

Mecanismos de resistencia bacterianos a partículas metálicas: Una Revisión Narrativa

Mechanisms of Bacterial Resistance to Metal Particles: A Narrative Review

William David Tarazona Sotelo ^a, Juan José Ortega Rodríguez ^a, Johan Sebastian

Barrientos Cuartas ^a

william.tarazona.2893@miremington.edu.co, juan.ortega.7485@miremington.edu.co,

johan.barrientos.5084@miremington.edu.co.

a. Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria

Remington

Resumen

INTRODUCCIÓN: Ante la multiresistencia bacteriana, se han implementado estrategias que eviten la resistencia a medicamentos utilizados actualmente en centros de salud. Para ello, se han utilizado nano partículas de metales con factor antimicrobiano.

Sin embargo, se han identificado mecanismos adaptados y reforzados por microorganismos para evitar el daño por partículas metálicas. De esa forma se referencian los mecanismos de resistencia a las partículas de metal con mayor reporte en la literatura.

MÉTODO: En una búsqueda exhaustiva en bases de datos como: ScienceDirect, Pubmed, Google Scholar. Para la selección de publicaciones se aplicaron criterios de inclusión y exclusión que permitieran abordar de manera eficiente y eficaz el tema direccionado.

1. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

RESULTADOS: De acuerdo con los algoritmos de búsqueda fueron hallados 6127 artículos, de ellos la mayoría fueron hallados en PUBMED y solo el 3.5% en bases de datos de ScienceDirect, que de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión fueron filtrados hasta ser seleccionados 11 artículos. 58 bacterias fueron documentadas con al menos un mecanismo de resistencia, siendo la *Pseudomona Aeruginosa*, la *Escherichia coli*, el *Staphylococcus aureus*, la *Klebsiella Aerogenes* las de mayor reporte con múltiples mecanismos. Mientras el plomo es el metal con mayor reporte en 39% de los microorganismos documentados.

DISCUSIÓN: El principal mecanismo de resistencia reportado fue la bomba Efflux utilizada por la mayoría de los microorganismos analizados. También fue reportado el uso del secuestro extracelular e intracelular, biosorción, unión por sideróforos, utilización de biofilms, bioacumulación, la co-resistencia y resistencia cruzada instauradas en algunos de estos microorganismos.

Palabras claves: Metales, Metales Pesados, Nanopartículas metálicas, Resistencia, Bacteria.

Abstract

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

INTRODUCTION: In the face of bacterial multiresistance, strategies have been implemented to avoid resistance to drugs currently used in health centers. For this purpose, metal nanoparticles with antimicrobial factor have been used.

However, mechanisms adapted and reinforced by microorganisms to avoid damage by metal particles have been identified. Thus, the mechanisms of resistance to metal particles most reported in the literature are referenced.

METHOD: An exhaustive search in databases such as: ScienceDirect, Pubmed, Google Scholar. For the selection of publications, inclusion and exclusion criteria were applied in order to efficiently and effectively address the topic addressed.

RESULTS: According to the search algorithms, 6127 articles were found, most of them were found in PUBMED and only 3.5% in ScienceDirect databases, which according to the inclusion and exclusion criteria were filtered until 11 articles were selected. 58 bacteria were documented with at least one mechanism of resistance, being *Pseudomona Aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Aerogenes* the most reported with multiple mechanisms. Lead is the most reported metal in 39% of the documented microorganisms.

DISCUSSION: The main resistance mechanism reported was the Efflux pump used by most of the microorganisms analyzed. The use of extracellular and intracellular

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

sequestration, biosorption, siderophore binding, biofilm utilization, bioaccumulation, co-resistance and cross-resistance were also reported in some of these microorganisms.

KEYS WORDS: Metals, Heavy metal, Metallic nanoparticles, Resistances, Bacterial

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años el surgimiento de bacterias multirresistentes (MDR) ha aumentado drásticamente, tanto en el número de bacterias como en la proporción y prevalencia en poblaciones bacterianas, al punto de sugerir que la actual crisis de resistencia a los antibacterianos es una enfermedad global (Roca et al., 2015).

Son múltiples las causas asociadas a la resistencia bacteriana, pero principalmente la gran flexibilidad genética de las bacterias, la presión de selección que ejerce el uso de antibióticos sumado a factores ambientales y el incremento de sustancias de origen antropogénico en el medio ambiente se ha incrementado la aparición y perpetuación de la resistencia a los antibióticos en términos generales (Klemm et al., 2018).

En la actualidad se han establecido y se sugieren diversas estrategias para la mitigación de la resistencia bacteriana, como garantizar condiciones idóneas de sanidad que contribuyan en la prevención de la propagación de agentes infecciosos, minimizar el uso de antibióticos y regular la venta libre de los mismos, establecer redes de vigilancia mundial de la resistencia

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

a los medicamentos, promover técnicas de diagnóstico más eficientes y eficaces que permitan un tratamiento más preciso y temprano en los procesos infecciosos (Chiang et al., 2018; Hampton, 2015; Sugden et al., 2016; Vikesland et al., 2017; White & McDermott, 2001; Willyard, 2017).

Además de lo enunciado anteriormente, constantemente se buscan nuevas alternativas para compuestos con propiedades antimicrobianas, el surgimiento de la nanotecnología en sinergia con las ciencias de nuevos materiales ha tomado fuerza como estrategias para el manejo de MDR. Se han reportado en la literatura científica nanofármacos que pueden actuar individualmente o en sinergia con compuestos antimicrobianos, estas tecnologías también se utilizan como sistemas de administración de fármacos que proporcionan una mayor eficacia terapéutica y características fisicoquímicas mejoradas (Alavi & Rai, 2019; Arora et al., 2020; Arugete et al., 2012; Baptista et al., 2018).

Las nanopartículas de metal y óxido de metal son uno de los nanomateriales más estudiados contra las MDR. Estas nanopartículas se pueden sintetizar a partir de metales y óxidos metálicos como oro, plata, titanio, cobre, zinc y aluminio; así como óxido de plata, óxido de cobre, óxido de magnesio, óxido de calcio y óxido de zinc entre otros (Alavi & Rai, 2019; Allahverdiyev et al., 2011; Arora et al., 2020; Chernousova & Epple, 2013; Niño-Martínez et al., 2019; Simon-Deckers et al., 2009).

