



SÍNTESIS QUÍMICA VS SÍNTESIS BIOLÓGICA: LA TOXICIDAD DE LAS NANOPARTÍCULAS DE PLATA EN RELACIÓN CON SU ORIGEN

Daniela Arantza Elizondo Hernández¹, Alonso Adrián Loya Herrera², Paulina Martínez Irastorza³, Eduardo Zamudio De La Cruz⁴

Ingeniería en Bionanotecnología, Universidad Iberoamericana León, Blvd. Jorge Vértiz Campero 1640, Col. Cañada de Alfaro, León, Gto. 37238. México

¹ 178014-5@iberoleon.edu.mx, ² 178731-A@iberoleon.edu.mx, ³ 176184-0@iberoleon.edu.mx, ⁴ 176017-0@iberoleon.edu.mx

RESUMEN

Actualmente, las nanopartículas de plata (AgNPs) son empleadas en diversas áreas debido a las propiedades que adquiere la plata al encontrarse en escalas nanométricas. Existen varios métodos de síntesis de AgNPs a partir de los cuales, por medio de la optimización de parámetros, se pueden generar nanopartículas con diferentes tamaños, formas e incluso recubrimientos; dichas características se relacionan directamente con sus propiedades finales y, por tanto, con las aplicaciones que se les pueden dar. En los últimos años, siguiendo con la tendencia a buscar métodos más amigables con el medio ambiente (y que a su vez rentabilicen la producción de nanomateriales), se ha planteado la posibilidad de generar nanopartículas estables y homogéneas con mejores propiedades antimicrobianas y menor citotoxicidad a partir de fitoquímicos encontrados en las plantas o enzimas producidas por microorganismos. En esta revisión, se presentan las principales diferencias entre la síntesis química y la biosíntesis de AgNPs, así como las ventajas y desventajas del uso de cada una de ellas, y el cómo se relaciona el proceso de síntesis con el grado de toxicidad que ejerce el producto final contra diferentes organismos.

Palabras claves: Nanopartículas, AgNPs, síntesis, toxicidad.

ABSTRACT

Nowadays, silver nanoparticles (AgNPs) are being used in a wide variety of fields due to the properties that silver acquire when being used in nanometric scale. There are several methods for synthesizing AgNPs from which, through the optimization of different parameters, nanoparticles with different sizes, shapes and coatings can be generated. These characteristics are directly related to the AgNPs final properties and, therefore, to the applications in which they can be used. In recent years, following the trend of searching for environmentally friendly synthesis methods (and to make the nanomaterials production profitable as well), the possibility of generating stable and homogeneous nanoparticles with better antimicrobial properties and lower cytotoxicity through the phytochemicals found in plants or the enzymes produced by different microorganisms has been assessed. In this review, we present the main differences between the chemical synthesis and the biosynthesis of AgNPs, as well as the advantages and disadvantages of the use of them both, and how the synthesis process may be related to the degree of toxicity exerted by the final product against different organisms.

Key words: Nanoparticles, AgNPs, synthesis, toxicity



INTRODUCCIÓN

La nanotecnología se define como la producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas mediante el control de la forma y tamaño de materiales en la escala nanométrica (Cardoso, 2016). Las nanopartículas (NPs) son grupos de átomos en el intervalo de tamaño de 1 a 100 nm (Rai, 2009), poseen mayor relación de superficie-volumen y tienen una superficie de contacto más grande con el entorno (Maurer-Jones MA, 2010).

Aparentemente existe un punto crítico debajo de los 100 nm en el cual aparecen nuevas propiedades en el material. Por lo tanto, la nanotecnología no debe ser pensada sólo como un trabajo en dimensiones más pequeñas, sino que permite diseñar materiales que adquieren características únicas (ópticas, electrónicas, magnéticas y catalíticas, entre otras). Muchas de estas características, pueden ser modificadas con solo cambiar el tamaño, forma, o la funcionalización de la superficie, sin cambiar la composición del material. Para mantener estas propiedades deseadas es fundamental su estabilización, de tal manera las NP puedan mantener su tamaño y su forma en función del tiempo (Zanella, 2014).

Actualmente se realizan avances en las síntesis de NPs para que éstas sean de alta calidad en gran variedad de materiales. Entre los nanomateriales más prometedores se encuentran las NPs metálicas, ya que exhiben una mayor actividad química debido a su gran proporción de superficie a volumen y su estructura de superficie

cristalográfica (Morones, 2005). Las NPs de cobre, titanio, magnesio, zinc, oro y alginato muestran un fuerte potencial bactericida (Gu, 2003; Ahmad Z. P., 2005). No obstante, de entre todos los metales, las AgNPs han demostrado ser el agente antimicrobiano más eficaz contra bacterias, hongos y virus (Gong, 2007), por lo que se espera que la nanotecnología abra nuevas vías para combatir y prevenir enfermedades.

La plata se ha empleado como agente desinfectante desde la antigüedad con fines higiénicos y médicos. Su uso más común actualmente es en forma de la sal de nitrato de plata (AgNO_3) que se utiliza impregnándose en vendajes como antiséptico para heridas; otro derivado de plata muy utilizado es la sulfadiazina argéntica, que sirve para el tratamiento de quemaduras. Sin embargo, después de la introducción de los antibióticos en 1940, el uso de las sales de plata disminuyó (Oroz, 2009; González-jiménez, 2020; Piddock, 1990).

A lo largo de los años, la capacidad de adaptación de las bacterias y el uso indiscriminado o incompleto de antibióticos condujeron al desarrollo de resistencia contra éstos y al surgimiento de enfermedades producidas por microorganismos que ya no responden a los tratamientos (Murray, 2009). Este hecho se convirtió en un problema de salud pública mundial, teniendo también implicaciones desde el punto de vista económico y social (Castellanos, 2003). Debido a esta situación, actualmente se está incursionando en la obtención de nuevos productos nanotecnológicos



que permitan combatir la diseminación de bacterias resistentes a antibióticos (Flores, 2014). Dentro de la amplia gama de nanomateriales se encuentran las AgNPs por su eficaz actividad antimicrobiana.

Considerando que la eficiencia de las NPs se relaciona con su tamaño y forma, se destaca que las más pequeñas tienen mayor actividad y que su forma más activa es triangular, teniendo mejores resultados que las esféricas y las de varilla (Pal, 2007; Lok, 2007). Es importante mencionar que la plata elemental necesita pasar por un proceso de ionización para tener un efecto antimicrobiano. Al agregar las AgNPs en medios con alto contenido de electrolitos se logra su oxidación y, de esta forma, su ionización. Aquellas que son oxidadas parcialmente (en la superficie) tienen actividad bactericida, pero las nanopartículas de valencia cero no (Lok, 2007; Atiyeh, 2007).

Como se puede ver, el efecto bactericida de la plata es muy conocido, sin embargo, su mecanismo de acción sólo se comprende parcialmente. Se han planteado diversas hipótesis sobre cómo las AgNPs actúan sobre las bacterias, desde la pérdida de la integridad de la pared bacteriana hasta la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) (Sondi, 2004; Mirzajani, 2011; Upendra Kumar, 2007; Hwang, 2008). Otra propuesta es que las AgNPs interactúan con los grupos tiol de las enzimas vitales y las inactiva (Matsumura et al, 2003) (Gupta, 1998). Por último, existe la evidencia experimental que sugiere que el ADN pierde su capacidad de replicación una vez que las bacterias han sido tratadas con iones de plata (Feng, 2000).

1. SÍNTESIS QUÍMICA

1.1. Mecanismo de reacción

La reacción sucede en dos etapas principales: nucleación y crecimiento. Este proceso también es conocido como coprecipitación. La nucleación sucede cuando los iones de plata se reducen a Ag^0 , lo cual permite que los átomos se empiecen a ligar y organizar en forma de partícula. El crecimiento sucede cuando más átomos de plata en el medio continúan agregándose a los núcleos ya formados.

La manera específica en que suceden estos procesos define la distribución de tamaño y forma de la NP. Por ejemplo, para obtener NPs monodispersas es necesario que todas las partículas inicien su nucleación con la mínima diferencia de tiempo, y que durante su crecimiento éstas no se aglomeren causando un aumento de tamaño promedio.

Para lograr que las NPs se mantengan en el tamaño deseado se usan agentes estabilizantes (o “capping agents”), los cuales interactúan con su superficie dejándolas fijas. Con esta modificación, se reduce la probabilidad de colisión y coalescencia entre la plata de diferentes partículas, logrando que éstas sean estables por varios meses a temperatura ambiente, manteniendo sus propiedades ópticas, físicas y antibacteriales (Yusuf, 2019; Mrazinkova, Velgosova, Kavulicova, & Krum, 2018; Khodashenas & Ghorbani, 2014; Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012).

1.2. Reactivos

En la reacción de síntesis, hay 2 reactivos indispensables: el precursor metálico y el agente reductor. Casi siempre también se agrega un agente estabilizante, pero hay metodologías que



lo omiten porque algunos agentes reductores pueden tener ambas funciones, por ejemplo, sales de citrato y el polietilenglicol (Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012).

1.2.1. Precursor metálico

En la gran mayoría de metodologías, el precursor metálico de las AgNPs es nitrato de plata (AgNO_3). Una de las razones por su preferencia es que es una sal de plata económica, ya que se produce comercialmente en grandes cantidades al disolver plata metálica en ácido nítrico con ambiente de oxígeno puro. Además, debido a que en la mayoría de los experimentos se utiliza AgNO_3 , su cinética es más conocida (Pourzahedi & Eckelman, 2015). En algunos experimentos se han utilizado otras sales de plata como tetrafluoro borato de plata (AgBF_4), perclorato de plata (AgClO_4), hexafluoro fosfato de plata (AgPF_6). Estos compuestos mostraron una velocidad de reacción más elevada al inicio, pero después decaía durante el resto de la síntesis (Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012). Otra fuente de plata que se ha probado es el reactivo Tollens, el cual contiene nitrato de diaminoplatina ($[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]\text{NO}_3$) y reacciona con sacáridos reductores en presencia de amoníaco (Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014).

La concentración inicial de plata tiene efecto en las características de las partículas producidas. Se demostró que las partículas reducen su tamaño a medida que la concentración de plata aumenta, mientras que ésta se encuentra en el intervalo de 500 – 2000 partes por millón (ppm), ya que se optimiza la velocidad de nucleación. Cuando se llega a 3000 ppm, el coloide se vuelve inestable y se hace susceptible a floculación, lo cual

promueve la formación de partículas de mayor tamaño. En concentraciones bajas de 100 – 500 ppm, la nucleación se hace más lenta, lo cual también provoca partículas más grandes (Sobczak-Kupiec, Malina, Wzorek, & Zimowska, 2011).

1.2.2. Agente reductor

El agente reductor es cualquier compuesto químico capaz de ceder electrones para reducir la plata a una valencia de Ag^0 para que así pueda iniciar su nucleación. Algunos de los más utilizados son borohidruro de sodio, citrato trisódico, y polietilenglicol. También se ha demostrado que los sacáridos pueden realizar esta función, por ejemplo: glucosa, almidón modificado, ciclodextrina, etc. En la Tabla 1 (anexo) se muestran algunos agentes reductores que se han utilizado.

Es importante notar que las partículas obtienen una carga superficial negativa o positiva según el agente reductor utilizado. Por ejemplo, el citrato de sodio deja una carga negativa, mientras que la poli-etilenimina deja carga positiva. Esta característica tiene influencia en la eficiencia con que las partículas pueden ser recubiertas por otros compuestos (Barkat, Beg, Naim, & Pottou, 2017).

1.2.3. Agente estabilizante

Existe una amplia variedad de agentes protectores de superficie que se pueden usar para evitar la aglomeración de las NPs. Estos pueden ser moléculas inorgánicas u orgánicas, generalmente se prefiere estas últimas (Mrazinkova, Velgosova, Kavulicova, & Krum, 2018). También son efectivos polímeros con grupos funcionales hidroxilo (-OH), ácido



carboxílico (-COOH), y amino (-NH₂) ya que presentan afinidad a la plata por interacciones ion-dipolo y se fijan a la superficie de las NPs, ocasionando que las partículas se estabilicen gracias a efectos estéricos (Uttayarat, Eamsiri, Tangthong, & Suwanmala, 2014; Arcot, Rojas, & Ahsna, 2014).

Algunos de los estabilizantes más usados son poli-vinilpirrolidona (PVP), poli-vinilalcohol (PVA), poli-etilenglicol (PEG), y citrato de sodio. Se ha encontrado que los estabilizantes más efectivos son compuestos orgánicos con grupos tiol, pero rara vez se utilizan ya que su baja solubilidad en agua hace que la síntesis sea más complicada (Otenin, Lisichkin, & Nizamov, 2014).

Para aplicaciones en las que se necesita asegurar una estabilidad aún mayor, se puede recurrir en el proceso a un tratamiento con radiación ultravioleta (UV) para eliminar la posibilidad de que el estabilizante en la superficie de las NPs se ligue entre sí por polimerización (Yusuf, 2019).

En ausencia de agente estabilizante, los átomos de la plata de las partículas quedan expuestas al ambiente. Cabe recalcar que en realidad no existen partículas “desnudas” e inertes. En cualquier método de síntesis, siempre hay compuestos que se van formando por reacciones que ocurren en la superficie de las NPs (Otenin, Lisichkin, & Nizamov, 2014). Por ejemplo, en la reducción con borohidruro de sodio, los iones de borohidruro se mantienen adsorbidos a las partículas, lo cual inicialmente facilita su dispersión por las cargas electrostáticas, pero eventualmente reaccionan con más precursor metálico (Arcot, Rojas, & Ahsna, 2014).

Las NPs resultantes pueden variar drásticamente en sus propiedades según el estabilizante usado en la síntesis. Sobczak-Kupiec et al (2012) comparó el efecto de PVA, del citrato, y del PVP en concentración de 1%. Las AgNPs obtenidas presentaron tamaño promedio de 11, 5, y 3 nm respectivamente. En comparación, NPs que no incluían estabilizante tenían tamaño de aproximadamente 50 nm y con mayor grado de polidispersidad.

1.3. Optimización del proceso

A pesar de la amplia variedad de posibles reactivos para obtener AgNPs, algunos de ellos ya se han establecido como los más utilizados en la industria. Este es el caso del AgNO₃ y el citrato trisódico (TSC). Con el fin de encontrar las mejores condiciones para la producción, recientemente se han utilizado herramientas estadísticas para analizar diferentes variables del proceso y su efecto en las características más importantes del producto final.

Chowdhury et al (2016) realizó un diseño de experimentos siguiendo el modelo Face-Centered Central Composite Design (FCCCD). Se experimentó con tres variables de entrada: concentración de AgNO₃, concentración de citrato trisódico (TSC), y tiempo de agitación. Se buscó maximizar la única variable de salida: el rendimiento de AgNPs, mismo que fue expresado como el porcentaje del área bajo la curva del espectro UV que se encontraba entre 350 y 420 nm, ya que este intervalo de longitud de onda se asocia con las NPs de tamaño 5 – 50 nm que hay presentes. El rendimiento máximo en los experimentos fue de 26.3% AgNPs, el cual se alcanzó utilizando concentraciones de 1% de TSC y 1 mM de AgNO₃ en el medio de reacción,



el cual se mantuvo en agitación constante por 15 minutos.

