



Editado por:

Zabdiel Martínez Álvarez. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

Diego Navarro Espinosa. Instituto de Nutrigenética y Nutrigenómica Traslacional, Departamento de Biología Molecular, Universidad de Guadalajara, México.

***Correspondencia**

Carlos Domínguez-Vargas

Correo:

carlos.dominguez2546@alumnos.udg.mx

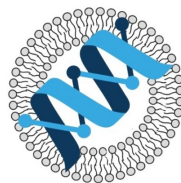
Recibido: 25 de octubre, 2025.

Aceptado: 15 de abril, 2026.

Publicado: 25 de mayo, 2026.

Cómo citar este artículo:

Domínguez-Vargas C, Amaya-Tapia G, Vázquez-Narváez JA, Ramírez-Flores SJ, Márquez-González DJ, Álvarez-Dávalos CM, Robles-Loera DM, García-Hernández JE, Portillo-Gómez L, Andrade-Romo TO, Saldaña-Cruz AM. Estudio observacional: Análisis bioinformático de genes de resistencia a metales pesados en bacterias multirresistentes. Universidad de Guadalajara, México. Ósmosis Revista Médica Estudiantil. 2026;(5):páginas 89-96.



Departamento de
Biología Molecular y
Genómica CUCS|UdeG



La propiedad intelectual de este artículo le pertenece a los autores. "Ósmosis Revista Médica Estudiantil" es una revista de libre acceso y se rige completamente bajo el criterio legal de *Creative Commons* en su licencia Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional ([CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)).

Análisis Bioinformático de Genes de Resistencia a Metales Pesados en Bacterias Multirresistentes

Bioinformatic Analysis of Heavy Metal Resistance Genes in Multidrug-Resistant

Carlos Domínguez-Vargas¹, Gerardo Amaya-Tapia², Jorge Alejandro Vázquez-Narváez³, Samantha Jonnue Ramírez-Flores¹, Dante Joel Márquez-González¹, Carina Mariel Álvarez-Dávalos¹, Diana Margarita Robles-Loera¹, Jesús Eduardo García-Hernández¹, Leopoldo Portillo-Gómez⁴, Topacio Olivier Andrade-Romo⁴, Ana Miriam Saldaña-Cruz⁵.

¹ Licenciatura en Médico Cirujano y Partero, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud. ² Servicio de Infectología, Hospital General de Occidente. Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ³ Asociación de Investigación Pediátrica y Adultos (AINPAD A.C.). ⁴ Departamento de Microbiología y Patología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ⁵ Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. ⁶ Docente, Universidad de Guadalajara, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud.

Resumen

La resistencia antimicrobiana representa una de las amenazas más importantes para la salud pública, especialmente en infecciones hospitalarias causadas por bacterias multirresistentes (BMR). En los últimos años, la nanomedicina ha propuesto el uso de nanopartículas metálicas (NPs) como alternativa terapéutica por su capacidad de liberar iones con efecto bactericida y generar estrés oxidativo. Sin embargo, la existencia de genes bacterianos que confieren resistencia a metales pesados podría limitar su eficacia. El objetivo de este estudio fue analizar la distribución de genes de resistencia a metales en la base de datos abierta MEGARes v3.0 y explorar su relación con genes de resistencia a antibióticos clínicamente relevantes. Se realizó un estudio observacional y descriptivo-analítico de 8,733 genes clasificados en antibióticos, metales, biocidas y multicompuestos. Los antibióticos representaron el 86.7 % de los genes, destacando los β -lactámicos ($n = 4,599$), mientras que los metales correspondieron al 6.1 %, con predominio de resistencia multimetal ($n = 224$), cobre ($n = 115$) y mercurio ($n = 62$). Se observaron mecanismos basados en proteínas detoxificantes y bombas de eflujo (ABC/RND). La categoría multicompuesto evidenció coexistencia de determinantes de resistencia entre antibióticos, biocidas y metales. El análisis de chi-cuadrada indicó diferencias significativas en la distribución de clases ($\chi^2 = 144.26$; $p < 0.0001$). Estos hallazgos sugieren que la resistencia a metales pesados es un fenómeno extendido y puede representar una barrera para la eficacia clínica de las nanopartículas metálicas en la nanomedicina antimicrobiana.