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Las propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de metal y óxido de metal se deben a diversas propiedades de las mismas, tales como su relación superficie/volumen, su estabilidad, las interacciones y enlaces que pueden formar y las atracciones electrostáticas es que estas nanopartículas ejercen su actividad antimicrobiana a través de múltiples mecanismos como el daño a la membrana y la pared celular bacteriana, la desnaturalización y degradación de proteínas y componentes internos de las bacterias, liberación de iones, daño al ADN y estrés oxidativo (Alavi & Rai, 2019; Arugete et al., 2012; Besinis et al., 2014; Niño-Martínez et al., 2019).

A pesar, de esta amplia diversidad de mecanismos antimicrobianos y que estas alternativas tecnológicas se reportaron en la literatura científica con una baja probabilidad de resistencia (Huh & Kwon, 2011), en los últimos años se han comenzado a realizar estudios que han documentado la resistencia bacteriana a nanopartículas de metal y óxido de metal. Es por ello que la presente revisión ofrece una recopilación de los mecanismos de resistencia a los metales reportados recientemente en la literatura científica.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente estudio es una revisión narrativa en la que se aporta a la actualización de la información relacionada con las MDR.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Para la elaboración de esta revisión se planteó resolver la pregunta ¿cuáles son los mecanismos de resistencia bacterianos a partículas metálicas? mediante una estrategia PICO (P: Mecanismos de resistencia bacterianos a partículas metálicas, I: reportes en la literatura científica de estudios originales que demuestren la resistencia bacteriana a los principales metales usados en nanotecnología con fines antibacteriales, C: no existen comparadores en el presente estudio, O: identificación y descripción de los mecanismos de resistencia bacterianos a partículas metálicas).

Para el cumplimiento de este objetivo se incluyeron investigaciones originales que demostraran mediante pruebas, bioquímicas, genéticas, epigenéticas entre otros mecanismos de resistencia bacterianos a partículas metálicas y se excluyeron aquellos estudios donde se presumió la resistencia o se evidenció tolerancia bacteriana a metales pero no se especificaba o demostraban los mecanismos por los cuales las bacterias adquieren dicha resistencia.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Para este estudio, se realizó una búsqueda de artículos en las principales bases de datos bibliográficas disponibles en Internet, concretamente en Science Direct, PubMed, Google Scholar.

Se desarrollaron estrategias de búsqueda basadas en un conjunto completo de posibles términos de búsqueda, el cual consistió en enumerar los términos de indexación (a partir de

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

encabezados, subtítulos de temas, tipos de investigación) y se enumeraron las palabras descriptoras de grupos de conceptos (palabras o frases simples), con estas palabras se realizó una tabla para identificar y seleccionar finalmente potenciales conceptos o palabras claves.

Una vez definidos estos conceptos, se validaron estas palabras como Descriptores en Ciencias de la Salud (Decs) y Encabezados Médicos (MESH) para ser usado en la búsqueda y recuperación de literatura científica en las fuentes de información seleccionados para este estudio.

Se seleccionaron estudios publicados a partir del año 2010 hasta el 2020, artículos de revistas científicas y artículos originales, artículos relacionados solamente a resistencia bacteriana a metales tanto en humanos como reportes en otros animales y medio ambiente, la búsqueda se limitó a artículos en inglés y en español y el principal criterio de elegibilidad se relacionó como se mencionó previamente a la documentación de resultados encontrados sobre resistencia bacteriana a iones metálicos. Se excluyeron aquellos artículos que incluyen la resistencia de microorganismos a sustancias no metálicas, aquellos artículos con una fecha inferior a 2010 y artículos en los que se usan metales o nanopartículas metálicas como tratamiento de enfermedades y no se estudia la resistencia por parte de las bacterias a los mismos, se excluyeron aquellos artículos en los que no se describe el mecanismo de resistencia de las bacterias a iones metálicos implicados, se descartan aquellos documentos de tesis, libros o aquellos artículos con una fecha inferior a 2010 y finalmente se excluyeron aquellos documentos con base bibliográfica anterior a 1990.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Las estrategias de búsqueda fueron creadas por los investigadores previa capacitación con un asesor metodológico con experiencia en la elaboración de revisiones de la literatura. Estas estrategias fueron sometidas a un jurado evaluador del proyecto no asociados al desarrollo de la revisión.

De la lista de palabras potencialmente claves se seleccionaron “Metals/Metals” con número de registro D008670, “Heavy metal/Metales pesados” con número de registro D019216, “Metallic nanoparticles/Nanopartículas metálicas” con número de registro D053768, las palabras “Resistances/Resistencia” y “Bacterial/Bacteria” no se encontraban registradas ni en los Decs ni en los Mesh, sin embargo, los investigadores las incluyeron por considerarlas de relevancia en la búsqueda.

La búsqueda se realizó empleando conectores booleanos, principalmente AND y OR en las diferentes fuentes de información, para una búsqueda más exhaustiva y precisa en Pubmed, parte de la sintaxis empleada fue las siguientes estrategias: (((("Heavy metal "[MeSH Terms] OR "metals" [MeSH Terms]) AND "Resistances" AND "Bacterial") además se mejoró la sintaxis de los algoritmos de búsqueda en google scholar para aumentar su especificidad.

la selección de los artículos se realizó mediante dos autores independientes quienes se encargaron de elegir los títulos y los resúmenes producidos por la búsqueda en función de los criterios de inclusión, cuando existía alguna duda, los pares de autores de revisión

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

examinaron los informes de texto completo y decidían si cumplían con los criterios de inclusión o no. Para garantizar la coherencia entre los revisores, se realizaron ejercicios de estandarización de la búsqueda empleando una lista de chequeo antes de comenzar la revisión.

La gestión de los datos obtenidos se realizó mediante la administración de los registros de informes completos obtenidos a partir de Zotero de todos los títulos y resúmenes que parecían cumplir con los criterios de inclusión, estos datos fueron cargados en una base de datos de gestión, registro y seguimiento de búsqueda de literatura genérico de la información modificada a partir de la propuesta Foster et al. (Foster, 2013).

