



PROGRAMA DE BACTERIOLOGIA

**EFECTO BIOCIDA DE LOS IONES DE COBRE Y
PLATA FRENTE A *Pseudomonas aeruginosa***

JUAN ANDRES COLORADO CASTAÑO



**Universidad[®]
Católica
de Manizales**

VIGILADA Mineducación

*Obra de Iglesia
de la Congregación*



*Hermanas de la Caridad
Dominicas de La Presentación
de la Santísima Virgen*

EFECTO BIOCIDA DE LOS IONES DE COBRE Y PLATA FRENTE A
Pseudomonas aeruginosa

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de bacteriólogo

Modalidad de grado: Monografía

Tutor (a): Mg. Nidia Marcela Zuluaga Londoño¹

Autor (a): Juan Andres Colorado Castaño

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE MANIZALES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA
MANIZALES, COLOMBIA

2023

¹ 0000-0001-8474-2762

1 Tabla de contenido

2	INTRODUCCIÓN.....	5
3	OBJETIVOS.....	7
3.1	Objetivo general.....	7
3.2	Objetivos específicos.....	7
4	METODOLOGÍA.....	8
4.1	Tipo de monografía.....	8
4.2	Métodos de búsqueda.....	9
4.3	Criterios de selección.....	10
4.4	Análisis de los datos.....	10
5	MARCO TEÓRICO.....	12
5.1	Antecedentes.....	12
5.1.1	Antecedentes Internacionales.....	12
5.1.2	Antecedentes Nacionales.....	13
5.1.3	Antecedentes Locales.....	14
5.2	Características generales de <i>P. aeruginosa</i>	15
5.3	Resistencia a antibióticos de <i>Pseudomonas</i>	17
5.4	Formación de biopelículas en bacterias.....	18
5.5	Presencia de <i>Pseudomonas</i> en diversos ambientes.....	20
5.5.1	<i>Pseudomonas</i> en ambientes acuáticos.....	20

5.5.2	Pseudomonas en ambientes industriales	21
5.5.3	Pseudomonas en ambientes clínicos	22
5.6	Mecanismos de acción biocida de iones metálicos	24
6	MARCO REFERENCIAL	32
6.1	Análisis de los datos	32
6.2	Impactos	37
6.3	Riesgos y desafíos	39
7	CONCLUSIONES.....	42
8	RECOMENDACIONES	44
9	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46

2 INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa (en adelante *P. aeruginosa*.), fue descrito por Schöoter en 1872, es un bacilo Gram negativo aerobio y oportunista que afecta mayoritariamente a pacientes con susceptibilidad del sistema inmunitario. Puesto que es una de las bacterias más comunes en diferentes infecciones en plantas, animales y seres humanos. Esto debido a sus características adaptativas y sus efectivos mecanismos de virulencia que promueven su colonización, proliferación y supervivencia en variados organismos y entornos (Íñigo, 2012; Ochoa et al., 2013; Anju et al., 2021, de Sousa et al., 2023).

Este microorganismo se considera ubicuo o cosmopolita ya que puede desarrollarse bajo diversos ambientes, con poco oxígeno, recursos limitados y amplio rango de temperatura (Engel, & Balachandran, 2009; Ochoa et al., 2013; Lee & Zhang, 2015.). Además, Suele estar presente en la piel, el oído externo, el tracto respiratorio superior o el intestino grueso de personas sanas, en otras condiciones produce infecciones que pueden adquirir durante la estancia hospitalaria. (CDC/NHSN, 2013; Shariati et al., 2019; Reynolds & Kollef, 2021;).

Pese al descubrimiento y diversidad de antibióticos en las últimas décadas, la resistencia antimicrobiana ha generado la necesidad de buscar nuevas alternativas para combatir microorganismos como la *P. aeruginosa*. En este contexto, ha resurgido el interés en reconocer los iones metálicos como la plata (Ag) y el cobre (Cu), como agentes antimicrobianos o biocidas (Lemire et al., 2013; Vaidaya et al., 2017). Estos metales, conocidos por sus propiedades antibacterianas, han sido utilizados en contextos biológicos y médicos, como fungicidas, antisépticos y agentes antibacterianos dirigidos a combatir bacterias resistentes a los antibióticos (Bleichert et al., 2015; Chopra, 2007; Jung et al., 2008).

De acuerdo con lo anterior y debido a la urgencia de abordar la amenaza creciente que representa *P. aeruginosa*, como patógeno resistente a múltiples agentes antimicrobianos convencionales, se hace necesaria la búsqueda y estudio de nuevas alternativas entre las cuales se puede tener presente el uso de iones de cobre y plata como agentes antimicrobianos eficaces.

Con relación a lo anterior, surgió la siguiente pregunta orientadora: “¿Cuál es el efecto de los iones de cobre y plata sobre el crecimiento y supervivencia de *P. aeruginosa*?”. Esta pregunta dio paso al desarrollo de una Revisión Sistemática (en adelante RS); a través de recopilación de información y análisis de datos, para comprender el panorama general sobre el efecto de estos iones en el crecimiento y supervivencia de *P. aeruginosa*. Y de este modo dar respuesta a la pregunta orientadora.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Identificar a través de una revisión sistemática de literatura el impacto de los iones de cobre y plata en el crecimiento y supervivencia de *P. aeruginosa*.

3.2 Objetivos específicos

- Conocer las características y propiedades de *P. aeruginosa* de acuerdo con su patogenicidad.
- Realizar una revisión sistemática sobre el impacto de los iones de cobre y plata para el crecimiento y supervivencia de *P. aeruginosa*.
- Relacionar los efectos biocidas, los retos además las oportunidades que representa el uso de los iones de cobre y plata con relación a *P. aeruginosa*.

4 METODOLOGÍA

4.1 Tipo de monografía

La presente es una monografía mixta que compila información de interés y material de investigaciones y algunos análisis de estudios cuya construcción surgió de una RS de literatura la que se fundamenta en un riguroso y sistemático análisis sobre el efecto biocida de los iones de cobre y plata frente a *P. aeruginosa*, combinando la monografía de compilación y de investigación.(CIESP,2017) De acuerdo con Manterola & colaboradores (2013), una revisión sistemática (RS), es una «síntesis de la evidencia disponible», en la que se realiza un análisis de estudios, con el objetivo de extractar la información existente respecto a un tema en específico. Posterior a este proceso, luego de recolectar los artículos de interés; estos son analizados, y comparados de acuerdo con la evidencia que aportan unos a otros.

Entre las razones que explican la realización de esta RS pueden estar las siguientes: reconocer la importancia del efecto de una intervención o acción confrontada respecto de su real utilidad; conocer el efecto de una intervención que ha sido probada o estudiada por otros investigadores y entre otros analizar el comportamiento frente a los hallazgos para promover el estudio de estos en pro de mejorar la calidad de vida de las comunidades en un contexto que se relaciona con la *P. aeruginosa*. Es así como analizar el efecto moderado o pequeño de la intervención con iones de cobre y plata en el crecimiento y supervivencia de *P. aeruginosa*, podría aportar con relación a biocidas, resistencia y persistencia bacteriana.

Es decir, con este manuscrito se procura presentar apartes de interés sobre conceptos básicos, posiciones y recomendaciones; así como las posibilidades más relevantes halladas desde el análisis. Es de aclarar que, en las RS puede haber sesgos con la información que aún no se ha aprobado y los resultados o hallazgos son aportes para profundizar en otros estudios que pueden

ser de utilidad para fortalecer la evidencia científica con lo que podrán apalancar nuevos estudios e investigaciones.

Para este tipo de monografías y para la compilación lograda se abordaron los siguientes pasos: inicialmente encontrar la idea y la necesidad específica de información, delimitar el tema e iniciar la formulación del problema o pregunta orientadora a resolver, seguidamente se dio inicio posteriormente se dio la localización y selección de los documentos definiendo los criterios y las características, para realizar la extracción de los datos de importancia y finalizar con la construcción del documento con el respectivo análisis y la presentación agrupada de los resultados encontrados que tratan de responder dicha pregunta orientadora en unión con los objetivos.

4.2 Métodos de búsqueda

Se llevó a cabo una exhaustiva revisión de la literatura científica desde el año 2000 hasta 2023, centrándose específicamente en estudios que abordaron la capacidad de los iones de cobre y plata para ejercer un efecto antimicrobiano sobre *P. aeruginosa*. Para ello, se exploraron bases de datos académicas como Web of Science, PubMed Central (PMC) y The Lens además de estas se exploraron motores de búsqueda científicos como Google scholar de donde se obtuvieron tesis y documentos oficiales y también se exploraron las listas de referencias de los artículos.

Como estrategia de búsqueda se utilizaron palabras clave (keywords), tanto en inglés como en español, para localizar publicaciones relevantes relacionadas con la temática. Se usó principalmente el nombre de la especie “*Pseudomonas aeruginosa*” combinándolo con otras palabras relacionadas con la investigación tales como “efecto biocida (biocidal effect)”, “copper ions” y “silver ions”. La búsqueda inicialmente arrojó un total de 231 registros identificados a través de diferentes bases de datos, donde 119 provenían de Pubmed, 74 de Web of Science, 38

de The Lens y 18 más, encontrados de otras fuentes, con criterios de artículos científicos, de revisión, narrativos, tesis de grado y referencias a libros relacionados con el tema, posteriormente se eliminaron los duplicados quedando 242 registros.

4.3 Criterios de selección

Se seleccionaron investigaciones con metodologías claras en relación con el efecto biocida de los iones de cobre y plata contra *P. aeruginosa*. Se dio preferencia a estudios recientes para asegurar la actualidad de la información y se seleccionaron aquellos directamente alineados con los objetivos de la investigación, donde los criterios de inclusión fueron considerados basándose en artículos científicos, de revisión, narrativos, tesis de grado y referencias a libros que abordaran de manera específica la capacidad biocida de los iones de plata y cobre sobre *P. aeruginosa*.

