



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

**Síntesis de nanopartículas de plata con Z-bixina y
Z-norbixina y su estudio antibacteriano**

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Chinome Moreno Carolina

Directora de Tesis:

Dra. Gabriela Navarro Tovar

Codirectora de Tesis

Dra. Lluvia Itzel López López



UASLP-Sistema de Bibliotecas

Repositorio Institucional Tesis digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en este Trabajo Terminal está protegido por la Ley Federal de Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos.

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde se obtuvo, mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto o con fines de lucro, reproducción, edición o modificación será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Síntesis de nanopartículas de plata con Z-bixina y Z-norbixina y su estudio antibacteriano © 2026 por Chinome Moreno, Carolina se distribuye bajo una licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0

International

Este proyecto se realizó en Laboratorio de fotoquímica y síntesis orgánica, adscrito a Facultad de Ciencias Químicas, de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí en el periodo comprendido entre enero de 2024 y diciembre de 2025, bajo la dirección de la Dra. Gabriela Navarro Tovar y la Dra. Lluvia Itzel López López, y contó con recursos propios del Laboratorio de Síntesis y Fotoquímica.

El programa de Maestría en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí pertenece al Sistema Nacional de Posgrados de Calidad (SNP) del SECIHTI, registro 000519.

Número de la beca otorgada por SECIHTI: 4017722

Número de CVU: 1344259

Los datos del trabajo titulado “Síntesis de nanopartículas de plata con Z-bixina y Z-norbixina y su estudio antibacteriano” se encuentran bajo el resguardo de la Facultad de Ciencias Químicas y pertenecen a la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M13

Aprobación de Tema de Tesis y Comité Tutorial

San Luis Potosí SLP a 22 de abril de 2024

Comité Académico

La presente es para que quede asentado que el tema de Tesis de maestría:

"Síntesis de nanopartículas de plata con norbixina y bixina y su estudio antimicrobiano"
de la estudiante: Carolina Chinome Moreno, que se llevará a cabo en el laboratorio de Fotoquímica y Síntesis de la Facultad de Ciencias Químicas, es APROBADO.

Y su comité tutorial queda conformado por:

Directora: Dra. Gabriela Navarro Tovar

Co-Director: Dra. Lluvia Itzel López López

Asesor: Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Asesor extendido: Dr. Oswaldo Eliecer Cárdena González

Sin más por el momento, quedo de Uds.

ATENTAMENTE

Dra. Denisse Atenea de Loera Carrera
Coordinador del Posgrado



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Posgrado en Ciencias Químicas

Síntesis de nanopartículas de plata con Z-bixina y Z-norbixina y su estudio antibacteriano

Tesis que para obtener el grado de:

Maestría en Ciencias Químicas

Presenta:

Chinome Moreno Carolina

SINODALES:

Presidente:

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez

Secretaria:

Dra. Lluvia Itzel López López

Vocal:

Dr. Oswaldo Eliecer Cárdenas

González

Suplente:

Dra. Gabriela Navarro Tovar

SAN LUIS POTOSÍ, S. L. P.

18 de Junio 2026.

INTEGRANTES DEL COMITÉ TUTORIAL ACADÉMICO

Dra. Gabriela Navarro Tovar Directora de tesis. Adscrita a la Facultad en Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dra. Lluvia Itzel López López Codirectora de tesis. Adscrita a la Facultad de Ingeniería de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez: Asesor de tesis. Adscrito a la Facultad de Ciencia Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.

Dr. Oswaldo Eliecer Cárdenas González: Asesor de tesis. Adscrito a la Facultad de Ciencia Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, S.L.P.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M5

Carta Cesión de Derechos

San Luis Potosí SLP a 15/ 06 /2026

En la ciudad de San Luis Potosí el día 10 del mes de febrero del año 2026. El que suscribe *Carolina Chinome Moreno* Alumna del programa de posgrado *Maestría en Ciencias Químicas* adscrito a Facultad de Ciencias Químicas manifiesta que es autora intelectual del presente trabajo terminal, realizado bajo la dirección de: Dra. Gabriela Navarro Tovar y Dra. Lluvia Itzel López López ceden los derechos del trabajo titulado "Síntesis de nanopartículas de plata con Z-bixina y Z-norbixina y su estudio antibacteriano" a la **Universidad Autónoma de San Luis Potosí**, para su difusión con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir de forma total o parcial texto, gráficas, imágenes o cualquier contenido del trabajo si el permiso expreso del o los autores. Éste, puede ser obtenido directamente con el autor o autores escribiendo a la siguiente dirección gabriela.navarro@uaslp.mx. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Carolina Chinome Moreno



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
Facultad de Ciencias Químicas
Centro de Investigación y Estudios de Posgrado
Posgrado en Ciencias Químicas
Programa de Maestría

Formato M28

Carta de Análisis de Similitud

San Luis Potosí, S.L.P. a 15 de junio del 2026

L.B. Reyna Nayeli Ortiz Quintero
Biblioteca de Posgrado FCQ

Asunto: Reporte de porcentaje de similitud de tesis de grado

Por este medio me permito informarle el porcentaje de similitud obtenido mediante Ithenticate para la tesis titulada "Síntesis de nanopartículas de plata con Z-bixina y Z-norbixina y su estudio antibacteriano" presentada por la autora Carolina Chinome Moreno. La tesis es requisito para obtener el grado de Maestría en el Posgrado en Ciencias Químicas. El análisis reveló un porcentaje de similitud de 17 % excluyendo referencias y metodología.

Agradezco sinceramente su valioso tiempo y dedicación para llevar a cabo una exhaustiva revisión de la tesis. Quedo a su disposición para cualquier consulta o inquietud que pueda surgir en el proceso.

Sin más por el momento, le envió un cordial saludo.

ATENTAMENTE:

Dr. Fidel Martínez Gutiérrez
Coordinador Académico del Posgrado
en Ciencias Químicas

Agradecimientos

Llegar a este momento, después de dos años de un camino lleno de conocimiento, experiencias, preguntas, respuestas que impulsaron a descubrir alternativas de un mundo tan extraordinario, descrito como nano pero a la vez tan grande y complejo, es el fruto del acompañamiento de muchas personas que hoy quiero destacar y mencionar en este trabajo.

Primero a mi familia que son el motor de mi vida diaria, a mi esposo Oswaldo Cárdenas que siempre me ha apoyado, motivado y respaldado en cada etapa, a mis dos bebés (que ya no lo son, pero para mí siempre lo serán), Jared y Skarlett que, con una sonrisa, un beso o un simple te amo mamá reinician mi mundo.

A mi directora de tesis la Dra. Gabriela Navarro Tovar, por su confianza y acompañamiento en todo el proceso, en cada reunión y clase me compartió su conocimiento y experiencia para concluir esta investigación.

A mi codirectora la Dra. Lluvia Itzel López López que ha sido un apoyo incondicional en todo momento, me ha enriquecido tanto profesional como personal, agradecida por cada comentario, corrección y buen consejo.

Al Dr. Fidel Martínez, por compartirme todo su conocimiento en el área microbiológica, e igual por toda la motivación realizada en cada etapa y resultado encontrado.

A mis padres que a pesar de la distancia de 3.614,35 km, siempre me ha apoyado e impulsado en todos mis proyectos, son mi modelo de trabajo fuerte, constancia, dedicación y son la cuna de mis principios y valores y sé que todos los días estoy en sus oraciones, a mi padre el sr. Faustino Chinome Grimaldos y mi madre la Sra. María Elena Moreno Alvarez.

A mis hermanos María Yaneth, Olga Edith y Raúl, aunque todos estamos en un lugar distinto cumpliendo nuestros sueños y metas como profesionales, y creciendo

personalmente sabemos que somos incondicionales y somos el orgullo, el uno del otro, porque ser hermanos es un lazo que resiste el tiempo y la distancia. A mi sobrina Nicolle Samantha que con cada risa y travesura alegra mi corazón.

Al grupo de investigación IRAACH, especialmente a la Dra. Denisse Atenea de Loera, por todos sus comentarios que enriquecieron esta investigación.

A mis amigas Getsemaní, Elizabeth, Vanesa, por ese apoyo constante, cada risa y momento vivido hizo más llevadera cada largo experimento en el laboratorio.

¡Muchas gracias!

Resumen

La resistencia microbiana es una problemática a nivel mundial, actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS), enlista aquellas cepas que tienen una prioridad en la búsqueda de nuevas alternativas para combatirlas. Los nanomateriales, especialmente las nanopartículas de plata se han convertido en materiales prometedores como antimicrobianos, sin embargo, existe una preocupación por los métodos de síntesis que pueden generar residuos tóxicos, es así que la nanotecnología ha enfocado sus métodos en procesos biológicos, como el uso de extractos vegetales, los cuales no solo cumple funcionan como agentes reductores sino también como agentes estabilizantes.

Por lo anterior esta investigación se enfocó en la síntesis de nanopartículas de plata usando apocarotenoides aislados del arilo de la semilla de *Bixa orellana*, el cual se compone principalmente de un 93% de bixina y un 3% de norbixina. Dichos apocarotenoides tienen una importancia económica en la industria de los colorantes, aportando colores entre el rojo a naranja intenso y amarillo pero adicional han demostrado actividades antimicrobianas, antiparasitarias y antioxidantes.

De acuerdo con los resultados, la Z-bixina y la Z-norbixina son agentes reductores y estabilizantes en la síntesis de nanopartículas de plata, genero partículas pseudoesféricas, con tamaños promedio de 23 nm, coloides homogéneos y con actividad antimicrobiana de amplio espectro contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, con concentraciones mínimas inhibitorias entre 4 a 32 µg/mL, con mayor efectividad sobre *P. aeruginosa*. Estos apocarotenoides son agentes reductores eficientes para la síntesis de nanopartículas de plata e incrementan la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata.

Palabras clave: Apocarotenoides, Z-bixina, Z-norbixina, nanopartículas de plata, antimicrobianos.

Abstract

Antimicrobial resistance is a global issue, currently, The World Health Organization (WHO) has identified certain strains as priorities in the search for new ways to combat them. Nanomaterials, especially silver nanoparticles, have emerged as promising antimicrobial agents, however, there is concern about synthesis methods that may generate toxic waste. Consequently, nanotechnology has shifted its focus to biological processes, such as the use of plant extracts, which not only function as reducing agents but also as stabilizing agents.

Therefore, this study focused on the synthesis of silver nanoparticles using apocarotenoids isolated from the aryl of *Bixa orellana* seeds, which consist mainly of 93% bixin and 3% norbixin. These apocarotenoids are economically important in the dye industry, providing colors ranging from red to deep orange and yellow; however, they have also demonstrated antimicrobial, antiparasitic, and antioxidant activities.

According to the results, Z-bixin and Z-norbixin are performing as reducing agents and stabilizers in the synthesis of silver nanoparticles, yielding pseudospherical particles with an average size of 23 nm, homogeneous colloids, and broad spectrum antimicrobial activity against *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, and *Staphylococcus aureus*, with minimum inhibitory concentrations ranging from 4 to 32 µg/mL, showing greater effectiveness against *P. aeruginosa*. In conclusion, these apocarotenoids are effective reducing agents in the synthesis of silver nanoparticles and achieve an increment in the antimicrobial activity of silver nanoparticles.

Keywords: Apocarotenoids, Z-bixin, Z-norbixin, silver nanoparticles, antimicrobials.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	2
2.1. Las infecciones bacterianas y el reto de vencer la multirresistencia a antibióticos	2
2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , un patógeno del grupo ESKAPE presente en diversas patologías	3
2.2.1. Mecanismo de resistencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5
2.2.2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i> un colonizador oportunista de heridas	6
2.2.3. Otros agentes importantes en la colonización de heridas: <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	7
2.3. Los nanomateriales para combatir enfermedades con bacterias multirresistentes	8
2.3.1. La plata y nanopartículas de plata: elemento y partícula antimicrobianas	10
2.4. Síntesis verde de nanopartículas metálicas como proceso de menor impacto al ambiente y la salud	13
2.4.1. Extractos vegetales usadas en la síntesis de AgNPs	18
2.5. Bixa orellana como fuente de apocarotenoides	19
2.5.1 Actividad antimicrobiana de <i>Bixa orellana</i>	24
2.6. Apocarotenoides y aplicación en la nanotecnología	25
3. JUSTIFICACIÓN	27
4. HIPÓTESIS	28
5. OBJETIVOS	28
5.1. Objetivo general	28
5.2. Objetivos específicos	28
6. MATERIALES Y MÉTODOS	29
6.1. Obtención de agentes reductores a partir de <i>Bixa orellana</i>	29
6.1.1. Obtención de Z-bixina	29

6.1.2.	Síntesis de Z-norbixina a partir de Z-bixina.....	30
6.2.	Caracterización de Z-bixina y Z-norbixina.....	30
6.2.1.	Cromatografía en capa fina (TLC)	30
6.2.2.	Caracterización por espectrofotometría UV-Vis e infrarrojo	30
6.2.3.	Caracterización por Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC).....	31
6.3.	Síntesis de AgNPs	31
6.3.1.	Síntesis de AgNPs	31
6.3.2.	Síntesis de AgNPs-b y AgNPs-n.....	32
6.3.3.	Caracterización de las nanopartículas de plata sintetizadas.....	32
6.4.	Ensayo antibacteriano de AgNPs, AgNPs-b y AgNPs-n	33
6.4.1.	Concentración mínima inhibitoria (CMI) y concentración mínima bactericida (CMB).....	33
6.4.2.	Análisis estadístico.....	34
7.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
7.1.	Rendimiento de extracción de los agentes reductores Z-bixina y Z- norbixina	35
7.2.	Caracterización de Z-bixina y Z-norbixina.....	35
7.3.	Síntesis y Caracterización de AgNPs.....	39
7.4.	Evaluación antibacteriana.....	49
7.4.1.	Estandarización del método de Concentración Mínima Inhibitoria..	49
7.4.2.	Concentración mínima inhibitoria	50
7.4.3.	Concentración mínima bactericida	53
8.	CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS.....	58
9.	REFERENCIAS.....	59
10.	ANEXOS.....	75

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de prioridad de patógenos según la OMS (OMS, 2024). ...	4
Figura 2. Mecanismo de resistencia de <i>P. aeruginosa</i> . Imagen propia creada en https://BioRender.com información de (Haidar et al., 2024).	6
Figura 3. Aplicación de nanomateriales en la medicina, modificado de Wang et al., 2017.	10
Figura 4. Acción antibacteriana de las AgNPs. Imagen propia creada en https://BioRender con información de Xu et al., (2020).	12
Figura 5. Métodos convencionales en la síntesis de nanopartículas creado en https://BioRender.com información de (Mekuye & Abera, 2023).	13
Figura 6. Enfoque de la química verde creada en https://BioRender.com (modificado de Kurul, Doruk & Topkaya, 2025).	17
Figura 7. Estructura química de los isómeros bixina y norbixina.	23
Figura 8. TLC de Z-bixina y Z-norbixina, donde 1 y 3 corresponden a síntesis de norbixina y 2 es el annatto.	36
Figura 9. Espectro ultravioleta visible de Z-bixina y Z-norbixina.	37
Figura 10. Espectro FTIR de Z-bixina y Z-norbixina.	38
Figura 11. Cambio de coloración de las soluciones iniciales en la formación de AgNPs, AgNPs-b y AgNPs-n.	40
Figura 12. Espectro Uv-vis de Z-bixina, Z-norbixina, AgNO ₃ y las AgNPs sintetizadas (a. AgNPs, b. AgNPs-b y c. AgNPs-n	42
Figura 13. FTIR de las AgNPs, AgNPs-b y AgNPs-n.	43
Figura 14. Microscopía electrónica de barrido (SEM) y análisis elemental de las AgNPs-b y AgNPs-n.	46
Figura 15. Difractogramas de las nanopartículas de plata sintetizadas.	48
Figura 16. CMI para ciprofloxacina en la estandarización de la técnica.	50
Figura 17. Concentración mínima inhibitoria de las AgNPs sintetizadas y agentes reductores libres.	51
Figura 18. Comparación de las AgNPs sintetizadas y los reductores por cada cepa ATCC.	52
Figura 19. Análisis de varianza de dos vías de la CMI.	53
Figura 20. Comparación de la CMI y CMB en la estandarización con ciprofloxacina.	54