Palabras clave: Bacterias multirresistentes; Genes de resistencia a los medicamentos; Metales pesados; Nanomedicina; Nanopartículas; Resistencia a los antimicrobianos.

Introducción

La resistencia antimicrobiana (RAM) constituye una de las principales amenazas sanitarias globales del siglo XXI, reconocida por la Organización Mundial de la Salud como una crisis que pone en riesgo la eficacia de los tratamientos actuales y compromete los logros médicos de las últimas décadas [1,2]. Se estima que, para el año 2050, las infecciones causadas por bacterias multirresistentes podrían provocar más de 10 millones de muertes anuales, superando a las del cáncer y generando un impacto económico superior a 100 billones de dólares [3]. La emergencia de cepas resistentes a β -lactámicos, carbapenémicos, aminoglucósidos y fluoroquinolonas ha reducido de forma crítica las opciones terapéuticas disponibles y cada vez va en mayor aumento [4].

Abstract

Antimicrobial resistance is one of the most critical global threats to public health, particularly hospital-acquired infections caused by multidrug-resistant (MDR) bacteria. In recent years, metallic nanoparticles (NPs) have been as therapeutic alternatives due to their ability to release ions with bactericidal effects and induce oxidative stress. However, bacterial genes conferring heavy-metal resistance may compromise their effectiveness. The objective of this study was to analyze the distribution of heavy-metal resistance genes in the open MEGARes v3.0 database and explore their relationship with clinically relevant antibiotic-resistance genes.

A cross-sectional descriptive-analytical study included 8,733 resistance genes classified as antibiotics, metals, biocides, or multi-compound. Antibiotics represented 86.7% of all entries, predominantly β -lactams ($n = 4,599$), while metals accounted for 6.1%, mainly multi-metal ($n = 224$), copper ($n = 115$), and mercury ($n = 62$). Mechanisms were primarily detoxification proteins and efflux pumps (ABC/RND).

The multi-compound category revealed coexistence of determinants against antibiotics, biocides, and metals. The chi-square test showed a significant difference in class distributions ($\chi^2 = 144.26$; $p < 0.0001$).

These findings suggest that heavy-metal resistance is widely distributed and may

Keywords: Drug Resistance, Microbial; Heavy Metals; Nanomedicine; Nanoparticles; Resistant Bacterial Strains.

Ante este panorama, la nanomedicina ha surgido como un campo de innovación prometedor. Las nanopartículas metálicas (NPs) —particularmente de plata (Ag), cobre (Cu) y óxido de zinc (ZnO)— han demostrado efectos bactericidas mediante mecanismos físicos y químicos, como la liberación de iones metálicos, la desestabilización de membranas, la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la alteración del ADN bacteriano [5–7]. A diferencia de los antibióticos convencionales, las NPs actúan sobre múltiples dianas celulares, lo que teóricamente dificultaría la aparición de resistencia. Sin embargo, estudios recientes sugieren que esta ventaja podría estar sobrestimada, ya que diversas bacterias poseen genes de resistencia a metales pesados (Metal Resistance Genes; MRGs, por sus siglas en inglés) que codifican bombas de eflujo, proteínas detoxificantes y reguladores transcripcionales capaces de reducir la toxicidad de iones metálicos [8,9].

Estos genes no solo confieren tolerancia a metales como cobre, mercurio o arsénico, sino que además suelen encontrarse en plásmidos conjugativos y elementos genéticos móviles junto a genes de

resistencia a antibióticos (Antibiotic Resistance Gene; ARGs, por sus siglas en inglés), facilitando la co-selección: un fenómeno en el que la exposición a metales o biocidas selecciona simultáneamente resistencia a antibióticos [10,11]. Este proceso ha sido documentado en aislamientos clínicos de *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterococcus faecalis*, donde genes como *copA*, *czcA*, *merA* o *arsC* coexisten con β -lactamasas tipo KPC y NDM [12,13]. Así, la resistencia a metales podría comprometer no solo las estrategias de control ambiental, sino también el futuro desarrollo de terapias basadas en nanopartículas metálicas.