Teniendo en cuenta lo anterior, de los 242 estudios se evaluaron a profundidad 128 para su inclusión basado en la información contenida en su resumen, de estos se seleccionaron 107 artículos de texto completo y se realizó una evaluación más detallada para ser elegidos. Excluyendo 135 registros que no cumplían con los criterios de inclusión o simplemente fueron irrelevantes para la RS, Por otra parte, se excluyeron 5 artículos de texto completo de la evaluación de elegibilidad, basado en los criterios de exclusión que tuvieron como pauta los artículos incompletos, cartas al editor, artículos que no contuvieran variables de interés, así como aquellos que no proporcionaran información relevante o resultados sustanciales, asegurando la calidad y relevancia de los datos recopilados.

4.4 Análisis de los datos

Tras la selección rigurosa de artículos, se llevó a cabo una síntesis de la información extraída de cada documento. Este proceso se orientó a identificar datos esenciales relacionados

con los efectos biocidas lo que permitió la consolidación de hallazgos relevantes y la extracción de información esencial en diversas fuentes científicas.

A partir de la búsqueda se obtuvieron 102 documentos como resultado. A continuación, se descargó la información obtenida desde las bases de datos en archivos CSV, TXT a excepción de 4ion estudios no pertenecientes a ningún banco de datos y posteriormente, se importó este archivo en la plataforma web basada en lenguaje R, llamada Bibliometrix, con el fin de realizar el tratamiento estadístico de los datos y el análisis de los mismos para hacer inferencias acerca de los resultados obtenidos de la búsqueda. Haciendo uso de la aplicación Biblioshiny para Bibliometrix, se calcularon algunas variables y posteriormente apoyados en otros tipos de software como Microsoft Excel, se editaron los hallazgos correspondientes que sirvieron de guía para el desarrollo de los resultados de esta RS.

Para la construcción de esta RS, se tuvieron en cuenta los siguientes indicadores bibliométricos: total de artículos y fuentes, espacio de tiempo, tasa de crecimiento anual, cantidad de palabras clave, promedio de citas por documentos y documentos más citados.

5 MARCO TEÓRICO

5.1 Antecedentes

5.1.1 Antecedentes Internacionales

Año	Nombre del artículo	Autores	Resultados
2024	Synergistic antibacterial mechanism of silver-copper bimetallic nanoparticles	Hao, Z., Wang, M., Cheng, L., Si, M., Feng, Z., & Feng, Z.	En este artículo se presentan varios métodos de síntesis de nanopartículas de Ag-Cu, haciendo hincapié en sus efectos sinérgicos, los procesos de generación de especies reactivas de oxígeno (ROS), las propiedades foto catalíticas, los mecanismos antibacterianos y los factores que influyen en su rendimiento, materiales que tienen el potencial de mejorar la eficacia, reducir la toxicidad y encontrar aplicaciones más amplias en la lucha contra la resistencia a los antibióticos.
2020	Study of Synergistic Effect of Copper and Silver Nanoparticles with 10% Benzalkonium Chloride on <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mohammadyari, M., Mozaffari, Z., & Zarif, B. R.	En este estudio, la mezcla de nanopartículas de cobre y plata con disolvente de cloruro de benzalconio al 10% tuvo un efecto bactericida a diferentes concentraciones en comparación con el nivel CMI (Concentración Mínima Inhibitoria); cuanto mayor era la concentración, mayores eran los efectos antibacterianos. Además, los resultados mostraron que las nanopartículas de plata con cloruro de benzalconio al 10% mostraron más efectos inhibidores sobre <i>P. aeruginosa</i> .
2019	Antibacterial property of cancrinite-type zeolites exchanged with silver and copper cations	Ocanto, F., Linares, C. F., Figueredo, E., & Urbina, C.	En esta investigación se estudiaron zeolitas tipo cancrinita sódica-nitrada intercambiadas con Ag., Cu ²⁺ o Ag.-Cu ²⁺ como agentes bactericidas contra <i>Escherichia coli</i> y <i>P. aeruginosa</i> . La zeolita sódica-nitrada fue sintetizada utilizando soluciones de NaOH, NaNO ₃ , y zeolita X como fuente de Al y Si en condiciones hidrotérmica, 80 °C, presión autógena durante 40 h. Diferentes masas de zeolitas intercambiadas fueron puestas en contacto con estos microorganismos. Los resultados mostraron que la <i>E. coli</i> es más sensible que la <i>P. aeruginosa</i> y 2,5 mg de la cancrinita intercambiada con Ag. o Ag.-Cu ²⁺ fue suficiente para controlar la población completa del microorganismo. Sin embargo, para controlar la población de la <i>P. aeruginosa</i> , se necesitó una cantidad mayor de la cancrinita modificada Ag. (5 mg) y Ag.-Cu ²⁺ (20 mg).

5.1.2 Antecedentes Nacionales

Año	Nombre del artículo	Autores	Resultados
2022	Síntesis verde de nanopartículas de plata como agente bactericida para el tratamiento de aguas residuales de tipo doméstico.	Moreno, M. C., Yanchapanta, E. P., Alvarez, D. M., & Dávalos, R. L.	En este estudio, se evaluó la eficacia bactericida de nanopartículas de plata en aguas residuales de origen doméstico. La síntesis de estas nanopartículas se llevó a cabo mediante una metodología de síntesis verde, utilizando nitrato de plata (AgNO ₃) como precursor y extracto de <i>Physalis Peruviana</i> (uvilla) como agente reductor. La síntesis verde demostró que las nanopartículas de plata obtenidas actuaron como agentes bactericidas frente a diversas cepas, incluyendo <i>Escherichia coli</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Salmonella paratyphi</i> , <i>Pseudomonas oryzihabitans</i> , <i>Edwardsiella tarda</i> y <i>Shigella flexneri</i> . Las nanopartículas de plata sintetizadas de manera verde demostraron su potencial como agentes bactericidas en aguas residuales contaminadas biológicamente.
2021	Efecto Antimicrobiano y Citotóxico de Nanopartículas de Cobre y Plata Sintetizadas Usando Extractos de Moringa oleífera Contra Patógenos Implicados en Infecciones Asociadas a Dispositivo Médico y Sitio Quirúrgico	Romero Pineda, María Fernanda	Esta investigación evaluó el efecto antimicrobiano y citotóxico de las nanopartículas (Nps) de cobre (Cu) y plata (Ag) usando extracto de Moringa oleífera (M. oleífera), contra patógenos implicadas en infecciones asociadas a dispositivos médicos (IAD) e infecciones del sitio quirúrgico (ISQ). Se logró sintetizar Nps de Cu y Ag a partir de extractos de M. oleífera con actividad antimicrobiana y no tóxica in vitro frente a patógenos implicados en las infecciones asociadas a dispositivo médico y sitio quirúrgico.
2019	Estudio del efecto antibacteriano de nanopartículas de plata en cepas multirresistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Campo Beleño, Cristhian	En este artículo se logró evaluar el efecto antibacteriano de las nanopartículas de plata sobre las seis cepas de <i>P. aeruginosa</i> multirresistentes a antibióticos, aisladas de pacientes con fibrosis quística (INP-62 e INP-64), quemaduras (H278 y H039) y neumonía (27 y 124).

5.1.3 Antecedentes Locales

Año	Nombre del artículo	Autores	Resultados
2016	Películas de Quitosano con Cu (II), Co (II), Mn (II) y Ag(I) como potenciales Agentes Antimicrobianos	García, E., Serna, Y., Gómez, D., Suárez, M., Caicedo, C., & Avila, Y.	Este artículo investigación tuvo como objetivo el desarrollo de películas de quitosano de bajo y mediano peso molecular embebida en una matriz de alcohol polivinílico y enriquecida con metales de cobre (II), cobalto (II), manganeso (II) y plata(I). La evaluación de la actividad microbiológica utilizando la técnica de impregnación de discos, con sustrato de aluminio sobre agar Muller- Hilton y las bacterias <i>Escherichia coli</i> y <i>Staphylococcus aureus</i> , con control hipoclorito de sodio; permitieron encontrar actividad bactericida asociada únicamente a la matriz de quitosano con PVA al 16%, con un aporte no significativo del metal a la actividad biológica a una concentración de 0.02 %.
2019	Actividad Antimicrobiana de Nanopartículas Cerámicas Sintetizadas por un Método Verde para Uso en Aplicaciones Biomédicas	Ortiz Aguilar, J. E.	Este estudio buscó sintetizar nanopartículas de dióxido de titanio (TiO ₂) de manera eco-amigable, utilizando extracto de Aloe vera como agente reductor. Se evaluó la actividad antibacteriana contra cepas Gram-positivas (<i>Staphylococcus aureus</i>) y Gram-negativas (<i>Escherichia coli</i>), comparándola con nanopartículas comerciales y modificadas. Los resultados mostraron una síntesis exitosa de nanopartículas de dióxido de titanio en fase anatasa, resaltando la relevancia de la susceptibilidad bacteriana, especialmente en <i>E. coli</i> , para el nanomaterial sintetizado en este estudio. Se demostró la eficacia antibacteriana de las nanopartículas de TiO ₂ sintetizadas, destacando su potencial aplicación en aplicaciones antimicrobianas, respaldando así la viabilidad del uso de Aloe vera como agente reductor en la síntesis de nanomateriales.

Según los antecedentes presentados, se observa que a nivel internacional se están llevando a cabo varios estudios recientes (2019-2024) que investigan los efectos antibacterianos de las nanopartículas de plata y cobre contra varios microorganismos, incluida *P. aeruginosa*,

tanto individualmente como en combinación. La mayoría de estos trabajos provienen de Asia y América Latina.

Por otro lado, los antecedentes a nivel nacional y regional/local son más limitados. Desde 2016, solo se han reportado tres estudios nacionales que se enfocaron en la síntesis y evaluación antimicrobiana de nanopartículas metálicas, pero no contra *P. aeruginosa*. Desde 2016, los antecedentes regionales se limitan a dos artículos sobre nanopartículas antimicrobianas.

