

Alternativas para combatir las infecciones nosocomiales asociadas a catéteres utilizando extractos naturales y tecnología del plasma.

Alternatives to combat catheter-associated nosocomial infections using natural extracts and plasma technology.

Emilian Martínez Moreno ¹, Rosa Idalia Narro Céspedes ^{1*}, Francisco Javier Alonso Montemayor ¹, Nancy Verónica Pérez Aguilar ¹, Yadira Karina Reyes Acosta ¹.

¹ Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Coahuila, José Cárdenas Valdés S/N Col. República C.P 25280, Saltillo Coahuila México

***Rosa Idalia Narro Céspedes
Universidad Autónoma de Coahuila
rinarro@uadec.edu.mx**

Resumen

Las infecciones bacterianas asociadas a catéteres son un problema nosocomial común. La incidencia y la resistencia de las bacterias ESKAPE en este tipo de infecciones, motiva la búsqueda de alternativas con el propósito de sustituir el uso de antibióticos y disminuir las infecciones. En este sentido el tratamiento superficial mediante plasma es una estrategia efectiva para mejorar la adherencia de recubrimientos antibacterianos. Por otro lado, el conocimiento de las propiedades antibacterianas de los extractos herbales, hace de estos una alternativa prometedora a considerar. En este artículo se plasman estas alternativas con resultados positivos, con el fin de señalar la importancia de la investigación de nuevas técnicas y del desarrollo de las herramientas conocidas para prevenir la colonización bacteriana de biomateriales como los catéteres, por parte de bacterias resistentes a los antibióticos.

Palabras clave: Tratamiento de plasma, Bacterias ESKAPE, Extracto de planta, Cubiertas, Catéteres, Recubrimientos antibacterianos.

Abstract

Catheter-associated bacterial infections are a common nosocomial problem. The incidence and resistance of ESKAPE bacteria in this type of infections, motivates the search for alternatives with the purpose of substituting the use of antibiotics and reducing infections. In this sense, surface treatment with plasma is an effective strategy to improve the adherence of antibacterial coatings. On the other hand, the knowledge of the antibacterial properties of herbal extracts makes them a promising alternative to consider. This article presents these alternatives with positive results, in order to point out the importance of research into new techniques and the development of known tools to prevent bacterial colonization of biomaterials such as catheters by antibiotic-resistant bacteria.

Keywords: Plasma treatment, ESKAPE bacteria, Plant extract, Coat, Catheters, Antibacterial coatings

Introducción

Las infecciones nosocomiales suelen prolongar el tiempo de hospitalización, lo cual produce pérdidas económicas (Li y col., 2017). Anualmente, las pérdidas son de alrededor 4,500 millones de dólares, mientras que el número de decesos asciende hasta 88,000 (Izadi y col., 2020). Tan solo en Norteamérica y Europa entre el 5 y 10% del total de las hospitalizaciones resultan en infecciones nosocomiales, mientras que, en Latinoamérica, Arabia Saudita, África subsahariana y Asia, esta cifra asciende hasta el 40% (Khan y col., 2015). Alrededor del 26% de las infecciones nosocomiales están asociadas con el uso de catéteres venosos (CLABSI), urinarios (CAUTI) y de ventiladores pulmonares (VAP) (Izadi y col., 2020). Las CAUTI se presentan durante el tiempo que permanece implantado el catéter y pueden aparecer después de 48 horas de uso continuo. (Al-Ansari y col., 2020; Khahakaew y col., 2021; Zhong y col., 2020).

Las bacterias ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, y *Enterobacter spp.*), son las principales causantes de infecciones nosocomiales y su resistencia es la causa de miles de muertes anuales, pues además de poseer mecanismos que inhiben la acción de los antibióticos, pueden formar biopelículas que les brindan una mayor resistencia (**Ver Tabla 1**) (Havlikova y col., 2021; Narayana y col., 2019). Estas bacterias son capaces de desarrollarse aun en presencia de los medicamentos antibióticos por lo que la resistencia bacteriana se ha catalogado como una emergencia global (Yadav & Kapley, 2021; Yakimov y col., 2021).

Tabla 1. Tabla de bacterias ESKAPE, su tipo de tinción y antibióticos a los que resiste

Bacteria	Tipo de bacteria (Gram + o -)	Resistente a
<i>Enterococcus faecium</i>	+	Penicilina, vancomicina

<i>Staphylococcus aureus</i>	+	Meticilina , vancomicina
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	Carbapenémicos
<i>Acitenobacter baumannii</i>	-	BLEE, carbapenémicos
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	Fluoroquinolonas, carbapenémicos
<i>Enterobacter spp</i>	-	Antimicrobianos BLEE, carbapenémicos