Para el análisis de resultado y cumplimiento de las estrategias PICO se extrajeron los nombres de las bacterias reportadas en la literatura con reportes de resistencia a partículas metálicas, además se listaron los metales u óxidos metálicos para los cuales se ha informado resistencia, los genes, proteínas y mecanismos implicados en la resistencia siendo este último el resultado primario y los demás criterios resultados secundarios.

RESULTADOS:

Mediante la implementación de los algoritmos de búsqueda se hallaron 6127 artículos, de los cuales el 54,46% (3337 artículos) se encontraban en PUBMED, 41,96% (2571 artículos) se relacionaron en la base de datos Google Scholar y el 3,57% (219 artículos) estaban

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

disponibles en la base de datos de ScienceDirect, finalmente después de realizar todo el proceso de gestión de la información se seleccionaron 11 artículos (Figura 1).

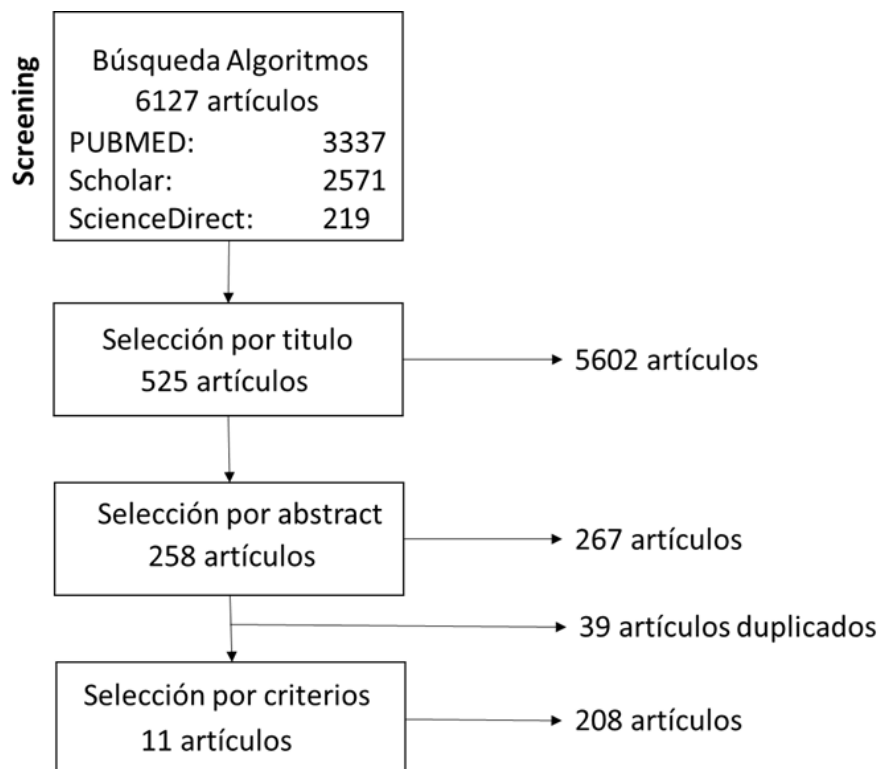


Figura 1. Proceso de selección de artículos.

De esa forma y durante el desarrollo de la revisión, se logró documentar las características y la descripción de los mecanismos de resistencia que desarrollan las bacterias en lo concerniente a los metales pesados, dando como resultado la suma de 58 bacterias diferentes que contenían al menos un mecanismo de resistencia, siendo la *Pseudomona Aeruginosa*,

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

seguida por la *Escherichia coli*, el *Staphylococcus aureus*, la *Klebsiella Aerogenes* las bacterias más frecuentes en los reportes de la literatura, con evidencia de mecanismos de resistencia como el secuestro intracelular, las Bombas de tipo Efflux, unión por sideróforos, secuestro intra y extracelular y Biofilms, a metales como el Cobre, el Cobalto, el Zinc, entre otros (Tabla 1).

Tabla 1. Bacterias reportadas en la literatura científica evaluada con resistencia a los metales.

Metal	Bacterias Reportadas	Total de bacterias
Zinc	<i>Oscillatoria brevis</i> , <i>Anabaena PCC7120</i> , <i>Synechococcus sp cepa PCC6301</i> , <i>Synechococcus cepa 7942</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Delftia tsuruhatensis</i> , <i>Comamona testosteroni</i> , <i>Serratia Marcensces</i> , <i>Paenibacillus jamilae</i> , <i>Alteromonas macleodii subsp. Fijensis</i> , <i>Salmonella Typhimurium</i> , <i>Escherichia coli</i> <i>Lactobacillus lactis</i> , <i>Pseudomona Putida</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Xylella</i>	19

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

	<i>Fastidiosa, Staphylococcus aureus, Lactobacillus spp.</i>	
Cobre	<i>Oscillatoria brevis, Anabaena PCC7120, Synechococcus sp cepa PCC6301, Synechococcus cepa 7942, Pseudomona aeruginosa, Delftia tsuruhatensis, Serratia marcensces, Paenibacillus jamilae, Paenibacillus polymyxa P13, Pantoea sp, Salmonella Typhimurium, Mycobacterium smegmatis, Escherichia coli, Streptococcus, Pseudomona Putida, Pseudomonas fluorescens, Helicobacter pylori, Bacillus subtili.</i>	17
Cobalto	<i>Pseudomona aeruginosa, Serratia marcensces, Paenibacillus jamilae, Listeria monocytogenes</i>	4
Cadmio	<i>Paenibacillus jamilae, Escherichia coli, Staphylococcus aureus, Cupriavidus metalidurans CH34, Pseudomonas strain H1, Bacillus strain H9</i>	10