Esta diferencia entre la producción internacional más abundante y la escasa investigación nacional y local sobre el tema indica una brecha en el conocimiento que presenta oportunidades para nuevos estudios. Sería apropiado que más investigadores colombianos y de la región se concentren en este tema, realizando investigaciones con nanopartículas de plata y cobre en contra de microorganismos locales como *P. aeruginosa*, que son de gran importancia.

El desarrollo de nuevas investigaciones locales centradas en la síntesis verde o tradicional y la evaluación de la efectividad antimicrobiana permitiría ampliar el conocimiento y las aplicaciones potenciales de estas nanopartículas metálicas como alternativa a los antibióticos tradicionales en respuesta a la creciente resistencia bacteriana.

5.2 Características generales de *P. aeruginosa*

El género *Pseudomonas* está clasificado en el dominio *Bacteria*, phylum *Proteobacteria*, clase *Gammaproteobacteria*, orden *Pseudomonadales* y familia *Pseudomonaceae* (Slabbinck et al., 2010; Logan & De Vos, 2015). La especie representativa del género es *Pseudomonas aeruginosa*, cuyo primer descubrimiento se atribuye a Schroeter en 1872, mientras que el género en sí fue propuesto por el profesor Walter Migula, del Instituto Karlsruhe de Alemania en 1894 (Slabbinck et al., 2010).

Las distintas especies dentro del género *Pseudomonas* se caracterizan por ser bacilos mayormente rectos o ligeramente curvados con características Gram negativas, con unas dimensiones que oscilan entre 2 y 4 micras de longitud y 0,5-1 micra de ancho, además de ser móvil debido a la presencia de un flagelo polar (INSST, 2022). Su metabolismo es principalmente aerobio, aunque también puede sobrevivir en condiciones anaerobias utilizando nitrato (siendo incapaces de fermentar) y se caracteriza por ser catalasa y oxidasa positivas (Slabbinck *et al.*, 2010; INSST, 2022). Según Slabbinck *et al.* (2010), su hábitat natural suele ser el agua o el suelo y la mayoría de estas especies no prospera en ambientes ácidos, donde exista un pH inferior a 4.5. Además, suelen exhibir resistencia a antibióticos, detergentes, desinfectantes, metales pesados y solventes orgánicos (D'Arezzo *et al.*, 2012; Lanini *et al.*, 2011).

P. aeruginosa causa una variedad de infecciones a nivel de sistemas como el urinario y respiratorio, en tejidos blandos, además de endocarditis y diversas infecciones sistémicas que son especialmente relevantes en pacientes quemados, con cáncer, fibrosis quística o comprometidos en su sistema inmunológico, además de que su tratamiento suele ser bastante complicado en parte debido a su capacidad para desarrollar genes de resistencia y adaptarse muy bien a las condiciones ambientales cambiantes (Martínez *et al.*, 2007).

Dentro de los mecanismos relacionados con la capacidad infecciosa, virulencia y resistencia, se incluyen elementos como su flagelo único y la abundancia de Pili que facilitan la adhesión a superficies, la producción y liberación del polisacárido extracelular conocido como alginato, la formación de biofilm, la comunicación celular a través del proceso de "*quorum sensing*," la liberación de enzimas a través del sistema de secreción tipo III, además de estrategias de resistencia a agentes antimicrobianos y otros factores de virulencia, como proteasas y elastasas (Driscoll *et al.*, 2007; Palleroni, 2008).

5.3 Resistencia a antibióticos de *Pseudomonas*

Pseudomonas han sido descritas como bacterias multirresistentes a antibióticos y formadoras de biopelículas (Govender et al., 2021). *P. aeruginosa* presenta diferentes mecanismos de resistencia como se observa en la tabla 1.

Tabla 1

Mecanismos de resistencia por *P. aeruginosa* (Oliva et al., 2021).

Mecanismo	Gen/ Proteína	Resistencia al antimicrobiano
Impermeabilidad de la membrana externa	OprD(G), OprF(G), OprB(G).	Imipenem, meropenem, quinolonas, aminoglucósidos
Bombas de eflujo	MexAB(G), OprM(P), MexXY(G), OprM(P), MexCD, OprJ(P), MexEF(G), OprN(P).	β -lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos
β -Lactamasas	AmpD(G), DacB(G), AmpR(G), AmpC(G).	β -lactámicos, penicilinas antipseudomonas
Modificación del blanco del antimicrobiano	GyrA7(G), GyrB(G), topoisomerasa tipoIV (ParC/ParE)(P) rmtA(G).	Fluoroquinolonas, aminoglucósidos
Transferencia horizontal	Metallo- β -lactamasas- clase B (P)	Penicilinas, cefalosporinas, imipenem

Cambios en la membrana	Modificación lípido	Penicilinas
	A(P), Sobreexpresión de AmpC(P)	

La Tabla 1 muestra los principales mecanismos de resistencia antibiótica de *P. aeruginosa*, junto con los genes (G) y proteínas (P) relacionados y los antimicrobianos involucrados. La resistencia de este organismo a diversas clases de antibióticos se basa en una variedad de mecanismos intrínsecos y adquiridos, como se ha mencionado anteriormente. Se incluyen bombas de expulsión activa, enzimas como las beta-lactamasas que descomponen los antibióticos, cambios en la permeabilidad de la membrana externa, cambios en el sitio blanco de acción de los fármacos y transferencia horizontal de genes de resistencia.

Estos mecanismos combinados hacen que *P. aeruginosa* sea resistente a antibióticos β -lactámicos, fluoroquinolonas, aminoglucósidos y penicilinas, lo que la convierte en un patógeno difícil de tratar y controlar mediante terapia antibiótica tradicional.

5.4 Formación de biopelículas en bacterias

La biopelícula o biofilm se puede definir como comunidades de microorganismos de una o varias especies, que crecen embebidos en una matriz de sustancias poliméricas extracelulares (polisacáridos, proteínas, fosfolípidos, ácidos nucleicos, ácidos teicoicos y otras sustancias poliméricas) y adheridos a superficies inertes o tejidos vivos, las cuales pueden variar dependiendo del sistema analizado, siendo el agua por lo general su principal componente el cual representa hasta el 97% de su contenido total (Lasa, 2005; Pasmore, 2009; Navia et al., 2010; Sala et al., 2016). Dicha matriz brinda protección a los microorganismos integrantes de la biopelícula al resguardarlos contra sus sustancias antimicrobianas, bloquear el acceso a biocidas

y secuestrantes metálicos, prevenir la exposición a toxinas, evitar la deshidratación, fortalecer la capacidad de la biopelícula para resistir el estrés ambiental y facilitar la captura de nutrientes por parte de los microorganismos (Navia et al., 2010).

Como se observa en la figura 1, la adherencia bacteriana permite la formación de la biopelícula plana, donde la biopelícula madura se establece cuando el agregado bacteriano genera la matriz mediante la producción de factores secretados como polisacáridos Pel y Psl, la proteína alginato, ADN extracelular (eADN), fimbrias reguladas por los grupos de genes: CupA, CupB y CupC y proteína de membrana como las lectinas LecA y LecB, (Kirisits, & Parsek, 2006; Hauser & Ozer, 2014).

Figura 1

Proceso de formación de la biopelícula en *P. aeruginosa* (Tomado de Paz et al., 2019).



5.5 Presencia de *Pseudomonas* en diversos ambientes

5.5.1 *Pseudomonas* en ambientes acuáticos

El agua es un recurso vital en nuestro planeta, fundamental para actividades tan simples como beber un vaso de agua y cruciales en procesos industriales, razón por la cual, es esencial asegurar que el agua que consumimos sea segura y cumpla con estándares de calidad, lo cual se garantiza a través de análisis que evalúan parámetros físicos, químicos y microbiológicos, y se comparan con normativas establecidas (Jay, 2002; Ávila et al., 2014; Ferro et al., 2019a).

Como especie ubicua, *P. aeruginosa* no solo se encuentra en suelos, sino también en diversos tipos de hábitats acuáticos naturales como lagos y ríos (donde sus concentraciones varían desde 10/100 ml hasta > 1000/100 ml), agua embotellada, zonas recreativas como piscinas y jacuzzis, así como en el suministro de agua potable en nuestros hogares y su presencia plantea un riesgo significativo de infección, aunado a su capacidad para inhibir la proliferación de coliformes, que son indicadores clave de la contaminación del agua, agrega un elemento relevante a su relevancia (De La Cruz & Murcia, 2018). En este contexto, resulta de gran importancia incorporar a *P. aeruginosa* como indicadores en los análisis microbiológicos de calidad del agua (Ávila et al., 2014; Capelli et al., 2006). Aunque su presencia en el agua potable es poco común y ocasionalmente se detecta en cantidades mínimas, la existencia de esta bacteria en el suministro de agua potable está asociada con su capacidad para formar biofilms o biopelículas en las tuberías de sistemas de distribución y de hemodiálisis (Delgado & Morales, 2015). Según indican Delgado y Morales (2015), esta especie puede sobrevivir tanto en agua destilada como en agua desionizada y se adapta igualmente a ambientes con bajos o elevados niveles de nutrientes, como las aguas residuales.

La cloración es el procedimiento más utilizado para la desinfección del agua potable debido a que el cloro posee muchas de las características deseables en un desinfectante efectivo gracias a sus propiedades germicidas y adicional a ello, la cloración desempeña un papel relevante en la oxidación de sustancias inorgánicas como el hierro, el manganeso y los sulfuros, también contribuye a eliminar compuestos que afectan el olor y el sabor del agua, así como a eliminar algas y microorganismos en el lodo, además de actuar como un agente coadyuvante en el proceso de coagulación (Ferro, et al., 2019b; Rossel et al., 2020). Sin embargo, la principal desventaja de la cloración radica en la producción de subproductos tóxicos, entre los que se encuentran trihalometanos, ácidos halos acéticos y compuestos orgánicos halogenados disueltos, los cuales se han identificado como posiblemente cancerígenos en concentraciones por debajo de 0,1 mg/L (Osorio et al., 2011).