Quintero-Quiroz et al (2019) también diseñaron un experimento con el modelo FCCCD, pero utilizaron más variables que en el estudio anterior. Usaron cuatro variables de entrada: concentración de AgNO_3 , concentración de TSC, concentración de borohidruro de sodio (NaBH_4), y pH de la reacción. Se midieron cuatro variables de salida: rendimiento de NPs, tamaño promedio de las NPs, polidispersidad, y pico más alto en la distribución de tamaño. Después de realizar los 29 experimentos arrojados por la metodología, el modelo resultante predice que las condiciones óptimas son: AgNO_3 0.06 M, TSC 0.01 M, NaBH_4 0.01 M, 0.001, y pH de 8. Dichas condiciones fueron comprobadas experimentalmente y se obtuvieron NPs esféricas y semiesféricas, 67.66% de ellas presentaban diámetro menor a 10.3 nm. También se midió su concentración mínima bactericida para algunos organismos: *S. aureus* 19.9 $\mu\text{g/mL}$, *E. coli* 10.0 $\mu\text{g/mL}$, *E. coli* resistente a AmpC 10.0 $\mu\text{g/mL}$, y la concentración fúngica mínima para *C. albicans* fue de 2.1 $\mu\text{g/mL}$.

1.4. Métodos químicos no convencionales

Se han sintetizado AgNPs usando la técnica de micela inversa. Esta consiste en preparar un medio de reacción hidrofóbico, en el cual se dispersan micelas de medio acuoso en las que se encuentran los reactivos. El sistema se puede estabilizar con surfactante aniónicos como lauril sulfato de sodio, catiónicos como polivinilpirrolidona, o no iónicos como TritonX-100 (Güzel & Erdal, 2018). La mayor ventaja de este proceso es que logra una monodispersidad muy buena. El tamaño máximo de las NPs está limitado por el tamaño de las micelas, las cuales

se mantienen estables en un tamaño uniforme. Otra ventaja es que el tamaño de las NPs puede ser ajustado con facilidad y precisión al modificar las concentraciones de los componentes en el sistema. Las NPs más pequeñas fueron de 2.5 ± 0.5 nm. La gran desventaja de este método es que requiere de un sistema microfluídico muy complejo (Wojnicki, Tokarski, Hessei, & Fitzner, 2019).

1.5. Ventajas y desventajas

Comparado a otros métodos, la síntesis química generalmente usa equipo muy sencillo que cualquier laboratorio con instalaciones básicas posee. Además, los reactivos consumidos son más económicos y los rendimientos son altos (Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014; Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015).

Pourzahedi et al (2015) realizó un análisis de ciclo de vida en el que comparó la producción de AgNPs con siete métodos: reducción con citrato trisódico, reducción con borohidruro de sodio, reducción con polietilenglicol, reducción con almidón soluble (al cual denominó síntesis verde), pirólisis por spray de flama, arco de plasma, y sputtering por magnetron. Los criterios comprados fueron: degradación de ozono, calentamiento global, smog fotoquímico, acidificación, eutroficación, producción de contaminantes del aire, producción de compuestos tóxicos al humano, ecotoxicidad, y uso de combustibles fósiles. En la mayoría de los criterios empleados, la síntesis química presentó los menores impactos ambientales requiriendo así mismo, menos energía externa en forma de calor y electricidad.



También se menciona que con la síntesis química es posible controlar el tamaño de las AgNPs con mayor precisión que con la síntesis verde, logrando partículas muy homogéneas en sus características. Una desventaja es que las partículas obtenidas por síntesis química tienen más impurezas que pueden limitar su uso en ciertas aplicaciones (Pourzahedi & Eckelman, 2015).

2. BIOSÍNTESIS

2.1. Microorganismos

2.1.1. Proceso de síntesis

La generación de AgNPs por medio de microorganismos, en particular bacterias y hongos, puede darse tanto intra como extracelularmente. La síntesis intracelular requiere tratamientos adicionales para liberar las nanopartículas, por lo que se prefiere la alternativa de generación extracelular, misma que se lleva a cabo haciendo uso de extractos en los que se encuentran inmersas diversas biomoléculas capaces de reducir los iones de plata. El proceso consiste en la inoculación del medio de cultivo con el microorganismo a partir del cual se desarrollarán las nanopartículas, la obtención del extracto acuoso con los agentes reductores (Ramya & Muralitharan, 2019; Gowramma, Keerthi, Rafi, & Muralidhara Rao, 2015; Skladanowski, Golinska, Rudnicka, Dahm, & Rai, 2016; Wypij, y otros, 2018; Guilger-Casagrande, Germano-Costa, Pasquoto-Stigliani, Fernandes.Fraceto, & de Lina, 2019) o la filtración del propio medio de cultivo fermentado (eliminando biomoléculas de mayor tamaño) (Hamouda, Hussein, Elhadary, & Abuelmagd, 2020; Rajesh, Dharanishanthi, & Vinoth Kanna, 2015; Mokhtari, y otros, 2009;

Shivaji, Madhu, & Singh, 2011; Attiya, El-Ahmady El-Naggar, Shawqi Hamza, & Sherief, 2015), y la adición de un precursor de plata, que suele ser AgNO_3 . Algunos autores realizan pruebas con otras fuentes de plata para comprobar su posible uso durante la producción de las nanopartículas; por ejemplo, Gowramma et al (2015) utilizaron la especie diamino plata ($[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$) para la formación de las nanopartículas por medio de células secas de la bacteria *C. glutamicum*, y Mokhtari et al (2009) realizaron la síntesis utilizando cloruro de plata, preparado mediante la adición de cloruro de sodio a una solución de AgNO_3 , confirmándose que de esta forma también se logró la síntesis a partir del extracto de *K. pneumonia*.

2.1.2. Reducción de iones de plata

En cuanto a la reducción de los iones de plata, varios autores plantean como hipótesis que ésta se da por la acción de enzimas nitrato reductasa dependientes de NADH (Attiya, El-Ahmady El-Naggar, Shawqi Hamza, & Sherief, 2015; Shahverdi, Minaeian, Reza Shahverdi, Jamalifar, & Nohi, 2007; Nanda, Nayak, & Moorthy, 2018; Ahmad, y otros, 2003; Paiva Bocate, y otros, 2019), en conjunto con grupos funcionales de residuos de Asparagina, Glutamina, Tirosina (Khalil, Abd El-Ghany, & Rodríguez-Couto, 2018; Khalil N. M., 2013), Triptófano (Ahmad, y otros, 2003) y Fenilalanina (Kaur, Kalia, & Sodhi, 2019), fenoles, aldehídos, grupos amida (Roy, Sarkar, & Ghosh, 2015), y de enzimas como β -1,3-glucanasa, N-acetilglucosaminasa, quitinasa y proteasa ácida (Guilger-Casagrande, Germano-Costa, Pasquoto-Stigliani, Fernandes.Fraceto, & de Lina, 2019).

2.1.3. Optimización de parámetros



a) Bacterias

La generación de AgNPs a partir de bacterias varía dependiendo de una serie de diversos factores. Haciendo uso de diferentes organismos, se observan distintos parámetros óptimos de temperatura, pH, concentraciones, tiempo de incubación, etc., por lo que se debe encontrar el punto ideal en cada uno de ellos de forma independiente. Attiya et al (2015) presentan su propuesta de optimización estadística del proceso de generación de AgNPs a partir de *S. viridodiataticus*, permitiendo analizar el impacto de cada variable en la producción de éstas. Este estudio se puede tomar como un ejemplo de solución para optimizar la formación de nanopartículas de manera más efectiva y menos costosa.

Otro parámetro que se ha considerado en diferentes estudios es la exposición de la mezcla de reacción a la luz. Su impacto en la síntesis fue confirmado por Mokhtari et al (2009), comprobando que en condición de oscuridad total no hubo generación de nanopartículas a partir del extracto de *K. pneumonia*, mientras que a diferentes densidades de emisión de luz sí se formaron, lo que supone un efecto fotoreductor a partir de la acción de enzimas nitroreductasas. Este efecto resultante de la exposición a la luz también ocurre en la investigación reportada por Shivaji et al (2011). Por otro lado, Skladanoeski et al (2016) informaron sobre la formación de AgNPs usando extracto de *Streptomyces* sp. NH28 en condición de oscuridad por un periodo de incubación de 72 horas, por lo que se puede concluir que el efecto de la luz en el proceso de reducción de la plata también dependerá de la bacteria utilizada e influirá en la cantidad de

tiempo necesaria para la formación máxima de las nanopartículas.

Un aspecto importante que se debe tener en consideración para la elección de la bacteria a utilizar es que no todas presentan la misma resistencia a los iones de plata (Roy, Bulut, Some, Mandal, & Yilmaz, 2019). La adaptación de ciertas bacterias en ambientes ricos en metales le otorgan atributos como bioabsorción, bioprecipitación, mecanismos de transporte y quelación, lo que les da una resistencia que las vuelve útiles para el proceso de generación de nanopartículas (Gowramma, Keerthi, Rafi, & Muralidhara Rao, 2015).

b) Hongos

Los parámetros que afectan las características finales de las nanopartículas generadas a partir de hongos pueden dividirse en aquellos que influyen durante el crecimiento del microorganismo y aquellos que tienen impacto durante la reducción de la plata. Las características del medio de cultivo durante el crecimiento del hongo, como su pH, temperatura y composición, junto con el tiempo de crecimiento y agitación, influyen en el metabolismo de éste, impactando en las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas formadas, y determinando su generación óptima o la imposibilidad de ésta (Guilger-Casagrande, Germano-Costa, Pasquoto-Stigliani, Fernandes.Fraceto, & de Lina, 2019; Deniz, Adigüzel, & Mazmanci, 2019). La aplicación de la temperatura óptima de crecimiento del hongo al cultivo mejora el rendimiento de formación de nanopartículas (Feroze, y otros, 2020), porque influye en la generación de una mayor cantidad de enzimas reductoras que permanecerán en el extracto; es por esta razón, que de este factor



depende en gran medida el tiempo necesario de incubación de la mezcla reductora para alcanzar la producción máxima de nanopartículas. Un efecto similar ocurre en cuanto a la composición del medio de cultivo; Pinheiro Costa Silva et al (2017), por ejemplo, reportaron un aumento en la cantidad de proteínas generadas por el hongo *D. flagrans* al enriquecer su medio de cultivo con quitina, mejorando así el rendimiento de producción.

Algunos de los parámetros que se han optimizado durante el proceso de reducción de la plata, son la concentración de AgNO_3 o de extracto, el pH, la temperatura, la exposición a la luz y el tiempo de incubación de la reacción. La concentración AgNO_3 puede variar dependiendo del estudio consultado, siendo 1 mM la más recurrente; también suele estudiarse la optimización de este parámetro para un microorganismo en concreto. Por ejemplo, Deniz et al (2019) definieron que la concentración óptima para la generación de las nanopartículas a partir de *C. versicolor* es de 1.5 mM, y Othman et al (2019) realizaron variaciones en diversos parámetros de reacción para la formación de nanopartículas haciendo uso de *A. fumigatus*, encontrando que el pH óptimo para su formación es de 10, y que a pH de 9 y 11 no hubo generación de nanopartículas. Algunos autores han comprobado el efecto de la radiación de luz en la formación de las nanopartículas (Nanda, Nayak, & Moorthy, 2018; Kaur, Kalia, & Sodhi, 2019), demostrando que la exposición a la luz o diferentes radiaciones es un parámetro optimizable para mejorar la producción de AgNPs por medio de hongos, y que puede estar relacionado con el efecto foto-reductor relacionado a las enzimas nitroreductasas

mencionadas previamente (Mokhtari, y otros, 2009).

2.1.4. Aplicaciones

a) Bacterias

Entre las aplicaciones que han sido comprobadas por los estudios de estas nanopartículas biosintetizadas, sobresale el interés por explotar sus propiedades bactericidas y su baja citotoxicidad contra células humanas. Skladanowski et al (2016) desarrollaron AgNPs a partir de la línea NH28 de *Streptomyces* sp., que mostraron un buen potencial bactericida contra *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *E. coli*, *B. subtilis*, *S. infantis* y *P. aeruginosa*; al realizar estudios de citotoxicidad en tejidos in vitro se apreció una disminución en la viabilidad de las células en concentraciones mayores a 25 $\mu\text{g/ml}$, mientras que a concentraciones de 5 y 10 $\mu\text{g/ml}$ no se reportó ningún efecto citotóxico. Wyoij et al (2018) comprobaron el efecto sinérgico del uso combinado de las nanopartículas con antibióticos, el cual dependerá en gran medida del microorganismo y su resistencia contra dicho fármaco. Una lista completa de las aplicaciones comprobadas por cada uno de los autores consultados para esta revisión se encuentra en la Tabla 2 (anexo).

b) Hongos

Sobresale la aplicación de las AgNPs en el área farmacéutica, presentando una alternativa de tratamiento de alto espectro contra patógenos humanos que han desarrollado resistencia contra diversos fármacos. La actividad antibacterial y antifúngica de las nanopartículas depende directamente de su concentración y tamaño (Khalil, Abd El-Ghany, & Rodríguez-Couto, 2018), cuyos valores óptimos difieren



dependiendo del microorganismo que se busque erradicar (Nanda, Nayak, & Moorthy, 2018; Kaur, Kalia, & Sodhi, 2019; Feroze, y otros, 2020), variando su eficacia incluso dentro de una misma especie (Ishida, y otros, 2013). En cuanto a su citotoxicidad, Guilger et al (2017) confirman que, en su estudio, la acción de las nanopartículas sobre líneas celulares humanas dependió directamente de la naturaleza de cada tipo de célula. A pesar de que la gran mayoría de las fuentes bibliográficas consultadas para la redacción de este escrito, centran su foco de atención en los efectos antibacteriales y antifúngicos, y en las aplicaciones médicas de estas nanopartículas biosintéticas, algunos autores presentan sus posibles aplicaciones en otras áreas y pueden ser consultadas en la Tabla 3 (anexo).

2.2. Plantas

2.2.1. Proceso de síntesis

El procedimiento común que se realiza para la obtención del extracto de plantas consiste en la elección de la parte de la planta que desee utilizarse (hojas, tallos, semillas, raíces, frutos, etc.), la extracción de fitoquímicos utilizando metanol, etanol, agua o una combinación de éstos (Dakshayani, y otros, 2019), la separación de las moléculas de mayor tamaño del extracto por medio de filtración simple, centrifugación o ambas, y éste último se añade a una solución acuosa de AgNO_3 cuya concentración puede optimizarse, siendo de 1 mM en la mayoría de las fuentes, y se monitoriza el cambio de color en la mezcla de la reacción (Dakshayani, y otros, 2019; Abdul Qais, y otros, 2019; Keshari, Srivastava, Singh, Yadav, & Nath, 2018; Haggag, y otros, 2019; Ahn, Jin, & Park, 2019).

