

Nanopartículas metálicas: una alternativa para combatir la resistencia de especies causantes de la candidiasis

Metallic nanoparticles: an alternative against resistant species causing candidiasis

Luis Enrique García-Marín,* Ernestina Castro-Longoria*[†]

ABSTRACT: Candidiasis is a disease caused by different *Candida* species, with *C. albicans* being the most common in clinical isolates worldwide. This disease is a problem for the health sector, due to the multiresistance that some *Candida* species present to the antifungals traditionally used. *C. glabrata* and *C. auris* are two species frequently reported as resistant to azoles, echinocandins and polyenes. Therefore, the search for new antifungals is a priority. Nanotechnology offers new alternatives, such as the use of metallic nanoparticles (NPs). In particular, silver and copper NPs have been reported as efficient inhibition agents against *C. albicans*. This paper presents the most relevant studies that have evaluated the effect of metallic NPs in *Candida* spp., as well as the most promising results.

KEYWORDS: *Candida*, antifungals, multiresistance, nanotechnology.

RESUMEN: La candidiasis es provocada por diferentes especies del género *Candida*, siendo *C. albicans* la más común en los aislados clínicos a nivel mundial. Esta enfermedad es un problema para el sector salud, debido a la multirresistencia que algunas especies de *Candida* presentan a los antifúngicos tradicionalmente utilizados para controlar la enfermedad. Tal es el caso de *C. glabrata* y recientemente *C. auris*, las cuales son resistentes a los azoles, las equinocandinas y a los polienos; por lo cual, la búsqueda de nuevos antifúngicos es una prioridad. La nanotecnología ofrece nuevas alternativas, como el uso de las nanopartículas (NPs) metálicas, en particular, las de plata y cobre han mostrado ser eficientes para la inhibición de *C. albicans*. En este trabajo se presentan los estudios más relevantes que han evaluado el efecto de las NPs metálicas en especies del género *Candida*, así como los resultados más prometedores.

PALABRAS CLAVE: *Candida*, antifúngicos, multirresistencia, nanotecnología.

Introducción

Las especies del género *Candida* son microorganismos clasificados como comensales, ya que forman parte de la microbiota humana y se localizan en los tractos gastrointestinales, genitales y en la piel (Pfaller *et al.*, 2007; Mixão, 2020). Sin embargo, en personas inmunosuprimidas o médicamente comprometidas, *Candida* puede provocar una candidiasis. La candidiasis es la enfer-

Recibido: 11 de noviembre, 2022. Aceptado: 2 de mayo, 2023. Publicado: 23 de mayo, 2023.

* Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, Departamento de Microbiología. Ensenada, Baja California, México.

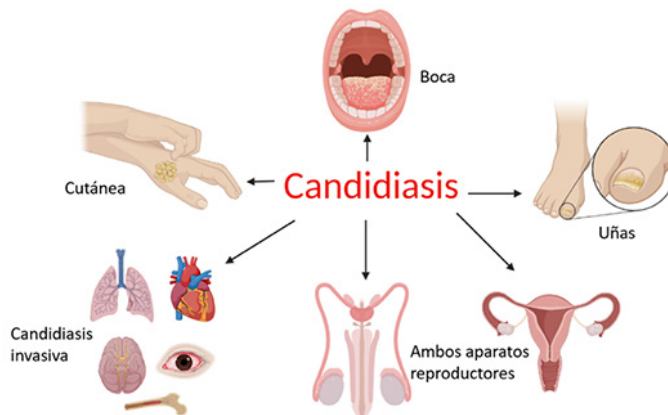
[†] Autora de correspondencia: ecastro@cicese.mx



medad micótica más común a nivel mundial, la cual puede agravarse cuando el hongo entra en el torrente sanguíneo provocando una candidiasis invasiva o candidemia (Garnacho-Montero *et al.*, 2012; McCarty *et al.*, 2021). En el sector médico hay siete especies de *Candida* que infectan al humano causando la candidiasis, entre ellas se encuentran: *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. stellatoidea*, *C. krusei* y *C. kyfer* (McCullough *et al.*, 1996; Khaled *et al.*, 2019). Sin embargo, *C. albicans* es la especie con mayor incidencia en los aislados clínicos a nivel mundial (Biasoli *et al.*, 2010; Talapko *et al.*, 2021). No obstante, en los últimos años otras especies de *Candida* como *C. glabrata*, *C. parapsilosis* y *C. tropicalis* han mostrado un aumento en su incidencia en aislados clínicos (Silva *et al.*, 2012; Karkowska-Kuleta *et al.*, 2020).

Los pacientes infectados con candidiasis presentan diferentes síntomas, los más comunes son una dermatitis con enrojecimiento y comezón, en algunos casos se puede producir fiebre, debilidad o fatiga, dolor muscular, dolor de cabeza y dolor abdominal. En pacientes cuya infección llega al grado de candidemia o candidiasis invasiva, la infección puede llegar a propagarse a zonas como ojos, riñones, cerebro e hígado (figura 1), lo cual generalmente se presenta en pacientes postquirúrgicos o inmunodeprimidos (Pappas *et al.*, 2018; Lazo *et al.*, 2018).

Figura 1. Diferentes zonas en donde se presenta la candidiasis en humanos.