Dado a que estas bacterias exhiben una tendencia para adquirir resistencia a los agentes antibacterianos comunes, la investigación de nuevas alternativas para combatir las enfermedades infecciosas ha ido a la alza (Streicher, 2021). La búsqueda de sustancias de origen vegetal con propiedades antifúngicas y antibacterianas y su aislamiento, ha permitido identificar fuentes con alto potencial para obtener nuevos compuestos antimicrobianos, tanto así que la Organización Mundial de la Salud ha declarado que esta es la mejor fuente para obtener nuevos compuestos antibacterianos (Hemeg et al., 2020; Manandhar et al., 2019) . Por otro lado, el tratamiento con plasma es una de las formas más efectivas de modificar y mejorar la superficie del material sin llevar a cabo procedimientos contaminantes y agresivos de injerto químico, ya que los grupos funcionales y radicales libres que se pueden formar en la superficie tratada aumentan la energía superficial mejorando el rendimiento del recubrimiento posterior y la fuerza de adhesión (**Ver Figura 1**), siendo esta una tecnología aplicada ampliamente en la modificación superficial y en la implementación de cubiertas en dispositivos médicos (Wen y Lin, 2021). Conociendo esto, esta revisión analiza la pertinencia para la resolución de infecciones nosocomiales mediante dos alternativas: la tecnología del plasma y el uso de extractos naturales, las cuales juntas podrían presentar un efecto sinérgico para el tratamiento y la inhibición bacteriana, las principales causantes de complicaciones e infecciones asociadas a catéteres.

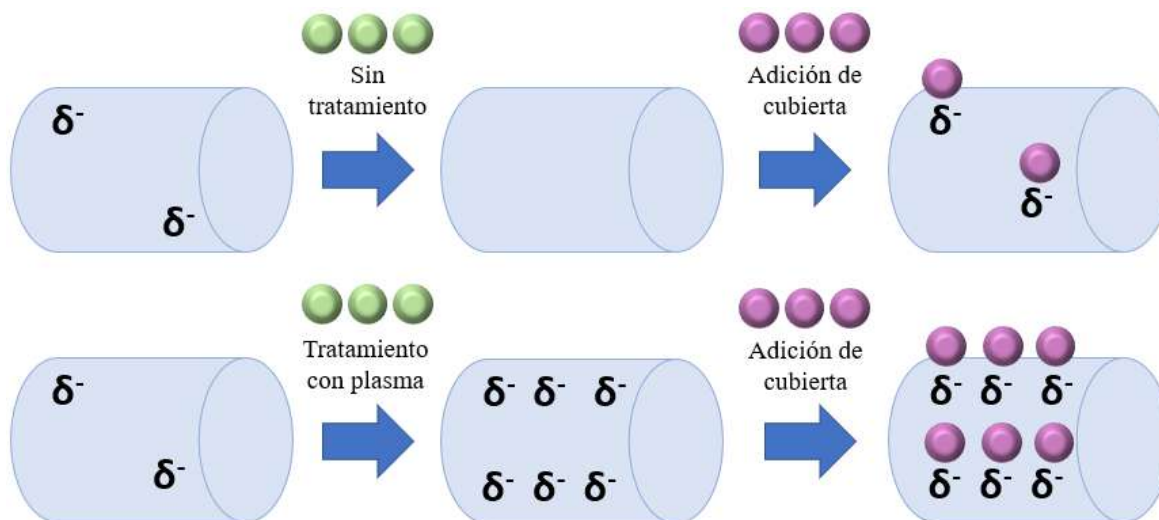


Figura 1. Esquema de funcionalización de superficies mediante plasma.
Fuente: Elaboración propia.

Extractos herbales como alternativa antimicrobiana

Plantas de distintas regiones del mundo pueden actuar como bactericidas o inhibidores de crecimiento bacteriano, dado esto, se han realizado diversas investigaciones a lo largo del mundo probando una variedad de plantas en contra de bacterias clínicamente importantes. Por ejemplo, el extracto de la planta comúnmente conocida como "vieira lavanda" (*K. fedtschenkoi*), presenta actividad antimicrobiana contra tres bacterias del grupo ESKAPE *S. aureus*, *A. baumannii*, y *P. aeruginosa*. Se han reportado concentraciones inhibitorias que oscilan entre 128-256 $\mu\text{g/ml}$ (Richwagen y col., 2019). La medicina tradicional y el uso de plantas como agente terapéutico se ha desarrollado a lo largo de la historia por todo el mundo (Castronovo y col., 2021), tal es el caso de Panda y colaboradores en 2019, quienes reportaron una variedad extractos naturales de plantas medicinales originarias de India, entre las que destacan la bischofia (*Bischofia javanica*), hojas del árbol trema oriental (*Trema orientalis*), olivo de ceilan (*Elaeocarpus serratus*) y *Pterygota alata*. Los extractos se obtuvieron con disolventes como el agua, etanol,

hexano y acetona, siendo capaces de inhibir a la gran mayoría de cepas de *S. aureus* multirresistente probadas en el experimento (Panda y col., 2020).

En regiones del continente americano, se ha estudiado a la planta del achiote (*Bixa orellana*), originaria del sur de América y México, probando extractos obtenidos de tallos, hojas y semillas de esta planta, siendo estas capaces de inhibir el crecimiento de *E. coli* y *Bacillus subtilis* (Ahmed y col., 2020). Por otro lado, la flor de Jamaica (*Hibiscus sabdariffa*) también posee actividad antimicrobiana de acuerdo con Portillo-Torres y col., en el 2019, quienes encontraron que los componentes fenólicos y ácidos orgánicos presentes, pueden inhibir distintas cepas de *Salmonella spp.* y *E. coli*, además, señalan que estas bacterias presentaron resistencia con al menos 10 antibióticos (Portillo-Torres y col., 2019). Otra planta que se ha estudiado en diversas ocasiones es la granada (*Punica granatum*). Los autores demostraron una buena efectividad para atacar bacterias como *E. coli*, *S. aureus* y *Bacillus subtilis* y además de ser también efectiva contra *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), al igual que la planta de jaguarzo morisco (*Cistus salviifolius*) (Álvarez-Martínez, Rodríguez, y col., 2021; Chithra y col., 2021).