2.2.2. Reducción de iones de plata

El proceso de reducción depende de diferentes parámetros, como la composición de la planta o de la parte de la planta a utilizar (Thatikayala, y otros, 2019; Majoumouo, y otros, 2019), la temperatura a la que se realiza la reducción, la concentración del extracto y del AgNO_3 , el pH y tiempo de reacción (Vo, y otros, 2019; Ahmed & Mustafa, 2020); estas variables afectan directamente el tiempo de incubación necesario, la estabilidad, el tamaño, la forma y las propiedades finales de las nanopartículas (Majoumouo, y otros, 2019; Ertürk, 2019; Anandan, y otros, 2019). Las moléculas de origen vegetal a las que se les relaciona con el proceso de reducción de iones metálicos son enzimas, fenoles, flavonoides, fitoesteroles, terpenoides, ácidos orgánicos, alcaloides y alcoholes, y la concentración de éstos en los extractos es la que determina las principales variaciones en el proceso de reducción y en el resultado final (Abdul Qais, y otros, 2019; Pirtarighat, Ghannadnia, & Baghshadi, 2019; Huang, y otros, 2019; Joshi, y otros, 2019).

2.2.3. Aplicaciones

En la Tabla 4 (anexo) se encuentran enlistadas las propiedades comprobadas para las nanopartículas sintetizadas por cada autor, que podrían resumirse es su actividad antimicrobiana, catalítica, antioxidante y citotóxica contra ciertas líneas celulares cancerígenas, entre otras. El efecto antibacterial de las nanopartículas depende directamente tanto del tamaño de éstas como el organismo contra el cual se pruebe (Abdul Qais, y otros, 2019; Thatikayala, y otros, 2019). Dakshayani et al (2019) confirmaron un efecto antibacterial mayor contra bacterias



Gram- debido a que posee una capa de peptidoglicanos mucho más delgada (Abdul Qais, y otros, 2019; Thatikayala, y otros, 2019; Ahmed & Mustafa, 2020; Pirtarighat, Ghannadnia, & Baghshadi, 2019; Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020). Haggag et al (2019) comprobaron la acción antiviral de sus nanopartículas generadas a partir del extracto de *L. coccineus* por medio de hexano; por el contrario, los resultados también señalan que tanto las nanopartículas generadas a partir de extracto acuoso de dicha planta, como aquellas generadas a partir de *M. lutea* por extracto acuoso y por hexano no presentaron actividad antiviral, por lo que se aprecia que el efecto antiviral de las nanopartículas puede variar dependiendo del medio de extracción de los agentes reductores y de cada planta, lo que indica que puede tratarse de un factor optimizable para este tipo de síntesis.

Se ha comprobado el posible uso de las nanopartículas biosintetizadas como agentes fotocatalíticos (Thatikayala, y otros, 2019; Joshi, y otros, 2019), antioxidantes (Keshari, Srivastava, Singh, Yadav, & Nath, 2018; Ahn, Jin, & Park, 2019), anticancerígenos capaces de inducir apoptosis en células tumorales (Huang, y otros, 2019; Pei, Jiang, & Sun, 2019), cicatrizantes (Ahn, Jin, & Park, 2019), anticoagulantes y antiplaquetarios (Dakshayani, y otros, 2019), siendo estos últimos de particular interés, ya que al ejercer correctamente dicha función podrían llegar a sustituir a otros agentes cuyo uso se ve limitado por sus efectos secundarios altamente riesgosos. Küp et al (2019) lograron funcionalizar las AgNPs biosintetizadas en su estudio al unir moléculas de resveratrol a su superficie, y comprobaron que en

pH ácidos (específicamente 5.2) la molécula se libera de la superficie de la nanopartícula. Esto puede abrir paso al uso de este mecanismo en el transporte de fármacos para tratamiento de cáncer, ya que la liberación de la molécula activa entra a la célula cancerígena por medio de endocitosis y se libera en un ambiente con pH bajo.

2.3. Ventajas y desventajas

Las nanopartículas sintetizadas por métodos biológicos presentan numerosas ventajas importantes por sobre los métodos tradicionales. Por medio de la síntesis a partir de microorganismos y plantas, se evitan procesos con requerimientos energéticos grandes, a diferencia de los métodos físicos de síntesis, lo que se traduce en procesos mucho más económicos. También presentan una solución ecológica a la gran cantidad de desechos tóxicos generados a partir de los procesos de síntesis química. Otra ventaja adicional de los métodos de síntesis biológica es que son mucho más rápidos y sencillos, a la vez que se obtienen buenos resultados en cuanto a la estabilidad y morfología de las nanopartículas de plata generadas.

Una ventaja importante de estos métodos de síntesis, es que las proteínas y biomoléculas que reducen los iones de plata son las mismas que actúan como recubrimiento de las nanopartículas, mejorando con creces su estabilidad y evitando su aglomeración por acción de las fuerzas de repulsión que se genera entre cada una de ellas, lo que les permite mantenerse en solución coloidal por más tiempo (Roy, Bulut, Some, Mandal, & Yilmaz, 2019; Haggag, y otros, 2019; Ahn, Jin, & Park, 2019; Vo, y otros, 2019). Las



proteínas pueden adherirse a la superficie de las nanopartículas a través de su grupo amino libre o de residuos de cisteína, lo que incrementa su estabilidad (Skladanowski, Golinska, Rudnicka, Dahm, & Rai, 2016). En las Tablas 3, 4 y 5 (anexo) se encuentran aquellos grupos funcionales encontrados en la superficie de las nanopartículas sintetizadas por diversos autores. Además, se considera que dichas proteínas son capaces de interactuar con diversos medicamentos, lo que modifica sus propiedades finales, facilitando su entrada en la célula como un medio de transporte, y disminuyendo la toxicidad de ambos al mejorar sus efectos y requerir menores concentraciones (Wypij, y otros, 2018). También, el uso de plantas medicinales para la formación de nanopartículas tiene como ventaja que sus propiedades suelen ser pasadas a éstas durante el proceso de síntesis, potencializando su acción antibacteriana y antioxidante (Keshari, Srivastava, Singh, Yadav, & Nath, 2018).

Otra ventaja que presenta el uso de microorganismos por sobre el uso de especies vegetales, es la posibilidad de reproducirlos con mayor facilidad dentro de un laboratorio, mientras que el uso excesivo de ciertas plantas particulares pone en riesgo la diversidad del entorno en el que crece (Lok, 2007). Sin embargo, se han logrado generar nanopartículas a escalas industriales por medio del uso de biorreactores para llevar a cabo el proceso de reducción de la plata con extractos de plantas, como demostraron Sedaghat y Omid (2019), probando la posibilidad de generar $2,500 \text{ cm}^3$ de nanopartículas a partir de 50 g de hojas de *E. arvense*. Por su lado, Pirtarighat et al (2019) generaron AgNPs a partir del extracto de *S.*

spinosa que se desarrolló in vitro en su laboratorio, presentando resultados prometedores en cuanto a la actividad antibacteriana de éstas y una alternativa al problema que supone la sobreexplotación de dicha planta en la naturaleza.

El uso de hongos para la generación de nanopartículas ofrece ventajas como una mayor facilidad de cultivo, una gran producción de biomasa, la secreción de una gran cantidad de diversos metabolitos, como enzimas, proteínas y metabolitos (Guilger-Casagrande, Germano-Costa, Pasquoto-Stigliani, Fernandes.Fraceto, & de Lina, 2019; Guilger, y otros, 2017), la facilitación del proceso downstream por extracción extracelular (Khalil N. M., 2013), y mayor resistencia a las condiciones de cultivo en biorreactores (Pinheiro Costa Silva, y otros, 2017; Guilger-Casagrande & de Lima, 2019). Además, a diferencia de la producción por bacterias, los hongos generan micelios y desarrollan una gran área superficial, lo que promueve la aceleración del proceso por la interacción entre los iones metálicos y el material reductor del hongo (Deniz, Adigüzel, & Mazmanci, 2019).

3. TOXICIDAD DE NANOPARTÍCULAS DE PLATA

Debido a las propiedades antibacterianas, fungicidas y antivirales, las nanopartículas de plata son ampliamente utilizadas en medicina, purificación de agua en hospitales, vendajes para heridas o quemaduras, etc. (Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019; Xiaozhou, y otros, 2020; Sharma, y otros, 2019; Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019). Su uso ha



generado dudas referentes a su inocuidad para los humanos, sin embargo, las evidencias de sus efectos tóxicos son limitadas (Marisa, y otros, 2019).

3.1. Toxicidad contra microorganismos

3.1.1. Bacterias

La resistencia a los antibióticos es un problema global, y día a día se buscan alternativas, y se considera que las AgNPs sintetizadas por rutas verdes son una posible solución (Sharma, y otros, 2019; Muhammad, y otros, 2019). El mecanismo de acción de las AgNPs no ha sido descrito en su totalidad. Se considera que las nanopartículas son capaces de crear poros en las membranas bacterianas debido a que las membranas están cargadas negativamente y las AgNPs de forma positiva, es posible que la agregación de las nanopartículas ocasione un aumento de permeabilidad de la membrana, lo cual llevaría a la muerte de las bacterias. De igual forma, algunas AgNPs son capaces de dañar el material genético de las bacterias, inhibiendo los procesos de transcripción y traducción (Muhammad, y otros, 2019). Las AgNPs son eficaces contra bacterias gram positivas y gram negativas, sin embargo, su respuesta es menor en las gram positivas por la capa rígida de peptidoglicanos en su superficie que minimiza la entrada de los AgNPs (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020).

De acuerdo con Wallace et al (2018), las concentraciones a las cuales las AgNPs logran inhibir el crecimiento de diferentes cepas bacterianas no son tóxicas para las células de mamíferos.

El tamaño y la cobertura de las nanopartículas influye en su capacidad bactericida; entre más

pequeñas sean, puede aumentar la penetración de las nanopartículas en la pared celular (Pal, 2007) (Wallace, y otros, 2018), alcanzando el citoplasma con mayor frecuencia, interactuando con proteínas, ADN, ribosomas y enzimas. Estas alteraciones ocasionan estructuras intracelulares dañinas y llevan a la muerte celular (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020). También han sido sugeridos mecanismos de liberación de iones Ag^+ intra y extracelular; durante dicho fenómeno, los iones de plata se adhieren a los grupos tiol (-SH) en enzimas y proteínas, que son grupos donadores de electrones, generando ROS (Rajesh, Dharanishanthi, & Vinoth Kanna, 2015), lo cual puede llevar a la desactivación de las proteínas responsables de la generación de ATP transmembrana, además de interrumpir la cadena respiratoria, alterar la estructura del ADN e impedir los procesos de multiplicación (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020).

Por otra parte, los fitoquímicos presentes en la superficie de las AgNPs cuando son sintetizadas con extractos de plantas, podrían unirse a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), que es un cofactor clave involucrado en la síntesis de aminoácidos (Wallace, y otros, 2018). Adicionalmente, los diferentes fitoquímicos tienen actividades antimicrobianas debido a la intercalación de galato catequina en las bicapas de la membrana de fosfolípidos, lo cual podría ocasionar fallas en las funciones de la membrana citoplasmática.

3.1.2. Hongos

De acuerdo con Muhammad et al (2019), las AgNPs sintetizadas por rutas verdes cuentan con una fuerte respuesta antifúngica contra



Aspergillus spp, *Aspergillus niger* y *Aspergillus flavus*. Dicha propiedad puede atribuirse a que la Ag^+ cambia la conformación y función las proteínas involucradas en la respiración celular de los hongos; además se ha reportado que la actividad de los AgNPs contra estos microorganismos también depende del tamaño de éstas.

3.1.3. Virus

Las AgNPs poseen propiedades antivirales, lo que presenta la posibilidad de utilizarlas como agentes farmacéuticos contra virus. El mecanismo de acción puede estar relacionado a que las AgNPs interfieren con la unión de las partículas de virus con los receptores de la célula huésped y evitan su entrada. Se han encontrado efectos prometedores contra virus como VIH o chikungunya. Los análisis de citotoxicidad requieren la determinación de la dosis máxima no tóxica (MNTD, por su nombre en inglés); Sharma et al (2019) reportaron un MNTD de 31,25 $\mu g / ml$ para contrarrestar el chikungunya en células Vero.

3.2. Toxicidad contra macroorganismos (exámenes in-vivo)

El enfoque actual para la síntesis de nanopartículas ocurre a través de rutas físicas y químicas, las cuales producen contaminaciones ambientales masivas y algunos efectos secundarios letales (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020; Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019; Muhammad, y otros, 2019), por lo que se prefiere una síntesis verde, menos tóxica y más ecológica, empleando rutas biológicas. La síntesis mediante extractos de plantas como agentes reductores, protectores y oxidantes ha recibido una especial

consideración, ya que un extracto de planta no requiere el mantenimiento de cultivos de bacterias, hongos ni algas (Muhammad, y otros, 2019).

3.2.1. Plantas

Las plantas son la principal fuente de alimentos para los humanos, reconocer y entender los impactos de las AgNPs en el crecimiento y desarrollo de las plantas es crucial para la alimentación y salud humana (Yan & Chen, 2019)

Se ha observado un aumento de AgNPs en aguas superficiales y plantas de tratamiento de aguas, lo que vuelve más probable el riego de granjas con aguas contaminadas con AgNPs (Yan & Chen, 2019). Éstas pueden ingresar en las plantas penetrando las paredes celulares y las membranas plasmáticas de las capas epidérmicas en las raíces, translocándose a los tejidos vasculares de las plantas (xilema), una vez allí se distribuyen a hojas y brotes (Marisa, y otros, 2019; Yan & Chen, 2019). Asimismo, las AgNPs pueden viajar por los plasmodesmos que son poros de 50-60 nm localizados en células vegetales vecinas.

La fitotoxicidad (efecto tóxico en plantas) se ve determinada por múltiples factores, las propiedades fisicoquímicas: Tamaño, forma, estabilidad y recubrimiento actúan como moduladores del daño citotóxico y genotóxico en plantas (Marisa, y otros, 2019; Casillas-Figueroa, y otros, 2020). El principal mecanismo de fitotoxicidad ocurre por la producción excesiva de ROS (Marisa, y otros, 2019; Yan & Chen, 2019). Por otro lado, puede ocurrir la liberación de iones de plata uniéndose a los componentes celulares y modificando sus actividades; de manera simultánea los Ag^+ desencadenan una



sustitución competitiva con la plastocianina, proteína que necesita unirse con iones Cu^+ , perturbando así el transporte de electrones fotosintéticos y afectando el desarrollo de la fotosíntesis. Las AgNPs pueden obstruir el tráfico apoplásico al obstruir los poros y las barreras en la pared celular o los plasmodesmos, disminuyendo el flujo de agua y nutrientes a las células (Marisa, y otros, 2019; Yan & Chen, 2019).

La suma de estos factores puede ocasionar problemas como: Inhibir la germinación de las semillas, reducir biomasa, impedir el crecimiento de las raíces, disminuir el diámetro de las hojas, alteraciones celulares, deterioro de la replicación celular por orientación incorrecta en metafase, rotura cromosómica, rotura del uso cromático, etc. (Marisa, y otros, 2019; Yan & Chen, 2019).

Los estudios infieren que la fitotoxicidad se relaciona directamente con el incremento de las concentraciones de AgNPs (Marisa, y otros, 2019; Yan & Chen, 2019; Roy, Bulut, Some, Mandal, & Yilmaz, 2019). Yan et al (2019) encontraron que concentraciones bajas (5 y 10 $\mu\text{g} / \text{mL}$) promueven el crecimiento sin dañar las raíces ni los bulbos y solamente la concentración de 100 $\mu\text{g} / \text{mL}$, produce un aumento de ROS.