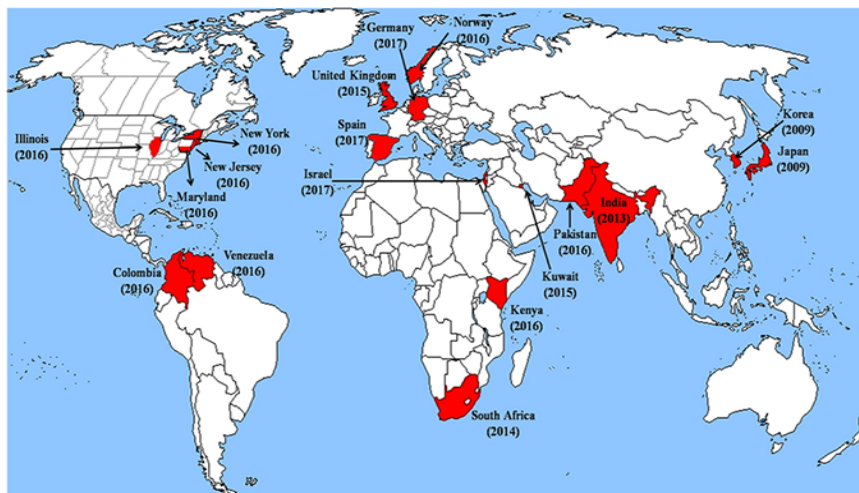
Fuente: Elaboración de los autores (en biorender.com).

Actualmente se utilizan principalmente cuatro tipos de antimicóticos para atacar la infección por *Candida*: los polienos, los azoles, las equinocandinas y la flucitosina (Pappas *et al.*, 2016; Pastrana-Gómez *et al.*, 2020). Sin embargo, se han aislado cada vez con mayor frecuencia algunas especies de *Candida* como *C. glabrata* y *C. auris* con multirresistencia a los fármacos comúnmente utilizados, representando una seria amenaza (Arendrup y Pat-

terson, 2017; Lone y Ahmad, 2019). *C. auris* se aisló por primera vez en el 2009, no obstante, en un corto plazo se detectó en varios países (figura 2), causando infecciones invasivas difíciles de tratar (Chowdhary *et al*, 2017; Lone y Ahmad, 2019). Es por ello que la búsqueda de alternativas para controlar este tipo de microorganismos es una necesidad prioritaria.

La nanotecnología es una ciencia multidisciplinaria que actualmente se está aplicando en diversos campos de investigación, uno de ellos es la biomedicina. En este sentido, las NPs metálicas podrían utilizarse para controlar especies de bacterias y hongos que presenten multiresistencia a los fármacos convencionales. Sin embargo, aún faltan estudios que demuestren que su uso resultaría beneficioso y no perjudicial para el humano o el medio ambiente. Una alternativa que se está evaluando es el uso de NPs sintetizadas de manera biológica o ecoamigable, pues no involucran el uso de químicos tóxicos, sino de material biológico (Castro-Longoria *et al.*, 2017; Ijaz *et al.*, 2020). En este trabajo se describe la problemática de la resistencia del género *Candida* y se incluyen los estudios más relevantes que han evaluado el potencial de las NPs como agentes antifúngicos contra diversas especies de *Candida*.

Figura 2. Mapa global donde se muestra la rápida aparición de cepas clínicas de *C. auris* multiresistentes, desde el primer reporte en el 2009 hasta el 2017. El valor entre paréntesis indica el año del reporte de *C. auris* en el país o estado respectivo.



Fuente: Tomada de Chowdhary *et al.* (2017).

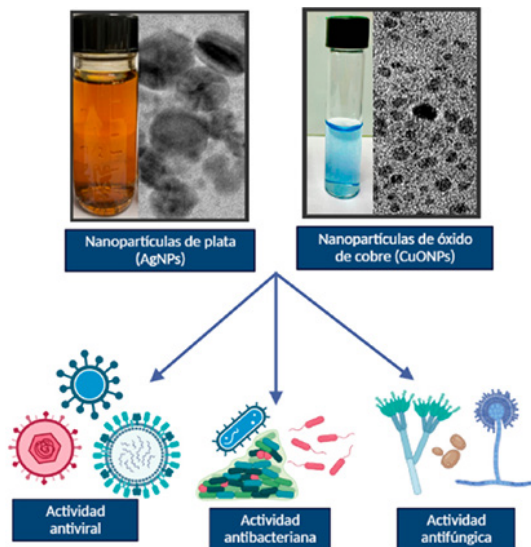
Las nanopartículas como agentes antimicrobianos

La nanotecnología crece a pasos agigantados y su utilización ha tenido un gran impacto en diversas áreas, entre ellas la medicina. Mediante la nanotec-

nología se han creado nuevas herramientas que se pueden utilizar para tratamientos, diagnósticos, monitoreo y control de sistemas biológicos, a este campo se le denomina nanomedicina (Mauricio *et al.*, 2018). En la nanomedicina se utilizan NPs cuya dimensión en al menos una de sus caras es de nanómetros. Las propiedades de las NPs generalmente dependen de parámetros como el tamaño y la forma, los cuales son importantes para definir su factibilidad de internalizarse en las células (Ghosh Chaudhuri, 2012).