Pallah y colaboradores realizaron una investigación profunda en la búsqueda de contrarrestar a bacterias oportunistas y multirresistentes del grupo ESKAPE, donde analizaron extractos metanólicos de distintas plantas como la grosella roja (*Ribes rubrum*), cereza (*Prunus avium*), ciruela (*Prunus domestica*), grosella josta (*Ribes x nidigrolaria*), bayas azules (*Vaccinium myrtillus*) y la ciruela de cereza (*Prunus cerasifera*). Obtuvieron los extractos mediante un tratamiento de metanol y evaporación al vacío y probándolas contra las bacterias *E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter spp.* Los resultados reportados señalan principalmente la actividad de *Prunus cerasifera* en contra de *K. pneumoniae*, *Enterococcus cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, mientras que el extracto de *Prunus avium* solo mostró actividad contra *E. cloacae* y *S. aureus*. El extracto de ciruela presentó efecto antagonista contra crecimiento de *S. aureus*, *E.*

cloacae, *K. pneumoniae*, los demás extractos demostraron una baja afinidad antibacteriana (Pallah y col., 2020).

Así mismo, según reportaron Sah y colaboradores en el 2020, una planta que ha demostrado que su extracto posee una actividad antibacteriana es la planta asiática originaria de India *Andrographis paniculata*, comúnmente llamada en su región como “maha-tita”. El extracto etanólico de esta planta fue probada en contra de cepas multirresistentes de *K. pneumoniae* y demostró capacidad de inhibir el crecimiento bacteriano a concentraciones entre 250-500 µg/mL (Sah y col., 2020). De la misma manera se ha reportado que el nogal (*Junglans regia L*) posee componentes capaces de inhibir el crecimiento de bacterias clínicamente importantes. Dolatabadi y colaboradores en el 2018 probaron extractos de esta planta utilizando disolventes como el agua y el etanol probándolos en contra de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. Siendo capaces ambos extractos de inhibir el crecimiento bacteriano (Dolatabadi y col., 2018).

Además de reducir el uso de antibióticos, el uso de extractos naturales también permitirá combatir la resistencia bacteriana. La búsqueda y desarrollo de nuevos antimicrobianos de origen herbal, debe incluir plantas medicinales, y plantas comestibles, ya que los extractos representan una solución y tendencia muy prometedora (Pallah y col., 2020).

Plasma como herramienta para obtención de catéteres antibacterianos

El estudio para la obtención de catéteres antibacterianos se ha estado desarrollando, esto debido a que principalmente la presencia de los catéteres en el cuerpo humano brinda acceso libre a las bacterias del entorno y permite la colonización de los diversos espacios ocupados por los dispositivos médicos. Estos espacios pueden ser por ejemplo el tracto urinario debido al uso de estos dispositivos. Una de las técnicas empleadas para combatir esta problemática es la implementación de cubiertas utilizando antibióticos, cubiertas fabricadas con

compuestos de plata, así como el desarrollo de materiales antiadherentes (Zhang y col., 2019). También se han realizado cubiertas con una gran variedad de materiales de distinta naturaleza tales como cubiertas de hidroxiapatita antibiótica o cubiertas de ácido hialurónico, el desarrollo de polímeros fotoactivos y cubiertas antisépticas (Khatoon y col., 2018). Aun así, la disponibilidad de estos catéteres es pobre y los existentes son de eficacia controlada o baja, como el catéter cubierto de plata que muestra efectividad en los primeros días, mientras que a la primera semana pierde efectividad (Zhang y col., 2019).

El uso del tratamiento con plasma en aplicaciones biomédicas data desde finales del siglo XX. Estas investigaciones buscan la biocompatibilidad de las superficies poliméricas con la sangre así como los tejidos, además de jugar un papel importante en el estudio de la liberación de fármacos, por lo que se le considera una tecnología relativamente nueva (Singh y col., 2019). Así mismo ha significado un avance en la ciencia y tecnología de superficies aplicadas, ya que permite la funcionalización de cualquier superficie, inmovilización de moléculas bioactivas y adición de capas orgánicas biofuncionales, proveyéndole de características hidrofóbicas, hidrofílicas, modificación de adhesión celular o características antiincrustantes, todo esto sin afectar sus rasgos inherentes (Yang y col., 2020). El tratamiento con plasma consta en aplicar un estímulo energético a través de un electrodo separado del ambiente mediante una barrera conteniendo el gas; cuando el gas con el cual se trabaja fluye a través del electrodo, se ioniza y forma una descarga que se propaga a través del contenedor hasta que la energía se disipa. El plasma que se produce de esta manera se conoce como plasma frío, por lo que el entorno del mismo se mantiene a baja temperatura mediante la adición de una barrera dieléctrica alrededor del electrodo de potencia (Alonso-Montemayor y col., 2021).