3.2.2. Animales

Uno de los factores que suele olvidarse al producir AgNPs es que pueden llegar a los mantos de agua, lugar donde interactúan con materia orgánica acuática, se ionizan fácilmente, volviéndose altamente reactivas, modificando su potencial tóxico (Souza, Souza, & Franchi, 2019). La plata es el segundo metal más tóxico para los organismos acuáticos después del mercurio debido a que puede liberar Ag^+ , los

cuales son bio-acumulativos y altamente tóxicos para los organismos (Yan & Chen, 2019).

Algunos de los organismos más afectados son los peces, por ello se llevan a cabo exámenes in vivo con especies como el pez cebra (Souza, Souza, & Franchi, 2019). El daño inicial se debe a que los Ag^+ interactúan con la NADH deshidrogenasa de la cadena respiratoria, afectando la síntesis de ATP. Souza et al (Souza, Souza, & Franchi, 2019) reportaron que al elevar las concentraciones se suprime la locomoción de los peces llevándolos incluso a la total inactividad, por otra parte, se observan hiperactividad en embriones de peces, acompañado de bio-acumulación; las AgNPs de 20 nm se depositaron en la región alveolar, las de 5-10 nm en la región traqueobronquial y las menores a 10 nm en el tracto respiratorio superior. Por su parte Liu et al (2019) compararon AgNPs de 10, 40 y 100 nm, señalaron que las nanopartículas de 40 nm son más letales para los embriones de pez cebra probablemente por su acumulación en el tracto digestivo. La toxicidad de las AgNPs ha sido estudiada en diversos modelos in-vivo en la última década, sin embargo, la toxicidad de las AgNPs sintetizadas por rutas verdes siguen sin ser exploradas a fondo. Khan et al (2019) compararon el efecto citotóxico de AgNPs producidas por un método químico contra AgNPs sintetizadas con el extracto de una planta, determinando que las nanopartículas sintetizadas químicamente tenían una actividad citotóxica mayor.

3.3. Citotoxicidad contra células humanas

3.3.1. Mecanismo de ataque

El intercambio oxidación-reducción a nivel celular es parte esencial de la proliferación



celular, su viabilidad y el correcto funcionamiento de los órganos. Cuando el equilibrio entre oxidantes y antioxidantes es alterado; incrementando la concentración de oxidantes ocurre el fenómeno de estrés oxidativo (Xiaozhou, y otros, 2020); los oxidantes provienen del oxígeno molecular, como subproducto del metabolismo aeróbico y son llamados especies reactivas de oxígeno (ROS por su nombre en inglés), algunos ROS son: ($\cdot\text{O}^-$), ($\text{OH} \cdot$), ($\text{RO}_2\cdot$), ($\text{HO}_2\cdot$), (H_2O_2), ácido hipocloroso, etc. (Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019). El incremento de los ROS ocasiona daños a lípidos, proteínas y el ADN (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020). La deposición de AgNPs afecta específicamente el funcionamiento de las mitocondrias, debido a que interrumpen la cadena de transporte de electrones, ello ocasiona que se produzcan más ROS y finalmente baje el rendimiento de ATP. Adicionalmente el aumento de ROS puede generar un ataque oxidativo sobre el ADN del núcleo produciendo estructuras mutagénicas como la 8-dihidroxiadenina y la 8-hidroxiguanina, cuando el daño es irreparable, las células sufren apoptosis (Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019; Xiaozhou, y otros, 2020; Raman, y otros, 2012).

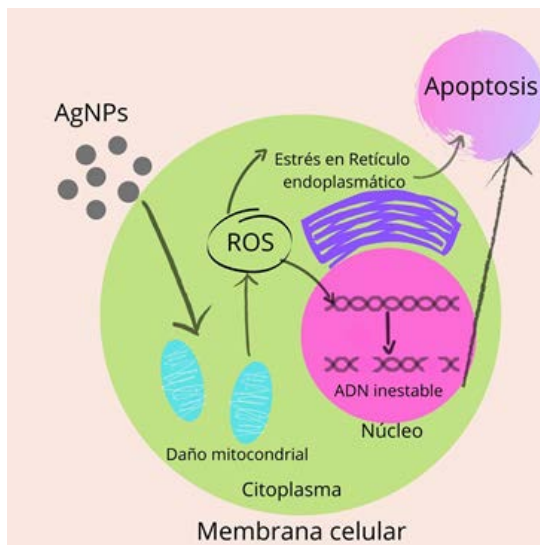


Figura 1. Ilustración de toxicidad celular inducida por AgNPs.

Otra posible ruta de toxicidad es la liberación de iones de plata, debido a que pueden interrumpir la actividad de la ARN polimerasa al unirse directamente a ella. Además de provocar estrés oxidativo intracelular, dicha actividad se ve incrementada en nanopartículas de menor tamaño con mayor área superficial (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020).

3.3.2. Daño celular

La mayoría de los estudios de citotoxicidad suelen comparar el efecto de las AgNPs contra células cancerosas y células sanas, las investigaciones (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020; Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019; Muhammad, y otros, 2019; Mohammad, y otros, 2019) indican que el efecto citotóxico de las AgNPs es específico para cada tipo de célula, sin embargo, las células cancerosas son significativamente más susceptibles al efecto tóxico que las células normales.



Algunas de las aplicaciones médicas de las AgNPs son como sustancias tópicas ya que se ha reportado que las nanopartículas pueden penetrar piel dañada y piel sana (Wallace, y otros, 2018). Se tomaron en cuenta nanopartículas esféricas, de varilla y triangulares, siendo las triangulares las que traspasan la piel con mayor facilidad. Se considera que concentraciones inferiores a 40 µg/mL no deberían provocar efectos tóxicos en la sangre (Wallace, y otros, 2018); de hecho, se ha demostrado que las AgNPs no son significativamente tóxicas para la línea celular HaCaT.

Un factor importante en la citotoxicidad es el tamaño de las nanopartículas. Se ha reportado que aquellas de menor tamaño poseen una mayor toxicidad, ya que ingresan fácilmente al citoplasma (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020; Sharma, y otros, 2019). Sin embargo, otras investigaciones dictaminan que las AgNPs de menor tamaño y forma esférica, son más eficaces para aplicaciones médicas y purificación de agua que las de tamaño grande y que poseen otras morfologías (Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019).

3.3.3. Alternativas para minimizar la toxicidad

El efecto tóxico de las AgNPs depende principalmente en los iones Ag^+ , y se considera que, cuando forman complejos estables la toxicidad es casi nula (Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019).

La aglomeración de nanopartículas ocasiona que se reduzca el área superficial para interactuar con el objetivo y dificulta su bioconjugación con otras moléculas. El uso de agentes de recubrimiento evita la agregación de las

nanopartículas, aumentan su solubilidad y estabilidad, y promueven la bioconjugación con moléculas deseadas. Algunos de los agentes más comunes son: Polivinilpirrolidona, citrato, quitosano, polietilenimina, polisacáridos, albúmina de suero bovino (BSA), hidrocarburos, péptidos, etc. (Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019) (Xiaozhou, y otros, 2020).

Un beneficio adicional del uso de AgNPs sintetizadas por rutas verdes es, como se ha mencionado previamente, la presencia de componentes de los extractos de plantas como los polifenoles (Sharma, y otros, 2019; Wallace, y otros, 2018; Ibrahim, Kilany, Ghramh, & Khan, 2018), los cuales actúan como potentes bioreductores y agentes cobectores, lo cual ayuda a formar AgNPs estables.

3.4. Terapia contra el cáncer

Considerando que la bionanotecnología es un campo emergente y prometedor en la medicina, actualmente se explora su posible aplicación terapéutica contra el cáncer. Se ha reportado que las AgNPs sintetizadas por rutas verdes tienen potencial anticancerígeno contra el cáncer de hígado (Muhammad, y otros, 2019), carcinoma cervical hipertriploide (Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019), carcinoma epitelial (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020; Raman, y otros, 2012), osteosarcoma (Xiaozhou, y otros, 2020), etc.

De acuerdo con diversas investigaciones (Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020; Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019; Muhammad, y otros, 2019; Raman, y otros, 2012; Mohammad, y otros, 2019), las AgNPs sintetizadas mediante síntesis verde poseen



mayores actividades citotóxicas y genotóxicas para las células cancerosas que las células sanas; dicha particularidad podría emplearse para superar los principales inconvenientes de los agentes quimioterápicos contra el cáncer de uso común (Dey Bhowmik, Bandyopadhyay, & Chattopadhyay, 2019), tomando en consideración que pueden ser funcionalizadas o bioconjugadas con la adición de proteínas, péptidos o anticuerpos monoclonales, volviéndolas selectivas para el tejido diana. Se ha reportado que las AgNPs tienen el potencial de intervenir genes asociados con la progresión del ciclo celular, y también inducir daño al ADN y apoptosis en células cancerosas (Raman, y otros, 2012). Se ha reportado que las alteraciones morfológicas más comunes son: encogimiento celular, pérdida de adhesión celular y rotura de la membrana, eventos que llevan finalmente a la muerte celular (Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019).

Algunos estudios (Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019; Muhammad, y otros, 2019; Shivaji, Madhu, & Singh, 2011) han encontrado una relación inversamente proporcional entre el aumento de la concentración de las AgNPs y la disminución de la viabilidad en células cancerígenas empleando el ensayo MTT. Las nanopartículas con tamaños inferiores a 400nm pueden infiltrarse y acumularse a través de los espacios capilares en tumores (Xiaozhou, y otros, 2020), permitiendo una terapia dirigida.

De acuerdo con el Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer (NCI) los extractos brutos con valores de IC_{50} inferiores a 30 $\mu\text{g} / \text{ml}$ se consideran activos como agentes citotóxicos (Xiaozhou, y otros, 2020). Por otro lado, aquellos con valores menores a 20 $\mu\text{g} / \text{mL}$ se considera

altamente citotóxicos (Vijayarathna & Sasidharan, 2012). Si observamos la Tabla 6 (anexo) se puede observar que la mayoría de las investigaciones que emplean AgNPs sintetizadas por rutas verdes cuentan con IC_{50} inferiores a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

4. CONCLUSIÓN

La optimización de su producción y uso de reactivos accesibles ha logrado que actualmente la síntesis química sea el método más utilizado para la obtención de AgNPs. El surgimiento de la síntesis biológica como posibilidad para la generación de éstas abre el panorama a métodos mucho más económicos, amigables con el medio ambiente, altamente estables y potencialmente escalables. La optimización de todos los parámetros que se ven involucrados en la síntesis de nanopartículas a partir de plantas y microorganismos podría facilitar la modificación de sus características, aumentando las posibilidades de aplicaciones que podrían tener en diversas áreas, como el cuidado del medio ambiente y la formulación de nuevos fármacos.

Con respecto a su toxicidad, las AgNPs obtenidas a partir de rutas verdes muestran una marcada predisposición citotóxica y genotóxica contra células cancerígenas sobre las sanas, lo cual las perfila como una posible alternativa a la quimioterapia. También se ha comprobado una alta eficiencia de las AgNPs contra hongos, virus y bacterias (especialmente Gram-), lo que las convierte en una alternativa importante en la generación de agentes antimicrobianos, desinfectantes, y fármacos de alto espectro. Se considera que el mayor efecto tóxico de las nanopartículas sintetizadas por rutas biológicas podría estar relacionado con los grupos funcionales con los que están recubiertas, dándoles una posible ventaja por encima de



aquellas sintetizadas por la ruta química. Sin embargo, para comprobar dicha hipótesis aún se requiere de más investigación y de estudios comparativos que permitan distinguir las verdaderas ventajas y desventajas que presentan ambos métodos de síntesis sobre microorganismos, tejidos vegetales y células humanas sanas y enfermas.

REFERENCIAS

- Abbasi, E., Milani, M., Aval, S., Kouhi, M., & Akbarzadeh, A. (2014). Silver nanoparticles: Synthesis methods, bio-applications and properties. *Informa healthcare, Critical Reviews in Microbiology*.
- Abdul Qais, F., Shafiq, A., Khan, H. M., Husain, F. M., Khan, R. A., Alenazi, B., Ahmad, I. (2019). Antibacterial effect of silver nanoparticles synthesized using *Murraya koenigii* (L.) against multidrug-resistant pathogens. *Bioinorganic Chemistry and Applications*, 2019. [doi:10.1155/2019/4649506](https://doi.org/10.1155/2019/4649506)
- Ahmad, A., Mukherjee, P., Senapati, S., Mandal, D., Khan, M. I., Kumar, R., & Sastry, M. (2003). Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the fungus *Fusarium oxysporum*. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 28, 313-318.
- Ahmad, S., Tauseef, I., Haleem, K. S., Khan, K., Shahzad, M., Ali, M., & Sultan, F. (2019). Synthesis of silver nanoparticles using leaves of *Catharanthus roseus* and their antimicrobial activity. *Applied Nanoscience*. [doi:10.1007/s13204-019-01221-z](https://doi.org/10.1007/s13204-019-01221-z)
- Ahmad, Z. P. (2005). Alginate nanoparticles as antituberculosis drug carriers: formulation development, pharmacokinetics and therapeutic potential. *Indian J Chest Dis Allied Sci*, 48, 171-176.
- Ahmed, R. H., & Mustafa, D. E. (2020). Green synthesis of silver nanoparticles mediated by traditionally used medicinal plants in Sudan. *International Nano Letters*, 10, 1-14. [doi:10.1007/s40089-019-00291-9](https://doi.org/10.1007/s40089-019-00291-9)
- Ahn, E.-Y., Jin, H., & Park, Y. (2019). Assessing the antioxidant, cytotoxic, apoptotic and wound healing properties of silver nanoparticles green-synthesized by plant extracts. *Materials Science & Engineering C*, 101, 204-2016. [doi:10.1016/j.msec.2019.03.095](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.03.095)
- Alyousef, A. A., Archad, M., AlAkeel, R., & Alqasim, A. (2019). Biogenic silver nanoparticles by *Myrtus communis* plant extract: biosynthesis, characterization and antibacterial activity. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*, 33(1), 931-936. [doi:10.1080/13102818.2019.1629840](https://doi.org/10.1080/13102818.2019.1629840)
- Anandan, M., Poorani, G., Boomi, P., Varunkumar, K., Anand, K., Anil Chaturgoon, A., . . . Gurumallesh Prabu, H. (2019). Green synthesis of anisotropic silver nanoparticles from the aqueous leaf extract of *Dodonaea viscosa* with their antibacterial and anticancer activities. *Process Biochemistry*, 80, 80-88. [doi:10.1016/j.procbio.2019.02.014](https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.02.014)
- Arcot, L., Rojas, O., & Ahsna, K. (2014). Silver nanoparticle synthesis mediated by carboxylated cellulose nanocrystals. *ICE Publishing*.
- Atiyeh, B. S. (2007). Effect of silver on burn wound infection control and healing: review of the literature. *Burns*, 33(2), 139-148. [doi:10.1016/j.burns.2006.06.010](https://doi.org/10.1016/j.burns.2006.06.010)



Attiya, M., El-Ahmady El-Naggar, N., Shawqi Hamza, S., & Sherief, A. (2015). Green synthesis, characterization and antimicrobial activities of silver nanoparticles by *Streptomyces viridodiataticus* SSHH-1 as a living nano-factory: Statistical optimization of process variables. *Current Nanoscience*, 11, 640-654.