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

<p>Níquel</p>	<p><i>Serratia marcescens</i>, <i>Paenibacillus jamilae</i>, <i>Bacillus Thuringiensis</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Alcaligenes Cupriavidus metalidurans CH34</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Achromobacter</i> <i>xylooxidans</i>, <i>Alcaligenes eutrophus</i>, <i>Pseudomonas cepacia</i></p>	<p>10</p>
<p>Cromo</p>	<p><i>Serratia marcescens</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Bacillus licheniformis</i>, <i>Thermal</i>, <i>Bacillus sp</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Alcaligenes</i>, <i>Pseudomona</i> <i>Putida</i>, <i>Pseudochrobactrum asaccharolyticum</i> <i>LY6</i>, <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Lysinibacillus</i> <i>sphaericus</i>, <i>Ochrobactrum tritici</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Enterobacter sp</i></p>	<p>14</p>
<p>Plomo</p>	<p><i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Paenibacillus</i> <i>jamilae</i>, <i>Azotobacter chroococcum XU1</i>, <i>Enterobacter cloacae</i>, <i>Paenibacillus polymyxa</i> <i>P13</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella aerogenes NCTC418</i>, <i>Cupriavidus</i> <i>metalidurans CH34</i>, <i>Lysinibacillus sphaericus</i>, <i>Arthrobacter spp</i>, <i>Bacillus megaterium</i>,</p>	<p>23</p>

2. Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

	<i>Pseudomonas marginalis, Citrobacter freundii, Bacillus iodinium GP13, Bacillus pumilus S3, S. putrefaciens CN32, Vibrio harveyi, Acidithiobacillus ferrooxidans, B. pumilus S3, B. yodinio, Rhodobacter sphaeroides, Bacillus sp</i>	
Mercurio	<i>Azotobacter chroococcum XU1, Ochrobactrum sp. HG16, Lysinibacillus sp. HG17, Clostridium cochlearium</i>	4
Arsénico	<i>Lysinibacillus sphaericus</i>	1
Aluminio	<i>Serratia Marcensces</i>	1

Igualmente el análisis de la literatura en este estudio, permitió evidenciar que la resistencia al plomo es la más ampliamente documentada pues se reportó en el 39,6% de las bacterias documentadas, seguido por el Zinc y el Cobre que se documentó en el 32,7% y 29,3% de las Bacterias reportadas.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Respecto a los mecanismos de resistencia, la bomba Eflux fue la más ampliamente documentada en 37 del total de bacterias estudiadas, seguido de los mecanismos de resistencia por unión a los sideróforos y la formación de Biofilms (Figura 2.)

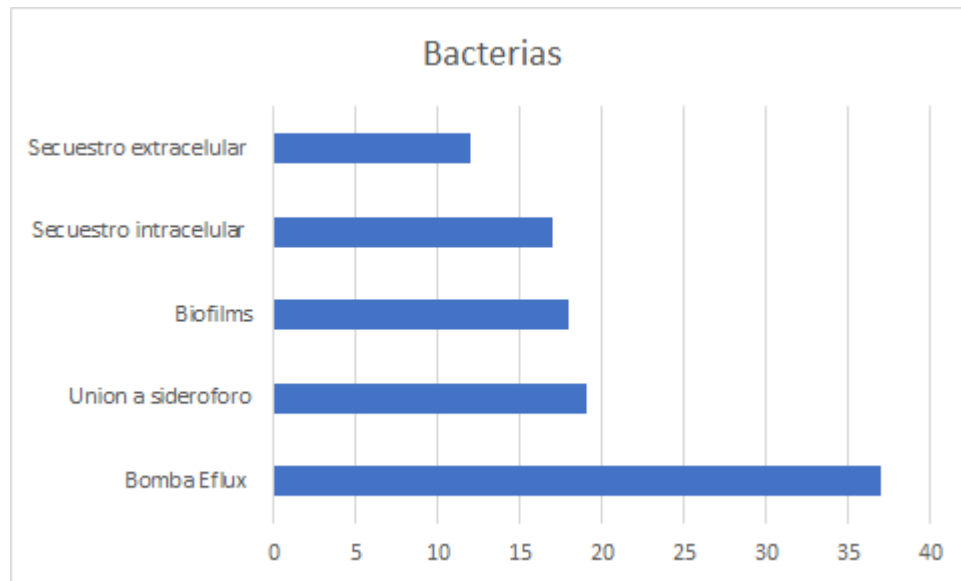


Figura 2. Mecanismo de resistencia según frecuencia en las 58 bacterias documentadas.

De acuerdo con ello, se realizó la documentación de la descripción de estos mecanismos, según los artículos evaluados (Tabla 2).

Tabla 2. Artículos hallados en la búsqueda bibliográfica.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Artículo	Bacterias Registradas	Metales Documentados	Mecanismos empleados
Heavy Metal Pollution from Gold Mines: Environmental Effects and Bacterial Strategies for Resistance	<i>Oscillatoria brevis</i> , <i>Anabaena PCC7120</i> , <i>Synechococcus sp cepa PCC6301</i> , <i>Synechococcus cepa 7942</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Plomo, Cobre, Cobalto, Cadmio, Níquel y Zinc	Bomba Efflux, Sideroforos, Biofilms, secuestro intracelular, secuestro extracelular.
Selection and dissemination of antimicrobial resistance in Agri-food production	<i>Pseudomona aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Xylella Fastidiosa</i>	Plomo, Cobre, Cobalto, Cadmio, Níquel y Zinc	Bomba Efflux, Sideroforos, Biofilms, secuestro intracelular, secuestro extracelular.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

<p>At the Nexus of Antibiotics and Metals: The Impact of Cu and Zn on Antibiotic Activity and Resistance</p>	<p><i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Salmonella Typhimurium</i>, <i>Mycobacterium smegmatis</i>, <i>Escherichia coli</i></p>	<p>Plomo, Cobre, Cobalto, Cadmio, Níquel y Zinc</p>	<p>Bomba Efflux, Sideroforos, Biofilms, secuestro intracelular, secuestro extracelular.</p>
<p>Lead resistance in micro-organisms</p>	<p><i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Klebsiella aerogenes</i> <i>NCTC418</i>, <i>Citrobacter freundii</i></p>	<p>Plomo, Cobre, Cobalto, Cromo, Cadmio, Níquel y Zinc</p>	<p>Bomba Efflux, Sideroforos, Biofilms, secuestro intracelular, secuestro extracelular.</p>