Dentro de la investigación, con esta tecnología se han desarrollado distintas cubiertas, una consiste en la cubierta de silano de amonio cuaternario, que mostró un efecto antibacteriano contra *E. coli*. Este experimento consistió en la modificación

del catéter mediante tratamientos de plasma de argón para la activación de la superficie creando radicales libres, seguido de esto, en un tratamiento distinto se hizo una polimerización con ácido acrílico injertando grupos carboxílicos en el catéter de poliuretano, para que posteriormente estos grupos funcionales añadidos funcionaran como ancla para la adsorción de las moléculas positivas del silano de amonio cuaternario que se añadieron mediante inmersión en una solución de cloruro de dimetiloctadecil[3-(trimetoxisilil)propil]amonio. Los fragmentos del catéter modificados, presentaron actividad antibacteriana, registrando inhibición del 99% hasta el 100% en algunos tratamientos empleados (Zanini y col., 2015).

Se ha reportado que el tratamiento mediante plasma por sí solo puede añadir un efecto antibacteriano a una superficie. La aparición de grupos -OH y C=O, cambian las propiedades de la superficie del catéter, así como también el cambio de tamaño de poro (erosión) de la superficie, pueden desfavorecer el anclaje de las bacterias en los catéteres como lo reporta Zarrini y colaboradores en el 2016, quienes reportan la modificación de un catéter urinario a través de plasma de nitrógeno y evalúan su actividad antibacteriana en la formación de biofilms de la bacteria *S. epidermidis*. Demostraron que este tratamiento inhibió al menos el 54% de la formación de biopelículas con solo tratar el catéter mediante plasma de nitrógeno (Zarrini y col., 2016).

La polimerización y activación mediante plasma han obtenido resultados favorables en recubrimientos de catéteres. El anclaje de una cubierta de melimina mediante activación por implementación de iones con plasma de nitrógeno, en un catéter de policloruro de vinilo demostró acción antibacteriana y un buen anclaje según detallan Tran y colaboradores en 2019. El anclaje de una cubierta se puede presentar por distintas interacciones no covalentes y en otros casos covalentes, gracias a la formación de radicales libres o implementación de grupos capaces de generar interacciones con un compuesto (Tran y col., 2019). La investigación de polímeros y su modificación superficial para un potencial uso en dispositivos

médicos, está siendo un área de gran interés en la actualidad, y su desarrollo representa un avance en el área médica. Se han reportado resultados muy favorables de una superficie de polidimetilsiloxano (PDMS) modificado mediante plasma de argón y cubierta de un antiséptico popular como la clorhexidina (CHX). Los resultados de inhibición para *E. coli* mostraron ser una alternativa favorable y que se puede considerar para su utilización en investigaciones y cubiertas futuras (Mora-Boza y col., 2019).

Distintos materiales, elementos y compuestos poseen actividad antibacteriana, al ser utilizados en conjunto, esta propiedad puede ser potenciada e incrementada, así como también añadir estabilidad a esa combinación específica para emplearla en superficies de interés. Por ejemplo el uso de nanopartículas y óxidos de zinc han demostrado una actividad antimicrobiana prometedora (Perveen y col., 2020), tal es el caso que de un compuesto formado por óxido de zinc y palygorskita anclado a una superficie de un catéter funcionalizado mediante plasma. La funcionalización consistió en añadir grupos -OH permitiendo la interacción de los compuestos de ZnO y palygorskita en la superficie polimérica, se obtuvo así un catéter con propiedades antibacterianas, que mostró actividad contra bacterias como *E. coli* y *S. aureus* durante 5 y 7 días para los distintos tipos de cubiertas ancladas (Jing y col., 2020). En la **Tabla 2** se muestra un resumen de los distintos catéteres y extractos de plantas mencionados en esta revisión bibliográfica.

Tabla 2. Resumen de extractos y modificaciones a catéteres presentadas en esta revisión

Catéteres				
Material	Plasma	Cubierta	Bacterias probadas	Referencia

Catéter de Poliuretano	Argón	Silano de amonio cuaternario	<i>E. coli</i>	Zanini y col., 2015
Catéter urinario*	Nitrógeno	Tratamiento superficial	<i>S. epidermidis</i>	Zarrini y col., 2016
Catéter de PVC	Nitrógeno	Melimina	<i>S. aureus</i>	Tran y col., 2019
Catéter de PDMS	Argón	Clorhexidina	<i>E. coli</i>	Mora-Boza y col., 2019
Catéter urinario tipo Foley**	Oxígeno	Zn(OH) ₂ Palygorskita+[Zn(OH) ₂]	<i>E. coli</i> <i>S. aureus</i>	Jing y col., 2020
Extractos				
Planta	Bacterias probadas		Referencia	
<i>K. fedtschenkoi</i>	<i>S. aureus</i> , <i>A. baumannii</i> , <i>P. aeruginosa</i>		Richwagen y col., 2019	
Variedad de especies de la india	<i>S. aureus</i>		Panda y col., 2019	
<i>Hibiscus sabdariffa</i>	<i>Salmonella spp</i> , <i>E. coli</i>		Portillo-Torrez y col., 2019	
<i>Bixa orellana</i> L	<i>E. coli</i> , <i>B. subtilis</i>		Ahmed y col., 2020	
<i>Punica granatum</i>	<i>E. coli</i> , <i>S. aureus</i>		Chithra y col., 2021	
<i>Punica granatum</i> , <i>Cistus salviifolius</i>	<i>S. aureus</i>		Álvarez-Martínez y col., 2021	