Ávalos, A. H. (2013). Nanopartículas de plata: aplicaciones y riesgos tóxicos para la salud humana y el medio ambiente. *Revista Complutense De Ciencias Veterinaria*, 7(2), 1-23. [doi:10.5209/rev_RCCV.2013.v7.n2.43408](https://doi.org/10.5209/rev_RCCV.2013.v7.n2.43408)

Azmath, P., Baker, S., Rakshith, D., & Satish, S. (2016). Mycosynthesis of silver nanoparticles bearing antibacterial activity. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 24, 140-146. [doi:10.1016/j.jsps.2015.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.01.008)

Barkat, A., Beg, S., Naim, M., & Pottoo, F. (2017). Current progress in synthesis, characterization and applications of silver nanoparticles: precepts and prospects. *Bentham Science Publishers*.

Cardoso, P. (2016). Nanopartículas de plata: obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud. *Revista Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez*, 58(260), 19-28.

Casillas-Figueroa, F., Arellano-García, M. E., Leyva-Aguilera, C., Ruíz-Ruíz, B., Luna, R., Radilla-Chávez, P., & Bogdanchikova, N. (2020). ArgovitTM Silver Nanoparticles Effects on *Allium cepa*: Plant Growth Promotion without Cyto Genotoxic Damage. *Nanomaterials*, 10(1386), 1-20.

Castellanos, R. B. (2003). Efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata sobre *Escherichia coli*. *Revista de toxicología en línea*, 28-34.

Chowdhury, S., Yusoi, F., & Faruck, M. (2016). Process Optimization of silver nanoparticle synthesis using response surface methodology. *Procedio Engineering and Advanced Materials*.

Dakshayani, S., Marulasiddeshwara, M., Sharath Kumar, M., Ramesh, G., Raghavendra Kumar, P., Devaraja, S., & Hosamani, R. (2019). Antimicrobial, anticoagulant and antiplatelet activities of green synthesized silver nanoparticles using *Selaginella* (Sanjeevini) plant extract. *International Journal of Biological Molecules*, 131, 787-797. [doi:10.1016/j.ijbiomac.2019.01.222](https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.222)

Deniz, F., Adigüzel, A. O., & Mazmanci, M. A. (2019). The biosynthesis of silver nanoparticles by cytoplasmic fluid of *Coriolus versicolor*. *Turkish Journal of Engineering*, 3(2), 92-96. [doi:10.31127/tuje.429072](https://doi.org/10.31127/tuje.429072)

Dey Bhowmik, A., Bandyopadhyay, A., & Chattopadhyay, A. (2019). Cytotoxic and mutagenic effects of green silver nanoparticles in cancer and normal cells: a brief review. *The Nucleus*.

Erdogan, O., Abbak, M., Demirbolat, G. M., Birtekocak, F., Aksel, M., Pasa, S., & Cevik, O. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles via *Cynara scolymus* leaf extracts: The characterization, anticancer potential with photodynamic therapy in MCF7 cells. *PLoS ONE*, 14(6). [doi:10.1371/journal.pone.0216496](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216496)

Ertürk, A. S. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles using *Epilobium parviflorum* green tea extract: Analytical applications to colorimetric detection of Hg²⁺ ions and reduction of hazardous organic dyes. *Journal of Cluster Science*. [doi:10.1007/s10876-019-01634-4](https://doi.org/10.1007/s10876-019-01634-4)



- Feng, Q. L. (2000). A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Journal of biomedical materials research*, 52(4), 662-668.
- Feroze, N., Arshad, B., Younas, M., Afridi, M. I., Saqib, S., & Ayaz, A. (2020). Fungal mediated synthesis of silver nanoparticles and evaluation of antibacterial activity. *Microscopy Research & Technique*, 83(72), 72-80. [doi:10.1002/jemt.23390](https://doi.org/10.1002/jemt.23390)
- Flores, C. (2014). Nanopartículas de plata con potenciales aplicaciones en materiales implantables: síntesis, caracterización fisicoquímica y actividad bactericida. *Universidad Nacional de Plata*, 100-100.
- Gomes Rodrigues, A., Romano de Oliveira Goncales, P. J., Ottoni, C. A., de Cássia Ruiz, R., Morgano, M. A., Luiz de Araújo, W., . . . De Souza, A. O. (2019). Functional textiles impregnated with biogenic silver nanoparticles from *Bionectria ochroleuca* and its antimicrobial activity. *Biomedical Microdevices*, 21(56). [doi:10.1007/s10544-019-0410-0](https://doi.org/10.1007/s10544-019-0410-0)
- Gong, P. L. (2007). Preparation and antibacterial activity of Fe₃O₄@Ag nanoparticles. *Nanotechnology*, 18, 604-611.
- González-jiménez, A. & (2020). Nanopartículas de plata como agente antibacteriano en infecciones óseas. *Farma Journal*. doi:ISSN 2445-1355
- Gowramma, B., Keerthi, U., Rafi, M., & Muralidhara Rao, D. (2015). Biogenic silver nanoparticles production and characterization from native stain of *Corynebacterium* species and its antimicrobial activity. *3 Biotech*, 5, 195-201. [doi:10.1007/s13205-014-0210-4](https://doi.org/10.1007/s13205-014-0210-4)
- Gu, H. H. (2003). Presenting vancomycin on nanoparticles to enhance antimicrobial activities. *Nano Lett*, 3, 1261-1263.
- Guilger, M., Pasquoto-Stigliani, T., Bileski-Jose, N., Grillo, R., Abhilash, P., Fernandes Fraceto, L., & de Lima, R. (2017). Biogenic silver nanoparticles based on *trichoderma harzianum*: synthesis, characterization, toxicity evaluation and biological activity. *Nature Scientific Reports*, 7. [doi:10.1038/srep44421](https://doi.org/10.1038/srep44421)
- Guilger-Casagrande, M., & de Lima, R. (2019). Synthesis of silver nanoparticles mediated by fungi: A review. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 7(287). [doi:10.3389/fbioe.2019.00287](https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00287)
- Guilger-Casagrande, M., Germano-Costa, T., Pasquoto-Stigliani, T., Fernandes.Fraceto, L., & de Lina, R. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles employing *Trichoderma harzianum* with enzymatic stimulation for the control of *Sclerotinia sclerotiorum*. *Nature Scientific Reports*, 9. [doi:10.1038/s41598-019-50871-0](https://doi.org/10.1038/s41598-019-50871-0)
- Gulbagca, F., Ozdemir, S., Gulcan, M., & Sen, F. (2019). Synthesis and characterization of *Rosa canina*-mediated biogenic silver nanoparticles for anti-oxidant, antibacterial, antifungal, and DNA cleavage activities. *Heliyon*, 5. [doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02980](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02980)
- Gupta, A. M. (1998). *Journal of Applied Microbiology*, 64, 5042-5045.
- Güzel, R., & Erdal, G. (2018). Synthesis of Silver Nanoparticles. En *Silver Nanoparticles - Fabrication, Characterization and Applications* (págs. 3-20).



Haggag, E. G., Elshamy, A. M., Rabeh, M. A., Gabr, N. M., Salem, M., Youssif, K. A., . . . Abdelmohsen, U. R. (2019). Antiviral potential of green synthesized silver nanoparticles of *Lampranthus coccineus* and *Malephora lutea*. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 6217-6229. [doi:10.2147/IJN.S214171](https://doi.org/10.2147/IJN.S214171)

Haider, A., & Kang, I.-K. (2014). Preparation of silver nanoparticles and their industrial and biomedical applications: a comprehensive review. *Advances in Materials Science and Engineering*.

Hamouda, R. A., Hussein, M. H., Elhadary, A. M., & Abuelmagd, M. A. (2020). Extruded polysaccharide/protein matrix from *Arthrospira platensis* cultures mediated silver nanoparticles biosynthesis and capping. *Applied Nanoscience*. [doi:10.1007/s13204-020-01490-z](https://doi.org/10.1007/s13204-020-01490-z)

Huang, F., Long, Y., Liang, Q., Purushothan, B., Swamy, M. K., & Duan, Y. (2019). Safed musli (*Chlorophytum borivillianum* L.) callus-mediated biosynthesis of silver nanoparticles and evaluation of their antimicrobial activity and cytotoxicity against human colon cancer cells. *Hindawi Journal of Nanomaterials*, 2019. [doi:10.1155/2019/2418785](https://doi.org/10.1155/2019/2418785)

Hwang, E. L.-I. (2008). Analysis of the Toxic Mode of Action of Silver Nanoparticles Using Stress-Specific Bioluminescent Bacteria. *Small*, 4, 746-750.

Ibrahim, E., Kilany, M., Ghramh, H., & Khan, K. (2018). Cellular proliferation/cytotoxicity and antimicrobial potentials of green synthesized silver nanoparticles (AgNPs) using *Juniperus procera*. *Saudi Journal of Biological Sciences*.

Ishida, K., Ferreira Cipriano, T., Miranda Rocha, G., Weissmüller, G., Gomes, F., Miranda, K., & Rozental, S. (2013). Silver nanoparticle production by the fungus *Fusarium oxysporum*: nanoparticle characterisation and analysis of antifungal activity against pathogenic yeasts. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 1-9. [doi:10.1590/0074-0276130269](https://doi.org/10.1590/0074-0276130269)

Jalilian, F., Chahardoli, A., Sadrjavadi, K. F., & Shokoohinia, Y. (2020). Green synthesized silver nanoparticle from *Allium ampeloprasum* aqueous extract: Characterization, antioxidant activities, antibacterial and cytotoxicity effects. *Advanced Powder Technology*, 1-10.

Jeong, Y., Lim, D., & Choi, J. (2014). Assessment of size-dependent antimicrobial and cytotoxic properties of silver nanoparticles. *Advances in Materials Science and Engineering*.

Joshi, N., Pathak, A., Anupam, R., Jain, N., Singh, J., & Prakash Upadhyaya, C. (2019). A rapid and efficient biosynthesis of metallic nanoparticles using aqueous extract of chia (*Salvia hispanica* L.) seeds. *BioNanoScience*. [doi:10.1007/s12668-019-00672-6](https://doi.org/10.1007/s12668-019-00672-6)

Kamil, D., Prameeladevi, T., Ganesh, S., Prabhakaran, N., Nareshkumar, R., & Thomas, S. P. (2017). Green synthesis of silver nanoparticles by entomopathogenic fungus *Beauveria bassiana* and their bioefficacy against mustard aphid (*Lipaphis erysimi* Kalt.). *Indian Journal of Experimental Biology*, 55, 555-561.

Kannaujia, R., Srivastava, C. M., Prasad, V., Singh, B. N., & Pandey, V. (2019). *Phyllanthus emblica* fruit extract stabilized biogenic silver nanoparticles as a growth promoter of wheat varieties by reducing ROS toxicity. *Plant*



Physiology and Biochemistry, 142, 460-471.
[doi:10.1016/j.plaphy.2019.08.008](https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2019.08.008)

Kaur, G., Kalia, A., & Sodhi, H. S. (2019). Sized controlled, time-efficient biosynthesis of silver nanoparticles from *Pleurotus florida* using ultra-violet, visible range, and microwave radiations. *Inorganic and Nano-Metal Chemistry*.

[doi:10.1080/24701556.2019.1661466](https://doi.org/10.1080/24701556.2019.1661466)

Keshari, A. K., Srivastava, R., Singh, P., Yadav, V. B., & Nath, G. (2018). Antioxidant and antibacterial activity of silver nanoparticles synthesized by *Cestrum nocturnum*. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 1-8.

[doi:10.1016/j.jaim.2017.11.003](https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.11.003)

Khalil, N. M. (2013). Biogenic silver nanoparticles by *Aspergillus terreus* as a powerful nanoweapon against *Aspergillus fumigatus*. *African Journal of Microbiological Research*, 7(50), 5645-5651.

[doi:10.5897/AJMR2013.6429](https://doi.org/10.5897/AJMR2013.6429)

Khalil, N. M., Abd El-Ghany, M. N., & Rodríguez-Couto, S. (2018). Antifungal and anti-mycotoxin efficacy of biogenic silver nanoparticles produced by *Fusarium chlamydosporum* and *Penicillium chrysogenum* at non-cytotoxic doses. *Chemosphere*.

[doi:10.1016/j.chemosphere.2018.11.129](https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.11.129)

Khan, I., Bahuguna, A., Krishnan, M., Shukla, S., Lee, H., Min, S., & Kang, S. (2019). The effect of biogenic manufactured silver nanoparticles on human endothelial cells and zebrafish model. *Science of The Total Environment*.

Khodashenas, B., & Ghorbani, H. (2014). Synthesis of silver nanoparticles with different shapes. *Arabian Journal of Chemistry*.

Küp, F. Ö., Coskuncay, S., & Duman, F. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles using leaf extract of *Aesculus hippocastanum* (horse chestnut): Evaluation of their antibacterial, antioxidant and drug release system activities. *Materials Science & Engineering* C.

[doi:10.1016/j.msec.2019.110207](https://doi.org/10.1016/j.msec.2019.110207)

Liu, X., Dumitrescu, E., Kumar, A., Austin, D., Goia, D., Wallace, K., & Andreescu, S. (2019). Differential lethal and sublethal effects in embryonic zebrafish exposed to different sizes of silver nanoparticles. *Environmental Pollution*(248), 627-634.

Lok, C. H. (2007). Silver nanoparticles: partial oxidation and antibacterial activities. *JBCI. Journal of Biological Inorganic Chemistry*, 12(4), 527-534. [doi:10.1007/s00775-007-0208-z](https://doi.org/10.1007/s00775-007-0208-z)

Majoumou, M. S., Sibuyi, N. R., Tincho, M. B., Mbekou, M., Boyom, F. F., & Meyer, M. (2019). Enhanced anti-bacterial activity of biogenic silver nanoparticles synthesized from *Terminalia mantaly* extracts. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 9031-9046. [doi:10.2147/IJN.S223447](https://doi.org/10.2147/IJN.S223447)

Marisa, S., Juliana, S., William, F., Alexeia, G., Luis, A., Lima, S., Caire, A. (2019). Cytotoxic and genotoxic effects of silver nanoparticles on meristematic cells of *Allium cepa* roots: A close analysis of particle size dependence. *Science of the Total Environment*(660), 459-467.

Matsumura, Y., Yoshikata, K., Kunisaki, S. & Tsuchido, T. (2003). Mode of bactericidal action of silver Zeolite and its comparison with that of silver nitrate. *Applied and Environmental Microbiology*, 69 (7), 4278-4281. [doi: 10.1128/AEM.69.7.4278-4281.2003](https://doi.org/10.1128/AEM.69.7.4278-4281.2003)



Maurer-Jones MA, L. Y. (2010). Functional assessment of metal oxide nanoparticle toxicity in immune cells. . *ACS Nano*, 4, 3363-3373. [doi:10.1021/nn9018834](https://doi.org/10.1021/nn9018834)

Mirzajani, F. G. (2011). Antibacterial effect of silver nanoparticles on Staphylococcus aureus. *Research in Microbiology*, 162, 542-549.

Mohammad, Y., Asiyeh, H., Amiri, M., Oskuee, R., Hosseini, H., Hashemzadeh, A., & Darroudi, M. (2019). Eco-friendly and plant-based synthesis of silver nanoparticles using *Allium giganteum* and investigation of its bactericidal, cytotoxicity, and photocatalytic effects. *Advanced Performance Materials*, 1-8.