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

<p>Genetic basis and importance of metal resistant genes in bacteria for bioremediation of contaminated environments with toxic metal pollutants</p>	<p><i>Pseudomona aeruginosa</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Streptococcus</i>, <i>Alcaligenes</i>, <i>Pseudomonas strain H1</i>, <i>Bacillus strain H9</i>, <i>Ochrobactrum tritici</i>, <i>Lactobacillus</i>, <i>Enterobacter sp</i>, <i>Pseudomonas fluorescens</i>, <i>Helicobacter pylori</i>, <i>Bacillus subtili</i>, <i>Arthrobacter spp</i>, <i>Bacillus megaterium</i>, <i>Pseudomonas marginalis</i>, <i>Citrobacter freundii</i>, <i>Bacillus iodinium GP13</i>, <i>Bacillus pumilus S3</i>, <i>Clostridium cochlearium</i>, <i>Achromobacter xylosoxidans</i>, <i>Alcaligenes</i></p>	<p>Plomo, cobre, Cobalto, cromo, cadmio, níquel y Zinc</p>	<p>Bomba Efflux, secuestro intracelular, Biofilms, Union a Siderofilos.</p>
--	--	--	---

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

	<i>eutrophus, Pseudomonas cepacia</i>		
Bacterial resistance to lead: Chemical basis and environmental relevance	<i>Pseudomona aeruginosa, S. putrefaciens CN32, Vibrio harveyi, Acidithiobacillus ferrooxidans, B. pumilus S3, B. yodinio, Rhodobacter sphaeroides, Bacillus sp, Citrobacter freundii, Staphylococcus aureus, Enterobacter</i>	Plomo, Cobre, Cobalto, Cromo, Cadmio, Níquel y Zinc	Bomba Efflux, Sideroforos, Biofilms, secuestro intracelular, secuestro extracelular.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

	<i>cloacae, Klebsiella aerogenes NCTC418, Cupriavidus metalidurans CH34</i>		
Caracterización de cepas de <i>Serratia marcescens</i> resistentes a metales pesados aisladas del yacimiento laterítico de Moa, Cuba	<i>Serratia Marcensces</i>	Plomo, Cobre, Cobalto, Cromo, Cadmio, Níquel y Zinc	Bomba Eflux
Prospective of Microbial Exopolysaccharide for Heavy Metal Exclusion	<i>Paenibacillus jamilae, Azotobacter chroococcum XU1, Enterobacter cloacae, Bacillus, licheniformis, Thermal Bacillus sp, Paenibacillus</i>	Plomo, cobre, Cobalto, Mercurio, Cromo, Cadmio, Níquel y Zinc	Bomba Efflux, Sideroforos, Biofilms, y secuestro extracelular.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

	<p><i>polymyxa P13,</i> <i>Ochrobactrum sp. HG16,</i> <i>Lysinibacillus sp. HG17,</i> <i>Pantoea sp, Bacillus</i> <i>Thuringiensis ,</i> <i>Alteromonas macleodii</i> <i>subsp. Fijensis</i></p>		
<p>Mechanisms of hexavalent chromium resistance and removal by microorganisms</p>	<p><i>Lactobacillus lactis,</i> <i>Streptococcus,</i> <i>Alcaligenes, Pseudomona</i> <i>Putida,</i> <i>Pseudochrobactrum</i> <i>asaccharolyticum LY6</i></p>	<p>Cromo, Níquel, Cobalto, Cobre y Zinc</p>	<p>Bomba Eflux y Secuestro Intracelular</p>
<p>Heavy Metal Resistance Determinants of the Foodborne Pathogen <i>Listeria</i> <i>monocytogenes</i></p>	<p><i>Staphylococcus aureus</i></p>	<p>Plomo, Cadmio y Zinc</p>	<p>Bomba Efflux, Sideroforos, secuestro intracelular y</p>

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

			secuestro extracelular.
Lysinibacillus sphaericus: Adaptaciones moleculares como respuesta a la exposición a plomo Vivian Andrea Bojacá	<i>Lysinibacillus sphaericus</i>	Cromo, Plomo y Arsenico	Bomba Eflux

DISCUSIÓN

El principal mecanismo de resistencia hallado en la presente revisión fue la bomba eflux, el cual corresponde a la capacidad que poseen las células bacterianas para eliminar los iones metálicos a través de la membrana bombeando estos iones mediante un mecanismo de bombeo activo tipo ATPasa (Parsons et al., 2018).

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Este medio de defensa mediado por plásmidos que involucra a una ATPasa de tipo P a través de hidrólisis permite que la célula bacteriana lleve el metal desde su interior al periplasma (Fashola et al., 2016).

De esta, se han logrado captar cinco familias de eflujo que ayudan a los microorganismos en su tarea de deshacerse de las concentraciones tóxicas de metal, entre las que se encuentran las de resistencia, nodulación y división celular, los transportadores de tóxicos de múltiples fármacos, los casetes de unión a ATP, la superfamilia facilitadora mayor y la de pequeñas resistencias a múltiples fármacos, cada una de estas familias funciona de manera distinta en la utilización de sustrato y la forma en que bombean los metales al exterior (Fashola et al., 2016; Parsons et al., 2018; Sanjudo et al., 2020).

Sobre este mecanismo podemos encontrar el desarrollo efectuado por la *Escherichia Coli* y la *Pseudomona spp* como lo han señalado numerosos estudios en los que se han enumerado cuatro métodos para la resistencia homeostática al Cu entre los que se encuentran el Cue y Cus los cuales son codificados por cromosomas, mientras Pco y Cop tienen su resistencia codificada por plásmidos (Das et al., 2016; Jarosławiecka & Piotrowska-Seget, 2014).

Por su parte, Cue se activa ante las bajas concentraciones de cobre bajo condiciones aerobias. Así, el Cu que ingresa a través de porinas no especificadas es detectado por el CueR y es activada la expresión de CopA de forma inmediata para luego transportar estos iones hacia el periplasma y evitar que lleguen a los lugares sensibles de causar daño en la célula bacteriana (Das et al., 2016).

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Como en todo sistema que trabaja de manera ordenada, luego de estar el ion de cobre en la capa que rodea al citoplasma, es activado el CueO para realizar el proceso de oxidación del cobre a una manera menos tóxica (Das et al., 2016).

Por otra parte, el sistema Cus que es activado por las altas concentraciones de cobre categóricamente anaerobio y capaz de expulsar tanto iones de cobre como de plata, es activado ante la presencia de estos a través del CusS que al fosforilarse activa el CusR, este posteriormente activa al operón CusCFBA, de esta manera, el operón CusA, CusB y CusC terminan formando la bomba de eflux multiCu/Ag que bombea los iones (Das et al., 2016; Joutey et al., 2015).