Las NPs metálicas son de particular interés en medicina debido a su capacidad antimicrobiana, al haberse demostrado que son eficaces para la inhibición de bacterias, hongos y virus (Ingle *et al.*, 2014; Lakshminarayanan *et al.*, 2018) (figura 3). Sin embargo, su uso clínico es todavía controversial, por ello hacen falta un mayor número de estudios que comprueben que, aparte de ser efectivas contra los microorganismos patógenos, sus efectos adversos al humano o daños al medio ambiente sean mínimos (Castro-Longoria *et al.*, 2017).

Figura 3. Representación esquemática de la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata y cobre en virus, bacterias y hongos.



Fuente: Elaboración de los autores.

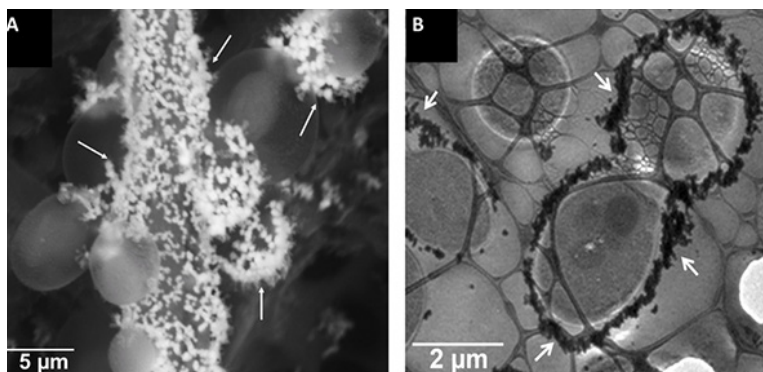
Nanopartículas metálicas para combatir la resistencia de *Candida*

La resistencia que generan los microorganismos como *Candida* es alarmante, se estima que el 70% de las infecciones intrahospitalarias son resistentes al menos a uno o más de los tratamientos actuales (Tang *et al.*, 2017). El uso de

las NPs metálicas en la clínica es todavía controversial; asimismo, existen productos en el mercado que contienen plata, como Acticoat[®], Aquacel[®], Con-treet[®], Actisorb Silver 220[®] y Urgotul SSD[®]. Estos productos son comerciali-zados y se aplican principalmente para evitar infecciones en la piel en pacientes con quemaduras o úlceras crónicas (Castro-Longoria *et al.*, 2017). Algunos de estos productos contienen plata nanocrystalina, otros solo descri-ben que contienen plata para liberación prolongada de iones. Por lo tanto, las NPs metálicas pudieran ser una solución para controlar microorganismos mul-tirresistentes a los antimicrobianos convencionales. Hasta el momento, las NPs más estudiadas para combatir microorganismos son las nanopartículas de plata (AgNPs), y se ha demostrado que tienen la capacidad de inhibir bacterias Gram negativas y Gram positivas (Guzman *et al.*, 2012). Además de la acción antibacteriana, a determinadas concentraciones, las AgNPs son capaces de inhibir también a *C. albicans* (Vázquez-Muñoz *et al.*, 2014; Martínez-Andrade *et al.*, 2018). Un resultado importante es la sinergia que presentan las NPs en combinación con antifúngicos convencionales, pues se ha reportado que aumentan su efectividad contra *Candida*. Por ejemplo, Vázquez-Muñoz *et al.* (2014) informaron que el uso combinado de Fluconazol, un fármaco fun-gistático, con AgNPs comerciales sintetizadas químicamente, redujo la proli-feración celular de *C. albicans*.

Se ha documentado que cuando *C. albicans* se expone a las AgNPs se indu-ce una rápida y elevada producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), lo cual conduce a la muerte celular de la levadura (Hwang *et al.*, 2012; Lee *et al.*, 2019). En análisis bajo microscopía electrónica se ha observado cómo las AgNPs tienden a aglomerarse alrededor de la pared celular de *Candida* (figura 4) y una exposición prolongada provoca la formación de poros finalizando en la muerte celular (Vázquez-Muñoz *et al.*, 2014; Martínez-Andrade *et al.*, 2018).

Figura 4. Micrografías de *C. albicans* expuestas a AgNPs mostrando acumulación de NPs alrededor de la célula. A) Micrografía tomada bajo microscopía electrónica de barrido. B) Micrografía tomada bajo microscopía electrónica de transmisión.



Fuente: Tomado de Vázquez-Muñoz *et al.* (2014).

Las NPs de cobre (CuNPs) también se han reportado como agentes antimicrobianos, al actuar como un fármaco de amplio espectro contra bacterias. La actividad de las CuNPs ya se ha demostrado también en contra de la levadura *C. albicans*. La exposición de las células a las NPs provoca daños en la pared y membrana celulares, generando poros en su superficie provocando la lisis de la célula (Cheong *et al.*, 2020). Este tipo de NPs se han puesto a prueba con cepas de *C. albicans* resistentes a los azoles, demostrando que tienen la capacidad de impedir que *Candida* pase de su forma levaduriforme a su fase de pseudo-hifa (fase infecciosa), además de reducir el tamaño de biopelículas formadas por el hongo (Mudiar y Kelkar-Mane, 2020).