El uso de bases de datos genómicas abiertas, como MEGARes, permite realizar análisis exploratorios a gran escala sobre la distribución y coocurrencia de genes de resistencia en bacterias de interés clínico [14]. La versión 3.0 de MEGARes (2021) integra más de 8,000 secuencias curadas de genes asociados a resistencia a antibióticos, biocidas y metales, ofreciendo una herramienta útil para comprender la complejidad genética de la RAM [15].

El objetivo de este estudio fue describir la

distribución relativa de genes de resistencia a metales en la base MEGARes v3.0, explorar patrones de clasificación por tipo, clase y mecanismo, e identificar categorías multicompuesto como indicio de coexistencia potencial entre determinantes de resistencia a antibióticos, biocidas y metales, con el fin de evaluar posibles implicaciones en la co-selección genética.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo-analítico utilizando datos secundarios provenientes de la base pública MEGARes v3.0 [16]. Este diseño permite caracterizar la distribución de genes de resistencia a antibióticos, metales y biocidas sin intervención experimental, con el fin de identificar patrones genéticos y potenciales asociaciones entre categorías de resistencia.

Se empleó la versión 3.0 de MEGARes, publicada en 2021 y disponible de forma abierta en Nucleic Acids Research [16]. Se incluyeron todas las entradas con información completa en las tres categorías (type, class, mechanism). Se excluyeron registros con datos incompletos o inconsistentes, y duplicados derivados de versiones previas del repositorio. No se aplicaron filtros taxonómicos, ya que el objetivo fue analizar la distribución global de determinantes de resistencia, independientemente de la especie bacteriana.

Las variables principales fueron:

Tipo de resistencia: antibióticos (Drugs), metales (Metals), biocidas (Biocides) o multicompuestos (Multi-compound).

Clase de resistencia: subcategorías dentro de cada tipo (p. ej., β -lactámicos, aminoglucósidos, cobre, mercurio).

Mecanismo molecular: estrategias codificadas por los genes (β -lactamasas clase A/B/C/D, proteínas detoxificantes, bombas ABC/RND, reguladores).

Las categorías Multi-compound fueron analizadas como indicadores de coexistencia potencial de determinantes de resistencia frente a múltiples agentes (antibióticos, biocidas y metales).

Los archivos en formato .csv fueron descargados directamente desde el repositorio oficial de MEGARes e importados en Python 3.10 utilizando las bibliotecas pandas y numpy para la manipulación de datos, y matplotlib para

visualización [17,18]. Se validó la integridad de los datos verificando el número total de entradas y la ausencia de valores nulos.

Análisis estadístico

Se realizó una descripción de frecuencias absolutas y relativas para cada categoría (type, class, mechanism). Adicionalmente, se aplicó una prueba de chi-cuadrada de bondad de ajuste para comparar la distribución observada de las principales clases dentro de los dominios de antibióticos y metales frente a una distribución uniforme teórica, como análisis exploratorio de desigualdad en representación.

El nivel de significancia se estableció en $\alpha = 0.05$, considerando $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con SciPy v1.12 y los resultados fueron expresados con dos decimales.

Se reconocen como limitaciones inherentes al diseño: la ausencia de datos por aislado o especie bacteriana, lo que impide determinar co-localización genética entre genes de resistencia a antibióticos y metales; la heterogeneidad taxonómica y ecológica de los aislamientos incluidos en MEGARes; y la dependencia de la curación bioinformática del repositorio, que puede introducir sesgos de clasificación o actualización.

No obstante, la base utilizada es una de las fuentes de referencia más robustas y actualizadas para el estudio de determinantes de resistencia genética a nivel global [15,16].

La comparación contra una distribución uniforme se utilizó como modelo nulo teórico, asumiendo que, en ausencia de presión selectiva, las clases de resistencia se distribuirían de manera equitativa.

La desviación significativa de esta distribución permite identificar sesgos en la representación de determinadas clases, los cuales pueden interpretarse como reflejo indirecto de presiones selectivas ambientales, clínicas o evolutivas.