Figura 21. Comparación de la CMI y CMB de los nanopartículas sintetizadas y agentes reductores libres.	55
Figura A1. . Mecanismo de reacción de la saponificación de la Z-bixina para la síntesis de Z-norbixina.....	75
Figura A2. Dispersión dinámica de la Luz (DLS) y Potencial Z (pZ) de las AgNPs-b y AgNPs-n.	76

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de antibióticos	1
Tabla 2. Concentraciones evaluadas de las nanopartículas sintetizadas, apocarotenoides libres y ciprofloxacina (Según CLSI)	34
Tabla 3. Porcentaje (%) de rendimiento obtenido de los agentes reductores.	35
Tabla 4. Determinación del ASSAY de los compuestos aislado de la semilla Bixa orellana y posterior transformación por HPLC.....	39
Tabla 5. Asignación de vibraciones según FTIR de las nanopartículas sintetizadas.	42
Tabla 6. Diámetro hidrodinámico y potencial Z de AgNPs, AgNPs-b y AgNPs-n.	45
Tabla 7. Determinación del tamaño del cristalito.	49
Tabla 8. Comparativo de las AgNPs reportadas en la literatura.	56
Tabla A1. Determinación de la CMI de las AgNPs sintetizadas y los agentes reductores libres.....	77

1. INTRODUCCIÓN

El uso de nanomateriales con aplicación biológica es un área en actual investigación que fomenta conocimiento y puede llegar a solucionar problemas de gran relevación social, incluso de alerta mundial. Actualmente, se considera a la resistencia a antibióticos como un problema de salud pública, pues cada año, las infecciones resistentes a los antimicrobianos causan entre 700000 y más de 1.6 millones de muertes en todo el mundo y se estima que para 2050 las bacterias resistentes sean una de las principales causas de muerte (Abourrich et al., 2025; Alberto et al., 2020; Price, 2016). Las nanopartículas de plata (AgNPs) han ganado gran interés en la investigación científica debido a sus propiedades únicas y diversas aplicaciones. Dentro de las propiedades se pueden destacar, alta área superficial, lo que les confiere una reactividad química mejorada y efectos de confinamiento cuántico, es decir, los electrones de los átomos están restringidos en espacio (Abou, El-Nour et al., 2010; Dipankar & Murugan, 2012), generando fenómenos como la resonancia de plasmón superficial localizada (LSPR) que es sensible a su entorno, lo que las hace útiles en aplicaciones de biosensores y optoelectrónicas (Lee & Jun, 2019). Además, las AgNPs tienen propiedades antibacterianas y antivirales significativas, convirtiéndolas en potenciales para aplicaciones médicas, como agentes antimicrobianos, recubrimientos de dispositivos biomédicos, agentes terapéuticos contra el cáncer y como parte de vendajes y dispositivos médicos recubiertos de plata (Lee & Jun, 2019; Rai et al., 2009; Zhang et al., 2016). Recientemente, las AgNPs se investigan por su potencial como nanovehículos en la terapia génica, y la regeneración de tejidos en bioingeniería (Keat et al., 2015). Por esto, las AgNPs se convierte en candidatas idóneas para combatir patógenos resistentes a los antibióticos y contribuir al desarrollo de nuevas estrategias en la lucha contra las infecciones microbianas.

Cabe destacar que síntesis de AgNPs se ha logrado a través de métodos físicos, químicos y biológicos, y su morfología y estabilidad pueden ser controlados para adaptarse a aplicaciones específicas (Bapat et al., 2020; Tolaymat et al., 2010). Sin embargo, a pesar de sus numerosas aplicaciones, existe una preocupación creciente sobre el impacto ambiental y la toxicidad de las AgNPs, especialmente en

lo que respeta a su liberación en el medio ambiente y los posibles efectos adversos en la salud humana y los ecosistemas (Marin et al., 2015; Xu et al., 2020). Por lo tanto, el reto actual es la generación de AgNPs de forma amigable para el medio ambiente; por ejemplo, desarrollar métodos de síntesis a partir de extractos vegetales y fitocompuestos con propiedades reductoras y que a su vez sean viables para su aplicación biológica. Ese tipo de metodologías ofrece una alternativa de menor impacto al evitar el uso de compuestos tóxicos (e.g. hidrazina, borohidruro de sodio); asimismo, algunos fitocompuestos (agentes reductores) podrían potencializar la actividad antibacteriana.

Es así como en este trabajo, se logró obtener AgNPs por un método de síntesis amigable con el medio ambiente y utilizando compuestos que puedan potenciar el efecto biológico de las mismas. Se obtuvieron AgNPs utilizando dos fitocompuestos de la semilla del achiote, una planta utilizada en la cocina mexicana y de la cual se extraen Z-bixina y Z-norbixina. Se evaluó el efecto antibacteriano de las AgNPs obtenidas y se comparó contra los fitocompuestos libres, y AgNPs desnudas, apuntalando a esta propuesta como un material antimicrobiano con aplicaciones biomédicas, y que amerita continuar su investigación en otros biomodelos.

2. ANTECEDENTES

2.1. Las infecciones bacterianas y el reto de vencer la multirresistencia a antibióticos

Si bien el tratamiento con antibióticos en enfermedades infecciosas ha disminuido la mortalidad a nivel mundial, la automedicación o falta de adherencia a los tratamientos, ha provocado que las infecciones bacterianas sean casos de relevancia médica pues ha llevado a la aparición de cepas bacterianas resistentes, incluso al desarrollo de súper bacterias resistentes a casi todos los antibióticos. Para 2050 se proyecta que la resistencia bacteriana a antibióticos sea la causa principal de mortalidad, superando las cifras de VIH y cáncer (Wang et al., 2017; Yao et al., 2024).

El creciente número de cepas resistentes se debe a factores como: el uso excesivo y/o tratamientos incompletos de antibióticos en múltiples sectores, el uso incorrecto (de forma profiláctica o curativa) de antibióticos, la disponibilidad limitada de nuevos antibióticos, el amplio uso de desinfectantes que contienen antibióticos como triclosán, falta de educación a la población e instituciones, el cambio frecuente entre tratamientos antimicrobianos, y mala calidad de manufactura de los mismos; lo que ha provocado la ineficacia de los tratamientos y un aumento en mortalidad, morbilidad y costos en la atención pública. Se estima que para 2030, el producto interno bruto mundial disminuya un 3%, y simultáneamente, se adicionen 700000 millones de dólares en gastos de atención sanitaria (Chen et al., 2023; Wang et al., 2017).

Los antibióticos se clasifican de acuerdo a su núcleo químico y mecanismo de acción antibacteriana como se desglosa en la Tabla 1; dichos mecanismos incluyen la inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana, y la inhibición en la traducción y replicación del ADN, lo que impide o limita el crecimiento de las bacterias (Wang et al., 2017). Sin embargo, los microorganismos, generan mecanismos adaptativos para sobrevivir haciendo modificaciones genéticas llevando al desarrollado de uno o más mecanismos de resistencia contra la acción de los antibióticos (Chen et al., 2023; Wang et al., 2017).

Algunos mecanismos de resistencia que se pueden destacar son: 1) la expresión de enzimas que degradan o modifican al fármaco por cambio de un grupo químico, ejemplo de estas enzimas son las β -lactamasas que hidrolizan las penicilinas y cefalosporinas, y es el mecanismo más común en bacterias Gram negativas, 2) la modificación de los componentes celulares, como la pared celular en la resistencia a la vancomicina, impidiendo la acumulación intracelular, 3) modificación en las subunidades ribosomales mediante mutación, metilación (bacterias Gram positivas) o protección ribosomal evadiendo a aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclina, y 4) la expresión de bombas de eflujo, que eliminan metabolitos y antibióticos de la célula bacteriana, se presentan de forma generalizada en las bacterias llegando a ser responsables de la resistencia a múltiples fármacos (MDR) (C Reygaert, 2018; Wang et al., 2017).

Tabla 1. Clasificación de antibióticos

Grupo de antibióticos	Mecanismos de acción	Ejemplos de bacterias blanco	Mecanismo de resistencia	Ref.
Glucopéptidos	Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana	MRSA, <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridioides difficile</i> .	Cambio a D-Ala-D-Lac, engrosamiento de la pared.	(Cebeci et al., 2024; Saikia & Chetia, 2024)
Polimixinas	Alteración de la membrana citoplásmica	<i>Pseudomonas Acinetobacter Klebsiella, Stenotrophomonas maltophilia</i>	Modificación de LPS (MCR-1).	(Lepe et al., 2022)
Macrólidos	Inhibición de la síntesis proteica	<i>Streptococcus pneumoniae, Bordetella, Mycoplasma</i> .	Metilación (ERM), bombas de eflujo (MEF).	(Cebeci et al., 2024; Saikia & Chetia, 2024)
Tetraciclinas	Inhiben subunidad 30S impidiendo unión del RNAt.	<i>Mycoplasma, Chlamydia, Rickettsia, Vibrio</i> .	Bombas de eflujo, TetA, proteínas protectoras del ribosoma.	(Calvo & Martínez-Martínez, 2016; Lepe et al., 2022)
Quinolonas	Alteración del metabolismo o la estructura de los ácidos nucleicos	<i>E. coli, Salmonella, Shigella, Pseudomonas</i>	Mutaciones GyrA/parC, bombas de eflujo, Qnr.	(Calvo & Martínez-Martínez, 2016; Saikia & Chetia, 2024)
B-lactámicos	Inhibidores de β -lactamasas	<i>Streptococcus pyogenes, S. aureus, E. coli, Klebsiella</i>	β -lactamasas, modificación de PBPs, bombas de eflujo, pérdida de porinas.	(Saikia & Chetia, 2024)

Sin embargo, la tasa de resistencia a los antibióticos se incrementa y se han sumado mecanismos como inactivación de enzimas metabólicas bacterianas; por ejemplo en *Stenotrophomonas maltophilia*, este mecanismo implica mutaciones en genes que codifican enzimas metabólicas que son blanco terapéutico de antibióticos. Particularmente, esta bacteria inactiva la producción intracelular de fosfoenolpiruvato, que es el sustrato natural de UDP-N-acetilglucosamina enolpiruvil transferasa (MurA), una enzima a la que se dirige la fosfomicina, o bien, una mutación del receptor sideróforo que afecta negativamente al transporte de hierro, provocando diversos grados de resistencia al cefiderocol en *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, y la formación de una pared bacteriana de composición química diferente frente a antibióticos en *P. aeruginosa*, así como la amplificación de transposón en matriz de tándem en *Corynebacterium diphtheriae* donde la presión selectiva condujo a la adquisición de nuevos transposones conllevando a diversos grados de resistencia a carbapenémicos (Chen et al., 2023).

Los esfuerzos por contrarrestar este problema de salud pública, incluye el desarrollo de nuevos fármacos o tratamientos adyuvantes, como péptidos antimicrobianos; por ejemplo, la teixobactina (antibiótico basado en péptidos cíclicos y aislado de *Eleftheria terrae*), lipopéptidos bacterianos, lanthipéptidos, inhibidores de MraY (translocasa de fosfo-N-acetilmuramoil-pentapéptido, anisaxinas (derivado de un parásito marino), los cuales tienen múltiples mecanismos de acción contra los patógenos, incluyendo la alteración de la membrana celular, la inhibición de la transcripción y la traducción del ADN, la inhibición de la formación de la pared celular bacteriana, y la interrupción de las vías metabólicas. Por otro lado, el desarrollo de vacunas conduce a un control a largo plazo de las infecciones provocadas por patógenos específicos; por ejemplo, la vacuna Bexsero diseñada para generar inmunidad contra *Neisseria meningitidis* grupo B, y Prevnar 13 una vacuna antineumocócica que protege contra 13 tipos de *Streptococcus pneumoniae* (Chen et al., 2023; Wang et al., 2017).

Por otro lado, el uso de nanomateriales también está descritos como potenciales agentes antimicrobianos per se, o como vehículos de fármacos comerciales o novedosos, y sus mecanismos de acción serán descritos más adelante.

2.2. *Pseudomonas aeruginosa*, un patógeno del grupo ESKAPE presente en diversas patologías

Los patógenos ESKAPE son responsables de la mayoría de las infecciones nosocomiales y son capaces de “escapar” de la acción biocida de los agentes antimicrobianos (Navidinia, 2008; Rice, 2008). El término ESKAPE deriva de la letra inicial de los nombres de seis patógenos que engloba una creciente resistencia a múltiples fármacos y que son de alta virulencia, los cuales son: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter spp.* (Mulani,, et al., 2019; Rice, 2008).

Los patógenos ESKAPE exhiben mecanismos de resistencia a múltiples fármacos tales como inactivación por enzimas, modificación del sitio diana donde el antibiótico puede anclarse, acumulación reducida del fármaco ya se por permeabilidad reducida o por sobreexpresión de bombas eflujo y la generación de consorcios bacterianos denominados biopelículas o “biofilms” que es un conjunto de bacterias asociadas con exopolímeros, formando una barrera física a la respuesta inmune. Dentro de esa biopelícula, se encuentra células bacterianas especializadas llamadas células persistentes, que son tolerantes a los antibióticos y causan infecciones recalcitrantes difíciles de tratar (Lewis, 2007; Mulani, Kamble, Kumkar, & Tawre, 2019).

Los patógenos ESKAPE están en las listas de las doce bacterias con prioridad para la búsqueda de nuevos antibióticos según las OMS (2024), donde se categorizan según la prioridad crítica, alta y media (Figura 1). Dentro de la lista, *P. aeruginosa* es un patógeno con prioridad alta y con necesidad de nuevos antibióticos, pues presenta resistencia a cefalosporinas de primera y segunda generación, a piperacilina-tazobactam, aminoglucósidos, quinolonas, carbapenémicos, polimixinas y resistentes a tratamientos combinados de fármacos, además se cataloga *S. aureus* resistente a meticilina que es uno de los primeros

microorganismo en haber mostrado resistencia a las penicilinas tanto solo dos años de utilización de esta clase de antibióticos. De igual forma en un grupo crítico se encuentran Enterobacteriales un género extenso de cepas que incluye *E. coli* siendo responsable de diversidad de infecciones gastrointestinales y de vías urinarias (OMS, 2024).