<i>Prunus cerasifera</i>	<i>K. pneumoniae, Enterococcus cloacae, P. aeruginosa, S. aureus</i>	Pallah y col., 2020
<i>Prunus avium</i>	<i>E. cloacae</i> y <i>S. aureus</i> .	Pallah y col., 2020
<i>Prunus domestica</i>	<i>S. aureus, E. cloacae, K. pneumoniae</i>	Pallah y col., 2020
<i>Andrographis paniculata</i>	<i>K. pneumoniae</i>	Sah y col., 2020
<i>Juglans regia</i> L	<i>P. aeruginosa</i>	Dolatabadi y col., 2018

Una posible solución en estas alternativas

Los polímeros tienen un amplio espectro de utilidad, en el área de la ciencia se encuentra el campo del área biomédica en donde se diseñan diversos dispositivos médicos y material de ingeniería de tejidos. El principal objetivo de estos materiales es la interacción con medios químicamente distintos, entre ellos medios orgánicos (Mrsic y col., 2021). Muchos polímeros son inertes y poseen una baja energía superficial, se adhieren mal a los revestimientos provocando incrustaciones y malestar, y así mismo infecciones debido a la formación de biopelículas, por lo que muchas investigaciones se enfocan en la modificación de superficies con tratamientos que desfavorezcan la adhesión celular o bien, cubiertas antimicrobianas (Learn y col., 2021).

La versatilidad del plasma y las ventajas que presenta en el área de modificación superficial hacen de esta tecnología una de las principales herramientas en este campo. El plasma consiste en una mezcla de radicales libres, electrones y partículas con las cuales se pueden llevar procedimientos como limpieza, erosión, creación de sitios activos y polimerización de superficies (**Ver Figura 2**), en donde el tipo de gas de alimentación, la temperatura, el tiempo, la potencia, la frecuencia y las

distancias de separación entre el sustrato polimérico y el contacto con plasma, así como la geometría del reactor juegan un papel importante en los resultados (Dawood, 2021; Singh y col., 2019).

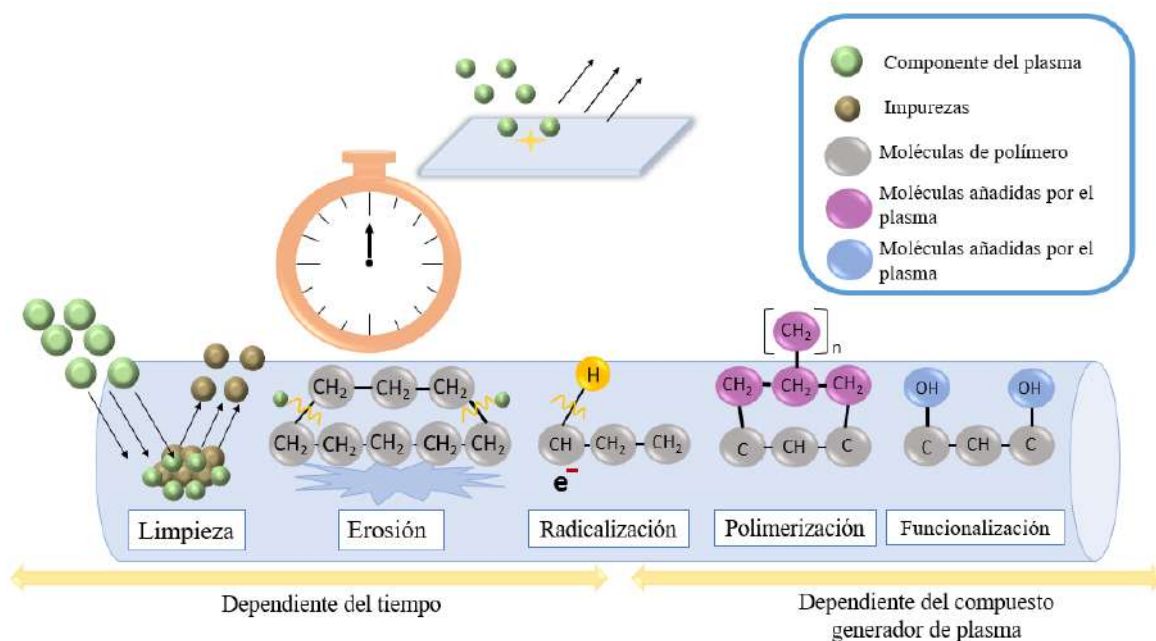


Figura 2. Tratamiento y función del plasma en una superficie. La influencia del tiempo de tratado puede generar limpieza, formar radicales o formación de grabado alterando la superficie.

Fuente: *Elaboración propia.*

Por otro lado una gran variedad de plantas ha sido considerada como fuentes naturales de compuestos antimicrobianos capaces de ser utilizados como tratamientos para las infecciones que constantemente atacan al humano (Manandhar y col., 2019). El efecto antimicrobiano de las plantas es atribuido principalmente a un gran número de compuestos fenólicos, alcohólicos y terpenoides, compuestos que se encuentran presentes en diferentes partes de las plantas como tallos, hojas, flores, semillas y frutos (Boy y col., 2021; El-Baz y col., 2021).