5.5.2 Pseudomonas en ambientes industriales

P. aeruginosa se emplea de manera beneficiosa en una amplia variedad de sectores industriales y comerciales en todo el mundo, con aplicaciones en la agricultura, la industria petrolera, la descomposición de residuos, la producción de explosivos, la producción de pulpa y papel, agentes desengrasantes para el hogar, la minería y la fabricación de productos textiles, aditivos sépticos, desengrasantes comerciales, productos de limpieza general. Adicionalmente, se ha descubierto que las cepas de este microorganismo desempeñan un papel esencial en diversas industrias al participar en la producción de metabolitos secundarios y de una amplia gama de compuestos, entre los que se incluyen la vainillina (compuesto primario de la vainilla), rhamnolípidos, biopigmentos, lipasas, proteasas, entre otros (Frank et al., 2019).

En la industria alimentaria, donde se utilizan agentes antibacterianos, estos se dividen en dos categorías: orgánicos e inorgánicos. Los compuestos inorgánicos han demostrado tener

propiedades antibacterianas más estables en condiciones de alta temperatura y presión en comparación con los compuestos orgánicos (Mohammadyari et al., 2020). Incluso en la industria de agua envasada *P. aeruginosa* se ha convertido también en una de las especies más reportadas, lo que hace imprescindible actualizar los conocimientos de los riesgos potenciales que pueden ocasionar estos microorganismos en estas aguas.

Es indispensable controlar el crecimiento y formación de biofilms de *P. aeruginosa* en diferentes ambientes industriales, como plantas de procesamiento de alimentos, bebidas, farmacéuticas, etc. (Sharma et al., 2019). *P. aeruginosa* tiene la capacidad de formar biofilms bacterianos altamente resistentes a los antimicrobianos convencionales (Drenkard, 2003; Gupta et al., 2016). Estos biofilms previenen que los agentes antimicrobianos difundan hacia las capas internas del biofilm, brindándole una ventaja a las bacterias que forman este tipo de comunidades, permitiéndoles mantener su presencia por más tiempo en tuberías, equipos y superficies de las plantas industriales (Sharma et al., 2019). A esto se le añade que *P. aeruginosa* al ser un patógeno oportunista, su presencia en ambiente de producción de alimentos o fármacos tiene un alto riesgo de infección para los consumidores. Por ello es esencial crear e implementar estrategias de este tipo para evitar y controlar el desarrollo de bacterias y biopelículas de esta especie en la industria.

5.5.3 *Pseudomonas en ambientes clínicos*

P. aeruginosa presenta una serie de factores de virulencia y mecanismos de resistencia que han sido identificados en estudios previos (Tan, 2008; Sánchez et al., 2004; Xavier et al., 2010; Pitout et al., 2005; Pitout et al., 2008; Samuelsen et al., 2010).

Las infecciones originadas por *P. aeruginosa* suelen presentar una alta resistencia a tratamientos con múltiples antibióticos, lo que da lugar a la aparición de infecciones graves y

prolongadas (Bonomo y Szabo, 2006; Chernish y Aaron, 2003; Doshi et al., 2011; Tan, 2008). Este escenario se traduce en complicaciones adicionales, así como infecciones secundarias por hongos, lo que resulta en una prolongación de la estancia hospitalaria, fallos en el tratamiento y, en ocasiones, la pérdida prematura de vidas de pacientes que padecen fibrosis quística (Kosorok et al., 2001; Rabin et al., 2004; Tan, 2008).

A pesar de que la resistencia a antibióticos ha aumentado apreciablemente en las últimas décadas, no existe garantía de que se puedan desarrollar nuevos fármacos antimicrobianos que superen con rapidez esta tendencia preocupante (Lee & Zhang, 2015). Las infecciones resistentes a los antibióticos, tanto en entornos hospitalarios como en la comunidad, han emergido como una amenaza seria para los sistemas de atención médica y esta bacteria se ha convertido en un patógeno que causa diversas infecciones graves, requiere urgentemente la identificación de nuevas alternativas antimicrobianas efectivas (Mohammadyari et al., 2020).

En los últimos años, se han investigado el uso de nanopartículas metálicas con diferentes combinaciones, formas y químicos, observándose propiedades antibacterianas y magnéticas debido a su pequeño tamaño, con penetración en los microorganismos, usándose incluso no solo para combatir bacterias sino también otros patógenos humanos como hongos y virus por sus propiedades iónicas, catalíticas y foto catalíticas (Sawai, 2003). Según Haq et al. (2019), estas nanopartículas pueden interactuar con la membrana de las bacterias por medio de interacciones electrostáticas, lo que potencialmente conlleva a la alteración de la integridad de dicha membrana además de generar toxicidad oxidativa al inducir la producción de radicales libres de oxígeno, aunque esto depende en gran medida de factores como el tipo de batería o su composición química. Así mismo, se ha evidenciado que el uso de nanopartículas y otros materiales sirven como antibióticos o adyuvantes en el tratamiento de infecciones causadas por

diferentes bacterias como *P. aeruginosa* (De Romana et al., 2002; Arias & Murray, 2012; Rajabi et al., 2020).

5.6 Mecanismos de acción biocida de iones metálicos

Debido al creciente aumento de la resistencia bacteriana en los últimos tiempos, se hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias biocidas que puedan funcionar como agentes antimicrobianos efectivos (Arai et al., 2009; Eriksson, 2010). Estos productos biocidas, son definidos por la Directiva de Biocidas de la Unión Europea como aquellos diseñados para destruir, neutralizar, prevenir la acción o ejercer un control sobre cualquier organismo dañino, ya sea por medios químicos o biológicos, lo que incluye a desinfectantes, antisépticos y conservantes (Lemire et al., 2013).

En el caso de productos biocidas, durante siglos, se ha reconocido la importancia de los compuestos metálicos como agentes antibacterianos siendo utilizados ampliamente en medicina (Vaidya et al., 2017). Sin embargo, en los últimos años ha resurgido el interés por el uso de iones metálicos con propiedades antimicrobianas para combatir la propagación de diferentes microorganismos patógenos (Lemire et al., 2013). Algunas investigaciones, por ejemplo, han demostrado una alta eficacia de complejos metálicos de oro y de osmio contra los organismos grampositivos y *Candida albicans* en pruebas in vitro (Elsome et al., 1996). De igual manera, se ha sugerido que el oro en la forma iónica y como nanopartícula inhibe la formación de biopelículas (Yu et al, 2016; Zhang et al., 2015). Las nanopartículas de oro (Au) se han explorado como vehículos para la administración de medicamentos, como la tioguanina, así como diversos antibióticos (Tom et al., 2004; Grace & Pandia, 2007; Selvaraj et al., 2010; Zhang et al., 2015).

Se ha observado que determinados metales, como la plata (Ag) y el cobre (Cu), además del zinc (Zn), el cobalto (Co) y el níquel (Ni), poseen propiedades antimicrobianas (Feng et al. 2000; Espírito et al., 2011; Vaidaya et al., 2017). Además, se ha investigado el uso de aleaciones de paladio (Pd) en implantes temporales para prevenir infecciones asociadas con enfermedades cardiovasculares (Woodward, 2012). También el platino (Pt) ha mostrado características metalúrgicas que lo hacen adecuado como agente antimicrobiano en implantes médicos, como desfibriladores cardiovasculares, prótesis de cadera y rodilla, así como catéteres (Cowley & Woodward, 2011).

La plata y el cobre han sido aprovechados como agentes antibacterianos inorgánicos desde tiempos remotos debido a que las propiedades biocidas de estos dos metales de transición encuentran una amplia gama de aplicaciones en el ámbito biológico y médico, incluyendo su uso como fungicidas, antisépticos y antibacterianos efectivos contra bacterias resistentes a los antibióticos (Sondi & Salopek, 2004; Chopra 2007; Jung et al. 2008; Bleichert et al. 2015); Además, la producción de iones metálicos a través de la electrólisis y otras técnicas químicas es relativamente rentable. Además, para lograr efectos biocidas, se requieren bajas concentraciones. Sin embargo, un estudio comparó el costo del cloro con el uso de iones de plata y cobre y estimó un costo de 4,37 dólares por onza para la plata y 0,75 dólares por gramo para el cobre en el mercado internacional (Silva Martínez et al., 2002).

Sin embargo, el proceso de ionización no es costoso, pues consiste en

(Castañeda, L.T., 2021).

El cobre, por ejemplo, es uno de los metales que, en concentraciones mínimas, resulta fundamental para los procesos metabólicos de células tanto animales como vegetales (Prado et

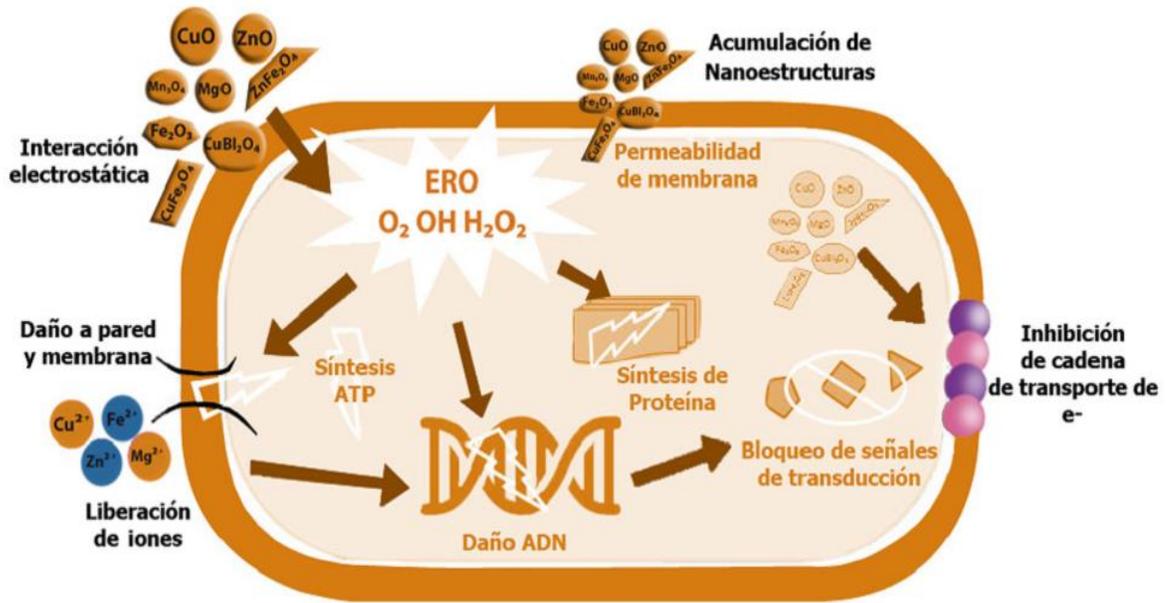
al., 2012). Desde la antigüedad, se conocen sus propiedades en la prevención de infecciones y en el siglo XX, antes de la era de los antibióticos, se utilizaron diversos compuestos de cobre en el tratamiento de enfermedades infecciosas como el impétigo, la tuberculosis y la sífilis (Grass et al., 2011).