Aspectos éticos

El presente trabajo no involucra datos de seres humanos ni de animales, por lo que no requirió aprobación por comité de ética. La base de datos MEGARes es de acceso abierto y su uso con fines académicos no contraviene normativas de confidencialidad o bioseguridad.

Resultados

Se analizaron 8,733 genes de resistencia curados de la base de datos MEGARes v3.0, los cuales se agruparon en cuatro categorías principales: antibióticos (Drugs), metales (Metals), biocidas (Biocides) y multicompuestos (Multi-compound) [14–16].

Del total, los genes asociados a antibióticos fueron los más abundantes (n = 7,567; 86.7%), seguidos por los de metales (n = 532; 6.1%), biocidas (n = 427; 4.9%) y multicompuestos (n = 207; 2.3%). Esta distribución refleja la mayor densidad de determinantes antibióticos dentro del acervo genético bacteriano reportado por secuenciación masiva (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución por tipo de resistencia

Tipo de resistencia	Frecuencia	Proporción (%)
Antibióticos	7,567	86.7%
Metales	532	6.1%
Multicompuesto	427	4.9%
Biocidas	207	2.3%

Durante la depuración de la base de datos, se eliminaron registros duplicados y entradas con valores faltantes en las categorías de tipo, clase o mecanismo, lo que redujo ligeramente el número total de genes analizados sin afectar las proporciones relativas ni la interpretación estadística.

Resistencia a antibióticos

Entre los antibióticos, las clases más representadas fueron los β-lactámicos (n = 4,599; 60.8%), aminoglucósidos (n = 799; 10.6%) y fluoroquinolonas (n = 319; 4.2%). Las tetraciclinas y los glicopéptidos mostraron frecuencias comparables (n = 301 y n = 300, respectivamente), mientras que el resto de las clases tuvo representación menor al 2%, como se observa en la tabla 2.

Este patrón coincide con reportes epidemiológicos recientes donde los β-lactámicos continúan siendo la principal presión selectiva en el entorno clínico y comunitario [2,4,12].

Resistencia a metales pesados

Dentro del dominio de metales, las clases más

Tabla 2. Distribución de genes de resistencia a antibióticos (Top 10)

β-lactámicos	4,599 (60.8%)
Aminoglucósidos	799 (10.6%)
Fluoroquinolonas	319 (4.2%)
Tetraciclinas	301 (4.0%)
Glucopéptidos	300 (4.0%)
MLS (macrólidos, lincosamidas, estreptograminas)	290 (3.8%)
Fenicol (Cloranfenicol)	150 (2.0%)
Trimetoprim	147 (1.9%)
Multiresistencia	131 (1.7%)
Lipopéptidos	107 (1.4%)

frecuentes fueron resistencia multimetal (n = 224; 42.1%), cobre (n = 115; 21.6%) y mercurio (n = 62; 11.6%). También se identificaron determinantes frente a arsénico (n = 34; 6.4%) y níquel (n = 27; 5.1%). Estos genes codifican principalmente proteínas detoxificantes (p. ej., MerA, ArsC) y bombas de eflujo del tipo RND y ABC, mecanismos ampliamente descritos en bacterias ambientales y patógenas expuestas a contaminación metálica [8–10].

Tabla 3. Distribución de genes de resistencia a metales (Top 10)

Multimetales	224 (42.3%)
Cobre	115 (21.7%)
Mercurio	62 (11.7%)
Arsénico	34 (6.4%)
Níquel	27 (5.1%)
Zinc	16 (3.0%)
Cromo	15 (2.8%)
Telurio	12 (2.3%)
Hierro	6 (1.1%)
Plomo	5 (0.9%)

Otros metales relevantes fueron el sodio (n = 4; 0.8%), tungsteno (n = 3; 0.6%), aluminio (n = 2; 0.4%), cobalto (n = 2; 0.4%), cadmio (n = 1; 0.2%) y oro (n = 1; 0.2%).