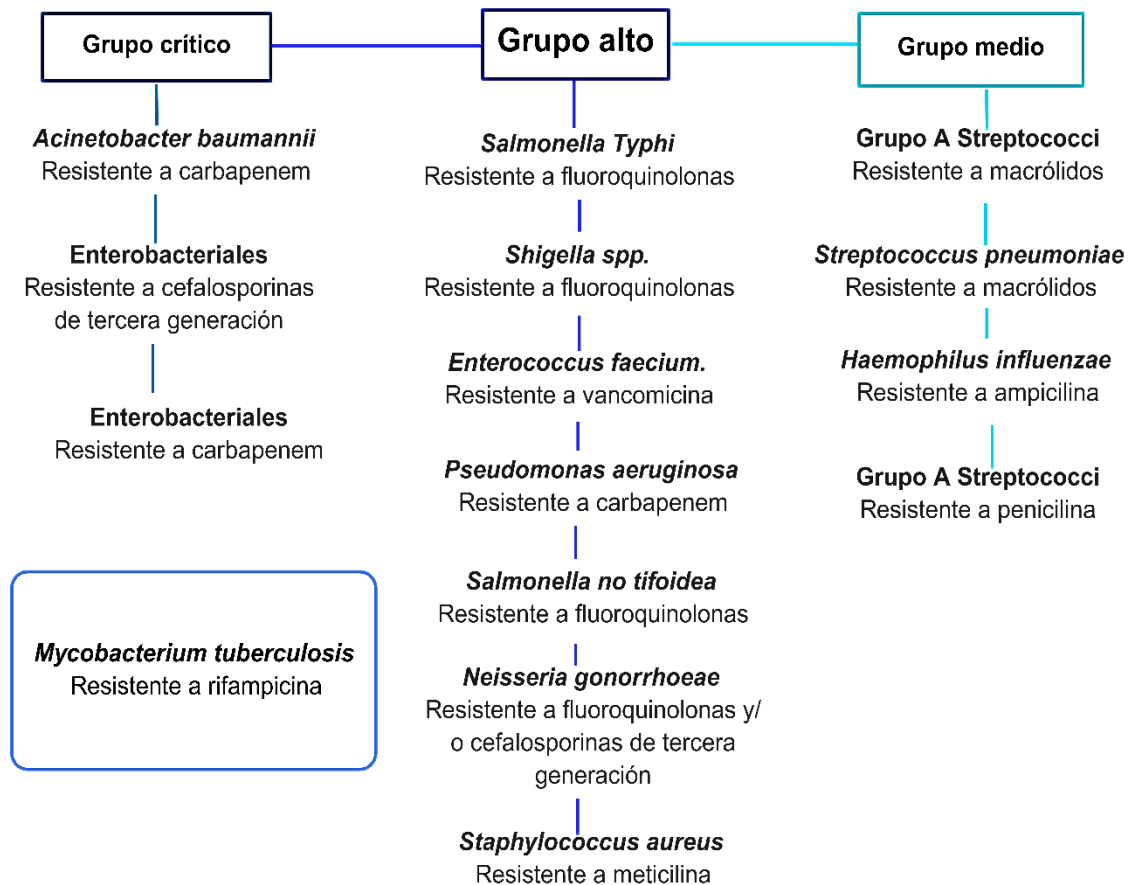


Figura 1. Clasificación de prioridad de patógenos según la OMS (OMS, 2024).

P. aeruginosa es una bacteria presente en la biota de la piel y del tracto intestinal, aislada por primera vez en 1884 por Carle Gessard, es Gram negativa, aeróbica que puede vivir tanto en entornos normales (21% de oxígeno) como pobres en oxígeno, tiene movilidad mediante flagelos polares y es un patógeno para plantas y animales. En humanos, es una bacteria oportunista, es decir, que causa infecciones en pacientes que transcurren con enfermedades que disminuyen la respuesta inmune; por lo tanto, representa aproximadamente el 10% –15% de las

infecciones adquiridas en el hospital (Schalk, 2023). *P. aeruginosa* es aislada de pacientes con infección urinaria, bacteriemia, neumonía asociada al respirador, infección respiratoria crónica, infección de la piel y los tejidos blandos, otitis externa, meningitis, y endocarditis. Se reportan tasas de mortalidad de 67.0% para bacteriemia multirresistente, y 33.9% para infecciones urinarias (Mulani, Kamble, Kumkar, Tawre, et al., 2019). Se considera que los cuadros infecciosos con *P. aeruginosa* son más complicados en pacientes con sistema inmune debilitado, con padecimientos como cáncer, fibrosis quística, VIH, y víctimas de quemaduras, es así que representa una tasa de resistencia del 81.7% siendo clasificada por la OMS como la segunda bacteria más resistente después de *Acinetobacter baumannii* (Abourrich et al., 2025).

2.2.1. Mecanismo de resistencia de *Pseudomonas aeruginosa*

P. aeruginosa es considerada como una de las principales cepas patógenas resistentes a los antibióticos, que contribuye a brotes crónicos y agudos debido a su potencial para producir toxinas como la exotoxina A que inhibe la síntesis de proteínas del huésped o la piocianina, formación de biopelículas y capacidad para resistir a la mayoría de familias de antibiótico (Figura 2). También se reporta la detección comunicación masiva intracelular mediante señales químicas conocido como quórum sensing, coordinando la versatilidad metabólica y genética, logrando mutaciones en genes específicos como N-(3-oxododecanoil)-L-homoserina lactona (3O-C12-HSL) Lasi/Lasr y butanoil-homoserina lactona (C4-HSL) Rhli/RhIrr para beneficio común (Haidar et al., 2024).

En este trabajo nos enfocaremos en evaluar nanopartículas de plata con Z-bixina y Z-norbixina como potencial tratamiento tópico de heridas de piel, siendo sensibles a infecciones bacterianas. Por lo que a continuación describiremos la colonización de heridas por *P. aeruginosa*, *E. coli* y *S. aureus*.

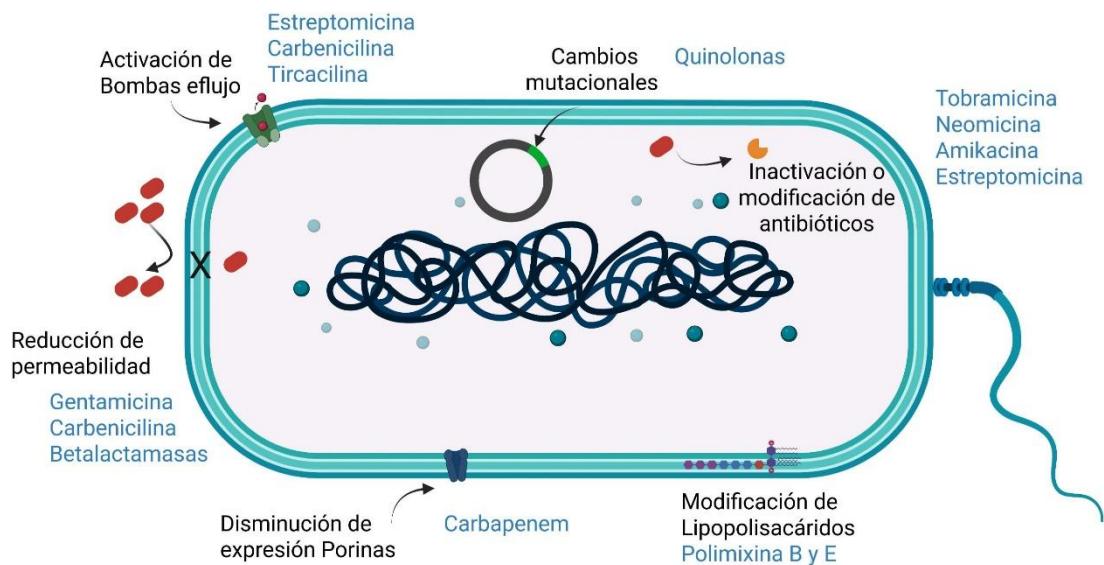


Figura 2. Mecanismo de resistencia de *P. aeruginosa*. Imagen propia creada en <https://BioRender.com> información de (Haidar et al., 2024).

2.2.2. *Pseudomonas aeruginosa* un colonizador oportunista de heridas

La piel representa el órgano más extenso de la piel y su vez es el que está más expuesto a daños y lesiones, como cortadas superficiales o profundas y quemaduras, entonces por definición una herida es una lesión por lo general de la epidermis que altera su anatomía y función normal, alteando procesos como la protección a agentes externos como los microorganismos que pueden causar infecciones. Tan pronto como ocurre la lesión los microorganismos adyacentes encuentran un lugar ambiente húmedo, cálido y rico en nutrientes para su desarrollo y esto a su vez impacta sobre los tiempos de cicatrización siendo más lentos provocando incluso la colonización de microorganismos más agresivos. Es así que una herida abierta o con cicatrización retrasada es un ambiente muy favorable para la proliferación de microorganismos donde en las fases iniciales se reportan la presencia de bacterias Gram positivas como *S. aureus* y en fases avanzadas bacterias Gram negativas como *E. coli* y *Pseudomonas* (Negut et al., 2018).

P. aeruginosa es un patógeno de prioridad alta en el sector salud debido a su versatilidad metabólica y genética, y su categoría de patógeno oportunista, reportándose numerosos factores de virulencia actuando de forma individual o cooperativa para invadir, adherir, persistir, proliferar contra los sistemas

inmunitarios del huésped (Shakil et al., 2024). Dentro de los factores de virulencia se destacan, el flagelo, pili, sustancias poliméricas extracelulares, exotoxina A, piocianina, sideróforo pioverdina que elimina el hierro, fosfolipasas C hemolíticas, lipasa, endotoxina y proteasas, lo anterior hace que este patógeno viva y se adapte de manera eficiente dentro de un entorno específico. La capacidad de producción de diferentes proteasas afecta una variedad de procesos celulares y fisiológicos lo que facilita la infección e invasión (Shakil et al., 2024) donde este patógeno es responsable de infecciones nosocomiales, infecciones crónicas de heridas, infecciones de la piel, infecciones pulmonares (Bassetti et al., 2018; Gellatly & Hancock, 2013). Se ha reportado a *P. aeruginosa* como una causa importante de sepsis por heridas por quemaduras, presentándose un aumento rápido en la tasa de colonización; sin embargo, depende de la extensión y la gravedad de la quemadura, generalmente del 70% de los pacientes se puede aislar este patógeno y representar un 60% de mortalidad en los mismos, sumando el riesgo de desarrollar la neumonía por *Pseudomona*, tromboflebitis supurativa e infecciones oculares (Bodey et al, 2013).

En úlceras de pie diabético, la dificultad de cicatrización se suma la colonización por microorganismos que retrasan el proceso de curación, más aún en los casos donde se presenta una biopelícula resistente, generando una herida crónica. Cabe destacar que el tejido dérmico profundo en estas heridas, alberga múltiples especies bacterianas siendo en mayor frecuencia *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, tanto resistente a meticilina (MRSA) como sensibles a meticilina (MSSA) y otros como Enterobacteriaceae, *Clostridium*, y hongos como *Candida albicans* y del género *Aspergillus* (Serrudo et al., 2024).

2.2.3. Otros agentes importantes en la colonización de heridas: *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*

Escherichia coli es un bacilo Gram negativo, flagelado, anaeróbico facultativo y no formador de esporas que forma parte del microbiota gastrointestinal humana y carece de virulencia en este entorno, pero es una causa importante de infecciones nosocomiales, tales como infecciones asociadas a catéteres y neumonía asociada

a la ventilación mecánica. Se puede encontrar también en vegetales, agua, en carnes poco cocidas y suelo de hospitales y centros de atención de largo plazo donde al estar extraintestinal puede causar infecciones complicadas del tracto urinario, neumonía, bacteriemia, peritonitis espontánea, meningitis neonatal, infecciones de heridas, entre otros (Saeed et al., 2009). *E. coli* es considerado el cuarto patógeno más común implicado en infecciones de heridas quirúrgicas, llegando a representar un costo total de 94 a 252 millones de dólares al año en EE.UU (Saeed et al., 2009).

Por otro lado, *Staphylococcus aureus* es un coco Gram positivo, anaerobio facultativo, inmóvil y no formador de esporas, y el principal reservorio es el humano donde se estima que el 15% de la población es portadora persistente en las fosas nasales anteriores, además de encontrarse en piel, mucosas, dentro de la cavidad oral, el tracto respiratorio superior, el tracto urogenital y el tracto gastrointestinal (Jaradat et al., 2020). *S. aureus* es la cepa más patógena del género, y es una de las infecciones bacterianas más comunes en humanos y es el agente causal de infecciones tales como bacteriemia, endocarditis infecciosa, infecciones de piel y tejidos blandos, osteomielitis, infecciones de dispositivos protésicos, síndrome de shock tóxico, infecciones de tracto urinario entre otras (Jaradat et al., 2020).

S. aureus fue uno de los primeros patógenos en desarrollar resistencia las penicilinas luego de dos años de introducción del antibiótico meticilina (1959), *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), dicha resistencia esta mediada por el gen *MecA* que codifica una proteína de unión a la penicilina de baja afinidad (PBP2') que les confiere resistencia cruzada a casi todos los antibióticos β -lactámicos (Jaradat et al., 2020).

2.3. Los nanomateriales para combatir enfermedades con bacterias multirresistentes

Los nanomateriales son materiales que tienen un tamaño entre 1 a 100 nm en al menos una de sus dimensiones, y debido a su escala nanométrica, aumenta su área superficial, y se modifican propiedades fisicoquímicas y biológicas con respecto a materiales a granel. Una propiedad de interés en esta investigación es

su capacidad antimicrobiana. En particular, las nanopartículas han demostrado una propiedad antibacteriana de amplio espectro debido a que superan los mecanismos de resistencia a antibióticos, tales como la alteración de las membranas bacterianas, el impedimento de formación de biopelículas, combatir cepas utilizando mecanismos simultáneos y pueden actuar como nanovehículos de agentes antimicrobianos (Wang et al., 2017).

Varios estudios han demostrado la actividad antibacteriana de las nanopartículas basadas en oro, plata y magnesio, así como óxidos de nanopartículas como ZnO, CuO, Fe₃O₄ y Y₂O₃ manteniendo características como un tamaño pequeño (aumenta el área superficial-masa) y forma de varilla, siendo eficaces en la prevención y/o superar la formación de biopelículas. Por consiguiente, dichos nanomateriales pueden utilizarse como recubrimiento antibacteriano en dispositivos hospitalarios, (Figura 3), como válvulas cardíacas o implantes dentales con óxido de titanio enriquecidas de partículas de calcio, silicio, fósforo y plata, que han demostrado una inhibición de la adhesión y crecimiento de bacterias como *Streptococcus mutans*, *Streptococcus epidermis* y *Escherichia coli*, previniendo la inflamación alrededor del implante. Por otro lado, los catéteres intravenosos o neuroquirúrgicos son propensos a colonización bacteriana, pero algunos nanopolímeros como PLA/quitosano, TiO₂-PEG/quitosano y gelatina/PCL/grafeno han logrado retardar el crecimiento de biopelículas (Wang et al., 2017).

Otra aplicación biomédica de los nanomateriales es su uso en apósitos para acelerar la cicatrización de heridas y reducir el riesgo de infección, debido a que pueden inhibir significativamente el crecimiento bacteriano, es así que, la combinación de nanopartículas de plata (AgNPs) y mezcla de polialcohol vinílico y quitosano se ha utilizado en la cicatrización de heridas (Li et al., 2012). En prácticas quirúrgicas como la artroplastia (cemento óseo) el uso de una concentración de 0.05% de AgNPs puede reducir significativamente infecciones causadas por *S. aureus*, MRSA, *S. epidermis*, *A. baumannii* (Wang et al., 2017). En la ortodoncia, los brackets recubiertos con nanopartículas de CuO y ZnO pueden inhibir eficazmente *S. mutans* (Wang et al., 2017).

En este sentido, las nanopartículas son consideradas una alternativa prometedora a los agentes antimicrobianos por su potencial terapéutico mejor capacidad para atravesar barreras celulares y mayor reactividad contra las células bacterianas, y ofrece beneficios como la capacidad de focalización precisa los que promueve en avance en las ciencias médicas así; como del perfeccionamiento del tratamiento de enfermedades infecciosas (Anyaeibunam et al., 2024).