En las últimas décadas también se ha demostrado que las superficies fabricadas con cobre o sus aleaciones pueden eliminar aproximadamente el 99.9% de bacterias patógenas en cuestión de horas, incluyendo a *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR), *Salmonella entérica*, *Escherichia coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila*, *Enterobacter aerogenes*, *Listeria monocytogenes*, *Campylobacter jejuni* y *Clostridium difficile* (Noyce et al., 2006).

Algunos óxidos metálicos también han mostrado efecto biocida, como es el caso de los óxidos de cobre (CuO), de zinc (ZnO), de hierro (Fe₂O₃) (ver Figura 2), siendo el de cobre, según Gaikwad et al., (2013) uno de los de mayor efectividad como bactericida comparado con otros óxidos metálicos. También se ha demostrado que la combinación de metales o sus complejos puede generar efectos sinérgicos (Nazari, 2012; Sim et al., 2014). Por ejemplo, se ha comprobado un efecto antimicrobiano al combinar Au⁺³ con cefalexina, clindamicina o vancomicina en relación con *E. coli* y *P. aeruginosa* (Nazari, 2012).

Figura 2

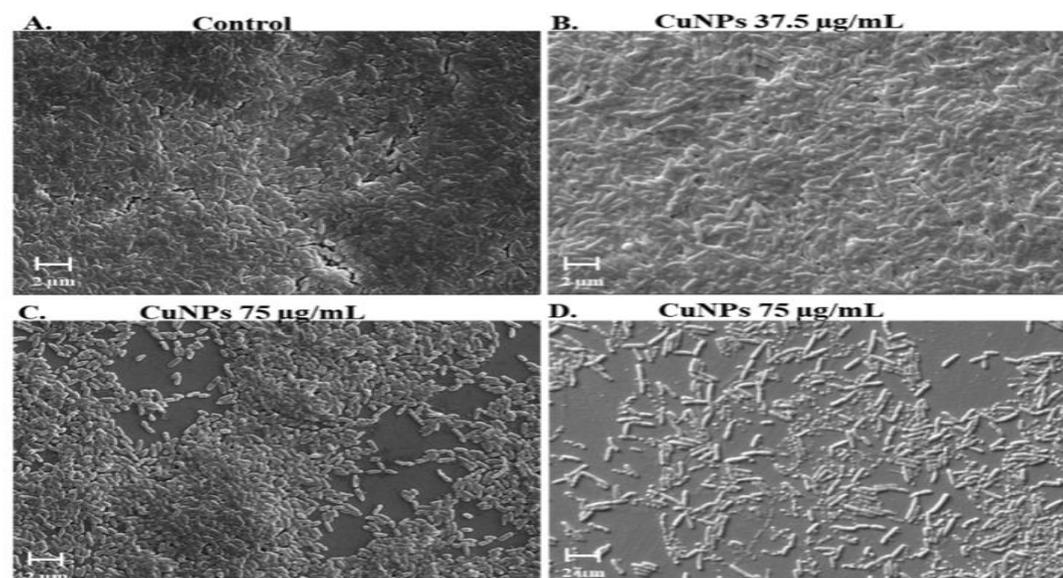
Teorías del efecto bactericida de los óxidos metálicos nanoestructurados (Tomado de Vasquez et al., 2018).



Según las investigaciones de Yu et al. (2014), también las nanopartículas de cobre (ver Figura 3) y óxido de cobre en películas delgadas de sílice presentan un potencial interesante como agentes con propiedades antibacterianas, demostrando su acción germicida gradual en el proceso de fotocatalisis. De igual forma, se ha usado plata a escala nanométrica para inhibir el crecimiento de un alto porcentaje de aislados bacterianos Gram-Positivos y Negativos (Mori et al., 2013). Por lo tanto, las nanopartículas metálicas se perfilan como potentes agentes antibacterianos con un gran potencial (Mohammadyari et al., 2020).

Figura 3

Cambios morfológicos en biopelículas de *P. aeruginosa* tras 6 horas de tratamiento con nanopartículas de cobre en aumento de 5 K X (Tomado de Singh et al., 2019).



Por las investigaciones realizadas con el cobre, desde 2008, la Agencia de Protección del Medio Ambiente de Estados Unidos lo ha reconocido como un material con propiedades antimicrobianas, lo que le confiere eficacia frente a microorganismos como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus*, entre otros, y aunque aún no se ha comprendido completamente el mecanismo subyacente de su acción bactericida, se han propuesto 3 posibles explicaciones, que incluyen la interacción del cobre con el ADN, la generación de radicales libres y la despolarización de la membrana (Olea, 2016).

Algunos estudios han demostrado que la plata interactúa de forma más eficaz con bacterias gramnegativas que con las grampositivas y que los iones metálicos muestran una alta afinidad por los lipopolisacáridos presentes en las membranas externas de *E. coli* (Zanzen et al., 2018). Además, se ha revelado una disminución significativa de los enlaces entre plata y cisteína en las células bacterianas, mientras que se registra un aumento en la cantidad de enlaces entre plata e histidina, lo que sugiere que la presencia de múltiples capas de peptidoglicano podría atenuar parcialmente los efectos biocidas de la plata en los organismos grampositivos (Zanzen et

al., 2018). Se ha confirmado la formación de enlaces entre plata y cisteína en ambos tipos de células bacterianas, lo que respalda la idea de que las reacciones catalizadas por enzimas y la cadena de transporte de electrones en la célula se ven afectadas (Zanzen et al., 2018).

También se ha examinado la capacidad antimicrobiana de los iones de plata (Ag^+), con hallazgos comparables a los obtenidos para las nanopartículas de plata (NPs). Por ejemplo, en un estudio realizado por Li et al. (2017), se analizó la acción bactericida de los iones de plata en relación con las NPs de plata y se observó que bacterias como *P. aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* y *S. epidermidis* (con una concentración inicial de 1×10^6 unidades formadoras de colonias por mililitro, UFC/mL) fueron mayormente eliminadas después de 5 horas al entrar en contacto con una solución de $2 \mu\text{g/mL}$ de iones de plata. Basándose en investigaciones como esta, se contempla la posibilidad de depositar los iones de plata en un soporte inerte, como las zeolitas, para eliminar virus y bacterias de manera similar a lo que ocurre con el cobre.

Por ejemplo, en las investigaciones realizadas por Ocanto y colaboradores (2019) se estudiaron zeolitas tipo cancrinita sódica-nitrada intercambiadas con Ag , Cu^{2+} y Ag-Cu^{2+} como agentes bactericidas contra *P. aeruginosa* y sus resultados mostraron que las zeolitas intercambiadas con cancrinita modificada Ag (5 mg) y Ag-Cu^{2+} (20 mg) mostraron un efecto bactericida contra las colonias de *P. aeruginosa* luego de aplicadas, aunque las zeolitas con únicamente Cu^{2+} no se registraron ya que no presentaron actividad bactericida (Ver Tabla 2) (Ocanto et al., 2019).

Tabla 2

Unidades formadoras de Colonias (UFC) de *P. aeruginosa* determinadas en agar Mueller-Hinton antes y después del contacto con diferentes cantidades de zeolita cancrinita modificada o zeolita A (ND: No definido).

Zeolita modificada	UFC Inicial	ZeolitA (mg)	Nº UFC (24 h)
Can-Ag	169	5.0	0
	169	10.0	0
	169	20.0	0
Can-Ag/Cu	361	5.0	ND
	153	10.0	1058
	164	20.0	0
A-Ag	361	5.0	ND
	153	10.0	1216
	164	20.0	0
A-Ag/Cu	361	5.0	ND
	153	10.0	ND
	164	20.0	0

En otro estudio realizado por Mohammadyari et al. (2020), se observó que *P. aeruginosa* exhibió una notoria susceptibilidad a la mezcla de nanopartículas de plata en solvente y nanopartículas de cobre en solvente de cloruro de benzalconio en comparación con las nanopartículas por sí solas, lo que sugiere que las propiedades antibacterianas del solvente muestran un efecto sinérgico al mezclarse con dichos metales y ayudando a intensificar la actividad antibacteriana de las nanopartículas.

Los iones de plata presentan el nivel más alto de actividad antimicrobiana entre todos los metales vinculándose su acción biocida con diversos mecanismos como formación de poros en la

membrana celular y fuga de metabolitos e iones, desnaturalización de proteínas estructurales y citoplasmáticas; inactivación de enzimas, inactivación de las enzimas de la cadena respiratoria, aumento de las especies reactivas del oxígeno intracelular (ROS) e Interacciones con los ribosomas que afectan a la síntesis de proteínas (Silvestry et al., 2007; Kędziora et al., 2018; LeChevallier, 2023).

De igual manera, la ionización de cobre y plata en conjunto, es una modalidad relativamente nueva para el control de *Pseudomonas* y otros patógenos en sistemas de agua, registrándose su uso por primera vez en los Estados Unidos en 1990, a pesar de que la NASA ya aplicaba este método en la década de 1960 (Lin et al., 2011). Su efectividad se debe a que, al estar los iones de cobre y plata cargados eléctricamente, buscan polaridades opuestas y las encuentran en los sitios con carga negativa en la pared celular de bacterias como *Pseudomonas*, *Legionella*, y *E. coli*. Los iones distorsionan y debilitan la pared celular y luego dañan la célula al unirse en sitios específicos al ADN, ARN, proteínas celulares y enzimas respiratorias, negándole todos los sistemas de soporte vital a la célula y causando su muerte (Fisher et al., 2009).