Mokhtari, N., Daneshpajouh, S., Seyedbagheri, S., Atashdehghan, R., Abdi, K., Sarkar, S., Reza Shahverdi, A. (2009). Biological synthesis of very small silver nanoparticles by culture supernatant of *Klebsiella pneumoniae*: The effects of visible-light irradiation and the liquid mixing process. *Materials Research Bulletin*, 44, 1415-1421. [doi:10.1016/j.materresbull.2008.11.021](https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2008.11.021)

Morones, J. R. (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 16(10), 2346.

Mrazinkova, A., Velgosova, O., Kavulicova, J., & Krum, S. (2018). The influence of silver nanoparticles synthesis on their properties. *Acta Polytechnica*.

Muhammad, N., Khalil, A., Ali, M., Shah, M., Ayaz, M., & Shinwari, Z. (2019). Phytochemical Analysis, Ephedra Procera C. A. Mey. Mediated Green Synthesis of Silver Nanoparticles, Their Cytotoxic and Antimicrobial Potentials. *Medicina*, 55(369), 1-17.

Murray, P. R. (2009). *Microbiología Médica*(6). N., T. (1974). On the Basic Concept of Nano-Technology. *Japan Society of Precision Engineering*(Part II).

Nakkala, J., Mata, R., & Sadras, S. (2017). Green synthesized nano silver: Synthesis, physicochemical profiling, antibacterial, anticancer activities and biological in vivo toxicity. *Journal of Colloid and Interface Science*(499), 33-45.

Nanda, A., Nayak, B., & Moorthy, K. (2018). Antimicrobial properties of biogenic silver nanoparticles synthesized from phylloplane fungus, *Aspergillus tamarii*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. [doi:10.1016/j.bcab.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.08.002)

Nasar, M. Q., Zohra, T., Khalil, A. T., Saqib, S., Ayaz, M., Ahmad, A., & Shinwari, Z. K. (2019). Seripheidium quettense mediated green synthesis of biogenic silver nanoparticles and their theranostic applications. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(3), 310-322. [doi:10.1080/17518253.2019.1643929](https://doi.org/10.1080/17518253.2019.1643929)

Natsuki, J., Natsuki, T., & Hashimoto, Y. (2015). A review of silver nanoparticles; Synthesis methods, properties and applications. *Science Publishing Group*.

Oroz, M. M. (2009). Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas. *In Anales de la Real Sociedad Española de Química*(1), 33-41.

Otenin, A., Lisichkin, G., & Nizamov, T. (2014). Chemical modification of the surfaces of silver nanoparticles: Synthesis of Janus particles. *Nanotechnologies in Russia*.



- Othman, A. M., Elsayed, M. A., Al-Bakakocy, N. G., Hassan, M. M., & Elshafei, A. M. (2019). Biosynthesis and characterization of silver nanoparticles induced by fungal proteins and its application in different biological activities. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology*, 17(8). [doi:10.1186/s43141-019-0008-1](https://doi.org/10.1186/s43141-019-0008-1)
- Paiva Bocate, K., Fonseca Reis, G., Canteri de Souza, P., Oliveira Junior, A. G., Durán, N., Nakazato, G., Aaparecido Panagio, L. (2019). Antifungal activity of silver nanoparticles and simvastatin against toxigenic species of *Aspergillus*. *International Journal of Food Microbiology*, 291, 79-86. [doi:10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.012](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2018.11.012)
- Pal, S. T. (2007). Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the gram-negative bacterium *Escherichia coli*. *Appl Environ Microbiol*, 27, 1712–1720.
- Pei, J. F., Jiang, L., & Sun, T. (2019). Biosynthesis, characterization, and anticancer effect of plant-mediated silver nanoparticles using *Coptis chinensis*. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 1969-1978. [doi:10.2147/IJN.S188235](https://doi.org/10.2147/IJN.S188235)
- Piddock, L. (1990). Techniques used for the determination of antimicrobial resistance and sensitivity in bacteria. *Journal of Applied Microbiology*(68), 307-318.
- Pinheiro Costa Silva, L., Pinto Oliveira, J., Juvencio Keijok, W., Romero da Silva, A., Rocha Aguiar, A., Cunegundes Guimaraes, M. C., . . . Ribeiro Braga, F. (2017). Extracellular biosynthesis of silver nanoparticles using the cell-free filtrate of nematophagous fungus *Duddingtonia flagrans*. *International Journal of Nanomedicine*, 12, 6373-6381. [doi:10.2147/IJN.S137703](https://doi.org/10.2147/IJN.S137703)
- Pirtarighat, S., Ghannadnia, M., & Baghshadi, S. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using the plant extract of *Salvia spinosa* grown in vitro and their antibacterial activity assessment. *Journal of Nanostructure in Chemistry*, 9, 1-9. [doi:10.1007/s40097-018-0291-4](https://doi.org/10.1007/s40097-018-0291-4)
- Ponmurugan, P. (2016). Biosynthesis of silver and gold nanoparticles using *Trichoderma atroviride* for biological control of *Phomopsis* cancer disease in tea plants. *IET Nanobiotechnology*. [doi:10.1049/iet-nbt.2016.0029](https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2016.0029)
- Pourzahedi, L., & Eckelman, M. (2015). Comparative life cycle assessment of silver nanoparticle synthesis routes. *Royal Society of Chemistry*.
- Quintero-Quiroz, C., Acevedo, N., Zapata-Giraldo, J., Botero, L., & Quintero, J. (2019). Optimization of silver nanoparticle synthesis by chemical reduction and evaluation of its antimicrobial and toxic activity. *Biomaterial Research*.
- Rahimi, G., Alizadeh, F., & Khodavandi, A. (2016). Mycosynthesis of silver nanoparticles from *Candida albicans* and its antibacterial activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 15(2), 371-375. [doi:10.4314/tjpr.v15i2.21](https://doi.org/10.4314/tjpr.v15i2.21)
- Rai, M. Y. (2009). Nanopartículas de plata como nueva generación de antimicrobianos. *Avances en biotecnología*, 27(1), 76-83.
- Rajesh, S., Dharanishanthi, V., & Vinoth Kanna, A. (2015). Antibacterial mechanism of biogenic silver nanoparticles of *Lactobacillus*



acidophilus. *Journal of Experimental Nanoscience*, 10(15), 1143-1152. [doi:10.1080/17458080.2014.985750](https://doi.org/10.1080/17458080.2014.985750)

Raman, S., Priyanka, K., Jacob, A., Kamalakkannana, S., Thangamb, R., Gunasekaran, P., . . . Achiraman, S. (2012). Cytotoxic effect of Green synthesized silver nanoparticles using *Melia azedarach* against in vitro HeLa cell lines and lymphoma mice model. *Process Biochemistry*, 47, 273-279.

Ramya, V. P., & Muralitharan, G. (2019). Biosynthesis of silver nanoparticles using *Calothrix membranacea* KLR006 and characterization of its antimicrobial properties. *Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 5(2), 237. [doi:10.26479/2019.0502.18](https://doi.org/10.26479/2019.0502.18)

Roy, A., Bulut, O., Some, S., Mandal, A. K., & Yilmaz, M. D. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles: Biomolecule-nanoparticle organizations targeting antimicrobial activity. *RSC Adv*, 9, 2673-2702. [doi:10.1039/c8ra08982e](https://doi.org/10.1039/c8ra08982e)

Roy, K., Sarkar, C., & Ghosh, C. (2015). Photocatalytic activity of biogenic silver nanoparticles synthesized using yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) extract. *Appl Nanosci*, 5, 953-959. [doi:10.1007/s13204-014-0392-4](https://doi.org/10.1007/s13204-014-0392-4)

Sedaghat, S., & Omid, S. (2019). Batch process biosynthesis of silver nanoparticles using *Equisetum arvense* leaf extract. *Bioinspired, Biomimetic and Nanobiomaterials*. [doi:10.1680/jbibn.18.00045](https://doi.org/10.1680/jbibn.18.00045)

Shahverdi, A. R., Minaeian, S., Reza Shahverdi, H., Jamalifar, H., & Nohi, A.-A. (2007). Rapid synthesis of silver nanoparticles

using culture supernatants of Enterobacteria: A novel biological approach. *Process Biochemistry*, 42, 919-923. [doi:10.1016/j.procbio.2007.02.005](https://doi.org/10.1016/j.procbio.2007.02.005)

Sharma, V., Kaushik, S., Pandit, P., Dhull, D., Yadav, J., & Kaushik, S. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles from medicinal plants and evaluation of their antiviral potential against chikungunya virus. *Applied Microbiology and Biotechnology*(103), 881-891.

Shivaji, S., Madhu, S., & Singh, S. (2011). Extracellular synthesis of antibacterial silver nanoparticles using psychrophilic bacteria. *Process Biochemistry*, 46, 1800-1807. [doi:10.1016/j.procbio.2011.06.008](https://doi.org/10.1016/j.procbio.2011.06.008)

Skladanowski, M., Golinska, P., Rudnicka, K., Dahm, H., & Rai, M. (2016). Evaluation of cytotoxicity, immune compatibility and antibacterial activity of biogenic silver nanoparticles. *Med Microbiol Immunol*, 205, 603-613. [doi:10.1007/s00430-016-0477-7](https://doi.org/10.1007/s00430-016-0477-7)

Sobczak-Kupiec, A., Malina, D., Kijkowska, R., & Wzorek, Z. (2012). Influence of different types of stabilisers on the properties of silver nanoparticles suspension. *Micro & Nano Letters*.

Sobczak-Kupiec, A., Malina, D., Wzorek, Z., & Zimowska, M. (2011). Influence of silver nitrate concentration on the properties of silver nanoparticles. *Micro & Nano Letters*.

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

Souza, J., Souza, R., & Franchi, L. (2019). Silver nanoparticles: An integrated view of green synthesis methods, T transformation in



the environment, and toxicity. *Ecotoxicology and Environmental Safety*(171), 691-700.

Thatikayala, D., Jayarambabu, N., Banothu, V., Ballipalli, C. B., Park, J., & Rao, K. V. (2019). Biogenic synthesis of silver nanoparticles mediated by Theobroma cacao extract: enhanced antibacterial and photocatalytic activities. *Journal of Materials Science: Materials in Electronics*. [doi:10.1007/s10854-019-02077-3](https://doi.org/10.1007/s10854-019-02077-3)

Tripathi, D., Modi, A., Narayan, G., & Rai, S. (2019). Green and cost effective synthesis of silver nanoparticles from endangered T medicinal plant Withania coagulans and their potential biomedical properties. *Materials Science & Engineering C*(100), 152-164.

Upendra Kumar, P. V. (2007). Study of mechanism of enhanced antibacterial activity by green synthesis of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 22, 415104.

Uttayarat, P., Eamsiri, J., Tangthong, T., & Suwanmala, P. (2014). Radiolytic synthesis of colloidal silver nanoparticles for antibacterial wound dressings. *Advances in Materials Science and Engineering*.

Vijayarathna, S., & Sasidharan, S. (2012). Cytotoxicity of methanol extracts of *Elaeis guineensis* on MCF-7 and Vero cell lines. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*., 2(10), 826-829.

Vo, T.-T., Nguyen, T. T.-N., Huynh, T. T.-T., Vo, T. T.-T., Nguyen, T. T.-N., Nguyen, D.-T., . . . Nguyen, T.-D. (2019). Biosynthesis of silver and gold nanoparticles using aqueous extract from *Crinum latifolium* leaf and their application forward antibacterial effect and wastewater treatment. *Hindaw Journal of*

Nanomaterials, 2019.
[doi:10.1155/2019/8385935](https://doi.org/10.1155/2019/8385935)

Wallace, R., Milena, P., Bruna, L., Letícia, F., Fanny, C., Bernardes, J., . . . Seabra, A. (2018). Green tea extract mediated biogenic synthesis of silver nanoparticles: Characterization, cytotoxicity evaluation and antibacterial activity. *Applied Surface Science*.

Wang, H., Qiao, X., Chen, J., & Ding, S. (2005). Preparation of silver nanoparticles by chemical reduction method. *Colloids and Surfaces*.

Wojnicki, M., Tokarski, T., Hessei, V., & Fitzner, K. (2019). Continuous, monodisperse silver nanoparticles synthesis using microdroplets as a reactor. *Journal of Flow Chemistry*.

Wypij, M., Czarnecka, J., Swiecimska, M., Dahm, H., Rai, M., & Golinska, P. (2018). Synthesis, characterization and evaluation of antimicrobial and cytotoxic activities of biogenic silver nanoparticles synthesized from *Streptomyces xinghaiensis* OF1 strain. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 34(23). [doi:10.1007/s11274-017-2406-3](https://doi.org/10.1007/s11274-017-2406-3)

Xiaozhou, W., Qiong, W., Tingting, D., Jie, S., Xiahui, W., Ziyu, J., . . . Chao, J. (2020). Identification of possible reductants in the aqueous leaf extract of mangrove plant *Rhizophora apiculata* for the fabrication and cytotoxicity of silver nanoparticles against human osteosarcoma MG-63 cells. *Materials Science & Engineering*(111252), 1-25.

Yan, A., & Chen, Z. (2019). Impacts of Silver Nanoparticles on Plants: A Focus on the Phytotoxicity and Underlying Mechanism . *International Journal of Molecular Sciences*(20), 1-21.



Yusuf, M. (2019). Silver nanoparticles: Synthesis and applications. En *Handbook of Ecomaterials* (pág. 2343).

Zanella, R. (2014). Metodologías para la síntesis de nanopartículas: controlando forma y

tamaño. *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*,, 5(1).
[doi:10.22201/ceiich.24485691e.2012.1.45167](https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2012.1.45167)

ANEXOS

Tabla 1. Combinaciones de agentes reductores y estabilizantes para la síntesis de AgNPs.