La manera en que actúan estos compuestos orgánicos para la inhibición de su crecimiento está relacionada con una gran variedad de procesos y mecanismos

bacterianos. Algunos extractos naturales se basan en la inhibición de la síntesis de proteínas, mientras que otros su punto de acción se concentra en la inhibición de rutas metabólicas. Se han reportado variedad de mecanismos que se basan en el deterioro y permeabilidad de la pared celular y membrana plasmática bacteriana provocando lisis celular al entrar en contacto con estos compuestos, además de la interferencia de la replicación del ADN y síntesis de ARN (Álvarez-Martínez, Barrajón-Catalán, y col., 2021).

La posibilidad de combinar la tecnología del plasma con los extractos en la creación de catéteres antimicrobianos parece ser una prometedora alternativa que se le puede sumar a estas dos. Se ha reportado recientemente del efecto de sinergia que se presenta al tratar con plasma a los extractos naturales debido a las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno presentes en el plasma que se injertan, y además junto con la radiación ultravioleta generada por el plasma modifican las moléculas del extracto aumentando el contenido fenólico (Alonso-Montemayor y col., 2021). La capacidad del plasma y la eficacia dentro de la modificación superficial, la resistencia bacteriana y la producción de extractos naturales capaces de combatir a las bacterias resistentes, ponen en mira la investigación de estas dos alternativas en conjunto para la implementación de catéteres antimicrobianos, que brinden la oportunidad de combatir a las infecciones asociadas a los catéteres,

Conclusión

El potencial que ofrecen estas alternativas por si solas es prometedor dentro del área de la salud, el avance que se presenta en la resistencia bacteriana y la alta incidencia en infecciones nosocomiales obliga a buscar de igual manera mecanismos y tecnologías para contrarrestar dicho problema. Se ha reportado de la baja disponibilidad de catéteres antimicrobianos en el mercado, y se conoce que la efectividad de los disponibles es cuestionable aun, o bien de poca duración.

El conocimiento que se tiene en la actualidad sobre la combinación de la tecnología del plasma y extractos naturales en la formación de cubiertas antimicrobianas en catéteres aun es escaso, puesto que se han encontrado pocos reportes, casi nulos, aun sabiendo del potencial que los extractos naturales poseen en la inhibición bacteriana. Por lo tanto, la investigación a futuro de esta área podría contribuir de manera importante para el combate de las infecciones asociadas a catéteres.

Agradecimientos

Como alumno de la Maestría en Ciencia y Tecnología Química (MaCTeQ) de la Universidad Autónoma de Coahuila (UA de C), se agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT) por la beca 788155 brindada. Se agradece también al COECYT y al Gobierno del Estado de Coahuila por el financiamiento por medio del fondo FONCYT del proyecto COAH-2020-C14-058.

Referencias bibliográficas

Artículos científicos:

Ahmed, S., Moni, B. M., Ahmed, S., Gomes, D. J., & Shohael, A. M. (2020). Comparative phytochemical, antioxidant, and antibacterial study of different parts of Doigota plants (*Bixa orellana* L.). *Bulletin of the National Research Centre*, 44(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s42269-020-00349-1>

Al-Ansari, M. M., Dhasarathan, P., Ranjitsingh, A. J. A., & Al-Humaid, L. A. (2020).

Ganoderma lucidum inspired silver nanoparticles and its biomedical applications with special reference to drug resistant Escherichia coli isolates from CAUTI. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(11), 2993–3002. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.09.008>

Alonso-Montemayor, F. J., Reyna-Martínez, R., Neira-Velázquez, M. G., Sáenz-Galindo, A., Aguilar, C. N., & Narro-Céspedes, R. I. (2021). A review on antibacterial and therapeutic plasma-enhanced activities of natural extracts. *Journal of King Saud University - Science*, 33(6), 101513. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2021.101513>

Álvarez-Martínez, F. J., Barraji n-Catalán, E., Herranz-López, M., & Micol, V. (2021). Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. *Phytomedicine*, 90, 153626. <https://doi.org/10.1016/J.PHYMED.2021.153626>

Álvarez-Martínez, F. J., Rodríguez, J. C., Borr s-Rocher, F., Barraji n-Catalán, E., & Micol, V. (2021). The antimicrobial capacity of Cistus salviifolius and Punica granatum plant extracts against clinical pathogens is related to their polyphenolic composition. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80003-y>

Boy, F. R., Casquete, R., Martínez, A., Córdoba, M. G., Ru z-Moyano, S., & Benito, M. J. (2021). Antioxidant, antihypertensive and antimicrobial properties of phenolic compounds obtained from native plants by different extraction methods. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(5), 1–12. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052475>

Castronovo, L. M., Vassallo, A., Mengoni, A., Miceli, E., Bogani, P., Firenzuoli, F., Fani, R., & Maggini, V. (2021). Medicinal plants and their bacterial microbiota: A review on antimicrobial compounds production for plant and human health. *Pathogens*, 10(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/pathogens10020106>