El análisis de mecanismos moleculares mostró predominio de transportadores de eflujo, seguidos

por enzimas redox detoxificantes y reguladores transcripcionales metal-dependientes. Este hallazgo sugiere que la resistencia a metales puede conferir tolerancia cruzada a diversos compuestos antimicrobianos a través de rutas de detoxificación compartidas, como ya se ha demostrado en *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* [11,13].

Genes multicompuesto y co-selección

Se identificaron 207 genes clasificados como multicompuestos, los cuales representan combinaciones entre resistencia a antibióticos, biocidas y metales. Los conjuntos más frecuentes fueron antibiótico + biocida (41%), antibiótico + metal (28%) y biocida + metal (19%). Estos resultados apoyan el fenómeno de co-selección genética, mediante el cual la exposición ambiental a metales o desinfectantes puede seleccionar simultáneamente resistencia a antibióticos clínicos [8,9,11].

Análisis estadístico

Se realizó una prueba de chi-cuadrada de bondad de ajuste para evaluar la uniformidad de la distribución de clases dentro de los dominios de antibióticos y metales. En antibióticos, la distribución fue significativamente desigual ($\chi^2 = 144.26$; $gl = 4$; $p < 0.0001$), confirmando el predominio de los β -lactámicos. En metales, también se observó una diferencia significativa ($\chi^2 = 65.87$; $gl = 4$; $p < 0.0001$), con mayor representación de las clases multimetal y cobre (Tabla 4).

Tabla 4. Prueba de chi-cuadrada de bondad de ajuste para la distribución de clases dentro de antibióticos y metales (MEGARes v3.0).

Dominio	Chi cuadra-da	gl	p
Antibióticos (top 5)	144.26	4	$p < 0.0001$
Metales (top 5)	65.87	4	$p < 0.0001$

gl = grados de libertad; $\alpha=0.05$

Estos resultados evidencian que la resistencia bacteriana no se distribuye de forma homogénea

entre los distintos tipos y mecanismos, sino que presenta sesgos evolutivos asociados a la presión selectiva ambiental y hospitalaria.

Discusión

Este análisis evidenció una marcada predominancia de genes asociados a resistencia a antibióticos, especialmente a los β -lactámicos, seguidos de aminoglucósidos y fluoroquinolonas. Este patrón coincide con la distribución epidemiológica descrita a nivel mundial, donde las familias de antibióticos de mayor uso clínico son también las que presentan una mayor frecuencia de genes de resistencia en bacterias multirresistentes (BMR) [2,4,12,13]. El predominio de β -lactamasas concuerda con la lista de patógenos prioritarios de la OMS, que incluye especies productoras de carbapenemasas como *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* y *Pseudomonas aeruginosa* [1,4].

Por otro lado, la identificación de más de quinientos genes asociados a resistencia a metales pesados, principalmente cobre, mercurio y determinantes multimetal, refuerza la creciente evidencia de que estos elementos actúan como presiones selectivas adicionales en el ambiente [8–10]. Genes como *copA*, *czcA* o *merA* codifican bombas de eflujo y enzimas detoxificantes que reducen la toxicidad de los iones metálicos, mecanismos ampliamente descritos en bacterias ambientales y hospitalarias [10,11].

Estos determinantes suelen encontrarse en plásmidos conjugativos o islas genómicas junto a genes de resistencia a antibióticos, lo que favorece la co-selección genética entre ambos tipos de resistencia [8,9]. El hallazgo de categorías multicompuesto (antibiótico-metal-biocida) en este análisis respalda dicha relación, demostrando que la exposición a metales o desinfectantes puede perpetuar la resistencia antimicrobiana incluso en ausencia de antibióticos [9,11].

El análisis estadístico mediante chi-cuadrada reveló que la distribución de clases dentro de cada dominio no fue uniforme ($p < 0.0001$), lo que sugiere una presión evolutiva direccional hacia ciertos mecanismos de resistencia. En el caso de los antibióticos, la sobre-representación de β -lactámicos probablemente refleja la alta exposición clínica y el uso sostenido de este grupo farmacológico desde mediados del siglo XX [2,4]. En los metales, el

predominio de genes frente a cobre y mercurio puede explicarse por la amplia utilización de estos elementos en la industria, la agricultura y la medicina, por ejemplo, como desinfectantes, fungicidas o componentes de dispositivos médicos [9,10].