Agente reductor	Agente estabilizante	Referencias
Borohidruro de sodio	-----	(Pourzahedi & Eckelman, 2015) (Yusuf, 2019) (Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014) (Güzel & Erdal, 2018) (Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015)
Borohidruro de sodio	Citrato de sodio	(Barkat, Beg, Naim, & Pottoo, 2017) (Quintero-Quiroz, Acevedo, Zapata-Giraldo, Botero, & Quintero, 2019)
Borohidruro de sodio	Bromuro de cetil trimetil amonio	(Otenin, Lisichkin, & Nizamov, 2014)
Borohidruro de sodio	Nanocristales de celulosa funcionalizados con sulfato	(Arcot, Rojas, & Ahsna, 2014)
Borohidruro de sodio	Nanocristales de celulosa funcionalizados con carboxilo	(Arcot, Rojas, & Ahsna, 2014)
Citrato de sodio	Citrato de sodio	(Yusuf, 2019) (Barkat, Beg, Naim, & Pottoo, 2017) (Jeong, Lim, & Choi, 2014)
Citrato de sodio	Gelatina	(Mrazinkova, Velgosova, Kavulicova, & Krum, 2018)
Etilenglicol	-----	(Pourzahedi & Eckelman, 2015)



Poli-etilenglicol	PVP	(Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014) (Güzel & Erdal, 2018) (Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015) (Haider & Kang, 2014)
Poli-etilenimina	-----	(Barkat, Beg, Naim, & Pottoo, 2017)
Polioles	-----	(Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014)
Glucosa	PVP	(Wang, Qiao, Chen, & Ding, 2005)
Glucosa	Almidón	(Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014)
Almidón hidroxil propil (84% de sustitución molar)	Almidón hidroxil propil (84% de sustitución molar)	(Pourzahedi & Eckelman, 2015)
Ciclodextrina	-----	(Güzel & Erdal, 2018)
Formaldehido	PVP y bases orgánicas	(Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015)
Hidrazina (N ₂ H ₄)	-----	(Güzel & Erdal, 2018)
Oleilamina	Parafina	(Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015) (Haider & Kang, 2014)
N-N dimetil formamida (DMF)	-----	(Yusuf, 2019) (Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014)
Formiato de amonio	-----	(Yusuf, 2019)
Borohidruro dimetilamina	PVA y Tween 80	(Wojnicki, Tokarski, Hessei, & Fitzner, 2019)
Hexametil entetramina	-----	(Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012)
Ácido fenólico	-----	(Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012)
Ácido gálico	-----	(Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015) (Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012)
Ácido dihidroxil benzoico	-----	(Natsuki, Natsuki, & Hashimoto, 2015)



Ascorbato	-----	(Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014) (Güzel & Erdal, 2018)
Tiosulfato	-----	(Güzel & Erdal, 2018)
Hidrógeno	-----	(Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014) (Güzel & Erdal, 2018)
No se menciona	Quitosano	(Mrazinkova, Velgosova, Kavulicova, & Krum, 2018)
No se menciona	Ácido polimetacrílico	(Yusuf, 2019) (Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014)
No se menciona	Poli-metacrilato	(Yusuf, 2019) (Abbasi, Milani, Aval, Kouhi, & Akbarzadeh, 2014)
No se menciona	Dodecil sulfato sódico (SDS)	(Yusuf, 2019)
No se menciona	Alginato de sodio	(Sobczak-Kupiec, Malina, Kijkowska, & Wzore, 2012)
No se menciona	Heparina	(Arcot, Rojas, & Ahsna, 2014)
Nota: En todos estos casos el precursor metálico utilizado fue AgNO_3		



Tabla 2. Bacterias utilizadas para síntesis de AgNPs y características de las partículas

Bacteria	t Reacción	Caracterización	Tamaño AgNP	Recubrimiento	Actividad comprobada	Referencias
<i>Corenebacterium glutamicum</i>	24 h	UV-Vis, TEM, SEM, EDX	15-20 nm	s/d	Antibacterial contra K. pneumonia, E. coli, S. aureus, S. entérica, S. flexneri, P. aeruginosa, B. subtilis y B. flexus	(Gowramma, Keerthi, Rafi, & Muralidhara Rao, 2015)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	20 min	UV-Vis, TEM, XRD	1-6 nm	s/d	Ninguno	(Mokhtari, y otros, 2009)
<i>Calothrix membranacea</i>	7 h	UV-Vis, SEM, EDAX, XRD, FT-IR	30-200 nm	-OH (alcoholes o fenoles) N-H (aminoácidos) C-O (anión carboxil) C-O saturado N-O	Antibacterial contra S. aureus, S. aureus resistente a meticilina, V. cholerae, E. coli, K. pneumonia, P. aeruginosa	(Ramya & Muralitharan, 2019)
<i>Streptomyces sp. NH28</i>	72 h	UV-Vis, FTIR, TEM, NTA, Potencial Z, EDX	4.2-65 nm (promedio: 19.9 nm)	Proteínas responsables de reducción (grupos OH, aminas primarias y secundarias, aminas aromáticas, grupos C-O)	Antibacterial contra S. aureus, K. pneumoniae, P. mirabilis, E. coli, B. subtilis, S. infantis y P. aeruginosa. Citotoxicidad contra fibroblastos L929. Inducción de NF-κB usando células THP1-XBlue™ derivadas de monocitos humanos	(Skladanowski, Golinska, Rudnicka, Dahm, & Rai, 2016)
<i>Streptomyces xinghaiensis OF1</i>	2-3 días	UV-Vis, TEM, Potencial Z, FTIR, NTA	TEM: 5-20 nm NTA: 64 nm	N-H, C-H, C=C, C-H, C-O	Antibacterial contra S. aureus, B. subtilis, E. coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae Antifúngico contra C. albicans y M. furfur	(Wypij, y otros, 2018)
<i>Arthrospira platensis</i>	24 h	UV-Vis, TEM	5.04-33.56 nm	Grupos amida, grupos hidroxilo, polisacáridos, grupos NH/OH	Hemocompatibles	(Hamouda, Hussein, Elhadary, & Abuelmagd, 2020)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	24 h	UV-Vis, XRD, TEM	4-50 nm	s/d	Antibacterial contra K. pneumoniae	(Rajesh, Dharanishanthi, & Vinoth Kanna, 2015)
<i>Pseudomonas antártica</i>	2 h	UV-Vis, TEM, AFM	TEM: 3.4-33.6 nm AFM: 4.8-41.6 nm	s/d	Antibacterial contra A. kerguelensis, A. gangotriensis, B. indicus, P. antartica, P. proteolítica y E. coli	(Shivaji, Madhu, & Singh, 2011)
<i>Pseudomonas proteolítica</i>			TEM: 2.8-23.1 nm AFM: 3.5-36.7 nm			



<i>Pseudomonas meridiana</i>			TEM: 2.2-21.5 nm AFM: 3.2-18.2 nm			
<i>Arthrobacter kerguelensis</i>			TEM: 4.2-26.1 nm AFM: 3.8-18.2 nm			
<i>Arthrobacter gangotriensis</i>			TEM: 3.6-22.8 nm AFM: 2.2-13.6 nm			
<i>Bacillus indicus</i>			TEM: 2.5-13.3 nm AFM: 2.8-7.8 nm			
<i>Bacillus cecembensis</i>			TEM: 2.8-18.2 nm AFM: 2.2-18.4 nm			
<i>Streptomyces viridodiastaticus</i>	24 h	UV-Vis, TEM, EDX acoplado a SEM, FTIR	15-45 nm	Grupo amino aromático, aminas alifáticas, grupo C-H, grupos C-N, grupo carboxilo, grupo C-O-C, uniones amida, grupos -COO-	Antibacterial contra <i>A. aureus</i> y <i>E. coli</i> Antifúngico contra <i>C. albicans</i>	(Attiya, El-Ahmady El-Naggar, Shawqi Hamza, & Sherief, 2015)
<i>Klebsiella pneumonia</i>	5 min	UV-Vis, EDS, TEM	52.5 nm	s/d	Ninguno	(Shahverdi, Minaeian, Reza Shahverdi, Jamalifar, & Nohi, 2007)
<i>Escherichia coli</i>			s/d			
<i>Enterobacter cloacae</i> (<i>Enterobacteriaceae</i>)			s/d			

t Reacción: Tiempo de reacción; **s/d:** Sin datos; **UV-Vis:** Espectroscopía ultravioleta-visible; **TEM:** Microscopía electrónica de transmisión; **SEM:** Microscopía electrónica de barrido; **EDX/EDS:** Espectroscopía de rayos X por energía dispersiva (Energy-dispersive X-ray spectroscopy); **EDAX:** Análisis de rayos X por energía dispersiva (Energy-dispersive X-ray análisis); **XRD:** Difracción de rayos X; **FTIR:** Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier; **NTA:** Análisis de rastreo de nanopartículas; **AFM:** Microscopía de fuerza atómica / Microscopía atómica de fuerzas; **DLS:** Dispersión de Luz Dinámica; **FESEM:** Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo; **TG:** Análisis Termogravimétrico; **DTA:** Análisis térmico diferencial; **ATR-FTIR:** Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada; **SAED:** análisis de difracción de electrones de área selecta; **XPS:** Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X.



Tabla 3. Hongos utilizados para síntesis de AgNPs y características de las partículas.

Hongo	t Reacción	Caracterización	Tamaño AgNP	Recubrimiento	Actividad comprobada	Referencias
<i>Colletotrichum sp. ALF2-6</i>	30 min	UV-Vis, XRD, FTIR, TEM	5-60 nm	-NH ₂ C=O C-H	Antibacterial contra <i>S. aureus</i> , <i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i> y <i>S. typhimurium</i>	(Azmath, Baker, Rakshith, & Satish, 2016)
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	24 h	UV-Vis, XRD, FTIR, TEM	10 nm	C=O C-H (aldehídos, hidrocarburos, alcanos) C-N O-H	Fotocatalítica (degradación de azul de metileno)	(Roy, Sarkar, & Ghosh, 2015)
<i>Trichoderma harzianum</i>	72 h	UV-Vis, DLS, potencial Z, NTA	DLS: 81.84±0.67 nm (diámetro hidrodinámico) NTA: 182.5±6.9 nm	s/d	Antifúngica contra <i>S. sclerotiorum</i>	(Guilger-Casagrande, Germano-Costa, Pasquoto-Stigliani, Fernandes.Fraceto, & de Lina, 2019)
<i>Trichoderma harzianum</i>	s/d	DLS, NTA, SEM, potencial Z, EDS	DLS: 100.7±0.3 nm NTA: 58.0±4 nm SEM: 20-30 nm	s/d	Citotoxicidad contra líneas celulares 3T3, HeLa, HaCat y V79 Antibacterial contra <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> Antifúngico contra <i>C. albicans</i>	(Guilger, y otros, 2017)
<i>Aspergillus flavus</i>	80 h	FTIR, difracción por rayos X, TEM, AFM	s/d	s/d	s/d	(Khalil N. M., 2013)
<i>Aspergillus nidulans</i>						
<i>Aspergillus niger</i>						
<i>Aspergillus terreus</i>						
<i>Aspergillus fumigatus</i>						
<i>Duddingtonia flagrans</i>	30 días	UV-Vis, TEM, DLS, potencial Z, FTIR, dispersión RAMAN, XRD	DLS: 1:100: 36-486 nm 1:50: 30-409 nm 1:25: 12-409 nm	C=O N-H -OH CH ₂ -S-S C-O C=O NH ₂ ⁺ C ₆ H ₆	Ninguna	(Pinheiro Costa Silva, y otros, 2017)



			TEM: 1:100: 10.29±7.18 nm 1:50: 12.17±5.94 nm 1:25: 11.69±8.49 nm (filtrado: AgNO ₃)			
<i>Penicillium oxalicum</i>	72 h	XRD, SEM	60-80 nm	s/d	Antibacterial contra <i>S. aureus</i> , <i>S. dysenteriae</i> y <i>S. typhi</i>	(Feroze, y otros, 2020)
<i>Fusarium chlamydosporum</i>	48 h	UV-Vis, DLS, TEM, FTIR	6-26 nm	-OH C-H C-O- COO- -N-H	Antifúngico contra <i>A. flavus</i> y <i>A. ochraceus</i>	(Khalil, Abd El-Ghany, & Rodríguez-Couto, 2018)
<i>Penicillium chrysogenum</i>	72 h		9-17.5 nm		Baja citotoxicidad contra melanocitos humanos sanos	
<i>Fusarium oxysporum</i>	60 días	UV-Vis, TEM, EDX, SEM, AFM	TEM: 1.9-64.9 nm SEM: 50 nm	s/d	Antifúngica contra <i>C. albicans</i> ATCC 10231, <i>C. albicans</i> ATCC 24433, <i>C. krusei</i> ATCC 6258, <i>C. glabrata</i> ATCC 2001, <i>C. parapsilosis</i> ATCC 22019, <i>C. tropicalis</i> ATCC 13803, <i>C. neoformans</i> ATCC 28957 y <i>C. gattii</i> ATCC 56990	(Ishida, y otros, 2013)
	72 h	UV-Vis, FTIR, XRD, TEM	5-50 NM	N-C=O C=O -N-H -CH ₂	s/d	(Ahmad, y otros, 2003)
<i>Beauveria bassiana</i>	5 días	UV-Vis, TEM, SEM, FTIR, XRD	3-25 nm	-OH -NH -NH ₂ COO- N-C=O	Insecticida contra <i>L. erysimi</i> (pulgón mostaza)	(Kamil, y otros, 2017)
<i>Pleurotus florida</i>	150 s (exposición a microondas) 24 h (luz visible)	UV-Vis, TEM, DLS, potencial Z, FTIR	10 nm (exposición a microondas) 10-30 nm (luz visible) 10-300 nm (radiación UV)	C=O N-C=O	Antibacterial contra <i>Aeromonas</i> spp., <i>K. pneumonia</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Y. enterocolitica</i> y <i>S. typhi</i>	(Kaur, Kalia, & Sodhi, 2019)
<i>Apergillus tamarü</i>	24 h	UV-Vis, AFM	40 nm	s/d	Antibacterial contra <i>S. aureus</i> , <i>V. parahaemolyticus</i> , <i>E. coli</i> y <i>S. putrefaciens</i>	(Nanda, Nayak, & Moorthy, 2018)



					Antifúngico contra <i>C. albicans</i>	
<i>Aspergillus fumigatus</i>	10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min	UV-Vis, SEM, EDAX, TEM, DLS, FTIR	10-34 nm	-NH O-H C-H N-C=O C-N	Antibacterial contra <i>E. coli</i> y <i>B. mycoides</i> Antifúngica contra <i>C. albicans</i> Inhibición de líneas celulares HCT11, A549, MCF7 y PC3	(Othman, Elsayed, Al-Bakakocy, Hassan, & Elshafei, 2019)
<i>Bionectria ochroleuca</i>	s/d	TEM, potencial Z, UV-Vis	4-35 nm	s/d	Antibacterial contra <i>P. aeruginosa</i>	(Gomes Rodrigues, y otros, 2019)
<i>Trichoderma atroviride</i>	3 – 10 días	UV-Vis, SEM, EDX, XRD, FTIR	< 100-200 nm	-N-H ₂ -N-H	Antifúngica contra <i>P. theae</i>	(Ponmurugan, 2016)
<i>Candida albicans</i>	48 h	UV-Vis, SEM	20-80 nm	s/d	Antibacterial contra <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	(Rahimi, Alizadeh, & Khodavandi, 2016)
<p>t Reacción: Tiempo de reacción; s/d: Sin datos; UV-Vis: Espectroscopía ultravioleta-visible; TEM: Microscopía electrónica de transmisión; SEM: Microscopía electrónica de barrido; EDX/EDS: Espectroscopía de rayos X por energía dispersiva (Energy-dispersive X-ray spectroscopy); EDAX: Análisis de rayos X por energía dispersiva (Energy-dispersive X-ray análisis); XRD: Difracción de rayos X; FTIR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier; NTA: Análisis de rastreo de nanopartículas; AFM: Microscopía de fuerza atómica / Microscopía atómica de fuerzas; DLS: Dispersión de Luz Dinámica; FESEM: Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo; TG: Análisis Termogravimétrico; DTA: Análisis térmico diferencial; ATR-FTIR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada; SAED: análisis de difracción de electrones de área selecta; XPS: Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X.</p>						

Tabla 4. Plantas utilizadas para síntesis de AgNPs y características de las partículas.