- Chithra, A., Dharanyshri, R., Das, A., & Bindhu, J. (2021). Structural and antimicrobial analysis of methanolic extract of punica granatum peel. *International Journal of Current Research and Review*, 13(3), 175–184. <https://doi.org/10.31782/IJCRR.2021.13332>
- Dawood, N. (2021). Surface modification of date palm leaves by cold plasma treatment. *Journal of King Saud University - Science*, 33(5), 101465. <https://doi.org/10.1016/J.JKSUS.2021.101465>
- Dolatabadi, S., Moghadam, H. N., & Mahdavi-Ourtakand, M. (2018). Evaluating the anti-biofilm and antibacterial effects of Juglans regia L. extracts against clinical isolates of Pseudomonas aeruginosa. *Microbial Pathogenesis*, 118, 285–289. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2018.03.055>
- El-Baz, A. M., Mosbah, R. A., Goda, R. M., Mansour, B., Sultana, T., Dahms, T. E. S., & El-Ganiny, A. M. (2021). Back to nature: Combating candida albicans biofilm, phospholipase and hemolysin using plant essential oils. *Antibiotics*, 10(1), 1–18. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010081>
- Havlikova, J., May, R. C., Styles, I. B., & Cooper, H. J. (2021). Liquid Extraction Surface Analysis Mass Spectrometry of ESKAPE Pathogens. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*, 52, 33. <https://doi.org/10.1021/jasms.0c00466>
- Hemeg, H. A., Moussa, I. M., Ibrahim, S., Dawoud, T. M., Alhaji, J. H., Mubarak, A. S., Kabli, S. A., Alsubki, R. A., Tawfik, A. M., & Marouf, S. A. (2020). Antimicrobial effect of different herbal plant extracts against different microbial population. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(12), 3221–3227. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.08.015>
- Izadi, N., Eshrati, B., Etemad, K., Mehrabi, Y., & Hashemi-Nazari, S. S. (2020). Rate of the incidence of hospital-acquired infections in Iran based on the data

- of the national nosocomial infections surveillance. *New Microbes and New Infections*, 38, 100768. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100768>
- Jing, Y., Mu, B., Zhang, M., Wang, L., Zhong, H., Liu, X., & Wang, A. (2020). Zinc-loaded palygorskite nanocomposites for catheter coating with excellent antibacterial and anti-biofilm properties. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 600, 124965. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.124965>
- Khahakaew, S., Suwanpimolkul, G., Wongkeskij, T., Punakabutra, N., & Suankratay, C. (2021). A Comparison of Periurethral Cleaning between Normal Saline and Savlon Solutions before Indwelling Urinary Catheterization in Reducing Catheter-Associated Bacteriuria: A Randomized Controlled Study. *International Journal of Infectious Diseases*, 105, 702–708. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.086>
- Khan, H. A., Ahmad, A., & Mehboob, R. (2015). Nosocomial infections and their control strategies. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(7), 509–514. <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2015.05.001>
- Khatoun, Z., McTiernan, C. D., Suuronen, E. J., Mah, T. F., & Alarcon, E. I. (2018). Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon*, 4(12), e01067. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01067>
- Learn, G. D., Lai, E. J., Wilson, E. J., & von Recum, H. A. (2021). Nonthermal plasma treatment of polymers modulates biological fouling but can cause material embrittlement. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 113, 104126. <https://doi.org/10.1016/J.JMBBM.2020.104126>
- Li, Y., Gong, Z., Lu, Y., Hu, G., Cai, R., & Chen, Z. (2017). Impact of nosocomial infections surveillance on nosocomial infection rates: A systematic review. *En*

International Journal of Surgery (Vol. 42, pp. 164–169). Elsevier Ltd.
<https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2017.04.065>

Manandhar, S., Luitel, S., & Dahal, R. K. (2019). In Vitro Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants against Human Pathogenic Bacteria. *Journal of Tropical Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1895340>

Mora-Boza, A., Aparicio, F. J., Alcaire, M., López-Santos, C., Espinós, J. P., Torres-Lagares, D., Borrás, A., & Barranco, A. (2019). Multifunctional antimicrobial chlorhexidine polymers by remote plasma assisted vacuum deposition. *Frontiers of Chemical Science and Engineering*, 13(2), 330–339. <https://doi.org/10.1007/s11705-019-1803-6>

Mrsic, I., Bäuerle, T., Ulitzsch, S., Lorenz, G., Rebner, K., Kandelbauer, A., & Chassé, T. (2021). Oxygen plasma surface treatment of polymer films—Pellethane 55DE and EPR-g-VTMS. *Applied Surface Science*, 536, 147782. <https://doi.org/10.1016/J.APSUSC.2020.147782>

Narayana, J. L., Mishra, B., Lushnikova, T., Golla, R. M., & Wang, G. (2019). Modulation of antimicrobial potency of human cathelicidin peptides against the ESKAPE pathogens and in vivo efficacy in a murine catheter-associated biofilm model. *Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes*, 1861(9), 1592–1602. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2019.07.012>

Pallah, O., Meleshko, T., Tymoshchuk, S., Yusko, L., & Bugyna, L. (2020). How to escape “the eskape pathogens” using plant extracts. *ScienceRise: Biological Science*, 0(5-6(20-21)), 30–37. <https://doi.org/10.15587/2519-8025.2019.193155>

Panda, S. K., Das, R., Lavigne, R., & Luyten, W. (2020). Indian medicinal plant extracts to control multidrug-resistant *S. aureus*, including in biofilms. *South African Journal of Botany*, 128, 283–291.