Además, los iones de cobre y plata permanecen activos hasta que se consumen, manteniendo así un efecto residual de tratamiento en todo el sistema de agua, eliminando los problemas subyacentes que causan la contaminación por formación de biofilms asociados a bacterias como *P. aeruginosa*. A diferencia de los tratamientos químicos de agua, como el cloro y el dióxido de cloro, por ejemplo, los iones de cobre y plata no se descomponen ni se dispersan a lo largo de la distancia, y se mantienen las concentraciones requeridas en las salidas de sistemas de agua y su eficiencia no se ve afectada por altas temperaturas del agua, a diferencia de lo que ocurre con el dióxido de cloro y los sistemas de luz ultravioleta.

6 MARCO REFERENCIAL

6.1 Análisis estadístico de los datos

A partir de la búsqueda en bases, se obtuvieron 102 documentos como resultado. A continuación, se descargó la información obtenida desde las bases de datos en archivos .CSV, TXT, a excepción de 4 estudios que no pertenecían a ninguno de los bancos de información y posteriormente, se importó este archivo en la plataforma web basada en lenguaje R, llamada Bibliometrix, con el fin de realizar el tratamiento estadístico de los datos y el análisis de estos para hacer algunas inferencias acerca de los resultados obtenidos de la búsqueda. Haciendo uso de la aplicación Biblioshiny para Bibliometrix, se calcularon algunas variables bibliométricas que sirvieron de guía en el desarrollo de los resultados de este artículo.

Cuando se terminaron de procesar todas las fuentes de bibliográficas y los datos fueron cargados a Bibliometrix, se ejecutaron 3 archivos de formato R Works pace de cada una de las bases de datos usadas, en donde el archivo proveniente de Web of Science contiene 16 citas, el de lens.org 18 y por último el archivo de Pubmed con 64, los archivos se procesaron de manera individual debido a la diferencia entre los formatos de descarga de cada una de las bases de datos usadas, razón por la cual no se pudo concatenar la información en un solo documento.

Los archivos contenían los datos correspondientes para que Biblioshiny los procesara. Posteriormente, en una siguiente etapa del análisis de datos, se extrajo un fichero de información de cada una de las bases de datos.

En Web of Science (ver Figura 4), se usaron una totalidad de dieciséis citas de las cuales se puede observar una tasa anual de crecimiento negativa de -3,78% en la producción de documentos científicos lo que significa que el número de documentos científicos publicados está disminuyendo a ese ritmo cada año específicamente en el rango de tiempo de 2005 a 2023,

siendo la edad promedio de las citas de 8,69 años, lo cual es apropiado para una visión panorámica de las tendencias recientes en un campo científico, pero presenta limitaciones en la profundidad histórica del análisis bibliométrico que para este caso es específico de *P. aeruginosa* e iones de cobre y plata.

Además, es importante contextualizar que el amplio rango de tiempo analizado, desde 2005 hasta 2023, puede estar relacionado con la falta de documentos específicos sobre el tema de estudio. Esto podría deberse a que, aunque el tema ha sido estudiado, también ha sido objeto de debate por sus efectos e implicaciones para la salud humana, lo que ofrece una oportunidad para continuar con las investigaciones en este campo.

Figura 4

Información principal de la colección de documentos de Web of Science. Tomado de Biblioshiny: la brillante aplicación para Bibliometrix.



Respecto a los autores, fueron 64 los hallados en los 16 documentos, con promedio de 4 autores por cada documento que, a pesar de no poseer información de coautoría internacional,

esta distribución de autores indica alta colaboración, lo cual es positivo frente al tema de estudio, pero también plantea desafíos para evaluar contribuciones individuales, pues solo hubo dos autores de documentos de un solo escritor, en el análisis bibliométrico hubo un promedio de 12 palabras clave en donde la palabra desinfección se repitió, lo que puede indicar que los temas tratados cubren subáreas diversas dentro de una disciplina, además el uso de 180 referencias en solo 16 documentos sugiere una literatura con un respaldo bibliográfico bueno teniendo en cuenta el promedio de 20-35 referencias por artículo en este campo (Grandbois et al., 2014). Esta información brinda un panorama general de colaboración e interdisciplinariedad sobre *P. aeruginosa*, pero no se enfoca específicamente sobre los efectos biocidas de iones de cobre y plata.

Además, los documentos obtenidos de esta base de datos tuvieron una tasa de 25,62 citas promedio por documento, pero es importante tener en cuenta que, aunque para esta métrica una tasa alta sugiere un impacto mayor no representa la calidad de los documentos.

Para el caso de la base de datos The Lens (ver Figura 5), se recopilieron 18 citas bibliográficas relacionadas con *P. aeruginosa* y según las palabras clave, las que están situadas entre el año 2002 y 2021 y con una edad promedio del documento de 11.6 años; lo que indica que se está citando literatura tanto relativamente nueva como una más antigua y que existe un equilibrio entre citar trabajos previos con investigaciones más recientes. De igual forma, también puede indicar que es importante seguir estudios sobre estos temas ya que hay poca literatura que profundice en el tema.

Figura 5

Información principal colección de documentos de The Lens. Tomado de Biblioshiny: la brillante aplicación para Bibliometrix.



De la totalidad de los 18 documentos, existieron 48 autores distribuidos en los documentos con un promedio de 2.6 autores por documento que indica la predominancia de grupos de investigación pequeños e individuales; de lo anterior se usaron 12 fuentes distintas que tal como en la base de datos Web of Science tiene implicancia positiva por la gran diversidad además de esto las 1135 referencias totales sugieren que los documentos están bien respaldados en términos de citación a literaturas previas que fueron relevantes.

Respecto a las palabras clave y a las tasas de crecimiento anual, no fue posible obtener información de dichos documentos debido a que la base de datos no cuenta con el formato de descarga adecuado para realizar dichos análisis.

En Pubmed, con 64 documentos en un rango de 24 años entre los años 2000 y 2024 se tuvo un promedio de aproximadamente 2 publicaciones por año, siendo una producción relativamente baja pero constante, con algunos picos de producción a lo largo de la línea de

tiempo y con una edad promedio por documento de 12.2 años lo que indica que se trata principalmente de literatura ya establecida y con más de una década desde su publicación lo que ayudo a generar impacto (ver Figura 6).

La tasa de crecimiento anual fue negativa de -2,85% sin embargo señala que la producción ha venido decayendo lentamente con los años debido a la reducción de la investigación en esta área.

Figura 6.

Información principal colección de documentos de Pubmed. Tomado de Biblioshiny: la brillante aplicación para Bibliometrix.



Respecto a los autores, fueron un total de 281 autores distribuidos en 64 documentos, con un promedio de coautoría general por documento de 4,72, lo que apunta un alto nivel de colaboración entre investigadores por documento, que trabajos individuales que fueron solo 4 y con una tasa baja de coautoría internacional de 6,25% con predominio de enfoque nacional por documento.

Las palabras clave de autor fueron de 421 lo que sugieren que los trabajos cubren una amplia variedad de tópicos, subtemas y enfoques dentro del campo, dando un promedio de 6,5

palabras clave por documento lo que podría indicar temáticas muy diversas e interdisciplinarias provenientes de 53 fuentes diferentes, lo que apunta a que la investigación esta dispersa en publicaciones.

De manera general, entre las 3 bases de datos la cantidad total de documentos analizados fue de 98 publicaciones con rango de años entre 2000 y 2024 y situando la edad promedio de los documentos entre los 8 y 12 años indicando que predominan trabajos ya establecidos en el campo.

Las tasas de crecimiento son negativas, lo que en general sugiere un declive en la productividad con los años y la cantidad de palabras clave y fuentes indican dispersión temática y de publicación con un gran abarcamiento de temas.

Todo lo anterior permitió la recopilación de información relacionada con el tema de interés, para acercar conceptos hacia la respuesta de la pregunta orientadora. Sin embargo, se puede inferir que la producción e investigación es este tema es un universo aun por profundizar de acuerdo con *P. aeruginosa* y los efectos de dichos iones pueden tener como biocidas para controlar y reducir su supervivencia sin afectar a los organismos u otros que estén en contacto con estos iones.

6.2 Impactos

Las variables de interés generadas por llevar a cabo esta RS de literatura tienen repercusiones significativas en diversas áreas científicas porque implica los múltiples alcances del uso de iones metálicos como agentes biocidas lo que resalta la relevancia e interés multidisciplinario que tiene este tópico de investigación, que se evidencia en avances en el conocimiento científico.

De acuerdo con lo anterior, este documento de RS contribuye al avance del conocimiento científico al recopilar, analizar y sintetizar la información sobre el efecto biocida de los iones de cobre y plata frente a *P. aeruginosa*. Esto permite identificar brechas en el conocimiento, identificar tendencias y patrones lo que proporciona una visión general de la eficacia de estos iones como agentes antimicrobianos lo que puede revelar información crucial sobre la resistencia microbiana, la dosis efectiva, y las aplicaciones potenciales en entornos clínicos, acuáticos e industriales, que pueden implicar en innovaciones en el uso de materiales, especialmente en el desarrollo de superficies y recubrimientos con propiedades antimicrobianas basadas en los iones de cobre y plata.

A través de la RS, las implicaciones en la salud pública son directas, especialmente en la prevención y control de infecciones asociada a la atención en salud. Este conocimiento puede influir en las prácticas de desinfección y en la formulación de políticas de salud para combatir la propagación de enfermedades bacterianas y proporcionar una base sólida para futuras investigaciones, al destacar las áreas que requieren más estudio y las posibles direcciones para la investigación adicional. Esto puede guiar a los investigadores en la formulación de hipótesis, el diseño de experimentos y la interpretación de resultados en estudios futuros relacionados con agentes biocidas.