Planta	Parte usada para la extracción	t Reacción	Caracterización	Tamaño AgNP	Recubrimiento	Actividad comprobada	Referencias
<i>Salvia hispanica</i> L.	Semilla	30 min	UV-Vis, FTIR, XRD, SEM	40-60 nm	-OH C=O C-H	Antioxidante Reducción de Fe ³⁺ a Fe ²⁺ Catalítico (probado con tinte CR) Antibacterial contra <i>P. aeruginosa</i> , <i>M. luteus</i> y <i>E. coli</i>	(Joshi, y otros, 2019)
<i>Murraya koenigii</i> (L.)	Hoja	4 h	UV-Vis, XDR, FTIR, TEM, SEM	XRD: 13.54 nm TEM: 5-20 nm	-OH C-H N-H CH ₃ -CH C-O	Antibacterial contra <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i>	(Abdul Qais, y otros, 2019)
<i>Selaginella bryopteris</i>	Hoja	30 min	UV-Vis, PXRD, EDX, FTIR, SEM, TEM	TEM: 5-10 nm	-OH C=O C-H Anillos aromáticos	Antibacterial contra <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>	(Dakshayani, y otros, 2019)



					C-O N-H (primaria y secundaria)	Anrifúngico contra <i>A. niger</i> Anticoagulante en plasma humano rico y pobre en conteo de plaquetas Antiplaquetario	
<i>Cestrum nocturnum</i>	Hoja	7 días	XRD, TEM, EDS, SEM, FTIR	TEM: 5-45 nm SEM: 15-28 nm	-OH (compuestos fenólicos) N-H C-H H-C=O C=O C≡N C=C	Antioxidante Antibacterial contra <i>Citrobacter</i> , <i>S. typhi</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> y <i>V. cholerae</i>	(Keshari, Srivastava, Singh, Yadav, & Nath, 2018)
<i>Lampranthus coccineus</i>	Partes aéreas	24 h	TEM, UV-Vis, FTIR	TEM: 10.12-27.89 nm	-OH N-H C=O C=C C-N C-O C-Br	Antiviral contra HAV-10, HSV-1 y CoxB4	(Haggag, y otros, 2019)
<i>Malephora lutea</i>				TEM: 8.91-14.48 nm			
<i>Cratogeomys formosum</i>	Hoja	24 h	UV-Vis, TEM	TEM: 8.8 ± 0.3 nm	s/d	Antioxidante Citotoxicidad contra línea celular A549 Cicatrizante	(Ahn, Jin, & Park, 2019)
<i>Phoebe lanceolata</i>	Hoja			TEM: 17.7 ± 0.3 nm			
<i>Scurrula parasítica</i>	Partes aéreas			TEM: 26.2 ± 0.7 nm			
<i>Ceratostigma minus</i>	Tallo y raíz			TEM: 16.4 ± 0.3 nm			
<i>Mucuna birdwoodiana</i>	Tallo			TEM: 35.4 ± 5.9 nm			
<i>Myrsine africana</i>	Raíz			TEM: 11.4 ± 0.1 nm			
<i>Lindera strychnifolia</i>	Hoja			15.7 ± 1.2 nm			
<i>Equisetum arvense</i>	Hoja	24 h	XRD, TEM, FESEM, UV-Vis, FTIR	XRD: 15 nm TEM: 18 nm	-OH >C=C =N-H -NH ₂ C-OH C=O	Antibacterial contra <i>S. aureus</i> y <i>E. coli</i>	(Sedaghat & Omid, 2019)
<i>Myrtus communis</i>	Hoja	s/d	UV-Vis, TEM, EDAX, XRD, FTIR	5-30 nm	-NH ₂ -CH -CN N-C=O -NH C-O	Antibacterial contra <i>E. coli</i> y <i>S. aureus</i> resistente a metilina	(Alyousef, Archad, AlAkeel, & Alqasim, 2019)
<i>Theobroma cacao</i>	Hoja, pulpa, cáscara	30 min	XRD, UV-Vis, FTIR, FESEM, TEM, DLS	Semilla: XRD: 25 nm	-OH -C=O -C-H C=C	Antibacterial contra <i>E. coli</i> y <i>B. subtilis</i>	(Thatikayala, y otros, 2019)



				<p>DLS: 25 – 40 nm TEM: 12-18 nm</p> <p>Cáscara: XRD: 19 nm DLS: 25 – 40 nm TEM: 10-14 nm</p> <p>Pulpa: XRD: 14 nm DLS: 25 – 40 nm TEM: 6-9 nm</p>			
<i>Coptis chinensis</i>	Hoja	30 días	UV-Vis, XRD, SEM, FTIR, DLS	DLS: 135.8 nm	-CH3 -CH2 C=O C-O O-H C-N	<p>Antibacterial contra B. subtilis, S. aureus, K. pneumoniae y P. aeruginosa</p> <p>Antifúngica contra A. niger</p> <p>Anticancerígeno</p>	(Pei, Jiang, & Sun, 2019)
<i>Crinum latifolium</i>	Hoja	180 min	UV-Vis, FTIR, XRD, TEM, EDX, TG, DTA	<p>TEM: 20.5 nm DLS: 65-210 nm</p>	O-H C=C C=O NH2 NH	<p>Antibacterial contra E. coli, A. tumefaciens, B. subtilis y S. aureus</p> <p>Catalítico (probado con tintes 4-NP, MO y RhB)</p>	(Vo, y otros, 2019)
<i>Epilobium parviflorum</i>	“Té verde”	2-24 h	UV-Vis, TEM, XRD, ATR-FTIR	5.59 ± 1.12 nm	O-H C=O C-H C=C C-O C-O-C	<p>Sensor colorimétrico de Hg²⁺</p> <p>Catalítico (probado con tintes MR, CR, RhB y MO)</p>	(Ertürk, 2019)
<i>Aesculus hippocastanum</i>	Hoja	10 min	UV-Vis, SEM, XRD, FTIR	50 ± 5 nm	-OH -CH N-C=O C-O C-N C-C	<p>Antibacterial contra S. aureus, S. epidermidis, L. monocytogenes, C. renale, M. Luteus, B. subtilis, B. cereus, E. faecalis, P. aeruginosa, P. fluorescens, E. coli, E. aerogenes, K.</p>	(Küp, Coskuncay, & Duman, 2019)



						<p>pneumonia y P. mirabilis</p> <p>Antioxidante</p> <p>Transporte y liberación de fármacos</p>	
<i>Terminalia mantaly</i>	Hoja, raíz, corteza del tallo	24 h	UV-Vis, DLS, HR-TEM, EDX, SAED, FTIR	11-60 nm	<p>Varía dependiendo de la parte de la planta utilizada</p> <p>Hojas: C-H C=C C=O H-C=O:C-H O-H</p> <p>Corteza de tallo: C-O C-H C=C C≡C H-C=O:C-H O-H</p>	<p>Antibacterial contra:</p> <p>Hojas (Síntesis a 25 y 70°C, extracto acuoso): S. enterica, S. pneumoniae, S. aureus, K. pneumoniae, S. entérica entérica A36, S. entérica 2004, S. flexneri y H. influenzae</p> <p>Corteza de tallo (Síntesis a 25°C, extracto acuoso): K. pneumoniae, S. flexneri y H. influenzae</p> <p>Corteza de tallo (Síntesis a 70°C, extracto acuoso): S. pneumoniae, S. aureus, K. pneumoniae, S. entérica entérica A36, S. entérica 2004 y S. flexneri</p>	(Majoumouo, y otros, 2019)
<i>Dodonaea viscosa</i>	Hoja	s/d	UV-Vis, FTIR, XRD, EDX, HR-TEM	<p>SEM Varía dependiendo de su forma:</p> <p>Alargadas: 20-50 nm</p> <p>En flor: 50-100 nm</p> <p>Esféricas: 70-100 nm</p> <p>Dendritas: 0.7-2.5 µm</p> <p>TEM Varía dependiendo del solvente:</p>	<p>Varía dependiendo del medio de extracción</p> <p>Metanol: -O-H CH2OH C=C C-H C-O-C -CH3</p> <p>Acetona: -O-H C=C C-H C=O C-O-C -CH3</p>	<p>Antibacterial contra S. pyogenes</p> <p>Anticancerígeno</p>	(Anandan, y otros, 2019)



				Metanol: 15 nm Acetona: 18 nm Acetonitrilo: 12 nm Agua: 20 nm	Acetonitrilo: -O-H C=C C-H C-O-C -CH3 Agua: -O-H C-H C-O-C -CH3		
<i>Salvia spinosa</i>	Planta completa	6 h	UV-Vis, XRD, FESEM, DLS, FTIR	FESEM: 19-125 nm DLS: 5.13 nm	-OH NH C-C COO- C≡C N-C N=C R-N=C=S N-C=O S=O CH= (aromático) C-Cl (haloalcano)	Antibacterial contra <i>B. subtilis</i> , <i>B. vallismortis</i> y <i>E. coli</i>	(Pirtarighat, Ghannadnia, & Baghshadi, 2019)
<i>Cynara scolymus</i>	Hoja	35 min	UV-Vis, FTIR, SEM, EDX	98.47±2.04 nm	C-C -CH2- C-N C-O	Citotoxicidad contra MCF7 por generación de radicales libres	(Erdogan, y otros, 2019)
<i>Phyllanthus emblica</i>	Fruto	30 min	UV-Vis, DLS, SEM, TEM, EDX, XRD	TEM: 10-35 nm DLS: 25-40 nm	s/d	Antioxidante	(Kannaujia, Srivastava, Prasad, Singh, & Pandey, 2019)
<i>Chlorophytum borivilianum L.</i>	Callo	5 h	UV-Vis, XRD, AFM, FTIR	35.1-168 nm	-O-H -N-H -C-H C=C C-N (amina) C-O (fenol) -CH2 C=O	Antibacterial contra <i>B. subtilis</i> B29, <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>E. coli</i> Antifúngico contra <i>C. albicans</i> Citotoxicidad contra la línea celular cancerígena HT-29	(Huang, y otros, 2019)
<i>Seripheidium quettense</i>	Partes aéreas	s/d	UV-Vis, FTIR, XRD, SEM	48.4-55.35 nm	N-H O-H C-O -C-H C≡N C=C- C-N	Antibacterial contra <i>B. subtilis</i> , <i>S. epidermidis</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> y <i>K. pneumonia</i> Antifúngica contra <i>A. fumigatus</i> , <i>A.</i>	(Nasar, y otros, 2019)



						flavus, <i>A. niger</i> y <i>Mucor</i> spp	
						Citotoxicidad contra la línea celular cancerígena HepG2	
						Baja citotoxicidad contra eritrocitos	
<i>Rosa canina</i>	Fruto	s/d	UV-Vis, TEM, XRD, XPS	TEM: 13-21 nm XRD: 19.75 nm	s/d	Antioxidante Escisión del AND Antibacterial contra <i>E. coli</i> , <i>E. hirae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>B. cereus</i> y <i>L. pneumophila</i> subsp. <i>pneumophila</i> Antifúngica contra <i>C. albicans</i>	(Gulbagca, Ozdemir, Gulcan, & Sen, 2019)
<i>Catharanthus roseus</i>	Hoja	10 min	EDX, SEM, FTIR	40-60 nm	C-N H-O-H	Antibacterial contra <i>E. coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. dysenteriae</i> , <i>K. pneumonia</i> y <i>B. anthracis</i>	(Ahmad, y otros, 2019)
<p>t Reacción: Tiempo de reacción; s/d: Sin datos; UV-Vis: Espectroscopía ultravioleta-visible; TEM: Microscopía electrónica de transmisión; SEM: Microscopía electrónica de barrido; EDX/EDS: Espectroscopía de rayos X por energía dispersiva (Energy-dispersive X-ray spectroscopy); EDAX: Análisis de rayos X por energía dispersiva (Energy-dispersive X-ray analysis); XRD: Difracción de rayos X; FTIR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier; NTA: Análisis de rastreo de nanopartículas; AFM: Microscopía de fuerza atómica / Microscopía atómica de fuerzas; DLS: Dispersión de Luz Dinámica; FESEM: Microscopía electrónica de barrido de emisión de campo; TG: Análisis Termogravimétrico; DTA: Análisis térmico diferencial; ATR-FTIR: Espectroscopía infrarroja por transformada de Fourier con reflectancia total atenuada; SAED: análisis de difracción de electrones de área selecta; XPS: Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X.</p>							



Tabla 5. Citotoxicidad de AgNPs obtenidas de diferentes métodos biológicos en células humanas.

Origen	Tamaño y estructura de nano partícula	Toxicidad contra líneas celulares	IC ₅₀ value. Tiempo.	Presenta cualidades anti microbiales.	Referencias
Planta: <i>Ephedra procera</i>	20.04 nm Esferas	Alta contra cáncer de hígado (HepG2)	61.3 µg/ml 24 horas	<i>Escherichia coli</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Aspergillus niger</i> y <i>Aspergillus flavus</i>	(Muhammad, y otros, 2019)
Planta: <i>Allium giganteum</i>	~ 12 nm. Esferas.	Alta contra neuroblastoma de ratón (Neuro2A)	s/d 24 horas.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Escherichia coli</i> and <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Mohammad, y otros, 2019)
Planta: <i>Camellia sinensis</i> (Extracto de té verde).	5-10 nm. Esferas.	Baja contra queratinocitos humanos (HaCaT) AgNP a 50 µg / mL. PEG-AgNP a 150 µg / mL.	s/d 24 horas	<i>Salmonella enterica</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(Wallace, y otros, 2018)
Planta: <i>Andrographis paniculata</i>	70 -95 nm. Esferas	Aumentó viabilidad de células Vero de 25% a 67%	MNTD (Dosis máxima no letal) 31.25 µg/mL 5 días	Virus chikungunya	(Sharma, y otros, 2019)
Planta: <i>Withania coagulans</i>	~ 14 nm. Esferas.	Alta contra carcinoma cervical humano hipertriploide (SiHa).	13.74 µg /ml. 48 horas.	<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> .	(Tripathi, Modi, Narayan, & Rai, 2019)
Planta: <i>Allium ampeloprasum</i>	0-50 nm. Esferas.	Alta contra carcinoma humano epitelial (HeLa)	25 µg/mL	<i>Escherichia coli</i> , <i>P. aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> .	(Jalilian, Chahardoli, Sadrjavadi, & Shokoohinia, 2020)
Planta: <i>Rhizophora apiculata</i>	212.2 nm. Esferas.	Alta contra Osteosarcoma humano (MG-63)	0.655 µl/mL 48 horas	s/d	(Xiaozhou, y otros, 2020)
Planta: <i>Melia azedarac</i>	78 nm. Cubos y esferas.	Alta contra carcinoma humano epitelial (HeLa)	300 µg/mL 48 horas	s/d	(Raman, y otros, 2012)
		Baja contra células sanas de lactante, donante (HBL 100)	s/d 48 horas		
s/d: Sin datos.					



Tabla 6. Citotoxicidad in-vivo. AgNPs obtenidas por métodos biológicos y su efecto en macroorganismos.

Origen	Tamaño y estructura de nano partícula	Aplicado en macro-organismo	Tiempo de incubación / Concentración.	Daños encontrados	Referencias
Planta: <i>Melia azedarac</i>	78 nm Cubos y esferas	Células de Ratones con linfoma. (DAL)	24 horas. 300 - 700 µg / kg de ratón.	Sin cambios dañinos significativos Aumento de esperanza de vida.	(Raman, y otros, 2012)
Planta: <i>Ficus religiosa</i>	21 nm. Esferas.	Ratas Wistar	28 días. 5 y 10 mg / kg de peso corporal	Sin cambios significativos	(Nakkala, Mata, & Sadras, 2017)
Planta: <i>Juniperus spp.</i>	30-90 nm. Cubos y esferas.	Células de Ratones Dawley Sprangue.	10, 50, 100 y 200 µg/mL	Sin cambios dañinos	(Ibrahim, Kilany, Ghramh, & Khan, 2018)
		Células bovinas sanguíneas.	72 horas.	Sin lisis significativa	