Nanopartículas biosintetizadas para combatir la resistencia de *Candida* spp

Aunque las NPs sintetizadas químicamente son efectivas contra microorganismos patógenos, la principal desventaja que presentan es el uso de diferentes compuestos utilizados durante la síntesis, o los subproductos generados por la misma, algunos de estos compuestos como el dióxido de sulfuro, formaldehído, óxidos de nitrógeno, metales ligeros y pesados, además de compuestos de cloración son altamente tóxicos para el humano y el medio ambiente. Por ello, una de las alternativas para eliminar el uso de químicos potencialmente tóxicos es la síntesis biológica, la cual involucra solamente el material biológico que sirve como agente reductor y estabilizante. Se ha comprobado que las NPs metálicas sintetizadas por el método biológico también son altamente efectivas para la inhibición de bacterias (Murillo-Rábago *et al.*, 2022) y también se han evaluado para la inhibición de *C. albicans* obteniendo resultados prometedores (García-Marín *et al.*, 2022). Incluso, son capaces de inhibir especies de *Candida* que presentan resistencia a los antifúngicos convencionales (El-Sherbiny *et al.*, 2020).

Los extractos de plantas son altamente utilizados para la biosíntesis de NPs, y se han reportado para la biosíntesis de AgNPs y otros metales para la inhibición de *Candida*. Por ejemplo, las AgNPs sintetizadas con extractos de la planta *Lotus lalambensis* mostraron diámetros de inhibición de hasta 19 mm, con concentraciones de 50 µg/mL de AgNPs, en contra de *C. albicans*. Además, se reportó daño en la pared celular, la internalización de las NPs y la degradación de la membrana, con una alta producción de ROS. Los autores también reportaron una baja toxicidad de las AgNPs en células de mamíferos (Abdallah y Ali, 2021).

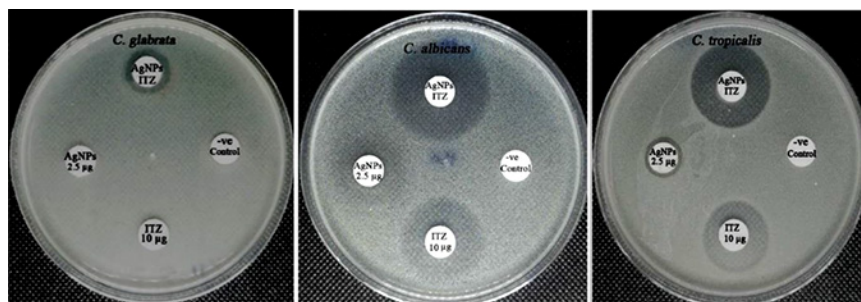
En el trabajo de Mohammadi *et al.* (2019) se reportó la síntesis de dos tipos de AgNPs, una utilizando extractos de la planta *Zingiber officinale* y otra con extractos de *Thymus vulgaris*, las cuales se probaron para la inhibición de *C. albicans*. Se reportó una concentración muy baja de AgNPs para la inhibición del hongo. La concentración mínima inhibitoria (CMI) fue de 0.7 µg/mL y 0.5 µg/mL para NPs sintetizadas con *Z. officinale* y *T. vulgaris*, respectiva-

mente. La cantidad de Fluconazol necesaria para la inhibición del hongo fue de 16 $\mu\text{g}/\text{mL}$, lo cual contrasta con las CMI de las AgNPs. Además, se realizó un estudio de toxicidad en fibroblastos humanos (HDF-1), demostrando una baja toxicidad para ambas NPs. Un estudio reportó que la cantidad de Fluconazol necesaria para inhibir cepas de *Candida* fue mayor a los 64 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y mediante el uso de AgNPs sintetizadas a partir de extractos de la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, se demostró una CMI de 2 a 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de AgNPs (Niknejad *et al.*, 2015).

Las AgNPs biosintetizadas con extractos de la bacteria *Rothia endophytica* demostraron también una mejor actividad antifúngica que el Posaconazol en contra de *C. albicans*. Se reportó que la CMI fue de 62.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para las AgNPs y 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para el Posaconazol. Adicionalmente, se demostró que las AgNPs provocaron poros en la superficie de la célula, incluida una alta peroxidación lipídica con repercusiones en todos los ácidos grasos, lo cual condujo a la muerte celular (Elbahnasawy *et al.*, 2021).

En un estudio reciente se evaluó la sinergia de AgNPs biosintetizadas en combinación con varios antifúngicos convencionales y se encontró que particularmente con el Itraconazol se obtuvo una mayor actividad contra *C. glabrata*, *C. albicans*, y *C. tropicalis*, registrando porcentajes de sinergismo relativo de 74.32, 57.78 y 36.37%, respectivamente (figura 5) (Yassin *et al.*, 2022).

Figura 5. Sinergismo de las AgNPs en combinación con Itraconazol contra especies de *Candida*.



