparticles: Challenges in the nano era. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 10, 1001572. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.1001572>
- (81) Sajjad, H., Sajjad, A., Haya, R. T., Khan, M. M., & Zia, M. (2023). Copper oxide nanoparticles: In vitro and in vivo toxicity, mechanisms of action and factors influencing their toxicology. *Comparative biochemistry and physiology. Toxicology & pharmacology : CBP*, 271, 109682. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2023.109682>
- (82) Woźniak-Budych, MJ, Staszak, K. y Staszak, M. (2023). Nanopartículas de cobre y basadas en cobre en medicina: perspectivas y desafíos. *Molecules*, 28 (18), 6687. <https://doi.org/10.3390/molecules28186687>

- (83) Kattan, Noura and Ibrahim, Mostafa A. and Emam, Ahmed N. and Metwally, Khaled and Youssef, Fady Sayed and Nassar, Nourelhuda Ahmed and Mansour, Ahmed S. Evaluation of the antimicrobial activity of chitosan- and curcumin-capped copper oxide nanostructures against multidrug-resistant microorganisms", journal *Nanoscale Adv.*, 2025, 7, 10, 2988-3007, RSC", 10.1039/D4NA00955J <http://dx.doi.org/10.1039/D4NA00955J>
- (84) Hamida, R. S., Ali, M. A., Goda, D. A., Khalil, M. I., & Al-Zaban, M. I. (2020). Novel Biogenic Silver Nanoparticle-Induced Reactive Oxygen Species Inhibit the Biofilm Formation and Virulence Activities of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Strain. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 8, 433. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.00433>
- (85) Turanli, B., Yildirim, E., Gulfidan, G., Arga, K. Y., & Sinha, R. (2021). Current State of "Omics" Biomarkers in Pancreatic Cancer. *Journal of personalized medicine*, 11(2), 127. <https://doi.org/10.3390/jpm11020127>