Las nanopartículas metálicas (NPs), como las de plata, cobre o zinc, se han propuesto como alternativas terapéuticas frente a la resistencia bacteriana por sus efectos bactericidas multifactoriales [5–7]. Sin embargo, la presencia de genes de resistencia a metales en bacterias multirresistentes podría tener implicaciones teóricas en la eficacia de nanopartículas metálicas, dado que algunos de los mecanismos identificados —como bombas de eflujo y sistemas detoxificantes— comparten rutas funcionales con los procesos involucrados en la tolerancia a iones metálicos [8–10]. No obstante, estos hallazgos derivan de un análisis bioinformático y no permiten establecer una relación causal ni inferir impacto clínico directo, por lo que se requieren estudios experimentales y modelos *in vitro/in vivo* que evalúen esta interacción de manera específica.

La observación de que los genes multicompuesto integran determinantes frente a antibióticos, biocidas y metales coincide con estudios previos que describen plásmidos híbridos capaces de transferir resistencia múltiple [9,11,13]. Tal plasticidad genética explica por qué la resistencia antimicrobiana persiste incluso en contextos de reducción del consumo de antibióticos.

En este sentido, los metales pesados pueden actuar como reservorios de presión selectiva en el ambiente, manteniendo la circulación de genes resistentes y facilitando su entrada al ámbito clínico.

La desviación respecto a una distribución uniforme sugiere que ciertos determinantes de resistencia han sido favorecidos de manera no aleatoria, probablemente en respuesta a presiones selectivas específicas.

Mecanismos de resistencia

Se identificaron diversos mecanismos moleculares de resistencia, destacando la modificación del sitio diana, la inactivación enzimática y las bombas de eflujo como los más representativos.

En los antibióticos, predominaron las β -lactamasas (familias blaTEM, blaSHV, blaOXA) responsables de la hidrólisis del anillo β -lactámico, seguidas por

aminoglucósido-fosfotransferasas y acetiltransferasas (aadA, aacC), que inactivan el fármaco por modificación covalente [4,13,15]. Asimismo, se identificaron genes de metilación del ARN ribosomal (erm, cfr) y mutaciones en la topoisomerasa II y IV relacionadas con la resistencia a macrólidos y fluoroquinolonas, respectivamente [4,12].

En los metales, los mecanismos predominantes correspondieron a proteínas detoxificantes (como merA y merB, involucradas en la reducción de Hg^{2+} a su forma elemental) y a bombas de eflujo de las familias RND y ABC (copA, czcA, silA), encargadas de expulsar iones metálicos del citoplasma [9,10].

También se observaron reguladores transcripcionales (merR, arsR, copR) que modulan la expresión génica en respuesta a concentraciones elevadas de metales pesados. En conjunto, estos resultados reflejan una compleja red de mecanismos coordinados que permiten a las bacterias sobrevivir tanto a antibióticos clínicos como a compuestos metálicos ambientales, lo que respalda la hipótesis de co-resistencia y co-selección genética entre ambos tipos de presión selectiva [8–11,13].

Limitaciones

Entre las principales limitaciones del estudio destacan la naturaleza descriptiva del análisis y la falta de información por aislado o especie bacteriana, lo cual impide confirmar la co-localización de genes de resistencia en un mismo genoma.

Además, la base MEGARes presenta un sesgo hacia determinantes clínicos y puede subrepresentar genes emergentes de origen ambiental [14–16].

No obstante, su curación y clasificación jerárquica la consolidan como una herramienta robusta para estudios de vigilancia y modelado bioinformático de resistencia antimicrobiana [15,16].

Adicionalmente, este estudio presenta limitaciones específicas: no se analizaron genomas completos, lo que impide evaluar la co-localización real de genes de resistencia en un mismo aislado; no se incluyó información fenotípica, por lo que no es posible correlacionar la presencia de genes con niveles de resistencia expresada; y los resultados dependen de la curación y clasificación de la base de datos MEGARes, lo cual puede introducir sesgos inherentes al repositorio.