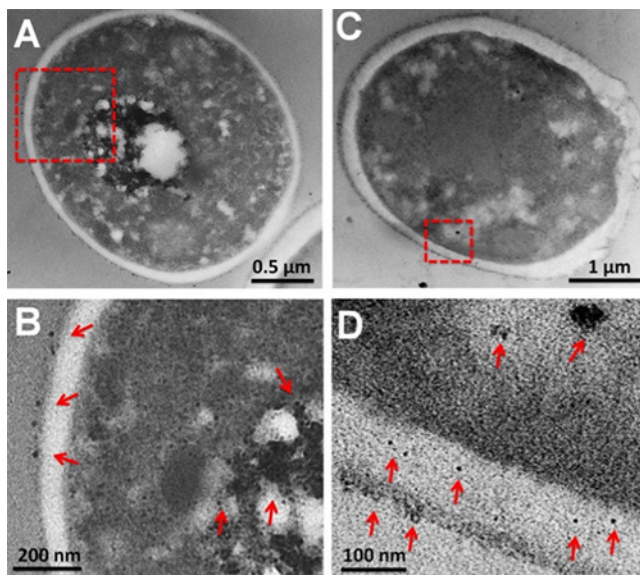
Fuente: Imagen tomada y modificada de Yassin *et al.* (2022).

La síntesis biológica de NPs de cobre (CuNPs) se ha incrementado últimamente al ser más económica y con un amplio potencial de aplicación en diferentes campos. De igual forma que para las AgNPs, el material biológico más utilizado como agente reductor para la biosíntesis son las plantas, particularmente extractos de hojas, seguido por los hongos y por último las bacterias (Din y Rehan, 2017). Se ha reportado que las CuNPs son eficientes para inhibir diferentes especies de *Candida*. Por ejemplo, Tahvilian *et al.* (2019) sintetizaron CuNPs con extractos de hojas de *Allium saralicum* y se encontró que la CMI para *C. albicans* fue de 4 mg/mL , además, esta misma concentración

fue suficiente para inhibir otras especies de *Candida* como *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. guilliermondii*, todas reportadas con anterioridad en casos de resistencia. Mediante el extracto de la planta *Prunus mahaleb* se sintetizaron CuNPs, y se reportó una CMI de 0.125 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para inhibir a *C. albicans* (Dasthizadeh *et al.*, 2021), lo cual demuestra que el agente reductor aumenta la eficiencia de las NPs. Las CuNPs tienen efectos similares a las AgNPs al entrar en contacto con la levadura, tienen la capacidad de adherirse alrededor de la célula, lo cual implica el deterioro de la pared celular, esto hace que las NPs internalicen más rápidamente la célula y ocasionen lisis celular (Padmavathi *et al.*, 2020). Una ventaja de las NPs es su tamaño pequeño, esto ocasiona que internalicen la célula por difusión pasiva e inicie una bioacumulación dentro de la célula, además de la liberación de iones dentro de la célula, ocasiona la muerte temprana de las células de *C. albicans* (Martínez *et al.*, 2021).

Recientemente se ha reportado la capacidad antifúngica de las NPs de óxido de cobre (CuONPs) biosintetizadas mediante el uso del hongo *Trichoderma sp.* Se reportó que son altamente efectivas contra *C. albicans*, pues poseen un tamaño pequeño ($5.8 \pm 3.5 \text{ nm}$) y se acumulan alrededor de toda la célula, internalizándose (figura 6) y provocando la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, finalmente, la muerte celular. Aunado a esto, se reportó que a determinadas concentraciones el efecto tóxico en tres líneas celulares es mínimo (García-Marín *et al.*, 2022).

Figura 6. Células de *C. albicans* expuestas a nanopartículas de óxido de cobre. A) y C) Muestran la célula completa, y, B) y D) muestran zonas amplificadas donde se observan acumulaciones de las nanopartículas, las cuales son señaladas con flechas.



Fuente: Imagen tomada de García-Marín *et al.* (2022).

Otras NPs metálicas sintetizadas por medio del método biológico (tabla 1) y probadas en contra de *Candida*, son las NPs de óxido de zinc (ZnONPs). Un estudio reciente realizó la biosíntesis de ZnONPs con extractos de plantas, *Beta vulgaris*, *Cinnamomum tamala*, *Cinnamomum verum* y *Brassica olerace*. Todas las ZnONPs mostraron actividad antifúngica en contra de *C. albicans* (Pillai *et al.*, 2020), no obstante, el resultado no fue tan efectivo como el de las NPs de plata y cobre. Asimismo, recientemente se sintetizaron NPs de dióxido de titanio (TiO₂NPs) utilizando una mezcla de extractos de las plantas *Azadirachta indica*, *Ficus benghalensis* y *Syzygium aromaticum*, y se encontró que a una concentración de 100 µg/mL se inhibe la formación de biopelículas de *C. albicans* (Achudhan *et al.*, 2020). Esto demuestra la búsqueda constante de alternativas, y que en un corto plazo será posible utilizar en la clínica uno o varios productos nanotecnológicos para la inhibición de especies de *Candida* multi-resistentes a los antifúngicos convencionales.

Tablaa 1. Efecto antifúngico en especies de *Candida* de las nanopartículas metálicas producidas con distintos reductores biológicos.