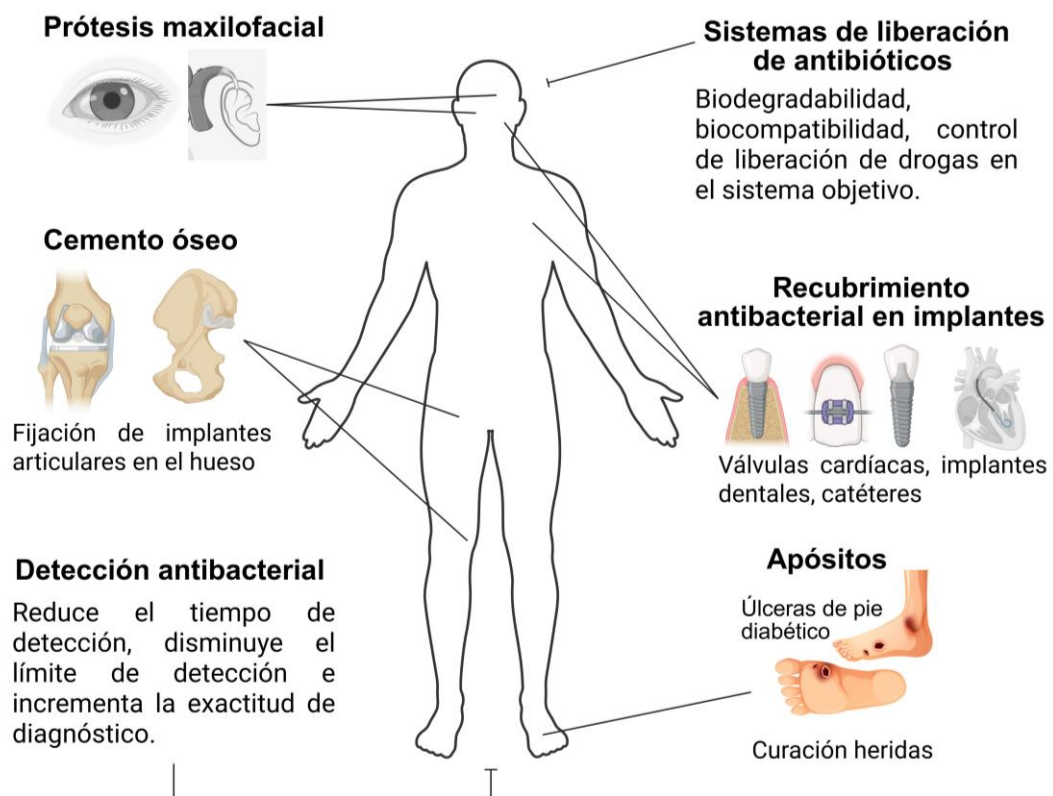


Figura 3. Aplicación de nanomateriales en la medicina, modificado de Wang et al., 2017.

2.3.1. La plata y nanopartículas de plata: elemento y partícula antimicrobianas

La plata es un elemento químico valorado por sus amplias aplicaciones en la industria, el arte y la medicina. Su nombre se deriva del latín “Argentum” el cual es proveniente su símbolo Ag, su brillo y rareza ha hecho que sea un material utilizado desde monedas hasta el arte, la ornamentación y objetos culturas desde la

antigüedad (Barillo & Marx, 2014). La plata es un metal con número atómico 47, peso molecular 107.87 g/mol, densidad de 10.49 g/cm³, punto de fusión de 961.8 °C y 2162 °C de punto de ebullición; relativamente poco reactivo lo que la hace idónea para la elaboración de objetos de uso prolongado como monedas, joyas y vajillas; A diferencia de la mayoría de los metales, como el cobre y el hierro, no se oxida fácilmente.

El uso de la Ag se remota al imperio griego y romano para decorar copas donde solían almacenar bebidas, dichas copas conocidas como Copas de Licurgo se han revisado por Espectrometría de Masas y otros análisis determinando que se recubrían con nanopartículas de cobre, plata, hierro y otros metales para darle colores y relieves particulares (McMahon & Currell, 2013; Tarannum et al., 2019). De forma secundaria, las copas podrían haber aportado propiedades antimicrobianas para garantizar que el agua y otros líquidos fueran potables; esta capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano es debido a la interacción de los iones plata con grupos tioles de las enzimas y proteínas de bacterias conduciendo a la muerte celular (Bruna et al., 2021; Loiseau et al., 2019).

La extracción de plata en la antigüedad consistía en una minería manual, y el proceso actual implica la extracción de minerales como la argentita y otros minerales que contienen plata, los cuales se refinan garantizando una alta pureza mediante métodos como la cianuración, fundición y electrorefinación. La mayor parte de producción de actual se concentra en países como México, Perú, China y Rusia donde se suele recuperar como subproducto de la extracción de oro y cobre (Hallam et al., 2023)

La demanda mundial de este metal se centra en 25% en joyería y ornamentación, 30% en electrónica y conductividad eléctrica, 10% en fotografía, 10% aplicaciones antimicrobianas y dispositivos médicos (una de las propiedades más destacadas de la Ag), 5% en energía solar, y finalmente, otro 20% se utiliza para la catálisis, la síntesis química y como catalizador en reacciones orgánicas, así como su uso en galvanoplastia, recubrimientos y la fabricación de espejos y dispositivos electrónicos amplía su ámbito de aplicación en la industria (Trento, 2026).

La plata en solución y en nanopartículas ha sido utilizada en diversas formas químicas para su aplicación incluidas cremas y apósitos para tratar quemaduras, úlceras, heridas e infecciones causadas por bacterias (Bruna et al., 2021; Dipankar & Murugan, 2012; Rai et al., 2009). Gracias al impacto de la nanotecnología, las AgNPs son un agente antimicrobiano frente a una variedad de microorganismos patógenos causantes de las principales infecciones hospitalarias (Chauhan et al., 2013; Rai et al., 2009; Sadhasivam et al., 2010).

La actividad biológica antibacteriana de las AgNPs se ha investigado tanto en bacterias Gram positivas como en Gram negativas, y se atribuye principalmente a la liberación de iones de plata (Ag^+), lo que conduce al incremento de especies reactivas de oxígeno (ROS) intracelulares y a la destrucción de la estructura de la membrana bacteriana, desensamble de ribosomas, desnaturalización de proteínas, y alteración del ADN (Figura 4) (Xu et al., 2020). Las AgNPs se consideran nanopartículas rentables y han demostrado una mínima citotoxicidad y respuesta inmune; por lo tanto, sus aplicaciones biomédicas se consideran seguras e implican la administración de fármacos, su uso como agente de contraste en imagenología y diagnóstico molecular, su incorporación a mallas quirúrgicas y apósitos para heridas y cicatrización, así como su potencial uso como nanovehículos de fármacos (Fahim et al., 2024).

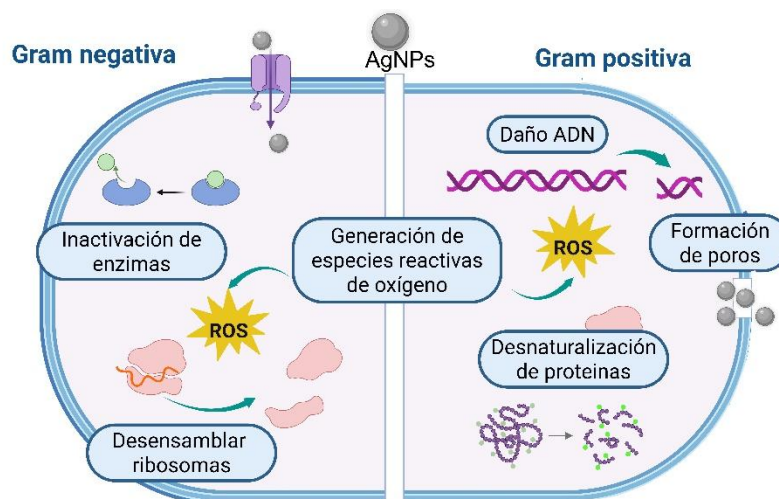


Figura 4. Acción antibacteriana de las AgNPs. Imagen propia creada en <https://BioRender> con información de Xu et al., (2020).

2.4. Síntesis verde de nanopartículas metálicas como proceso de menor impacto al ambiente y la salud

Las nanopartículas en general se pueden obtener por dos enfoques de arriba hacia abajo o Top-down o abajo hacia arriba o Bottom-up (Figura 5). El método Top-down o descendente, también conocido como método destructivo, descompone materiales a granel en materiales más pequeños, que luego se transforman en nanomateriales; por ejemplo la ablación láser, entre otras; mientras que el método Bottom-up o ascendente, también conocido como método constructivo, implica la construcción de material desde átomos hasta cúmulos y nanopartículas tales como hilado, sol-gel, síntesis verde, entre otras (Mekuye & Abera, 2023).

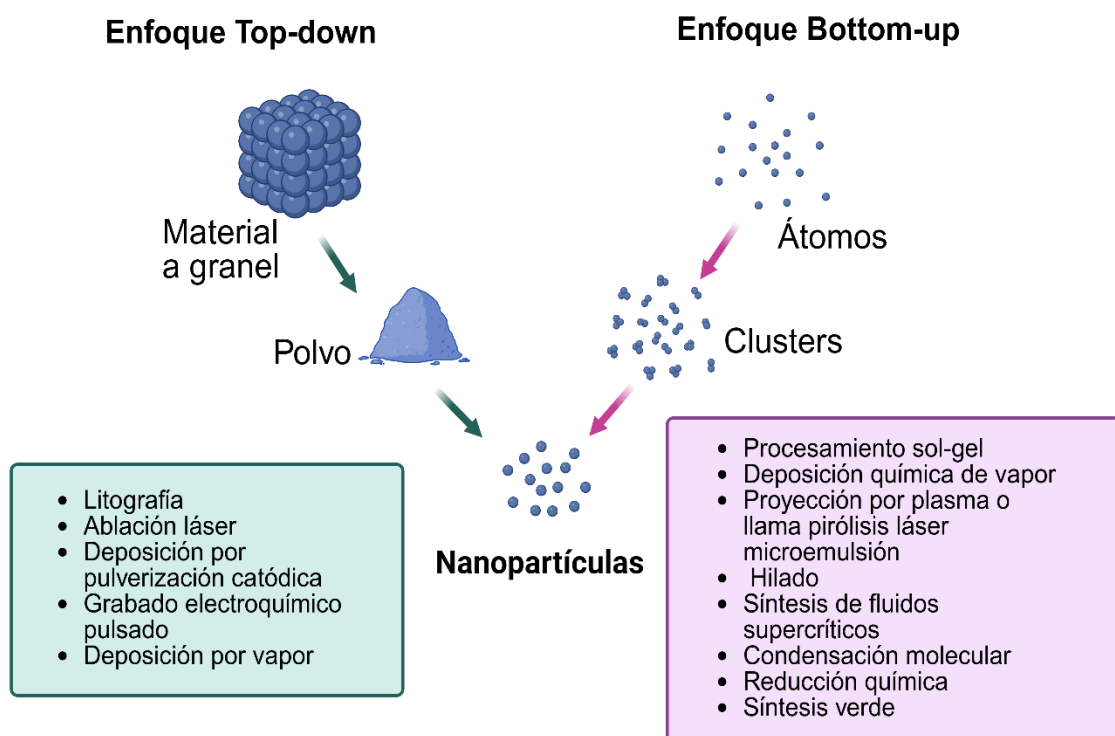


Figura 5. Métodos convencionales en la síntesis de nanopartículas creado en <https://BioRender.com> información de (Mekuye & Abera, 2023).

Es importante mencionar que la estrategia Top-down, requiere de equipos y alta demanda de energía haciéndolo costoso, es por ello que se opta más por la Bottom up, donde los métodos más utilizados son los químicos como sol-gel en los cuales se controla morfología y tamaño. Es importante resaltar que la mayoría de estos métodos utilizan productos químicos tóxicos (solventes orgánicos, agentes reductores y estabilizadores) no biodegradables que son potencialmente peligrosos para el medio ambiente y los sistemas biológicos (Chaudhary et al., 2019)

De manera general, los métodos de síntesis se pueden clasificar en métodos convencionales y verdes, los primeros, aunque demuestran ventajas como gran escalabilidad, gran variedad de nanopartículas con múltiples aplicaciones, alto control sobre la morfología y tamaño, sobresalen efectos negativos como uso excesivo de solventes orgánicos, requerimientos de alta energía y producción de desechos tóxicos que contribuyen a la contaminación ambiental. Debido a la crisis climática actual, es importante el desarrollo de nuevos métodos y que cumplan los 12 Principios de la Química Verde, así como el Objetivo 12 de Producción y Consumo responsables de la Agenda 2030 de La Organización de las Naciones Unidas; por lo tanto, la síntesis verde ha ganado gran interés al ser un proceso limpio, seguro, rentable y respetuoso con el medio ambiente para obtener nanopartículas (Huston et al., 2021).

Dentro de los factores para tener en cuenta en la síntesis de AgNPs, particularmente por síntesis química, Mohd et al., 2024 sugiere considerar:

El pH: Afecta significativamente el tamaño y morfología (pH alcalinos, partículas pequeñas), modula la tasa de reducción de iones de Ag^+ siendo más favorable pH altos, impacta en la carga superficial y esta a su vez influye en la estabilidad de la nanopartícula, efecto sobre la aglomeración donde agentes estabilizadores con valores de pH bajos minimizan la probabilidad de agregación.

Temperatura: Impacta en el tamaño y la morfología de las partículas siendo directamente proporcional pues temperaturas altas de 50°C promueven la nucleación, crecimiento y agregación rápida produciendo partículas de mayor tamaño y de forma irregular, aceleran la tasa de reducción debido al aumento de la

energía cinética de los reactivos, lo que conduce a colisiones frecuentes y reacciones más rápidas, mientras que temperaturas menores 37°C favorecen la estabilidad de las partículas.

Agente reductor: La facilidad para donar electrones de un compuesto, es decir su capacidad reductora, impacta sobre el tamaño y la forma de las partículas metálicas, agentes potentes por ejemplo aquellos que son ricos en grupos fenólicos o amino (hidrazina, borohidruro de sodio), favorecen la formación de nanopartículas pequeñas. Una concentración mayor, conduce a reducciones rápidas de los iones plata, y un mayor rendimiento de reacción, de lo contrario se aglomera y serán poco estables.

Tiempo de reacción: Afecta significativamente el tamaño y la morfología de las AgNPs. En el inicio de la reacción, la reducción del precursor metálico genera altas tasas de nucleación o semillas en estado metálico, pero a medida que avanza la reacción, las nanopartículas crecen por la agregación de iones reducidos en la superficie de las semillas. Además, reacciones prologadas favorecen la estabilidad y producen formas irregulares o nanopartículas agregadas. Por el contrario, tiempos cortos reducen rendimiento o una formación incompleta de las AgNPs.

Precursor metálico: La concentración inicial de plata es un parámetro crítico que modula de manera directamente proporcional la morfología (tamaño y forma). Sin embargo, una mayor disponibilidad de iones de plata promueve aglomeración de nanopartículas. De acuerdo a la literatura, los rangos de concentración de precursor como el AgNO_3 son de 0.1 M a 10 mM. La estabilidad se relaciona estrechamente con los tamaños mayores de la AgNPs adicional que el rendimiento sin duda aumenta con contracciones más altas de plata por la disponibilidad de iones en la solución.

La integración de la mayoría de estos factores es crucial para la síntesis de nanopartículas partiendo del mecanismo fundamente de la reducción de los iones metálicos, donde es necesario que intervenga elementos como en medio donde se produce la reacción, el agente reductor y el agente estabilizante pero como ya se mencionó un extracto vegetal puede tener esta doble función, es así que el

mecanismo de formación ocurre en tres etapas: activación, crecimiento y estabilización descritas a continuación (Adeyemi et al., 2022) .

Etapa de activación: comprende la reducción del metal, y la nucleación. La nucleación es energéticamente menos favorable que el crecimiento y por ende al aumentar la temperatura se incrementa la tasa de nucleación.

Etapa de crecimiento: los metales sin carga formal cercanos se aglomeran para formar estructuras más grandes. Se siguen produciendo reacciones de reducción de aniones metálicos, con nucleaciones heterogéneas y crecimiento por un fenómeno conocido como maduración de Ostwald.

Etapa Estabilización: las nanopartículas adquieren el tamaño y forma energéticamente más favorables. Este punto es gobernado por la capacidad de estabilización de los compuestos presentes en cada planta.