Conclusiones

El análisis de la base MEGARes v3.0 evidenció un total de 8,733 genes de resistencia, de los cuales 7,567 (86.7%) correspondieron a antibióticos y 532 (6.1%) a metales pesados. Dentro de los antibióticos, los β -lactámicos representaron el grupo predominante ($n=4,599$), mientras que en metales destacaron los genes de resistencia a cobre ($n=115$), mercurio ($n=62$) y multimetal ($n=224$). Estos hallazgos confirman la coexistencia de determinantes de resistencia tanto clínica como ambiental y sugieren un papel activo de la co-selección genética entre antibióticos y metales pesados [8–11,13].

La alta prevalencia de genes de detoxificación y eflujo relacionados con metales, como *copA* y *merA*, sugiere una posible interacción teórica con los mecanismos de acción de nanopartículas metálicas en nanomedicina antimicrobiana. Sin embargo, esta relación no puede confirmarse a partir de los datos analizados, por lo que su impacto clínico debe ser evaluado mediante estudios experimentales dirigidos. [5–7]. Por ello, se recomienda considerar la resistencia a metales como un factor crítico en el diseño y evaluación de terapias basadas en nanomateriales. Es necesario integrar la vigilancia genómica de determinantes de resistencia a metales en los programas de control de infecciones y en el diseño de nuevas estrategias basadas en nanomateriales.

El abordaje interdisciplinario entre microbiología, nanotecnología y bioinformática será esencial para desarrollar terapias verdaderamente efectivas frente a bacterias multirresistentes y mitigar la crisis global de resistencia antimicrobiana [1–4,12–16].

Agradecimientos

Agradecemos a Nathalie Bonin et. al. por la disponibilidad pública de datos del MEGARes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

Bibliografía

1. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. Geneva (CH): World Health Organization; 2015. 64 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763>
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 Feb 12;399(10325):629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0. Epub 2022 Jan 19. Erratum in: *Lancet*. 2022 Oct 1;400(10358):1102. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02653-2. PMID: 35065702; PMCID: PMC8841637.
3. Price R. O'Neill report on antimicrobial resistance: funding for antimicrobial specialists should be improved. *Eur J Hosp Pharm*. 2016 Jul;23(4):245–247. doi: 10.1136/ejpharm-2016-001013. PMID: 31156859; PMCID: PMC6451500.
4. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavaleri M, Cox EM, Houchens CR, Grayson ML, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Mar;18(3):318–327. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3. Epub 2017 Dec 21. PMID: 29276051.
5. Rai MK, Deshmukh SD, Ingle AP, Gade AK. Silver nanoparticles: the powerful nanoweapon against multidrug-resistant bacteria. *J Appl Microbiol*. 2012 May;112(5):841–52. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05253.x. Epub 2012 Mar 28. PMID: 22324439.
6. Dakal TC, Kumar A, Majumdar RS, Yadav V. Mechanistic Basis of Antimicrobial Actions of Silver Nanoparticles. *Front Microbiol*. 2016 Nov 16;7:1831. doi: 10.3389/fmicb.2016.01831. PMID: 27899918; PMCID: PMC5110546.
7. Singh P, Pandit S, Beshay M, Mokkaapati VRSS, Garnaes J, Olsson ME, Sultan A, Mackevica A,