Tipo de NP	Agente reductor	Efecto antifúngico	Especie de <i>Candida</i>	Referencia
Óxido de cobre	Metabolitos secundarios del hongo <i>Trichoderma asperellum</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	García-Marín <i>et al.</i> (2022)
Plata	Extractos de la planta <i>Lotus lalambensis</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Abdallah y Ali (2021)
Plata	Extractos de la planta <i>Zingiber officinale</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Mohammadi <i>et al.</i> (2019)
Plata	Extractos de la planta <i>Thymus vulgaris</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Mohammadi <i>et al.</i> (2019)
Plata	Extractos de la levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Niknejad <i>et al.</i> (2015)
Plata	Extractos de la bacteria <i>Rothia endophytica</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Elbahnasawy <i>et al.</i> (2021)
Plata	Extracto acuoso de la cáscara de <i>Punica granatum</i> en sinergia con itraconazol	Fungicida	<i>C. glabrata</i> , <i>C. albicans</i> , y <i>C. tropicalis</i>	Yassin <i>et al.</i> (2022)
Cobre	Extractos de hojas de <i>Allium saralicum</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i> , <i>C. krusei</i> , <i>C. glabrata</i> , y, <i>C. guilliermondii</i>	Tahvilian <i>et al.</i> (2019)
Cobre	Extracto de la planta <i>Prunus mahaleb</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Dashtizadeh <i>et al.</i> (2021)
Oxido de zinc	Extractos de las plantas, <i>Beta vulgaris</i> , <i>Cinnamomum tamala</i> , <i>Cinnamomum verum</i> y <i>Brassica olerace</i>	Fungicida / Fungistático	<i>C. albicans</i>	Pillai <i>et al.</i> (2020)
Dióxido de titanio	Mezcla de extractos de las plantas <i>Azadirachta indica</i> , <i>Ficus benghalensis</i> y <i>Syzygium aromaticum</i>	Fungicida	<i>C. albicans</i>	Achudhan <i>et al.</i> (2020)

Fuente: Elaboración de los autores.

Conclusiones y perspectivas

Se ha demostrado que las nanopartículas metálicas sintetizadas químicamente y por medio de métodos biológicos son efectivas para la inhibición de especies de *Candida*. Además, que la efectividad de las nanopartículas aumenta al combinarse con antibióticos convencionales. Sin embargo, las nanopartículas sintetizadas biológicamente representan una mejor opción, al no involucrar el uso de químicos tóxicos potencialmente dañinos al humano y al medio ambiente. Por lo tanto, representan una excelente alternativa para solucionar la problemática de la resistencia del género *Candida*. Por consiguiente, en un futuro cercano, la nanotecnología hará posible contar con nuevas y mejores opciones que contribuyan a solucionar el problema de la multiresistencia. Por lo anterior, es importante que se realicen un mayor número de estudios para evaluar el potencial clínico de las nanopartículas, sobre todo aquello que involucre aislados clínicos que presenten multiresistencia, y la correspondiente evaluación utilizando modelos *in vivo*.

Referencias

- Abdallah, B. M., y Ali, E. M. (2021). Green synthesis of silver nanoparticles using the *Lotus lalambensis* aqueous leaf extract and their anti-candidal activity against oral candidiasis. *ACS Omega*, 6(12): 8151-8162. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c06009>.
- Achudhan, D., Vijayakumar, S., Malaikozhundan, B., Divya, M., Jothirajan, M., Subbian, K., González-Sánchez, Z. I., Mahboob, S., Al-Ghanim, K. A. y Vaseeharan, B. (2020). The antibacterial, antibiofilm, antifogging and mosquitocidal activities of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles green-synthesized using multiple plants extracts. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 8(6), 104521. <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.104521>.
- Arendrup, M. C., Patterson, T. F. (2017). Multidrug-resistant *Candida*: Epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J. Infect. Dis.*, 216: S445-S451. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>.
- Biasoli, M. S., Tosello, M. E., Luque, A. G. y Magaró, H. M. (2010). Adherence, colonization and dissemination of *Candida dubliniensis* and other *Candida* species. *Medical Mycology*, 48(2): 291-297. <https://doi.org/10.3109/13693780903114942>.
- Castro-Longoria, E., Garibo-Ruiz, D., Martínez-Castro, S. (2017). *Myconanotechnology to treat infectious diseases: a perspective. in fungal nanotechnology*. Berlin/Heidelberg, Germany: Springer, 235-261.
- Cheong, Y.-K., Arce, M. P., Benito, A., Chen, D., Luengo Crisóstomo, N., Kerai, L. V, Rodríguez, G., Valverde, J. L., Vadalía, M., Cerpa-Naranjo, A. y Ren, G. (2020). Synergistic antifungal study of PEGylated graphene oxides and copper nanoparticles against *Candida albicans*. *Nanomaterials*, 10(5). <https://doi.org/10.3390/nano10050819>.
- Chowdhary, A., Sharma, C., Meis, J. F. (2017). *Candida auris*: A rapidly emerging