Contrarrestar la contaminación del medio ambiente es un enfoque actual de la nanotecnología, si bien se sabe que los métodos tradicionales como la síntesis de nanopartículas por métodos físicos y químicos permite controlar tamaño y forma siendo estas las principales características que rigen el tipo de actividad biológica, generan residuos peligrosos y tóxicos lo que limita su aplicación biomédica. Por ende, el uso de métodos verdes (Figura 6) es una alternativa para la síntesis nanotecnología, pues reduce el impacto ambiental y los residuos tóxicos, siendo la síntesis verde el método más prometedor donde usa agentes reductores como microorganismos y extractos de plantas ricas en fitocompuestos adicionando y estos últimos también actúan como agentes estabilizantes. Particularmente, las AgNPs sintetizadas con extractos vegetales, donde se reportan el uso de raíz, tallos, hojas y semillas exhiben propiedades antibacterianas y anticancerígenas siendo candidatas en la aplicación biomédica (Kurul et al., 2025).



Figura 6. Enfoque de la química verde creada en <https://BioRender.com> (modificado de Kurul, Doruk & Topkaya, 2025).

En este sentido, la química verde tiene un enfoque de prevenir la liberación de sustancias nocivas, desarrollando productos y síntesis químicas rentables y menos peligrosas por tanto al usar microorganismos como bacterias, levaduras y hongos, así como extractos vegetales, se convierte en una alternativa que cumple con los principios de la química verde como: síntesis química menos peligrosa, diseño de productos químicos más seguros, disolventes más seguros y diseño para la eficiencia energética (Huston et al., 2021; Kurul et al., 2025). De esta manera se garantiza una sostenibilidad de los recursos naturales, así como satisfacer las necesidades actuales integrando de forma óptima una química sostenible, una

química verde y una química circular que busca un periodo de vida a los productos y materiales más eficiente y cíclico eliminando la economía lineal basada en el extraer, fabricar, usar y desechar (Kurul et al, 2025).

2.4.1. Extractos vegetales usadas en la síntesis de AgNPs

El uso de extractos de plantas en la síntesis de AgNPs que actúan como agentes reductores y estabilizadores para convertir los iones metálicos, como los de plata en nanopartículas, se ha obtenido de diversas partes de las plantas que contienen una variedad de metabolitos como alcaloides, compuestos fenólicos y terpenoides, que son agentes reductores y estabilizantes de nanopartículas metálicas como las AgNPs (Saini et al., 2015; Vanlalveni et al., 2021). Además, se ha reportado que esta síntesis puede realizarse a temperatura y presión ambiental, lo que contribuye a la sostenibilidad del proceso (Sadeghi & Gholamhoseinpoor, 2015), en seguida se describe estas especies vegetales que han sido agentes reductores y estabilizantes en a la síntesis de AgNPs.

Azadirachta indica (neem) es una planta bien conocida por su uso como agente antimicrobiano, fertilizante y control de plagas, investigadores utilizaron el extracto acuoso de la hoja de *A. indica*, AgNO_3 como precursor y amoníaco para ajustar a un pH alcalino, como resultado reportan un RPS a 450nm, tamaño entre 20-30nm y formas esféricas y una actividad antibacterias contra patógenos gran positivos como *Bacillus cereus* y *Staphylococcus aureus* y Grama negativos como *Salmonella typhi* y *Klebsiella pneumoniae* (Anju et al., 2026). De manera similar (Kumar Singh et al., 2025)usaron una combinación de extracto de neem y cúrcuma para las obtener AgNPs obteniendo señales a 440 nm en ultravioleta y un tamaño entre 4 y 14.5 nm con una actividad antimicrobiana resaltando que son potenciales agentes antimicrobianos, especialmente contra *S. aureus*, *S. mutans* y *Lactobacillus sp.*

En la revisión realizadas por (Deka et al., 2025) describen que extractos a partir *Ginkgo biloba*, *Origanum majorana*, *Firmiana colorata*, *Conocarpus lancifolius*, *Capsicum chinense*, *Cymbopogon citratus*, *Rubia cordifolia*, *Portulaca oleracea* y *Acacia cyanophylla*, se constituyen de metabolitos con capacidad reductora y

estabilizante. Los extractos utilizados se han obtenido a partir de diferentes órganos vegetales, principalmente hojas, aunque también se han empleado flores, pétalos, frutos, raíces, tubérculos, corteza de tallo y cáscaras de frutos.

Las AgNPs obtenidas mediante estos métodos presentan una considerable variabilidad en sus propiedades fisicoquímicas, reportándose tamaños comprendidos entre 3 y 151 nm y predominando las morfologías esféricas o cuasi esféricas, aunque también se han descrito nanopartículas cúbicas y sistemas polidispersos. Estas diferencias dependen de factores como la composición química del extracto vegetal, la concentración de los reactivos, las condiciones de síntesis y el método de extracción empleado. Como resultado de estas investigaciones las nanopartículas de plata sintetizadas han tenido una amplia variedad de actividades biológicas, entre las que destacan las propiedades antimicrobianas, antioxidantes, antifúngicas, antivirales, antiinflamatorias, anticancerígenas y antibiopelículas, lo que ha impulsado su estudio en aplicaciones biomédicas, farmacéuticas y biotecnológicas (Deka et al., 2025).

Sin embargo, el uso del extracto de plantas dificulta la caracterización de las nanopartículas, pues el conjunto de fitocompuestos que participa en la reducción y estabilización es diverso. La variabilidad de los fitocompuestos con respecto a la época del año, latitud y altitud de las plantas colectadas, puede afectar la síntesis de las partículas. Recientemente, se propone la síntesis verde con un número limitado de fitocompuestos, buscando comprender los mecanismos de formación de las nanopartículas, así como el impacto en los biomodelos utilizados para su evaluación. En este trabajo buscamos la síntesis verde de AgNPs con dos apocarotenoides obtenidos de la planta *Bixa orellana*, para determinar sus diferencias fisicoquímicas y antimicrobianas. Así, en los siguientes temas, describiremos a la planta y las características que hacen atractivas en aplicaciones biológicas a Z-bixina y Z-norbixina.

2.5. *Bixa orellana* como fuente de apocarotenoides

Bixa orellana, conocida comúnmente como achiote, es una planta perteneciente a la familia Bixaceae y representada por un único género *Bixa*. La planta es nativa de

las áreas tropicales, distribuido desde México hasta Ecuador, Brasil y Bolivia, es un arbusto perenne que alcanza alturas de 3 a 5 m, hojas ovaladas, inflorescencias en panícula terminal de color rosado o blanco. Los frutos son cápsulas espinosas, ovoides, puntiagudas, sus semillas son poliédricas que se encuentran cubiertas de una membrana pulposa, pegajosa de color rojo o anaranjado, donde se encuentra los apocarotenoides Z-bixina y Z-norbixina, que son extraídos de la semilla de esta planta, siendo los compuestos mayoritarios en el extracto orgánico con un 70 a 80% y 20 a 30%, respectivamente.

La semilla tiene una larga tradición cultural Sudamérica como agente colorante para el cuerpo y el cabello, repelente de insectos, protector solar, especia e incluso se utilizan en la medicina tradicional, por ejemplo, para el tratamiento de la ictericia, la gonorrea y la lepra. La planta, que también se llama achiote o, en las comunidades tradicionales de la selva amazónica, achiote, es conocida principalmente por su brillante color rojo, causado por sus pigmentos carotenoides como la bixina y la norbixina, presentes en las semillas, que aporta propiedades antioxidantes y cicatrizantes (Präßler et al., 2025).

Tienen aplicaciones en la industria alimentaria, cosmética y farmacéutica, también han sido tradicionalmente utilizados como colorantes naturales en diversos productos, aprobado por la FDA en Estados Unidos (Enayati, Assadpour, et al., 2023), el cual es catalogado como E160b y es recomendado como el sustituto de colorantes artificiales con el E122 (carmoisina) prohibido en la Unión Europea y Estados Unidos (Raddatz-Mota et al., 2017). La producción mundial anual de semilla es de 14 500 toneladas, de los cuales, dos tercios se comercializa como semilla seca y el restante como colorante, donde América Latina produce el 60 %, seguido de África con 27 % y Asia con el 12 %, siendo los principales productores Perú, Brasil y México (Raddatz-Mota et al., 2017).

Sin embargo, su potencial y aplicación va más allá de la coloración, ya que recientes investigaciones han destacado su capacidad antioxidante y su posible uso en la síntesis de nanopartículas con aplicaciones antimicrobianas (García-Mateos et al., 2013; Maitra et al., 2023; Poornima et al., 2019). Nuestro grupo de investigación ha reportado que los apocarotenoides Z-bixina y Z-norbixina son los componentes

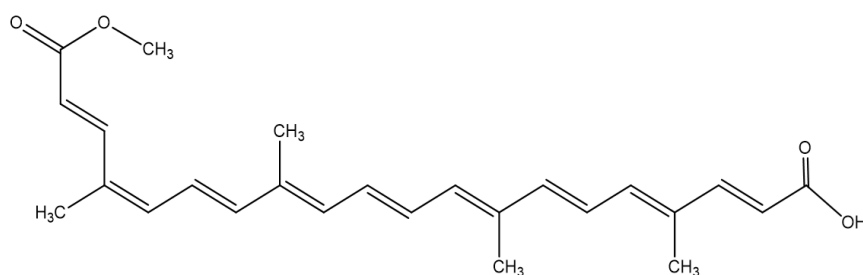
mayoritarios de extracto orgánico de la semilla de *B. orellana* (Cárdenas et al., 2023). Asimismo, ambos exhiben propiedades farmacobiológicas como antifúngicos, antibacterianos, antiparasitarios, anticancerígenos, antioxidantes y antiapoptóticos (Enayati, Assadpour, et al., 2023).

La *Z*-bixina y *Z*-norbixina son extraídos mediante solventes orgánicos, extracción por fluidos supercríticos o microondas, y se constituyen de cadenas largas de carbono insaturadas que les permiten capturar radicales libres, que pueden alterar biomoléculas en la célula (Figura 7) (García et al., 2012). Adicionalmente, se consideran seguros y no tóxicos en las concentraciones establecidas por las agencias reguladoras como la OMS, donde el consumo estimado aceptable diario es un máximo de 0.065 mg/kg de *Z*-bixina y 0.051 mg/kg de *Z*-norbixina en peso corporal/día (Raddatz-Mota et al., 2017). Su uso seguro también radica en estudios previos donde determinaron en la absorción y eliminación de la bixina ingerida en el plasma humano ocurre rápidamente, por ser un compuesto apolar y por la acción de las esterasas plasmáticas e intestinales se convierte en norbixina, considerado un compuesto de vida media corta (Enayati, Rezaei, et al., 2023).

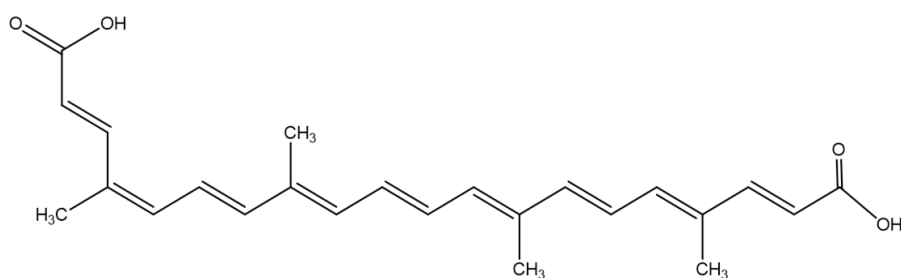
Existen diferencias fisicoquímicas de estos dos apocarotenoides por una parte la bixina tiene una estructura química $C_{25}H_{30}O_4$ y un peso molecular de 394.5 g/mol, con puntos de fusión entre 189.5 a 190.5 °C, es soluble en disolventes orgánicos de polaridad media acetato de etilo, acetona, cloroformo, etanol, metanol y grasas es un ácido carotenoico con 9 enlaces conjugados con una absorbancia máxima (λ_{max}) a 430, 461 y 490 nm (de Oliveira Júnior et al., 2019; Enayati, Rezaei, et al., 2023) Por otra parte, la norbixina se caracteriza por una estructura química de $C_{24}H_{28}O_4$ y un peso molecular de 380.48 g/mol con puntos de fusión de 242,5 °C hidrosoluble es un ácido dicarboxílico que al igual que la bixina contiene nueve enlaces dobles conjugados con absorbancias λ_{max} a 428, 460 y 488 nm (Fontinele et al., 2018; Van Scheppingen et al., 2012).

De forma general la diferencia estructural entre *Z*-bixina y *Z*-norbixina radica en un grupo metilo adicional en la *Z*-bixina en un grupo éster y otro ácido carboxílico, mientras que la *Z*-norbixina es un diácido carboxílico terminal (Figura 7) lo que le

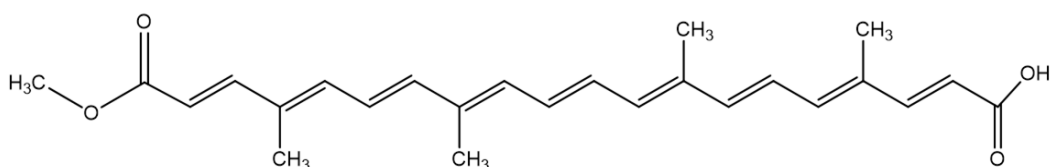
confiere una diferencia en propiedades físicas como polaridad, solubilidad y coloración, lo que conlleva a aplicaciones diversas. Naturalmente la bixina en la configuración estereoquímica *E*; sin embargo, los enlaces dobles de la bixina pueden isomerizarse durante el aislamiento y la solubilidad o cuando se exponen al calor y la luz, lo que se convierte en varios isómeros (Enayati, Rezaei, et al., 2023) donde se puede tener una mezcla de isómeros como *Z*-bixina como el compuesto mayoritario y en menor cantidad *E*-bixina (Figura 7), siendo este último el isómeros estable y puede aumentar tras la elaidinización de la *Z*-bixina por factores como exposición a la radiación UV o calor (Aluko, 2024; Cárdenas et al., 2022). La isomerización de *Z*-norbixina produce mezclas de *Z*- y *E*-norbixina. Otros compuestos presentes en el extracto son *Z*-diéster de bixina, *E*-diéster de bixina y metil *E*-bixina (Fig. 7) (Cárdenas et al., 2023).



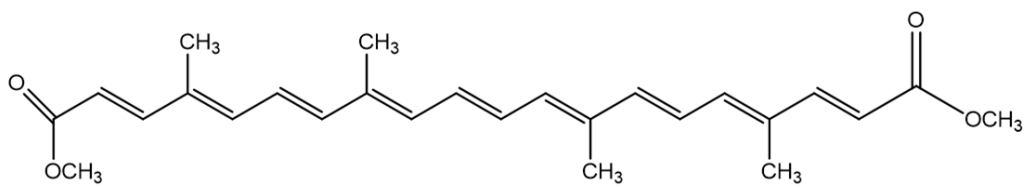
Z-bixina



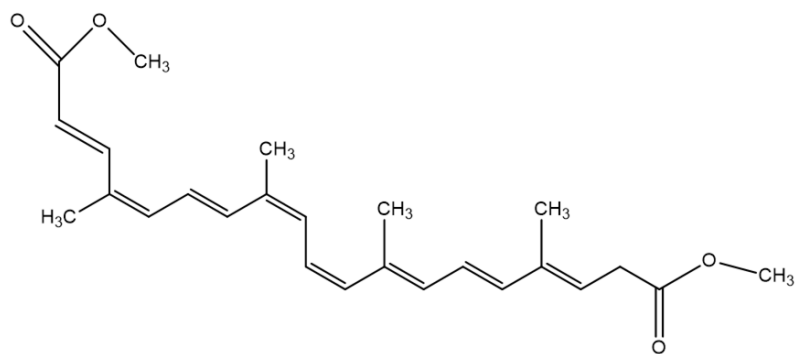
Z-norbixina



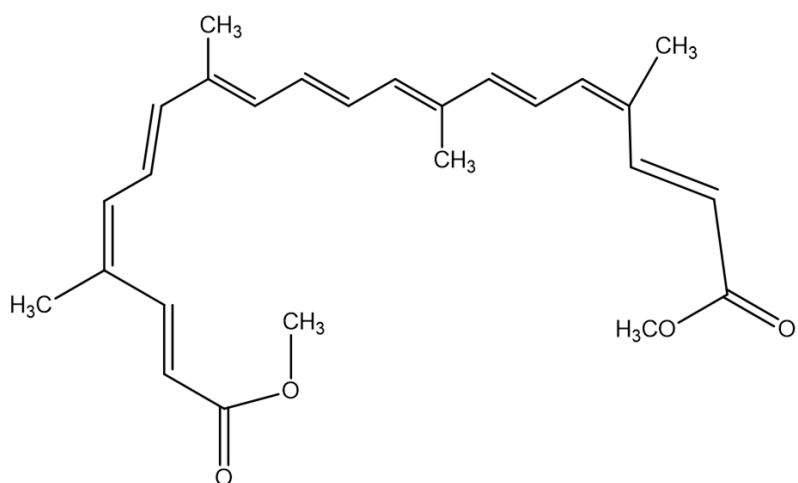
E-bixina



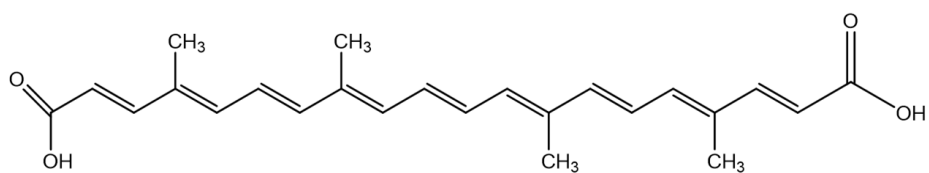
E-Diéster de bixina



Z-Diéster de bixina



Metil *E*-bixina



E-norbixina

Figura 7. Estructura química de los isómeros bixina y norbixina.