Según los hallazgos el uso de iones de Cu y Ag como biocidas contra *P. aeruginosa* tiene distintos impactos potenciales en ambientes acuáticos, clínicos e industriales y a pesar de que los costos de producción de los iones sean más elevados que el uso tradicional de biocidas, existen nuevas tecnologías como la síntesis verde que son métodos amigables con el medio ambiente y de bajo costo que pueden usarse para obtener este tipo de nanopartículas. (Galúcio et al., 2022).

En ambientes acuáticos, la incorporación controlada de iones de cobre y plata podría moderar la proliferación de *P. aeruginosa* en efluentes contaminados, por ejemplo, descargados a cuerpos de agua dulce o salada, que deben ser preservados. Sin embargo, liberaciones excesivas de iones serían tóxicas para la biota acuática, por lo que se necesitaría monitorear muy cuidadosamente las concentraciones utilizadas (Han et al., 2014).

En el ámbito clínico, la aplicación tópica de iones metálicos en heridas infectadas por cepas de *P. aeruginosa* multirresistentes a antibióticos, constituye una alternativa prometedora para el control de este tipo de infecciones bacterianas. No obstante, la acumulación sistémica de los iones por absorción prolongada puede generar toxicidad renal, hepática y neurodegeneración, que, aunque es muy extraña, se deben establecer tiempos máximos de exposición para prevenir efectos adversos en los pacientes (Vimbela et al., 2017).

En la industria, el uso de iones metálicos podría evitar la contaminación microbiana y formación de biopelículas por *P. aeruginosa* en equipos y superficies. Sin embargo, se requiere monitoreo ambiental y biológico para prevenir potenciales efectos tóxicos en trabajadores expuestos de forma crónica, estableciendo nuevamente límites seguros de exposición ocupacional.

6.3 Riesgos y desafíos

Los riesgos asociados a los efectos biocidas de los iones de cobre y plata frente a *P. aeruginosa*, incluyen el desarrollo de resistencia pues existe la posibilidad de que las bacterias, como *P. aeruginosa*, desarrollen resistencia a los iones de cobre y plata con el tiempo pues tiene la capacidad de generar resistencia a algunos metales pesados. (Paliz, 2021). Lo que podría disminuir su efectividad como agentes biocidas.

Esta resistencia bacteriana ha sido reportada por algunos estudios en donde sugieren una posible expulsión activa de iones de cobre por medio de bombas de eflujo las cuales están codificadas en operones inducibles por cobre y expulsan los iones antes de que alcancen su blanco intracelular (Teitzel & Parsek, 2003), y que, aunque en el ejercicio evaluativo el exterior de la biopelícula al final fue destruida con concentraciones más altas de cobre, se pudo observar este mecanismo de resistencia. También se ha observado que *P.aeruginosa* sintetiza metalotioneínas que son una proteína citosólica que se encuentra en una variedad de tejidos y ha estado involucrada en la regulación de oligoelementos esenciales como el cobre (Lemus, et al., 2013) y glutatión para unir y secuestrar iones de cobre y plata en el citoplasma y así evitar su toxicidad (Harrison et al., 2010).

Además de la resistencia, la toxicidad y seguridad. Es importante considerar la posible toxicidad de los iones de cobre y plata, así como su impacto en la salud humana al ser utilizados como agentes biocidas y aunque la plata solo registro una muerte asociada a una intoxicación, después de un procedimiento de aborto que implica la administración intrauterina de 7 g de nitrato de plata (64 mg de plata/kg de peso corporal). (Hadrup et al., 2018). Una ingesta en cantidades grandes puede generar argiria, la cual es una afección adquirida causada por la exposición o ingestión de plata, y se presenta con la aparición insidiosa de una decoloración mucocutánea gris o azul. (Jerger & Parekh, 2023). Y se pueden quedar depósitos permanentes de plata en piel, ojos y órganos internos.

El cobre puede generar diversas alteraciones, sin embargo, no existe evidencia de efectos cancerígenos del cobre o sus compuestos por ninguna vía de exposición. (Londoño, franco.,2016). El cobre genera especies reactivas de oxígeno que causan daño oxidativo a proteínas, lípidos y ADN donde los órganos más afectados son hígados, riñones y cerebro,

reportando alteraciones histopatológicas y bioquímicas en humanos expuestos al cobre. Debido a estas razones se debe verificar que se cumpla con la normatividad y los consumos diarios recomendados con el fin de que sean digeridos y eliminados de la manera adecuada por el organismo.

7 CONCLUSIONES

A continuación, a partir del análisis se presentaron las conclusiones de esta RS organizadas de acuerdo al objetivo general y los 3 objetivos específicos planteados, donde se buscó recopilar los hallazgos clave e integrarlos para dar respuesta a la pregunta que orienta la RS acerca de los efectos biocidas de los iones metálicos Cu^+ y Ag^+ sobre *P. aeruginosa*, un patógeno de importancia en salud pública.

P.aeruginosa es un patógeno oportunista de gran importancia en salud pública, es una bacteria gram negativa, con forma de bacilo, que puede movilizarse y tiene factores de virulencia como flegelos, pili, quorum sensing etc, que le permiten adherirse y multiplicare de manera eficaz, además que presenta gran capacidad para desarrollar genes de resistencia y adaptare a las condiciones cambiantes propuestas por los antimicrobianos. Siendo la formación de biopelículas un factor importante en su patogenicidad y resistencia debido a poseer una matriz de exopolisacaridos, proteínas y eDNA que protege las bacterias de las respuestas inmunes y los antimicrobianos.

Los iones de cobre y plata ingresan a la célula bacteriana y causan daño a proteínas y ácidos nucleicos, alteran enzimas respiratorias y generan estrés oxidativo, lo que tiene efectos tóxicos y según los hallazgos de la RS se evidencio que la combinación de los iones de cobre y plata muestra efectos sinérgicos antibacterianos, siendo más efectivo que el uso individual de cada ion, al aumentar la biodisponibilidad y la facilidad de internalización de los iones, en las células bacterianas. Además, aun en bajas concentraciones, estos iones sean suficientes para inhibir el crecimiento bacteriano, interferir con la comunicación celular y con la formación de las biopelículas.

El uso de iones metálicos como agentes biocidas tiene aplicaciones potenciales en el control de *P. aeruginosa* en entornos acuáticos, clínicos e industriales. Sin embargo, es necesario controlar cuidadosamente e investigar sobre las dosis efectivas, las concentraciones, los métodos de liberación sostenida, tiempos de exposición y posibles efectos secundarios a largo y mediano plazo para evitar la toxicidad en los seres humanos y los ecosistemas.

Los iones de cobre y plata representan una alternativa viable a los antibióticos tradicionales para el control de cepas multirresistentes de *P.aeruginosa* en diferentes entornos y se debe monitorear cuidadosamente para prevenir la toxicidad y la resistencia bacteriana a largo plazo. Se necesita más investigación para implementar su uso de manera segura y efectiva que brinde la oportunidad de desarrollar recubrimientos, textiles, dispositivos o diversos tipos de soluciones que incorporen los iones de cobre y plata para prevenir infecciones asociadas a las biopelículas de *P.aeruginosa*.

8 RECOMENDACIONES

A partir de los hallazgos presentados en este documento, se sugiere la realización de futuras investigaciones que profundicen en la efectividad de los iones de cobre y plata en la prevención y tratamiento de infecciones causadas por *P. aeruginosa* en diferentes entornos.

Además, se recomienda la implementación de medidas preventivas en entornos hospitalarios, como la utilización de superficies con propiedades biocidas, para reducir la propagación de infecciones.

Con base en la investigación sobre el efecto biocida de los iones de cobre y plata contra *P. aeruginosa*, se pueden mejorar las estrategias de control y prevención de infecciones. Estas estrategias deben estar respaldadas por evidencia científica sólida y deben tener en cuenta las propiedades biocidas de los iones metálicos.

También se sugiere la realización de estudios que evalúen la seguridad y la eficacia de la utilización de iones de cobre y plata en diferentes aplicaciones, como en la producción de alimentos y en la desinfección de agua.

Se sugiere para mejorar el análisis en bibliometrix, utilizar bibliografía proveniente preferiblemente de una misma base de datos. Esto va facilitar la concatenación adecuada de los registros en un único archivo para su procesamiento. Cuando se requiere integrar referencias de múltiples bases de datos, es clave verificar previamente la compatibilidad de sus métricas y formatos de salida. Se deben seleccionar bases de datos que proporcionen los mismos indicadores bibliométricos, o bien homologar y estandarizar la información extraída antes de concatenar los datos. Para que, de esta manera, al realizar los análisis, gráficas y visualizaciones

en Bibliometrix, se obtienen resultados más sólidos, coherentes y extrapolables, al provenir de una fuente unificada con métricas integradas.

9 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anju, V. T., Busi, S., Ranganathan, S., Ampasala, D. R., Kumar, S., Suchiang, K., Kumavath, R., & Dyavaiah, M. (2021). Sesamin and sesamol rescue *Caenorhabditis elegans* from *Pseudomonas aeruginosa* infection through the attenuation of quorum sensing-regulated virulence factors. *Microbial Pathogenesis*, 155, 104912.
- Arai, T., Harino, H., Ohji, M., & Langston, W. J. (2009). *Ecotoxicology of antifouling biocides*. Springer Japan.
- Arias, C. A., & Murray, B. E. (2012). The rise of the Enterococcus: Beyond vancomycin resistance. *Nature Reviews Microbiology*, 10(4), 266-278.
- Ávila, S., Estupiñán, S. M., Chavarro, F. H., & Acero, D. A. (2014). Indicadores bacterianos no habituales de la calidad de aguas naturales. *UNED Research Journal, Cuadernos de Investigación UNED*, 5(2), 283-287.
- Bleichert, P., Meyer, H., & Grass, G. (2015). Inaktivierung von Bakterien und Viren durch metallische Kupferflächen—in of bacteria and viruses by metallic copper-surfaces. *Hyg Med*, 40, 192–198.
- bOlea, C. (2016). *Efecto biocida del cobre frente a Escherichia coli y Staphylococcus aureus*. Universidad de Chile
- Capelli, G., Riccardi, M., Perrone, S., Bonde, M., Ligabue, G., & Albertassi, A. (2006). Water treatment and monitor disinfection. *Hemodialysis International*, 10(suppl 1), S13-S18.
- Castañeda, L.T. (2021). *General chemistry ebook: principles and modern applications*. California State University.