- cause of hospital-acquired multidrug-resistant fungal infections globally. *PLoS Pathog*, 13(5): e1006290. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006290>.
- Dashtizadeh, Z., Jookar Kashi, F., y Ashrafi, M. (2021). Phytosynthesis of copper nanoparticles using *Prunus mahaleb* L. and its biological activity. *Materials Today Communications*, 27(mayo). <https://doi.org/10.1016/j.mtcomm.2021.102456>.
- Din, M. I. y Rehan, R. (2017). Synthesis, characterization, and applications of copper nanoparticles. *Analytical Letters*, 50(1): 50-62. <https://doi.org/10.1080/00032719.2016.1172081>.
- Elbahnasawy, M. A., Shehabeldine, A. M., Khat tab, A. M., Amin, B. H. y Hashem, A. H. (2021). Green biosynthesis of silver nanoparticles using novel endophytic *Rothia endophytica*: Characterization and anticandidal activity. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 62, 102401. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102401>.
- El-Sherbiny, G. M., Lila, M. K., Shetaia, Y. M., Elswify, M. M. y Mohamed, S. S. (2020). Antimicrobial activity of biosynthesised silver nanoparticles against multidrug-resistant microbes isolated from cancer patients with bacteraemia and candidaemia. *Indian Journal of Medical Microbiology*, 38(3-4): 371-378. https://doi.org/10.4103/ijmm.IJMM_20_299.
- García-Marín, L. E., Juárez-Moreno, K., Vilchis-Néstor, A. R. y Castro-Longoria, E. (2022). Highly antifungal activity of biosynthesized copper oxide nanoparticles against *Candida albicans*. *Nanomaterials*, 12(21). <https://doi.org/10.3390/nano12213856>.
- Garnacho-Montero, J., Díaz-Martín, A., De Piappón, M. R.-P. y García-Cabrera, E. (2012). Infección fúngica invasiva en los pacientes ingresados en las áreas de críticos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 30(6): 338-343. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2012.02.011>.
- Ghosh Chaudhuri, R. y Paria, S. (2012). Core/shell nanoparticles: classes, properties, synthesis mechanisms, characterization, and applications. *Chemical Reviews*, 112(4), 2373-2433. <https://doi.org/10.1021/cr100449n>.
- Guzman, M., Dille, J., y Godet, S. (2012). Synthesis and antibacterial activity of silver nanoparticles against gram-positive and gram-negative bacteria. *Nano-medicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(1): 37-45. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2011.05.007>.
- Hwang, I., Lee, J., Hwang, J. H., Kim, K.-J. y Lee, D. G. (2012). Silver nanoparticles induce apoptotic cell death in *Candida albicans* through the increase of hydroxyl radicals. *The FEBS Journal*, 279(7): 1327-1338. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2012.08527.x>.
- Ingle, A. P., Duran, N. Rai, M. (2014). Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: A review. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 98: 1001-1009. <https://doi.org/10.1007/s00253-013-5422-8>.
- Ijaz, I., Gilani, E., Nazir, A. y Bukhari, A. (2020). Detail review on chemical, physical and green synthesis, classification, characterizations and applications of nanoparticles. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 13(3): 59-81. <https://doi.org/10.1080/17518253.2020.1802517>.

- Karkowska-Kuleta, J., Kulig, K., Karnas, E., Zuba-Surma, Woznicka, Olga, Pyza, E., Kuleta, P., Osyetzka, A., Kozik, MR., Kozik, A. (2020). Characteristics of extracellular vesicles released by the pathogenic yeast-like fungi *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*. *Cells*, 9(7): 1722 <https://doi.org/10.3390/cells9071722>.
- Khaled, Y. y Pahuja, B. K. (2019). Identifying the different kinds of oral *Candida* species in denture wearing patients. *EC Dental Science*, 18(7): 1428-1434.
- Lakshminarayanan, R., Ye, E., Young, D. J., Li, Z. y Loh, X. J. (2018). Recent advances in the development of antimicrobial nanoparticles for combating resistant pathogens. *Advanced Healthcare Materials*, 7(13), 1701400. <https://doi.org/10.1002/adhm.201701400>.
- Lazo, V., Hernández, G. y Méndez, R. (2018). Candidiasis sistémica en pacientes críticos, factores predictores de riesgo. *Horizonte Médico (Lima)*, 18(1): 75-85. <http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2018.v18n1.11>.
- Lee, B., Lee, M. J., Yun, S. J., Kim, K., Choi, I.-H. y Park, S. (2019). Silver nanoparticles induce reactive oxygen species-mediated cell cycle delay and synergistic cytotoxicity with 3-bromopyruvate in *Candida albicans*, but not in *Saccharomyces cerevisiae*. *International Journal of Nanomedicine*, 14, 4801. <https://doi.org/10.2147/IJN.S205736>. eCollection 2019.
- Lone, S. A. y Ahmad, A. (2019). *Candida auris* — The growing menace to global health. *Mycoses*, 62(8): 620-637. <https://doi.org/10.1111/myc.12904>.
- Martínez, A., Apip, C., Meléndez, M. F., Domínguez, M., Sánchez-Sanhueza, G., Marzialetti, T. y Catalán, A. (2021). Dual antifungal activity against *Candida albicans* of copper metallic nanostructures and hierarchical copper oxide marigold-like nanostructures grown *in situ* in the culture medium. *Journal of Applied Microbiology*, 130(6): 1883-1892. <https://doi.org/10.1111/jam.14859>.
- Martínez-Andrade, J. M., Avalos-Borja, M., Vilchis-Néstor, A. R., Sánchez-Vargas, L. O. y Castro-Longoria, E. (2018). Dual function of EDTA with silver nanoparticles for root canal treatment—A novel modification. *PLoS ONE*, 13(1): 1-19. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190866>.
- Mauricio, M. D., Marchio, P., Valles, S. L., Aldasoro, M., Herance, J. R., Rocha, M., Vila, J. M., y Víctor, V. M. (2018). Review article nanoparticles in medicine : a focus on vascular oxidative stress. <https://doi.org/10.1155/2018/6231482>.
- McCarty, T. P., White, C. M. y Pappas, P. G. (2021). Candidemia and invasive candidiasis. *Infectious Disease Clinics of North America*, 35(2): 389-413. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.007>.
- McCullough, M. J., Ross, B. C. y Reade, P. C. (1996). *Candida albicans*: a review of its history, taxonomy, epidemiology, virulence attributes, and methods of strain differentiation. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 25(2): 136-144. [https://doi.org/10.1016/S0901-5027\(96\)80060-9](https://doi.org/10.1016/S0901-5027(96)80060-9).
- Mixão, V. de P. (2020). Hybridization in *Candida* yeast pathogens. September 2019. <https://widgets.ebscohost.com/prod/customerspecific/ns000545/customproxy.php?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edstdx&AN=edstdx.10803.670103&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site>.