2.5.1 Actividad antimicrobiana de *Bixa orellana*

B. orellana se ha usado en la medicina tradicional como enjuague bucal para el dolor de garganta e higiene bucal (Coelho dos Santos et al., 2022; Fleischer et al., 2003), mientras que las semillas se utilizan como laxante, expectorante, cicatrizante, antibióticos (Coelho et al., 2022). Fleischer et al., 2003, reportaron la actividad antibacteriana contra cepas tanto Gram positivas como Gram negativas tales como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Escherichia coli*, empleando extracto etanólico tanto de hojas como de semillas. Según la revisión del grupo de investigadores de Coelho et al., 2022, las bacterias Gram negativas son más sensibles que las Gram positivas y los extractos metanólicos de semillas con compuestos tales como azúcares reductores, carbohidratos, saponinas, terpenoides, taninos, alcaloides, compuestos ácidos, proteínas, esteroides y flavonoides ha mostrado mejor actividad antimicrobiana contra cepas patógenas *S. aureus*, *S. dysenteriae*, *P. aeruginosa*, *S. typhi* y *E. coli* usando concentraciones de 250 y 500 µg/disco de los extractos metanólicos de hojas (Karmakar et al., 2018). Adicionalmente, tanto los extractos como aceites esenciales presentan metabolitos medicinales activos que potencializan la acción biológica en comparación a medicamentos estándar como clindamicina, gentamicina, ciprofloxacina, tetraciclina entre otros (Coelho et al., 2022).

Por otro lado, un estudio de la actividad antibacteriana de extractos etanólicos de hojas y semillas de *B. orellana* por el método de concentración mínima inhibitoria (CMI) contra *Streptococcus mutans* (ATCC 25175) y *Streptococcus sanguinis* (ATCC 10556), reporta valores de CMI de 125.000 µg/mL y 31.250 µg/mL respectivamente, para el extracto de semilla mientras que para el extracto de hojas es de 62.500 µg/mL para ambas cepas, estableciendo que son una alternativa como antibióticos para infecciones orales (Medina-Flores et al., 2016).

Otro estudio que empleó el colorante de achiote extraído mediante un método convencional, demostró actividad contra una CMI más baja para *B. cereus* y *B. subtilis* (16 mg/mL) y la CMI más alta para *E. coli*, *S. enteritidis* y *E. faecalis* (64 mg/mL) mientras que utilizando extracción asistida por ultrasonido (EAU) presentó

la CMI más baja para *B. cereus* y *B. subtilis* (8 mg/mL) y la CMI más alta para *E. coli* y *S. enteritidis* (64 mg/mL) (Yolmeh et al., 2015).

Por otra parte, la evaluación de la actividad antibacteriana de norbixina comercial a 1, 2, 4, 6 y 8 % por dos métodos, difusión en disco y difusión en pocillo, determinó una mayor sensibilidad para *S. aureus* (22.74 mm) y las menos sensible *Clostridium sporogenes* (14.4 mm), y el menor diámetro de inhibición correspondió a *Listeria monocytogenes* (19.09 mm) seguido de *S. aureus* (18.21 mm) y finalmente, *E. coli* (9.09 mm) a concentraciones de 4 y 8%, concluyendo un efecto mayoritario en cepas Gram positivas (Nasrollahzadeh et al., 2022).

2.6. Apocarotenoides y aplicación en la nanotecnología

En la búsqueda de métodos de síntesis de AgNPs que sean eficientes y respetuosos con el medio ambiente, la síntesis utilizando extractos de plantas ha surgido como una alternativa prometedora. Esta técnica se destaca por su simplicidad, bajo costo y menor impacto ambiental en comparación con los métodos químicos y físicos tradicionales que a menudo involucran el uso de químicos tóxicos y condiciones de reacción extremas (Ghaffari-Moghaddam et al., 2014; Khan et al., 2018). El uso de extractos de plantas en la síntesis de AgNPs que actúan como agentes reductores y estabilizadores para convertir los iones de plata en nanopartículas, se ha obtenido de diversas partes de las plantas, como hojas, tallos, frutos y raíces, que contienen una variedad de metabolitos como alcaloides, compuestos fenólicos y terpenoides, que han demostrado ser agentes reductores de iones de plata y estabilizantes de AgNPs (Sadeghi & Gholamhoseinpoor, 2015; Saini et al., 2015; Vanlalveni et al., 2021). Además, se ha reportado que esta síntesis puede realizarse a temperatura y presión ambiental, lo que contribuye a la sostenibilidad del proceso (Sadeghi & Gholamhoseinpoor, 2015).

Los estudios han demostrado que las AgNPs sintetizadas de esta forma poseen una actividad antimicrobiana significativa, lo que hace candidatas prometedoras para aplicaciones en biomedicina (Ghaffari-Moghaddam et al., 2014; Vanlalveni et al., 2021). Sin embargo, se establece que la forma, el tamaño y la estabilidad de las AgNPs depende directamente de la síntesis y pueden influir en su actividad

antimicrobiana, y adicionalmente, el uso de fitocompuestos con propiedades antibacterianas también podrían ejercer una actividad sinérgica de las AgNPs (Vanlalveni et al., 2021). Por ejemplo, (Mattos et al., 2020), demostraron que AgNPs sintetizadas con un extracto de corteza de *Handroanthus impetiginosus*, son un buen agente bactericida contra *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* con valores de concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) de $3.1 \times 10^2 \mu\text{g}/\text{mL}$ y $6.7 \times 10^4 \mu\text{g}/\text{mL}$ y siendo mayor que el extracto donde se obtuvieron valores de CMI $2.7 \times 10^3 \mu\text{g}/\text{mL}$ y $1.2 \times 10^3 \mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. Por otro lado, (Bhatnagar et al., 2022) reportaron el uso de un pigmento extracelular producido por *Talaromyces purpurogenus* como agente reductor de AgNPs obteniendo formas esféricas, hexagonales, varilla y triangular con una distribución de tamaño de partícula de 4 a 41 nm que exhibieron CMI de 32 y 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ contra *E. coli* y *S. epidermidis*, respectivamente.

En la literatura se reporta que el extracto de hoja de *Bixa orellana* contiene compuestos bioactivos que reducen los iones de plata a AgNPs entre 35-65 nm de diámetro (Poornima et al., 2019), realizaron la síntesis de AgNPs utilizando extractos de hoja y tinte de *Bixa orellana* L. bajo la luz solar directa. Sin embargo, Cárdenas et al., 2023, reportan que la exposición directa a luz solar genera elaidinización de la bixina, y posterior degradación total en tiempo de menos de 1.5 horas. Poornima et al., 2019 evaluaron la actividad antibacteriana de las AgNPs, encontrando para las AgNPs sintetizada y el extracto una zona de inhibición de 8.0 y 9.6 mm contra *S. aureus* mientras que para *E. coli* fueron de 7.6 y 6.3 mm respectivamente. Si bien, el método de disco para la evaluación antimicrobiana no es el estándar, nos da una idea del potencial de AgNPs con fitocompuestos de *B. orellana*. Por otro lado, Bijoy et al. (2023) utilizaron el extracto acuso de semilla de *B. orellana*, en la síntesis de AgNPs obteniendo un tamaño de partículas de aproximadamente 92.6 nm, las cuales demostraron una notable actividad antioxidante y antibacteriana con un halo de inhibición de 17 mm contra *Shigella dysenteriae* a una concentración de 80 mg/disco de AgNPs, y antiproliferativa contra la línea celular humana de cáncer de mama (MCF-7) obtenido un 68.3% de máxima inhibición observada a una concentración de $31.25 \mu\text{g}/\text{mL}$ y una menor inhibición de 21.2% a una concentración de $3.90 \mu\text{g}/\text{mL}$.

Como se ha mencionado, una de las limitantes de la síntesis con extractos de planta es la dificultad de caracterizar todos los compuestos que participan en la reducción y estabilización de las nanopartículas metálicas, lo que dificulta la comprensión de los mecanismos de acción ejercidos en sistemas biológicos. En trabajos previos por otros grupos de investigación, la síntesis de AgNPs consideró extractos acuosos de hojas y semillas de *B. orellana* (Maitra et al., 2023; Poornima et al., 2019), es decir, que además de apocarotenoides, otros fitoquímicos como polifenoles pudieran estar contenidos en el extracto. La síntesis con un solo fitoquímico acota las variables de síntesis y facilita la caracterización tanto química, como biológica.

3. JUSTIFICACIÓN

El uso descontrolado de antibióticos en el tratamiento de infecciones bacterianas en el ser humano, así como en la agricultura, ha llevado a una resistencia a los agentes antibacterianos. Dicha resistencia, ha alertado a la comunidad científica no solo para lograr una regulación de antibióticos sino para realizar investigaciones que reviertan la tendencia proyectada de que las infecciones bacterianas serán una de las causas principales de mortalidad para el 2050 (Alberto et al., 2020; Price, 2016; Urban-Chmiel et al., 2022). En la búsqueda de nuevos tratamientos, las AgNPs son un candidato como tratamiento y/o adyuvante de antimicrobianos. Investigaciones preclínicas de AgNPs con extractos vegetales, demuestran que tienen una potente actividad antibacteriana. No obstante, el uso de extractos vegetales crudos con una amplia gama de fitocompuestos, limita la caracterización fisicoquímica y biológica de las AgNPs y la comprensión de los mecanismos antibacterianos ejercidos por las mismas. Es por ello, que este trabajo, propone la síntesis de AgNPs con los apocarotenoides aislados de *B. orellana*, *Z*-bixina y *Z*-norbixina, y comparar sus características fisicoquímicas, así como la actividad antimicrobiana contra cepas de bacterias ATCC.

8. CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

- La extracción de la Z-bixina por contacto directo, así como la transformación por reacciones de saponificación a Z-norbixina fueron métodos óptimos para aislar los agentes reductores con rendimientos del 11% y 89%, respectivamente.
- La Z-bixina y Z-norbixina son agentes reductores para la síntesis de nanopartículas de plata donde las AgNPs-b presentaron un tamaño de 14 nm y AgNPs-n de 32 nm.
- Las nanopartículas sintetizadas tienen actividad de amplio espectro, sin embargo, las AgNPs-b tienen mayor efecto antimicrobiano contra *P. aeruginosa*, debido a la composición de la nanopartícula que tienen una mezcla de plata iónica y óxidos de plata.
- Los agentes reductores Z-bixina y Z-norbixina forma una capa orgánica sobre la superficie de la nanopartícula de plata que no solo favorece la estabilidad coloidal, sino que mejora la actividad antibacteriana respecto a una nanopartícula desnuda como las AgNPs.
- Como perspectiva se sugiera la determinar el tipo de actividad (sinérgica, antagonista o indiferente) que ejerce los agentes reductores sobre una nanopartícula de plata frente a la actividad antibacteriana.

Es necesario continuar con ensayos citotóxicos de las AgNPs sintetizadas con el fin de establecer si se disminuye la toxicidad de una nanopartícula con una cubierta orgánica, proyectándolas con bioseguras y biocompatibles.

9. REFERENCIAS

- Abou, El-Nour, K. M. M., Eftaiha, A., Al-Warthan, A., & Ammar, R. A. A. (2010). Synthesis and applications of silver nanoparticles. *Arabian Journal of Chemistry* (Vol. 3, Number 3, pp. 135–140). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2010.04.008>
- Abourrich, M., Mourabit, N., Barghmi, R. El, Boussa, S., & Ghalit, M. (2025). Evaluation of bacterial pathogens and their antibiotic resistance on surfaces in the Mohammed V hospital , Al-Hoceima , Morocco. *Infection, in Developing Countries*, 19(20), 1464–1469. <https://doi.org/10.3855/jidc.19128>
- Adeyemi, J. O., Oriola, A. O., Onwudiwe, D. C., & Oyedeji, A. O. (2022). Plant Extracts Mediated Metal-Based Nanoparticles: Synthesis and Biological Applications. *Biomolecules* (Vol. 12, Number 5). MDPI. <https://doi.org/10.3390/biom12050627>
- Alberto, M., Guardia, D. La, Carlos, J., & Ledezma, R. (2020). *Health and its determinants , health promotion and health education Introducción La salud y sus determinantes*. 81–90. 10.19230/jonnpr.3215
- Alebrahim, M. A., Ahmad, A. A., Migdadi, A. B., & Al-bataineh, Q. M. (2024). Physica B: Condensed Matter Localize surface plasmon resonance of gold nanoparticles and their effect on the polyethylene oxide nanocomposite films. *Physica B: Condensed Matter*, 679(December 2023), 415805. <https://doi.org/10.1016/j.physb.2024.415805>
- Aluko, E. (2024). Ethanol-Based Extraction of Annatto (*Bixa Orellana* L.) and Characterization of the Bixin and Norbixin. *ACS Omega*, 9(16), 18273–18277. <https://doi.org/10.1021/acsomega.3c10120>
- Alzoubi, F. Y., Ahmad, A. A., Aljarrah, I. A., Migdadi, A. B., & Bataineh, Q. M. Al. (2023). Localize surface plasmon resonance of silver nanoparticles using Mie theory. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*, 34(32), 1–10. <https://doi.org/10.1007/s10854-023-11304-x>
- Anju, T. R., Jose, R., Narayanan, D. P., & George, R. R. (2026). Bio-synthesis of silver nanoparticles using *Azadirachta indica* leaf extract and its effects on plant and microbial growth. *Next Research*, 8, 101551. <https://doi.org/10.1016/j.nexres.2026.101551>