Este mismo mecanismo es utilizado para la desintoxicación de la bacteria contra el arsénico, un metaloide que, al ingresar a la célula, activa usando transportadores de fosfato y transportadores de tipo III al operón ArsC y ArsB que codifican así mismo una bomba que ayuda así mismo contra las concentraciones tóxicas del antimonio (Das et al., 2016).

Los anteriores Ars pueden contener dos genes que codifican para el operon ArsAv y arsD, el arsAv integra una ATPasa que se une al ArsB para formar así una ATPasaArsA/arsB mientras que el arsD integra una metalochaperona que entrega el contenido contaminante a ArsA y ArsB (Das et al., 2016; Sanjudo et al., 2020).

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Se ha logrado identificar además en algunos estudios que la *Pseudomona Aeruginosa* y *Alcaligenes Eutrophus* pueden deshacerse del cromo con ayuda de la bomba ChrA, lo mismo se logró identificar en *Onchrobactrum Tritici* donde además se identificó el ChrB (Das et al., 2016).

Organismos como la *Comamona testosteroni S44* (Nong et al., 2019), la *Serratia Marcensces* poseen mecanismos de eflux para hacer resistencia (Sanjudo et al., 2020), al igual que en los casos de *Bacillus sphaericus*, *Bacillus megaterium*, *Bacillus thuringensis*, *Paenibacillus sp.*, *Staphylococcus sp*, *Ralstonia metallidurans* (conocida actualmente como *C. metallidurans* CH34) (Das et al., 2016; Fashola et al., 2016; Mohite et al., 2017; Nong et al., 2019; Pal et al., 2017).

Para los casos del arsénico y el cadmio, este mecanismo es utilizado en gran magnitud por su efectividad en cepas de *Lysteria Monocytogenes* al igual que por el *S.Aureus* (Parsons et al., 2018).

Secuestro extracelular de Metales tóxicos

Este es un proceso importante por medio del cual la célula realiza la inmovilización de los metales tóxicos por medio de elementos que contienen gran afinidad con metales pesados, para ello se valen de polisacáridos, ácidos nucleicos, lípidos, proteínas y algunos otros grupos funcionales como el carboxilo, e hidroxilo, fosforilos y amidas (Poole, 2017).

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

A través de la utilización de los exopolisacáridos y los fosfatos, se ha considerado que esta es una de las estrategias implementadas por las bacterias que mejor resultado ha dado con la tolerancia a los iones del plomo tal y como se evidencia en la *Aeromonas caviae* cepa KS-1 en la que la biosorción de plomo representó cerca de un 8%, de esa misma forma se pudo determinar la resistencia dada por *K. Neumoniae* y de *C. Freudnii* (Nong et al., 2019).

Bioacumulación

Este mecanismo incluye los procesos responsables de la captación de los metales por parte de las células bacterianas incluyendo en ellos la bioprecipitación y la acumulación que se puede llevar a cabo a nivel intracelular logrando así soportar mayor concentración de los metales (Cheng et al., 2019).

A través de metaloproteínas de unión a metales, las cuales forman complejos con estos, el metal que se encuentra fuera de la célula es llevado a su interior y es secuestrado al interior del citoplasma aunque este mismo depende de las condiciones ambientales, la adaptación fisiológica y genética de la bacteria y los mecanismos que ésta posea para realizar todo el proceso entre los que se encuentran el transporte mediado por portadores, la permeación de complejos y lípidos, las bombas de iones, la endocitosis y los canales de iones.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

En investigaciones anteriores, se identificó que la *Pseudomona putida*, *Oscillatoria brevis*, *Anabaena PCC7120*, *Synechococcus sp cepa PCC6301*, *Synechococcus cepa 7942*, y *Pseudomona aeruginosa* cuentan con locus SMT que transcriben metaloproteínas tipo SmtA y SmtB que les otorgan resistencia tanto al Zn como al Cd (Nong et al., 2019; Poole, 2017).

Biosorción.

Este mecanismo está dado por la biomasa sea esta viva o muerta, incluyendo de tal manera interacciones de los iones metálicos de manera pasiva con la pared celular.

En el caso de las células vivas, el sistema de defensa depende del metabolismo del microorganismo, este transporta a través de su membrana es capaz de transportar el ión al interior de la bacteria de manera que origina así su acumulación.

En el caso de las células inviables, se da a través de interacciones de los grupos funcionales de tipo imidazol, amino, fosfato, fenol, tioeter, sulfato, sulfhidrilo, carbonilo y carbonilo que se encuentran en la superficie de la célula. Esta forma pasiva es reversible.

En *Delftia tsuruhatensis* aislada en una mina en México, se identificó se demostró su resistencia a través de este mecanismo a metales como el Plomo y el Zinc, aunque hasta ahora se observan limitaciones para la mayoría de los estudios debido a la ausencia en la caracterización de los absorbentes necesarios para repetir los resultados de manera sistemática

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Unión con Sideroforos.

Este es un mecanismo que la bacteria suele desarrollar a largo plazo debido a la gran tensión ambiental que realizan metales como el hierro y que, a causa de ello, la bacteria produce sideróforos capaces de capturar el metal pesado al interior de la bacteria.

En bacterias como la *pseudomona Aeruginosa* se ha logrado documentar la aparición de sideróforos que permiten la quelación de metales como el Zn, Co, Cu, Pb y Ni. Esta habilidad se puede explicar debido a un par de electrones en grupos funcionales que pueden aumentar aún más la afinidad de estos con los metales (Bazzi et al., 2020).

Biofilms

Este mecanismo se debe a la producción de sustancias poliméricas extracelulares que general una matriz de soporte para la célula bacteriana y que, protegiéndola de sustancias hostiles y así lograr alargar su supervivencia en entornos difíciles por la presencia de metales (Joutey et al., 2015).