<https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.11.019>

- Perveen, R., Shujaat, S., Qureshi, Z., Nawaz, S., Khan, M. I., & Iqbal, M. (2020). Green versus sol-gel synthesis of ZnO nanoparticles and antimicrobial activity evaluation against panel of pathogens. *Journal of Materials Research and Technology*, 9(4), 7817–7827. <https://doi.org/10.1016/j.jmrt.2020.05.004>
- Portillo-Torres, L. A., Bernardino-Nicanor, A., Gómez-Aldapa, C. A., González-Montiel, S., Rangel-Vargas, E., Villagómez-Ibarra, J. R., González-Cruz, L., Cortés-López, H., & Castro-Rosas, J. (2019). Hibiscus acid and chromatographic fractions from Hibiscus sabdariffa calyces: Antimicrobial activity against multidrug-resistant pathogenic bacteria. *Antibiotics*, 8(4). <https://doi.org/10.3390/antibiotics8040218>
- Richwagen, N., Lyles, J. T., Dale, B. L. F., & Quave, C. L. (2019). Antibacterial Activity of Kalanchoe mortagei and K. Fedtschenkoi Against ESKAPE Pathogens. *Frontiers in Pharmacology*, 10(FEB), 67. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00067>
- Sah, S. K., Rasool, U., & Hemalatha, S. (2020). Andrographis paniculata extract inhibit growth, biofilm formation in multidrug resistant strains of Klebsiella pneumoniae. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(6), 599–604. <https://doi.org/10.1016/J.JTCME.2019.02.006>
- Singh, S., Prakash, C., Wang, H., Yu, X. feng, & Ramakrishna, S. (2019). Plasma treatment of polyether-ether-ketone: A means of obtaining desirable biomedical characteristics. *European Polymer Journal*, 118, 561–577. <https://doi.org/10.1016/J.EURPOLYMJ.2019.06.030>
- Streicher, L. M. (2021). Exploring the future of infectious disease treatment in a post-antibiotic era: A comparative review of alternative therapeutics. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 24, 285–295.

<https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.12.025>

Tran, C., Yasir, M., Dutta, D., Eswaramoorthy, N., Suchowerska, N., Willcox, M., & McKenzie, D. R. (2019). Single Step Plasma Process for Covalent Binding of Antimicrobial Peptides on Catheters to Suppress Bacterial Adhesion. *ACS Applied Bio Materials*, 2(12), 5739–5748.

<https://doi.org/10.1021/acsabm.9b00776>

Wen, C. M., & Lin, C. H. (2021). Tube-Based DBD Plasma Treatment for Improving the Performance of the Slippery Coating Layers on Medical Catheters. *IEEE Transactions on Plasma Science*, 49(1), 162–167.

<https://doi.org/10.1109/TPS.2020.3009409>

Yadav, S., & Kapley, A. (2021). Antibiotic resistance: Global health crisis and metagenomics. *Biotechnology Reports*, 29, e00604.

<https://doi.org/10.1016/j.btre.2021.e00604>

Yakimov, A., Bakhlanova, I., & Baitin, D. (2021). Targeting evolution of antibiotic resistance by SOS response inhibition. En *Computational and Structural Biotechnology Journal* (Vol. 19, pp. 777–783). Elsevier B.V.

<https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.003>

Yang, T., Du, Z., Qiu, H., Gao, P., Zhao, X., Wang, H., Tu, Q., Xiong, K., Huang, N., & Yang, Z. (2020). From surface to bulk modification: Plasma polymerization of amine-bearing coating by synergic strategy of biomolecule grafting and nitric oxide loading. *Bioactive Materials*, 5(1), 17–25.

<https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.12.006>

Zanini, S., Polissi, A., Maccagni, E. A., Dell’Orto, E. C., Liberatore, C., & Riccardi, C. (2015). Development of antibacterial quaternary ammonium silane coatings on polyurethane catheters. *Journal of Colloid and Interface Science*, 451, 78–84. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2015.04.007>

Zarrini, G., Taheran, L., Zakerhamidi, M. S., & Khorram, S. (2016). Plasma can reduce *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation on medical polymers. *Progress in Biological Sciences*, 6(1), 31–36.
<https://doi.org/10.22059/pbs.2016.59005>

Zhang, S., Wang, L., Liang, X., Vorstius, J., Keatch, R., Corner, G., Nabi, G., Davidson, F., Gadd, G. M., & Zhao, Q. (2019). Enhanced Antibacterial and Antiadhesive Activities of Silver-PTFE Nanocomposite Coating for Urinary Catheters. *ACS Biomaterials Science and Engineering*, 5,6(2019), 2804–2814.
<https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b00071>

Zhong, X., Xiao, L. H., Wang, D. L., Yang, S. W., Mo, L. F., He, L. F., Wu, Q. F., Chen, Y. W., & Luo, X. F. (2020). Impact of a quality control circle on the incidence of catheter-associated urinary tract infection: An interrupted time series analysis. *American Journal of Infection Control*, 48(10), 1184–1188.
<https://doi.org/10.1016/j.ajic.2020.01.006>