- Anyaegebunam, N. J., Mba, I. E., Ige, A. O., Ogunrinola, T. E., Emenike, O. K., Uwazie, C. K., Ujah, P. N., Oni, A. J., Anyaegebunam, Z. K. G., & Olawade, D. B. (2024). Revisiting the smart metallic nanomaterials: advances in nanotechnology-based antimicrobials. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* (Vol. 40, Number 3). Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11274-024-03925-z>
- Bapat, R. A., Chaubal, T. V, Dharmadhikari, S., & Abdulla, A. M. (2020). Recent advances of gold nanoparticles as biomaterial in dentistry. *International Journal of Pharmaceutics*, 586(June), 119596. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119596>
- Barabadi, H., Mojab, F., Vahidi, H., Marashi, B., Talank, N., Hosseini, O., & Saravanan, M. (2021). Green synthesis, characterization, antibacterial and biofilm inhibitory activity of silver nanoparticles compared to commercial silver nanoparticles. *Inorganic Chemistry Communications*, 129, 108647. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2021.108647>
- Barillo, D. J., & Marx, D. E. (2014). Silver in medicine: A brief history BC 335 to present. *Burns*, 40(S1), S3–S8. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2014.09.009>
- Bassetti, M., Vena, A., Croxatto, A., Righi, E., & Guery, B. (2018). *How to manage Pseudomonas aeruginosa infections Risk factors for antimicrobial resistance in P. aeruginosa*. 1–18. <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
- Bhatnagar, S., Ogbonna, C. N., & Ogbonna, J. C. (2022). Green Chemistry Letters and Reviews Effect of physicochemical factors on extracellular fungal pigment-mediated biofabrication of silver nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 15(1), 276–286. <https://doi.org/10.1080/17518253.2022.2036376>
- Bhattacharjee, R., Negi, A., Bhattacharya, B., Dey, T., Mitra, P., Preetam, S., Kumar, L., Kar, S., Das, S. S., Iqbal, D., Kamal, M., Alghofaili, F., Malik, S., Dey, A., Jha, S. K., Ojha, S., Paiva-Santos, A. C., Kesari, K. K., & Jha, N. K. (2023). Nanotheranostics to target antibiotic-resistant bacteria: Strategies and applications. *OpenNano* (Vol. 11). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.onano.2023.100138>
- Bruna, T., Maldonado-Bravo, F., Jara, P., & Caro, N. (2021). Silver nanoparticles and their antibacterial applications. *International Journal of Molecular Sciences*

- (Vol. 22, Number 13). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms22137202>
- Reygaert, W.C (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 4(3), 482–501. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2018.3.482>
- Calogero, G., Citro, I., Crupi, C., Carini, G., Arigò, D., Spinella, G., Bartolotta, A., & Di Marco, G. (2019). Absorption spectra, thermal analysis, photoelectrochemical characterization and stability test of vegetable-based dye-sensitized solar cells. *Optical Materials*, 88, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.optmat.2018.11.005>
- Calvo, J., & Martínez-Martínez, L. (2016). Mecanismos de acción de los antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 27(1), 44–52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
- Cardenas, O., De loera, D., & De Leon, A. (2023). Caracterización del extracto de Bixina según el método de obtención a partir de la Semilla de Bixa orellana Linn (Ahiote), estudios de su estabilidad foto y sonoquímica. [Tesis de doctorado, Universidad Autónoma de San Luis Potosí]. <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/8345>
- Cárdenas, O., Vega-Rodríguez, S., Cárdenas-Chaparro, A., De Leon-Rodríguez, A., & e Loera, D. (2022). Effect of Solar and Artificial Radiation on Elaidinization and Degradation of Z-Bixin Extracted from Bixa Orellana Seeds. *ChemistrySelect*, 7(27), 4–11. <https://doi.org/10.1002/slct.202201336>
- Cebeci, T., Seren, E., & Barış, T. (2024). A first study of meat-borne enterococci from butcher shops: prevalence, virulence characteristics, antibiotic resistance and clonal relationship. *Veterinary research communications*, 48(6), 3669–3682. <https://doi.org/10.1007/s11259-024-10516-8>
- Chaudhary, S., Rohilla, D., Umar, A., Kaur, N., & Shanavas, A. (2019). Synthesis and characterizations of luminescent copper oxide nanoparticles: Toxicological profiling and sensing applications. *Ceramics International*, 45(12), 15025–15035. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.04.239>
- Chauhan, R., Kumar, A., & Abraham, J. (2013). A biological approach to the synthesis of silver nanoparticles with *Streptomyces* sp JAR1 and its antimicrobial activity. *Scientia Pharmaceutica*, 81(2), 607–621.

<https://doi.org/10.3797/scipharm.1302-02>

- Chen, L., Kumar, S., & Wu, H. (2023). A review of current antibiotic resistance and promising antibiotics with novel modes of action to combat antibiotic resistance. *Archives of Microbiology*, 205(11), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s00203-023-03699-2>
- Clinical and Laboratory Standards Institute (2025). CLSI supplement M100: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing (35th ed). <https://www.iaclid.com/UpFiles/Documents/9079a0e6-129e-4c3b-9e86-d47a9da251dc.pdf>
- Coelho dos Santos, D., Silva Barboza, A. da, Ribeiro, J. S., Rodrigues Junior, S. A., Campos, Â. D., & Lund, R. G. (2022). Bixa orellana L. (Achiote, Annatto) as an antimicrobial agent: A scoping review of its efficiency and technological prospecting. *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 287). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114961>
- Danaei, M., Dehghankhold, M., Ataei, S., Hasanzadeh Davarani, F., Javanmard, R., Dokhani, A., Khorasani, S., & Mozafari, M. R. (2018). Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics* (Vol. 10, Number 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10020057>
- de Oliveira Júnior, R. G., Bonnet, A., Braconnier, E., Groult, H., Prunier, G., Beaugeard, L., Grougnet, R., da Silva Almeida, J. R. G., Ferraz, C. A. A., & Picot, L. (2019). Bixin, an apocarotenoid isolated from Bixa orellana L., sensitizes human melanoma cells to dacarbazine-induced apoptosis through ROS-mediated cytotoxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 125(January), 549–561. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.02.013>
- de Oliveira Rios, A., & Mercadante, A. Z. (2004). Novel method for the determination of added annatto colour in extruded corn snack products. *Food Additives and Contaminants*, 21(2), 125–133. <https://doi.org/10.1080/02652030310001642771>
- Deka, K., Nongbet, R. D., Das, K., Saikia, P., Kaur, S., Talukder, A., & Thakuria, B. (2025). Understanding the mechanism underlying the green synthesis of metallic nanoparticles using plant extract(s) with special reference to Silver,

- Gold, Copper and Zinc oxide nanoparticles. *Hybrid Advances* (Vol. 9). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.hybadv.2025.100399>
- Ding, B., Lou, P., Yoshitake, I., Wang, R., Wang, Z., & Wang, Y. (2025). Zeta Potential Change and curing effects on Shield Muck solidified by Metal Ion Complex Catalysis. *Scientific Reports*, *15*(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-84933-9>
- Dipankar, C., & Murugan, S. (2012). The green synthesis, characterization and evaluation of the biological activities of silver nanoparticles synthesized from Iresine herbstii leaf aqueous extracts. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *98*, 112–119. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2012.04.006>
- dos Santos, A. E. A., dos Santos, F. V., Freitas, K. M., Pimenta, L. P. S., de Oliveira Andrade, L., Marinho, T. A., de Avelar, G. F., da Silva, A. B., & Ferreira, R. V. (2021). Cellulose acetate nanofibers loaded with crude annatto extract: Preparation, characterization, and in vivo evaluation for potential wound healing applications. *Materials Science and Engineering C*, *118*. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.111322>
- Eker, F., Akdaşçi, E., Duman, H., Bechelany, M., & Karav, S. (2025). Green Synthesis of Silver Nanoparticles Using Plant Extracts: A Comprehensive Review of Physicochemical Properties and Multifunctional Applications. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 26, Number 13). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). <https://doi.org/10.3390/ijms26136222>
- El-Faham, A., Elzatahry, A. A., Al-Othman, Z. A., & Elsayed, E. A. (2014). Facile method for the synthesis of silver nanoparticles using 3-hydrazino-isatin derivatives in aqueous methanol and their antibacterial activity. *International Journal of Nanomedicine*, *9*(1), 1167–1174. <https://doi.org/10.2147/IJN.S58571>
- Enayati, A., Assadpour, E., & Jafari, S. M. (2023). Bixin. In *Handbook of Food Bioactive Ingredients* (pp. 1–33). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-030-81404-5_56-1
- Enayati, A., Rezaei, A., Falsafi, S. R., Rostamabadi, H., Malekjani, N., Akhavan-Mahdavi, S., Kharazmi, M. S., & Jafari, S. M. (2023). Bixin-loaded colloidal

- nanodelivery systems, techniques and applications. *Food Chemistry*, 412. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2023.135479>
- Fahim, M., Shahzaib, A., Nishat, N., Jahan, A., Ahmad, T., & Inam, A. (2024). Green synthesis of silver nanoparticles: A comprehensive review of methods, influencing factors, and applications. *JCIS Open*, 16(September), 100125. <https://doi.org/10.1016/j.jciso.2024.100125>
- Fleischer, T. C., Ameade, E. P. K., Mensah, M. L. K., & Sawer, I. K. (2003). Antimicrobial activity of the leaves and seeds of *Bixa orellana*. *Fitoterapia*, 74(02), 136–138. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00289-7](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00289-7)
- Fontinele, L. P., de Sousa, R. C., Viana, V. G. F., Farias, E. A. de O., Queiroz, E. L., & Eiras, C. (2018). Norbixin extracted from urucum (*Bixa orellana* L.) for the formation of conductive composites with potential applications in electrochemical sensors. *Surfaces and Interfaces*, 13, 92–100. <https://doi.org/10.1016/j.surfin.2018.08.002>
- Gangwar, R., Rao, K. T., Khatun, S., Rengan, A. K., Subrahmanyam, C., & Vanjari, S. R. K. (2025). Aloe vera-driven green synthesis of silver nanoparticles: a facile approach for superior antibacterial activity and enhanced wound-healing. *Applied Nanoscience (Switzerland)*, 15(3). <https://doi.org/10.1007/s13204-025-03086-x>
- Garcia, C. E. R., Bolognesi, V. J., Dias, J. de F. G., Miguel, O. G., & Costa, C. K. (2012). Carotenoides bixina e norbixina extraídos do urucum (*Bixa orellana* L.) como antioxidantes em produtos cárneos. *Ciência Rural*, 42(8), 1510–1517. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782012000800029>
- García-Mateos, R., Ibarra-Estrada, E., & Nieto-Angel, R. (2013). Antioxidant compounds in hawthorn fruits (*Crataegus* spp.) of Mexico. *Revista Mexicana de Biodiversidad*, 84(4), 1298–1304. <https://doi.org/10.7550/rmb.35675>
- Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. W. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and disease*, 67(3), 159–173. <https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>
- Ghaffari-Moghaddam, M., Hadi-Dabanlou, R., Khajeh, M., Rakhshanipour, M., & Shamel, K. (2014). Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts. *Korean Journal of Chemical Engineering* (Vol. 31, Number 4, pp. 548–557).

- Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1007/s11814-014-0014-6>
- Günes, M., Erdal, E., Seyhmus, T., Parvin, Z., Fidan, N., Taras, K., Yuliia, K., Pavlo, G., Šauša, O., Oleh, S., Dashgin, G., & Arnold, K. (2025). Synthesis and Antibacterial Evaluation of Silver-Coated Magnetic Iron Oxide / Activated Carbon Nanoparticles Derived from *Hibiscus esculentus*. *Magnetochemistry*, 11 (7), 53. <https://doi.org/10.3390/magnetochemistry11070053>
- Haidar, A., Muazzam, A., Nadeem, A., Atique, R., Arshi, H., Naveed, A., Sharif, J., Perveen, A., & Rida, H. (2024). Biofilm formation and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *The Microbe*, 3(April), 100078. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100078>
- Hallam, B., Kim, M., Zhang, Y., Wang, L., Lennon, A., Verlinden, P., Altermatt, P. P., & Dias, P. R. (2023). The silver learning curve for photovoltaics and projected silver demand for net-zero emissions by 2050. *Progress in Photovoltaics: Research and Applications*, 31(6), 598–606. <https://doi.org/10.1002/pip.3661>
- Huston, M., Debella, M., Dibella, M., & Gupta, A. (2021). Green synthesis of nanomaterials. *Nanomaterials* (Vol. 11, Number 8). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nano11082130>
- Islam, M. S. (2021). Green Synthesis of Phytochemical Nanoparticles and their Antimicrobial Activity, A Review Study. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 34(4). <https://doi.org/10.26717/bjstr.2021.34.005580>
- Jalab, J., Abdelwahed, W., Kitaz, A., & Al-Kayali, R. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using aqueous extract of *Acacia cyanophylla* and its antibacterial activity. *Heliyon*, 7(9). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e08033>
- Jalali, S. A. H., Lahijanlian, M., Hosseini, M.-S., & Allafchian, A. R. (2026). Green synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles using *Pyracantha coccinea* extract. *Chemical Physics Letters*, 142659. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2026.142659>
- Jaradat, Z. W., Ababneh, Q. O., Sha'aban, S. T., Alkofahi, A. A., Assaleh, D., & Al Shara, A. (2020). Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and public

- fomites: a review. *Pathogens and Global Health* (Vol. 114, Number 8, pp. 426–450). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1824112>
- Jia, Z., Li, J., Gao, L., Yang, D., & Kanaev, A. (2023). Dynamic Light Scattering: A Powerful Tool for In Situ Nanoparticle Sizing. *Colloids and Interfaces* (Vol. 7, Number 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/colloids7010015>
- Keat, C. L., Aziz, A., Eid, A. M., & Elmarzugi, N. A. (2015). Biosynthesis of nanoparticles and silver nanoparticles. *Bioresources and Bioprocessing* (Vol. 2, Number 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s40643-015-0076-2>
- Keshari, A. K., Srivastava, R., Singh, P., Yadav, V. B., & Nath, G. (2020). Antioxidant and antibacterial activity of silver nanoparticles synthesized by *Cestrum nocturnum*. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 11(1), 37–44. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.11.003>
- Khan, M., Shaik, M. R., Adil, S. F., Khan, S. T., Al-Warthan, A., Siddiqui, M. R. H., Tahir, M. N., & Tremel, W. (2018). Plant extracts as green reductants for the synthesis of silver nanoparticles: lessons from chemical synthesis. *Dalton Transactions* (Vol. 47, Number 35, pp. 11988–12010). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/C8DT01152D>
- Kota, S., Dumpala, P., Anantha, R. K., Verma, M. K., & Kandepu, S. (2017). Evaluation of therapeutic potential of the silver/silver chloride nanoparticles synthesized with the aqueous leaf extract of *Rumex acetosa*. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11853-2>
- Kumar, D., Salvi, A., Thakur, V., Kharbanda, S., Sangwan, S., Thakur, P., & Thakur, A. (2025). Aloe vera assisted green synthesis of silver nanoparticles: structural characterization, electrochemical behaviour, and antimicrobial efficiency. *Discover Applied Sciences*, 7(6). <https://doi.org/10.1007/s42452-025-07056-4>
- Kumar Singh, R., Nallaswamy, D., Rajeshkumar, S., & Varghese, S. S. (2025). Green synthesis of silver nanoparticles using neem and turmeric extract and its antimicrobial activity of plant mediated silver nanoparticles. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*, 15(2), 395–401. <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2025.02.005>
- Kurul, F., Doruk, B., & Topkaya, S. N. (2025). Principles of green chemistry: building