Como base de este mecanismo, se presentan biopolímeros, agua, polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos y lípidos que conforman esta estructura que proporciona una gran resistencia a metales entre los que se encuentran el Zinc y el Cobre. En el caso de la *Pseudomona*

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Aeruginosa, el Zn puede estimular el aumento de la producción de la biopelícula, mientras por otro lado y como sucede en el caso de la *Xylella Fastidiosa*, un patógeno vegetal, al estar en presencia de Cu se mejora su producción y la unión inicial de la biopelícula a la célula bacteriana (Joutey et al., 2015)

Los anteriores son de los mecanismos más comunes y conocidos a través de los cuales se da la resistencia, aún así, existen otros fenómenos de co-resistencia y resistencia cruzada que explicaremos a continuación.

Co-Resistencia

Este fenómeno se evidencia cuando genéticamente se codifica la resistencia a un metal pero este a su vez, está estrechamente relacionado o ligado con agentes antibacterianos por plásmidos, integrones y transposones qué, como es el caso evidenciado de *Enterococcus faecium* resistente al cobre, contenía en el mismo plásmido conjugativo, genes que le permitían tener una mayor resistencia a la vancomicina y a la eritromicina.

Por otro lado, se documentó la co-resistencia de la *Serratia marcescens* transmitida por plásmidos, entre el As, Cu, Ag y Hg y las tetraciclinas, el cloranfenicol y la kanamicina (Pal et al., 2017).

Resistencia Cruzada.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

La resistencia cruzada se obtiene cuando un mismo mecanismo proporciona resistencia tanto a fármacos como a metales pesados, mecanismo que por lo general se da por bombas de salida de múltiples fármacos como sucede en el caso de la *Listeria Monocytogenes* que codifica una bomba de MdrL para Zn, Cu y Cr pero a su vez causa resistencia hacia la clindamicina, la eritromicina y al macrólido josamicina.

Por otro lado, la *Burkholderia cepacia* induce la resistencia a través de una bomba de efflux de múltiples fármacos contra el Zn y el Cd y que de la misma forma la protege de forma cruzada, contra medicamentos Betalactámicos, novibiocina, ofloxacina, eritromicina y kanamicina. En *Campylobacter jejuni* la resistencia cruzada se da por una bomba similar de tipo CmeABC (Bazzi et al., 2020; Pal et al., 2017).

De esta manera los metales pueden verse involucrados en la resistencia que abarca también a ciertos medicamentos bactericidas como el caso del Cu que se relaciona con la resistencia a la sulfalinamida, la ampicilina, enrofloxacin, eritromicina y vancomicina. El Zn estaría involucrado con el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

Conclusiones

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Los avances para vencer la resistencia de los microorganismos hacia los antibióticos, ha generado el uso de nanopartículas metálicas de diversas fuentes que permitan tener mayor soporte terapéutico en casos de resistencia.

Sin embargo, por procesos naturales y de intervención humana como la agricultura, la crianza de animales y a minería, han permitido la mutación genética bacteriana para el desarrollo de múltiples mecanismos de supervivencia, sin los cuáles en condiciones de estrés, causarían la pérdida de la integridad celular y conlleva a la apoptosis de la bacteria.

De esa misma manera, esos mecanismos de supervivencia han coadyuvado a que se de la resistencia a algunos antibióticos, lo cual genera preocupaciones para el futuro del tratamiento de las enfermedades infecciosas.

REFERENCIAS

Alavi, M., & Rai, M. (2019). Recent advances in antibacterial applications of metal nanoparticles (MNPs) and metal nanocomposites (MNCs) against multidrug-resistant (MDR) bacteria. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 17(6), 419-428.

<https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1614914>

Allahverdiyev, A. M., Abamor, E. S., Bagirova, M., & Rafailovich, M. (2011).

Antimicrobial effects of TiO₂ and Ag₂O nanoparticles against drug-resistant bacteria and leishmania parasites. *Future Microbiology*, 6(8), 933-940.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

<https://doi.org/10.2217/fmb.11.78>

Arora, N., Thangavelu, K., & Karanikolos, G. N. (2020). Bimetallic Nanoparticles for Antimicrobial Applications. *Frontiers in Chemistry*, 8, 412.

<https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00412>

Aruguete, D. M., Kim, B., Hochella, M. F., Ma, Y., Cheng, Y., Hoegh, A., Liu, J., & Pruden, A. (2012). Antimicrobial nanotechnology: Its potential for the effective management of microbial drug resistance and implications for research needs in microbial nanotoxicology. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 15(1), 93-102. <https://doi.org/10.1039/C2EM30692A>

Baptista, P. V., McCusker, M. P., Carvalho, A., Ferreira, D. A., Mohan, N. M., Martins, M., & Fernandes, A. R. (2018). Nano-Strategies to Fight Multidrug Resistant Bacteria—"A Battle of the Titans". *Frontiers in Microbiology*, 9.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01441>

Bazzi, W., Abou Fayad, A. G., Nasser, A., Haraoui, L.-P., Dewachi, O., Abou-Sitta, G., Nguyen, V.-K., Abara, A., Karah, N., Landecker, H., Knapp, C., McEvoy, M. M., Zaman, M. H., Higgins, P. G., & Matar, G. M. (2020). Heavy Metal Toxicity in Armed Conflicts Potentiates AMR in *A. baumannii* by Selecting for Antibiotic and Heavy Metal Co-resistance Mechanisms. *Frontiers in Microbiology*, 11, 68.

<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00068>

Besinis, A., De Peralta, T., & Handy, R. D. (2014). The antibacterial effects of silver, titanium dioxide and silica dioxide nanoparticles compared to the dental disinfectant chlorhexidine on *Streptococcus mutans* using a suite of bioassays. *Nanotoxicology*, 2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

8(1), 1-16. <https://doi.org/10.3109/17435390.2012.742935>

Cheng, G., Ning, J., Ahmed, S., Huang, J., Ullah, R., An, B., Hao, H., Dai, M., Huang, L., Wang, X., & Yuan, Z. (2019). Selection and dissemination of antimicrobial resistance in Agri-food production. *Antimicrobial Resistance and Infection Control*, 8, 158. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0623-2>

Chernousova, S., & Epple, M. (2013). Silver as Antibacterial Agent: Ion, Nanoparticle, and Metal. *Angewandte Chemie International Edition*, 52(6), 1636-1653. <https://doi.org/10.1002/anie.201205923>

Chiang, C.-Y., Uzoma, I., Moore, R. T., Gilbert, M., Duplantier, A. J., & Panchal, R. G. (2018). Mitigating the Impact of Antibacterial Drug Resistance through Host-Directed Therapies: Current Progress, Outlook, and Challenges. *MBio*, 9(1). <https://doi.org/10.1128/mBio.01932-17>

Das, S., Dash, H. R., & Chakraborty, J. (2016). Genetic basis and importance of metal resistant genes in bacteria for bioremediation of contaminated environments with toxic metal pollutants. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 100(7), 2967-2984. <https://doi.org/10.1007/s00253-016-7364-4>

Fashola, M. O., Ngole-Jeme, V. M., & Babalola, O. O. (2016). Heavy Metal Pollution from Gold Mines: Environmental Effects and Bacterial Strategies for Resistance. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(11). <https://doi.org/10.3390/ijerph13111047>

Foster, M. (2013). Workbook designed to help conduct, document, and manage a systematic review [School of Public Health The University of Texas]. *Systematic*
2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Review Resources: SR Tools and Project Management.