- Mohammadi, M., Shahisaraee, S. A., Tavajjohi, A., Pournoori, N., Muhammadnejad, S., Mohammadi, S. R., Poursalehi, R. y Delavari H, H. (2019). Green synthesis of silver nanoparticles using *Zingiber officinale* and *Thymus vulgaris* extracts: characterization, cell cytotoxicity, and its antifungal activity against *Candida albicans* in comparison to fluconazole. *IET Nanobiotechnology*, 13(2): 114-119. <https://doi.org/10.1049/iet-nbt.2018.5146>.
- Mudiar, R. y Kelkar-Mane, V. (2020). Original research article (experimental): Targeting fungal menace through copper nanoparticles and Tamrajal. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 11(3): 316-321. <https://doi.org/10.1016/j.jaim.2018.02.134>.
- Murillo-Rábago, E. I., Vilchis-Néstor, A. R., Juárez-Moreno, K., García-Marín, L. E., Quester, K., Castro-Longoria, E. (2022). Optimized synthesis of small and stable silver nanoparticles using intracellular and extracellular components of fungi: an alternative for bacterial inhibition. *Antibiotics*, 11(6).
- Niknejad, F., Nabili, M., Ghazvini, R. D. y Moazeni, M. (2015). Green synthesis of silver nanoparticles: advantages of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* model. *Current Medical Mycology*, 1(3): 17. <https://doi.org/10.18869/acadpub.cmm.1.3.17>.
- Padmavathi, A. R., Das, A., Priya, A., Sushmitha, T. J., Pandian, S. K. y Toleti, S. R. (2020). Impediment to growth and yeast-to-hyphae transition in *Candida albicans* by copper oxide nanoparticles. *Biofouling*, 36(1): 56-72. <https://doi.org/10.1080/08927014.2020.1715371>.
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vázquez, J. A. y Walsh, T. J. (n.d.), Zaoutis T. E., Sobel, J. D. (2016). Executive summary: clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016. Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis*, 62(4): 409-417.
- Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L. y Kullberg, B. J. (2018). Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1): 1-20. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.26>.
- Pastrana-Gómez, C. A., Almonacid-Urrego, C. C., Velasco-Montejo, B. E., Mendieta-Zerón, H. y Cuevas-Yáñez, E. (2020). Antimycotic sensitivity evaluation against *Candida* ATCC species of 1,2,3-triazoles derived from 5-chloro-2(2,4-dichlorophenoxy)phenol. *Medicinal Chemistry Research*, 29(3): 417-425. <https://doi.org/10.1007/s00044-019-02490-7>.
- Pfaller, M. A. y Diekema, D. (2007). Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. *Clinical Microbiology Reviews*, 20(1): 133-163.
- Pillai, A. M., Sivasankarapillai, V. S., Rahdar, A., Joseph, J., Sadeghfhar, F., Anuf A, R., Rajesh, K. y Kyzas, G. Z. (2020). Green synthesis and characterization of zinc oxide nanoparticles with antibacterial and antifungal activity. *Journal of Molecular Structure*, 1211, 128107. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.128107>.
- Silva, S., Negri, M., Henriques, M., Oliveira, R., Williams, D. W. y Azeredo, J. (2012). *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(2): 288-305. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00278.x>.

- Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., y Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*-the virulence factors and clinical manifestations of infection. *Journal of Fungi*, 7(2): 1-19. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>.
- Tang, Y., Fang, L., Xu, C., y Zhang, Q. (2017). Antibiotic resistance trends and mechanisms in the foodborne pathogen. *Campylobacter. Animal Health Research Reviews*, 18(2): 87-98. <https://doi.org/10.1017/S1466252317000135>.
- Tahvilian, R., Mahdi, M. y Falahi, H. (2019). Green synthesis and chemical characterization of copper nanoparticles using *Allium saralicum* leaves and assessment of their cytotoxicity, antioxidant, antimicrobial and cutaneous wound healing properties. *Applied Organometallic Chemistry*, 33(12): 1-16. <https://doi.org/10.1002/aoc.5234>.
- Vázquez-Muñoz, R., Avalos-Borja, M. y Castro-Longoria, E. (2014). Ultrastructural analysis of *Candida albicans* when exposed to silver nanoparticles. *PLOS ONE*, 9(10): e108876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108876>.
- Yassin, M. T., Mostafa, A. A. F., Al-Askar, A. A. y Al-Otibi, F. O. (2022). Synergistic antifungal efficiency of biogenic silver nanoparticles with itraconazole against multi-drug-resistant *Candida* strains. *Crystals*, 12(6): 816. <https://doi.org/10.3390/cryst12060816>.