- a sustainable future. *Discover Chemistry*, 2(1). <https://doi.org/10.1007/s44371-025-00152-9>
- Lee, S. H., & Jun, B. H. (2019). Silver nanoparticles: Synthesis and application for nanomedicine. *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Number 4). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20040865>
- Lepe, J. A., Martínez-martínez, L., & Espa, R. (2022). Resistance mechanisms in Gram-negative bacteria. *Medicina intensiva*, 46(7), 392–402. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2022.05.004>
- Lewis, K. (2007). Persister cells, dormancy and infectious disease. *Nature reviews. Microbiology*, 5(1), 48–56. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1557>
- Li, Y., Zhang, W., Niu, J., & Chen, Y. (2012). Mechanism of Photogenerated Reactive Oxygen Species and Correlation with the Antibacterial Properties of Engineered. *ACS Nano*, 6(6), 5164–5173. <https://doi.org/10.1021/nn300934k>
- Liao, S., Zhang, Y., Pan, X., Zhu, F., Jiang, C., Liu, Q., Cheng, Z., Dai, G., Wu, G., Wang, L., & Chen, L. (2019). Antibacterial activity and mechanism of silver nanoparticles against multidrug-resistant pseudomonas aeruginosa. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 1469–1487. <https://doi.org/10.2147/IJN.S191340>
- Loiseau, A., Asila, V., Boitel-Aullen, G., Lam, M., Salmain, M., & Boujday, S. (2019). Silver-based plasmonic nanoparticles for and their use in biosensing. *Biosensors* (Vol. 9, Number 2). MDPI. <https://doi.org/10.3390/bios9020078>
- Maitra, B., Halima Khatun, M., Ahmed, F., Ahmed, N., Jahan Kadri, H., Zia Uddin Rasel, M., Kanti Saha, B., Hakim, M., Kabir, S. R., Habib, M. R., & Rabbi, M. A. (2023). Biosynthesis of Bixa orellana seed extract mediated silver nanoparticles with moderate antioxidant, antibacterial and antiproliferative activity. *Arabian Journal of Chemistry*, 16(5). <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2023.104675>
- Marin, S., Vlasceanu, G., Tiplea, R., Bucur, I., Lemnaru, M., Marin, M., & Grumezescu, A. (2015). Applications and Toxicity of Silver Nanoparticles: A Recent Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 15(16), 1596–1604. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150414142209>
- Mattos, D. C., Pascoal, R., Tormena, I., Rosa, V., F. B. De, Chaker, A., Fagg, W., Freire, D. O., Martins, M., & Rodrigues, C. (2020). Evaluation of the

- antimicrobial activity of silver nanoparticles obtained by microwave-assisted green synthesis using *Handroanthus impetiginosus*. *RSC advances*, 10(35), 20676–20681. <https://doi.org/10.1039/d0ra03240a>
- McMahon, S. J., & Currell, F. J. (2013). Gold Nanoparticles for Imaging and Radiotherapy (pp. 65–93). <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-098338-7.00003-0>
- Medina-Flores, D., Ulloa-Urizar, G., Camere-Colarossi, R., Caballero-García, S., Mayta-Tovalino, F., & del Valle-Mendoza, J. (2016). Antibacterial activity of *Bixa orellana* L. (achiote) against *Streptococcus mutans* and *Streptococcus sanguinis*. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(5), 400–403. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2016.03.005>
- Mehta, B., Chhajlani, M., & Shrivastava, B. D. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles and their characterization by XRD. *Frontiers of Physics and Plasma Science*, 836, 012050. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/836/1/012050>
- Mekuye, B., & Abera, B. (2023). Nanomaterials: An overview of synthesis, classification, characterization, and applications. *Nano Select*, 4(8), 486–501. <https://doi.org/10.1002/nano.202300038>
- Michailidu, J., Miškovská, A., Jarošová, I., Čejková, A., & Mařátková, O. (2025). Antibacterial properties of silver and gold nanoparticles synthesized using *Cannabis sativa* waste extract against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Cannabis Research*, 7(1). <https://doi.org/10.1186/s42238-025-00272-0>
- Montenegro, M. A., Rios, Al. D. O., Mercadante, A. Z., Nazareno, M. A., & Borsarelli, C. D. (2004). Model Studies on the Photosensitized Isomerization of Bixin. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(2), 367–373. <https://doi.org/10.1021/jf0349026>
- Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., & Tawre, M. S. (2019). *Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance : A Review*. 10(April). <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>
- Mulani, M. S., Kamble, E. E., Kumkar, S. N., Tawre, M. S., & Pardesi, K. R. (2019). Emerging strategies to combat ESKAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: A review. *Frontiers in Microbiology*, 10(APR).

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539>

- Nasrollahzadeh, A., Rezazad Bari, M., Almasi, H., Moradi, M., & Ebrahimzadeh Mousavi, M. (2022). Evaluation of antimicrobial effect of commercial norbixin pigment (*Bixa orellana* L.) against pathogenic bacteria and food spoilage in vitro. *Journal of Food Science and Technology (Iran)*, 18(119), 133–142. <https://doi.org/10.52547/fsct.18.119.133>
- Navidinia, M. (2008). The clinical importance of emerging ESKAPE pathogens in nosocomial infection. *Archives of Advances in Biosciences*, 7(3), 43–57. <https://doi.org/10.22037/jps.v7i3.12584>
- Negut, I., Grumezescu, V., & Grumezescu, A. M. (2018). Treatment strategies for infected wounds. *Molecules* (Vol. 23, Number 9). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules23092392>
- Németh, Z., Csóka, I., Semnani Jazani, R., Sipos, B., Haspel, H., Kozma, G., Kónya, Z., & Dobó, D. G. (2022). Quality by Design-Driven Zeta Potential Optimisation Study of Liposomes with Charge Imparting Membrane Additives. *Pharmaceutics*, 14(9). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091798>
- Nguyen, H. T., Nguyen, N. H., Tran, Q. H., Nguyen, P. D. N., Nguyen, P. H., Hoang, L. M., Truong, T. V. H., Truong, T. T. N., & To, D. C. (2025). Green Synthesis Silver Nanoparticles Based on Polysaccharides Extract of *Amanita pantherina*: Electrochemical Characteristics and Antibacterial Activity. *Colloid Journal*, 87(3), 423–431. <https://doi.org/10.1134/S1061933X24601513>
- Nguyen, T.-D., Vo, T.-T., Thanh-Tam Huynh, T., Nguyen, C.-H., Doan, V.-D., Nguyen, D.-T., Nguyen, T.-D., Dang, C.-H., Chi Minh, H., Nam, V., & Chi Minh city, H. (2019). Effect of capping methods on morphology of silver nanoparticles: A study on medium-induced release of silver from nanocomposite β -cyclodextrin/alginate. *New Journal of Chemistry*, 43, 16841–16852. <https://doi.org/10.1039/C9NJ04730A>
- 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. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/1a41ef7e-dd24-4ce6-a9a6-1573562e7f37/content>

- Parvekar, P., Palaskar, J., Metgud, S., Maria, R., & Dutta, S. (2020). The minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) of silver nanoparticles against *Staphylococcus aureus*. *Biomaterial Investigations in Dentistry*, 7(1), 105–109. <https://doi.org/10.1080/26415275.2020.1796674>
- Poornima, S., Jain, S., & Shivashankar, M. (2019). Sunlight induced rapid and efficient biogenic synthesis and characterization of silver nanoparticles from leaf and dye extract of *Bixa orellana* L. A natural food dye plant. *The Pharma Innovation Journal*, 8(3), 73–80.
- Präßler, H., Siemens, K., Willems, S., Winterhalter, P., Almeida, R. B. P., Lago, J. H. G., & Jerz, G. (2025). Recovery of terpenoids from *Bixa orellana* seeds via high performance- and high speed-countercurrent chromatography guided off-line atmospheric pressure chemical ionization mass spectrometry profiling. *Journal of Chromatography A*, 1758. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2025.466190>
- Price, R. (2016). O'Neill report on antimicrobial resistance: Funding for antimicrobial specialists should be improved. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 23(4), 245–247. <https://doi.org/10.1136/ejpharm-2016-001013>
- Qais, F. A., Shafiq, A., Khan, H. M., Husain, F. M., Khan, R. A., Alenazi, B., Alsalme, A., & Ahmad, I. (2019). Antibacterial effect of silver nanoparticles synthesized using *Murraya koenigii* (L.) against multidrug-resistant pathogens. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/4649506>
- Raddatz-Mota, D., Pérez-Flores, L. J., Carrari, F., Mendoza-Espinoza, J. A., de León-Sánchez, F. D., Pinzón-López, L. L., Godoy-Hernández, G., & Rivera-Cabrera, F. (2017). Achiote (*Bixa orellana* L.): a natural source of pigment and vitamin E. *Journal of Food Science and Technology* (Vol. 54, Number 6, pp. 1729–1741). Springer India. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2579-7>
- Rai, M., Yadav, A., & Gade, A. (2009). Silver nanoparticles as a new generation of antimicrobials. *Biotechnology Advances* (Vol. 27, Number 1, pp. 76–83). <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2008.09.002>
- Rice, L. B. (2008). *Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistance in Nosocomial Pathogens: No ESKAPE*. 197, 1079–1081.

<https://doi.org/10.1086/533452>

- Sadeghi, B., & Gholamhoseinpoor, F. (2015). A study on the stability and green synthesis of silver nanoparticles using *Ziziphora tenuior* (Zt) extract at room temperature. *Spectrochimica acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy*, 134, 310–315. <https://doi.org/10.1016/j.saa.2014.06.0>
- Sadhasivam, S., Shanmugam, P., & Yun, K. S. (2010). Biosynthesis of silver nanoparticles by *Streptomyces hygroscopicus* and antimicrobial activity against medically important pathogenic microorganisms. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 81(1), 358–362. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2010.07.036>
- Saeed, M. A., Haque, A., Ali, A., Mohsin, M., Bashir, S., Tariq, A., Afzal, A., Iftikhar, T., & Sarwar, Y. (2009). A profile of drug resistance genes and integrons in *E. coli* causing surgical wound infections in the Faisalabad region of Pakistan. *Journal of Antibiotics*, 62(6), 319–323. <https://doi.org/10.1038/ja.2009.37>
- Saikia, S., & Chetia, P. (2024). Antibiotics : From Mechanism of Action to Resistance and Beyond. *Indian Journal of Microbiology*, 64(3), 821–845. <https://doi.org/10.1007/s12088-024-01285-8>
- Saini, R. K., Nile, S. H., & Park, S. W. (2015). Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities. *Food Research International*, 76, 735–750. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2015.07.047>
- Sati, A., Ranade, T. N., Khader, H., Yasin, A., & Pratap, A. (2025). Silver Nanoparticles (AgNPs): Comprehensive Insights into Bio/ Synthesis, Key Influencing Factors, Multifaceted Applications, and Toxicity- A 2024 Update. *ACS Omega*, 10, 7549–7582. <https://doi.org/10.1021/acsomega.4c11045>.
- Schalk, I. J. (2023). *Pseudomonas aeruginosa* and its multiple strategies to access iron. *Environmental microbiology*, 25(4), 811–831. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.16328>
- Serrudo, V. R., Saurral, R., Pool, R., Kruler, A., Sanchez, N., & Carrio, L. M. (2024). International Journal of Surgery Case Reports Advanced wound healing in a patient with transmetatarsal amputation caused by severe diabetic foot infection : A case report. *International Journal of Surgery Case Reports*, 115, 109180. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2023.109180>

- Shahid-ul-Islam, Rather, L. J., & Mohammad, F. (2016). Phytochemistry, biological activities and potential of annatto in natural colorant production for industrial applications - A review. In *Journal of Advanced Research* (Vol. 7, Number 3, pp. 499–514). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.jare.2015.11.002>
- Shakil, M., Azam, M., Nadeem Khan, M., Syed, F., Benish Ali, H., Ahmed Malik, T., Mohammed Abdullah Alnasser, S., Karimulla, S., & Qamar, R. (2024). Identification of contributing factors, microorganisms and antimicrobial resistance involved in the complication of diabetic foot ulcer treatment. *Microbial pathogenesis*, 184, 106363. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106363>
- Shereen, M. A., Ahmad, A., Khan, H., Satti, S. M., Kazmi, A., Bashir, N., Shehroz, M., Hussain, S., Ilyas, M., Khan, M. I., Niyazi, H. A., & Zouidi, F. (2024). Plant extract preparation and green synthesis of silver nanoparticles using *Swertia chirata*: Characterization and antimicrobial activity against selected human pathogens. *Heliyon*, 10(6). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e28038>
- Smirnov, I., Kaszkur, Z., & Hoell, A. (2023). Development of nanoparticle bulk morphology analysis: a multidomain XRD approach. *Nanoscale*. <https://doi.org/10.1039/d3nr00456b>
- Stokes, J. M., Lopatkin, A. J., Lobritz, M. A., & Collins, J. J. (2020). Perspective Bacterial Metabolism and Antibiotic Efficacy. *Cell Metabolism*, 30(2), 251–259. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.06.009>
- Tarannum, N., Divya, & Gautam, Y. K. (2019). Facile green synthesis and applications of silver nanoparticles: A state-of-the-art review. *RSC Advances*, 9(60), 34926–34948. <https://doi.org/10.1039/c9ra04164h>
- Tolaymat, T. M., El Badawy, A. M., Genaidy, A., Scheckel, K. G., Luxton, T. P., & Suidan, M. (2010). An evidence-based environmental perspective of manufactured silver nanoparticle in syntheses and applications: A systematic review and critical appraisal of peer-reviewed scientific papers. *Science of the Total Environment* (Vol. 408, Number 5, pp. 999–1006). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.003>
- Trento, C. (2026, February 12). *Silver: Element Properties and Uses*. Stanford Advanced Materials. <https://www.samaterials.com/blog/silver-element->

properties-and-uses.html

- Urban-Chmiel, R., Marek, A., Stępień-Pyśniak, D., Wieczorek, K., Dec, M., Nowaczek, A., & Osek, J. (2022). Antibiotic Resistance in Bacteria—A Review. In *Antibiotics* (Vol. 11, Number 8). MDPI. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081079>
- Van Scheppingen, W. B., Boogers, I. A. L. A., & Duchateau, A. L. L. (2012). Study on decomposition products of norbixin during bleaching with hydrogen peroxide and a peroxidase by means of UPLC-UV and mass spectrometry. *Food Chemistry*, 132(3), 1354–1359. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.118>
- Vanlalveni, C., Lallianrawna, S., Biswas, A., Selvaraj, M., Changmai, B., & Rokhum, S. L. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using plant extracts and their antimicrobial activities: a review of recent literature. *RSC Advances* (Vol. 11, Number 5, pp. 2804–2837). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/d0ra09941d>
- Wang, L., Hu, C., & Shao, L. (2017). The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future. *International Journal of Nanomedicine* (Vol. 12, pp. 1227–1249). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>
- Xu, L., Wang, Y. Y., Huang, J., Chen, C. Y., Wang, Z. X., & Xie, H. (2020). Silver nanoparticles: Synthesis, medical applications and biosafety. *Theranostics* (Vol. 10, Number 20, pp. 8996–9031). Ivyspring International Publisher. <https://doi.org/10.7150/thno.45413>
- Yadav, S., Kumari, P., & Mahto, S. K. (2025). Green synthesis of silver nanoparticles using *Momordica dioica* leaf extract: characterizing antibacterial, antibiofilm, and catalytic activities. *Transition Metal Chemistry*. <https://doi.org/10.1007/s11243-025-00685-z>
- Yao, S., Yu, J., Zhang, T., Xie, J., Yan, C., Ni, X., Guo, B., & Cui, C. (2024). Science of the Total Environment Comprehensive analysis of distribution characteristics and horizontal gene transfer elements of bla NDM-1 -carrying bacteria. *Science of the Total Environment*, 946(June), 173907. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2024.173907>

- Yolmeh, M., Habibi-Najafi, M. B., Shakouri, S., & Hosseini, F. (2015). Comparing Antibacterial and Antioxidant Activity of Annatto Dye Extracted by Conventional and Ultrasound-Assisted Methods. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, 17(7). <https://doi.org/10.17795/zjrms1020>
- Yuan, Y. G., Peng, Q. L., & Gurunathan, S. (2017). Effects of silver nanoparticles on multiple drug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* from mastitis-infected goats: An alternative approach for antimicrobial therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(3). <https://doi.org/10.3390/ijms18030569>
- Zhang, S., Tang, Y., & Vlahovic, B. (2016). A Review on Preparation and Applications of Silver-Containing Nanofibers. *Nanoscale Research Letters* (Vol. 11, Number 1, pp. 1–8). Springer New York LLC. <https://doi.org/10.1186/s11671-016-1286-z>