<https://libguides.sph.uth.tmc.edu/systematic-review-guidance/SR-tools>

Hampton, T. (2015). Novel Programs and Discoveries Aim to Combat Antibiotic Resistance. *JAMA*, 313(24), 2411-2413. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4738>

Huh, A. J., & Kwon, Y. J. (2011). «Nanoantibiotics»: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of Controlled Release: Official Journal of the Controlled Release Society*, 156(2), 128-145. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>

Jarosławiecka, A., & Piotrowska-Seget, Z. (2014). Lead resistance in micro-organisms. *Microbiology (Reading, England)*, 160(Pt 1), 12-25. <https://doi.org/10.1099/mic.0.070284-0>

Joutey, N. T., Sayel, H., Bahafid, W., & El Ghachtouli, N. (2015). Mechanisms of hexavalent chromium resistance and removal by microorganisms. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 233, 45-69. https://doi.org/10.1007/978-3-319-10479-9_2

Klemm, E. J., Wong, V. K., & Dougan, G. (2018). Emergence of dominant multidrug-resistant bacterial clades: Lessons from history and whole-genome sequencing. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(51), 12872-12877. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717162115>

Mohite, B. V., Koli, S. H., Narkhede, C. P., Patil, S. N., & Patil, S. V. (2017). Prospective of Microbial Exopolysaccharide for Heavy Metal Exclusion. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, 183(2), 582-600. <https://doi.org/10.1007/s12010-017-2591-4>

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

- Niño-Martínez, N., Salas Orozco, M. F., Martínez-Castañón, G.-A., Torres Méndez, F., & Ruiz, F. (2019). Molecular Mechanisms of Bacterial Resistance to Metal and Metal Oxide Nanoparticles. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(11).
<https://doi.org/10.3390/ijms20112808>
- Nong, Q., Yuan, K., Li, Z., Chen, P., Huang, Y., Hu, L., Jiang, J., Luan, T., & Chen, B. (2019). Bacterial resistance to lead: Chemical basis and environmental relevance. *Journal of Environmental Sciences*, 85, 46-55.
<https://doi.org/10.1016/j.jes.2019.04.022>
- Pal, C., Asiani, K., Arya, S., Rensing, C., Stekel, D. J., Larsson, D. G. J., & Hobman, J. L. (2017). Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance. *Advances in Microbial Physiology*, 70, 261-313.
<https://doi.org/10.1016/bs.ampbs.2017.02.001>
- Parsons, C., Lee, S., & Kathariou, S. (2018). Heavy Metal Resistance Determinants of the Foodborne Pathogen *Listeria monocytogenes*. *Genes*, 10(1).
<https://doi.org/10.3390/genes10010011>
- Poole, K. (2017). At the Nexus of Antibiotics and Metals: The Impact of Cu and Zn on Antibiotic Activity and Resistance. *Trends in Microbiology*, 25(10), 820-832.
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2017.04.010>
- Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J., Cavaleri, M., Coenen, S., Cohen, J., Findlay, D., Gyssens, I., Heure, O. E., Kahlmeter, G., Kruse, H., Laxminarayan, R., Liébana, E., López-Cerero, L., MacGowan, A., Martins, M., Rodríguez-Baño, J., Rolain, J.-M., ... Vila, J. (2015). The global threat of antimicrobial resistance: Science for
2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*
- * Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

intervention. *New Microbes and New Infections*, 6, 22-29.

<https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>

Sanjudo, A. G., Sanabria, G. L., Guillén, C. M. B., & Valenzuela, S. F. (2020).

Caracterización de cepas de *Serratia marcescens* resistentes a metales pesados aisladas del yacimiento laterítico de Moa, Cuba. *Revista CENIC Ciencias Biológicas*, 196-206.

Simon-Deckers, A., Loo, S., Mayne-L'hermite, M., Herlin-Boime, N., Menguy, N.,

Reynaud, C., Gouget, B., & Carrière, M. (2009). Size-, Composition- and Shape-Dependent Toxicological Impact of Metal Oxide Nanoparticles and Carbon Nanotubes toward Bacteria. *Environmental Science & Technology*, 43(21), 8423-8429. <https://doi.org/10.1021/es9016975>

Sugden, R., Kelly, R., & Davies, S. (2016). Combatting antimicrobial resistance globally.

Nature Microbiology, 1(10), 16187. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.187>

Vikesland, P. J., Pruden, A., Alvarez, P. J. J., Aga, D., Bürgmann, H., Li, X., Manaia, C.

M., Nambi, I., Wigginton, K., Zhang, T., & Zhu, Y.-G. (2017). Toward a Comprehensive Strategy to Mitigate Dissemination of Environmental Sources of Antibiotic Resistance. *Environmental Science & Technology*, 51(22), 13061-13069. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b03623>

White, D. G., & McDermott, P. F. (2001). Emergence and Transfer of Antibacterial

Resistance. *Journal of Dairy Science*, 84, E151-E155.

[https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)70209-3](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)70209-3)

Willyard, C. (2017). The drug-resistant bacteria that pose the greatest health threats.

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >

Nature, 543(7643), 15. <https://doi.org/10.1038/nature.2017.21550>

2. *Estudiante Medicina, Facultad de ciencias de la Salud, Corporación Universitaria Remington.*

* Autor de correspondencia: <William.tarazona.2893@miremington.edu.co >