- Mateiu RV, Lütken H, Daugaard AE, Baun A, Mijakovic I. Anti-biofilm effects of gold and silver nanoparticles synthesized by the *Rhodiola rosea* rhizome extracts. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2018;46(sup3):S886-S899. doi: 10.1080/21691401.2018.1518909. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30422688.
8. Baker-Austin C, Wright MS, Stepanauskas R, McArthur JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol.* 2006 Apr;14(4):176-82. doi: 10.1016/j.tim.2006.02.006. Epub 2006 Mar 14. PMID: 16537105.
 9. Seiler C, Berendonk TU. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Front Microbiol.* 2012 Dec 14;3:399. doi: 10.3389/fmicb.2012.00399. PMID: 23248620; PMCID: PMC3522115.
 10. Pal C, Asiani K, Arya S, Rensing C, Stekel DJ, Larsson DGJ, Hobman JL. Metal Resistance and Its Association With Antibiotic Resistance. *Adv Microb Physiol.* 2017;70:261-313. doi: 10.1016/bs.ampbs.2017.02.001. Epub 2017 Apr 3. PMID: 28528649.
 11. Wales AD, Davies RH. Co-Selection of Resistance to Antibiotics, Biocides and Heavy Metals, and Its Relevance to Foodborne Pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2015 Nov 13;4(4):567-604. doi: 10.3390/antibiotics4040567. PMID: 27025641; PMCID: PMC4790313.
 12. Puvača N, de Llanos Frutos R. Antimicrobial Resistance in *Escherichia coli* Strains Isolated from Humans and Pet Animals. *Antibiotics (Basel).* 2021 Jan 13;10(1):69. doi: 10.3390/antibiotics10010069. PMID: 33450827; PMCID: PMC7828219.
 13. Kot B, Witeska M, Szveda P, Piechota M, Kondera E, Horoszewicz E, Balak I, Bin Hafeez A, Synowiec A. Antibiotic Resistance, Virulence Genes, and Molecular Diversity of Clinical *Klebsiella pneumoniae* Isolates from Patients of District Hospital in Central Poland. *Pathogens.* 2025 Jun 30;14(7):648. doi: 10.3390/pathogens14070648. PMID: 40732695; PMCID: PMC12298917.
 14. Doster E, Lakin SM, Dean CJ, Wolfe C, Young JG, Boucher C, Belk KE, Noyes NR, Morley PS. MEGARes 2.0: a database for classification of antimicrobial drug, biocide and metal resistance determinants in metagenomic sequence data. *Nucleic Acids Res.* 2020 Jan 8;48(D1):D561-D569. doi: 10.1093/nar/gkz1010. PMID: 31722416; PMCID: PMC7145535.
 15. Lakin SM, Dean C, Noyes NR, Dettenwanger A, Ross AS, Doster E, Rovira P, Abdo Z, Jones KL, Ruiz J, Belk KE, Morley PS, Boucher C. MEGARes: an antimicrobial resistance database for high throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2017 Jan 4;45(D1):D574-D580. doi: 10.1093/nar/gkw1009. Epub 2016 Nov 28. PMID: 27899569; PMCID: PMC5210519.
 16. Bonin N, Doster E, Worley H, Pinnell LJ, Bravo JE, Ferm P, Marini S, Prosperi M, Noyes N, Morley PS, Boucher C. MEGARes and AMR++, v3.0: an updated comprehensive database of antimicrobial resistance determinants and an improved software pipeline for classification using high-throughput sequencing. *Nucleic Acids Res.* 2023 Jan 6;51(D1):D744-D752. doi: 10.1093/nar/gkac1047. PMID: 36382407; PMCID: PMC9825433.
 17. McKinney W. Data Structures for Statistical Computing in Python. *Proc 9th Python in Science Conf.* 2010;445:51-56.
 18. Virtanen P, Gommers R, Oliphant TE, Haberland M, Reddy T, Cournapeau D, Burovski E, Peterson P, Weckesser W, Bright J, van der Walt SJ, Brett M, Wilson J, Millman KJ, Mayorov N, Nelson ARJ, Jones E, Kern R, Larson E, Carey CJ, Polat İ, Feng Y, Moore EW, VanderPlas J, Laxalde D, Perktold J, Cimrman R, Henriksen I, Quintero EA, Harris CR, Archibald AM, Ribeiro AH, Pedregosa F, van Mulbregt P; SciPy 1.0 Contributors. SciPy 1.0: fundamental algorithms for scientific computing in Python. *Nat Methods.* 2020 Mar;17(3):261-272. doi: 10.1038/s41592-019-0686-2. Epub 2020 Feb 3. Erratum in: *Nat Methods.* 2020 Mar;17(3):352. doi: 10.1038/s41592-020-0772-5. PMID: 32015543; PMCID: PMC7056644.