- CDC/NHSN. (2013). Surveillance Definition of Healthcare-Associated Infection and Criteria for Specific Types of Infections in the Acute Care Setting [Consultado el 25 de octubre 2013]. Recuperado de http://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
- Chopra, I. (2007). The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause for concern? *J Antimicrobe Chemother*, 59, 587–590.
- Ciesp. (2017). Bases presentacion de monografias. I congreso internacional de evaluacion social de proyectos (pág. 8). santiago de chile: ILPES,CEPAL.
- Cowley, A., & Woodward, B. (2011). A Healthy Future: Platinum in Medical Applications. *Platinum and Metals Review*, 55, 98. doi:10.1595/147106711X566816.
- D'Arezzo, S., Lanini, S., Puro, V., Ippolito, G., & Visca, P. (2012). High-level tolerance to triclosan may play a role in *Pseudomonas aeruginosa* antibiotic resistance in immunocompromised hosts: Evidence from outbreak investigation. *BMC Research Notes*, 5, 43.
- De La Cruz, A. & Murcia, D. (2018) efeón de *E. coli* y *Pseudomona aeruginosa* de agua potable usando sistema de desinfección con luz ultravioleta y oxido de titanio. *Centros: Revista científica universitaria*, 8 (1). pp. 87-100. ISSN 2304-604X
- De Romana, D. L., Brown, K., & Guinard, J. X. (2002). Sensory trial to assess the acceptability of zinc fortificants added to iron-fortified wheat products. *Journal of Food Science*, 67(1), 461-465.

- de Sousa, T., Hébraud, M., Alves, O., Costa, E., Maltez, L., Pereira, J.E., Martins, A., Igrejas, G., & Poeta, P. (2023). Study of Antimicrobial Resistance, Biofilm Formation, and Motility of *Pseudomonas aeruginosa* Derived from Urine Samples. *Microorganisms*, 11(5), 1345. MDPI AG.
- de Sousa, T., Hebraud, M., Dapkevicius, M., Maltez, L., Pereira, J. E., Capita, R., ... Poeta, P. (2021). Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 12892.
- Drenkard E. (2003). Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Microbes and infection*, 5(13), 1213–1219. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.08.009>.
- Driscoll, J. A., Brody, S. L., & Kollef, M. H. (2007). The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs*, 3, 351-368.
- Engel, J., & Balachandran, P. (2009). Role of *Pseudomonas aeruginosa* type III effectors in disease. *Current Opinion in Microbiology*, 12, 61-66.
- Eriksson, J., Gilek, M., & Rudén, C. (2010). Regulating chemical risks: European and global challenges. Springer Science & Business Media, Netherlands.
- Espírito, C., Lam, E. W., Elowsky, C. G., Quaranta, D., Domaille, D. W., Chang, C. J., & Gregor. (2011). Bacterial Killing by Dry Metallic Copper Surfaces. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(3).
- Feng, Q. L., Wu, J., Chen, G. Q., Cui, F. Z., Kim, T. N., & Kim, J. O. (2000). A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on *Escherichia coli* and *Staphylococcus*

- aureus. *Journal of biomedical materials research*, 52(4), 662–668.
[https://doi.org/10.1002/10974636\(20001215\)52:4<662::aid-jbm10>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/10974636(20001215)52:4<662::aid-jbm10>3.0.co;2-3)
- Ferro, P., Ferro, P., & Ferro, A. (2019b). Distribución temporal de las enfermedades diarreicas agudas, su relación con la temperatura y cloro residual del agua potable en la ciudad de Puno, Perú. *Revista de Investigaciones Altoandinas*, 69-80. doi: <http://dx.doi.org/10.18271/ria.2019.446>
- Ferro, P., Vaz-Moreira, I., & Manaia, C. M. (2019a). Betaproteobacteria are predominant in drinking water: are there reasons for concern? *Critical Reviews in Microbiology*. Doi: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2019.1680602>
- Fisher, K., Pope, M., & Phillips, C. (2009). Combined effect of copper and silver against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Hospital Infection*, 73, 180–182.
- Frank, O., Chika, E., Chidi, O., Gray, U., Obinna, A., & Oluwabusola, L. (2019). The Beneficial Roles of *Pseudomonas* in Medicine, Industries, and Environment: A Review. *IntechOpen*. doi: 10.5772/intechopen.85996
- Gaikwad, S., Ingle, A., Gade, A., Rai, M., Falanga, A., Incoronato, N., ... et al. (2013). Antiviral activity of mycosynthesized silver nanoparticles against herpes simplex virus and human parainfluenza virus type 3. *International Journal of Nanomedicine*, 8, 4303.
- Galúcio, J. M. P., de Souza, S. G. B., Vasconcelos, A. A., Lima, A. K. O., da Costa, K. S., de Campos Braga, H., & Taube, P. S. (2022). Synthesis, Characterization, Applications, and Toxicity of Green Synthesized Nanoparticles. *Current pharmaceutical*

biotechnology, 23(3), 420–443.

<https://doi.org/10.2174/1389201022666210521102307>.

Garza, U., Silva, J., & Martínez, E. (2009). Genetics and genomics for the study of bacterial resistance. *Salud Pública de México*, 51(suppl 3), S439-S446.

Gellatly, S. L., & Hancock, R. E. (2013). *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. *Pathogens and Disease*, 67(3), 159-173.

<https://doi.org/10.1111/2049-632X.12033>.

Govender, R., Amoah, I. D., Adegoke, A. A., Singh, G., Kumari, S., Swalaha, F. M., & Stenström, T. A. (2021). Identification, antibiotic resistance, and virulence profiling of *Aeromonas* and *Pseudomonas* species from wastewater and surface water. *Environmental monitoring and assessment*. 193(5): 294.

Grace, A. N., & Pandian, K. (2007). Quinolone Antibiotic-Capped Gold Nanoparticles and Their Antibacterial Efficacy Against Gram-Positive and Gram-Negative Organisms. *Journal of Bionanoscience*, 1, 96. doi:10.1166/jbns.2007.018.

Grandbois, Jennifer & Beheshti, Jamshid. (2014). A bibliometric study of scholarly articles published by library and information science authors about open access. *Information Research*. 19.

Grass, G., Rensing, C., & Solioz, M. (2011). Metallic copper as an antimicrobial surface. *Applied and Environmental Microbiology*, 77(5), 1541-1547.

- Gupta, P., Sarkar, S., Das, B., Bhattacharjee, S., & Tribedi, P. (2016). Biofilm, pathogenesis and prevention--a journey to break the wall: a review. *Archives of microbiology*, 198(1), 1–15. <https://doi.org/10.1007/s00203-015-1148-6> .
- Hadrup, N., Sharma, A. K., & Loeschner, K. (2018). Toxicity of silver ions, metallic silver, and silver nanoparticle materials after in vivo dermal and mucosal surface exposure: A review. *Regulatory toxicology and pharmacology : RTP*, 98, 257–267. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2018.08.007> .
- Han, X., Geller, B., Moniz, K., Das, P., Chippindale, A. K., & Walker, V. K. (2014). Monitoring the developmental impact of copper and silver nanoparticle exposure in *Drosophila* and their microbiomes. *The Science of the total environment*, 487, 822–829. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.129> .
- Haq, F., Yu, H., Wang, L., Teng, L., Haroon, M., Khan, R. U., [otros autores]. (2019). Advances in chemical modifications of starches and their applications. *Carbohydrate Research*, 476, 12-35.
- Harrison, J. J., Stremick, C. A., Turner, R. J., Allan, N. D., Olson, M. E., & Ceri, H. (2010). Microtiter susceptibility testing of microbes growing on peg lids: a miniaturized biofilm model for high-throughput screening. *Nature protocols*, 5(7), 1236–1254. <https://doi.org/10.1038/nprot.2010.71> .
- Íñigo, M. (2012). Caracterización de los mecanismos de resistencia de aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* no sensibles a carbapenems y factores de riesgo asociados a su adquisición (Tesis doctoral). Universidad de Navarra.
- Jay, J. (2002). *Microbiología Moderna de los Alimentos* (4ª Ed.). España: Acribia S.A.

Jerger, S. E., & Parekh, U. (2023). *Argyria*. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

Jung, W. K., Koo, H. C., Kim, K. W., Shin, S., Kim, S. H., & Park, Y. H. (2008).

Antibacterial activity and mechanism of action of the silver ion in *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Applied and environmental microbiology*, 74(7), 2171–2178. <https://doi.org/10.1128/AEM.02001-07>.

Karina Inés Paredes Páliz, Luis Miguel Santillán Quiroga, María Rafaela Viteri Uscátegui.

(10 de mayo de 2021). Capacidad degradadora de *pseudomonas aeruginosa* frente a metales pesados presentes en muestras de sedimentos del río Chibunga. *Polo del conocimiento*, 24.

Kędziora, A., Speruda, M., Krzyzewska, E., Rybka, J., Lukowiak, A., & Bugła-Płoskonska,

G. (2018). Similarities and differences between Silver ions and Silver in Nanofoms as antibacterial agents. *International Journal of Molecular Sciences*, 19, 444. <https://doi.org/10.3390/ijms19020444>.

Kipnis, E., Sawa, T., & Wiener-Kronish, J. (2006). Targeting mechanisms of *Pseudomonas*

aeruginosa pathogenesis. *Med. Mal. Infect*, 36, 78-91.

Kirisits, M. J., & Parsek, M. R. (2006). Does *Pseudomonas aeruginosa* use intercellular

signalling to build biofilm communities? *Cell. Microbiology*, 8(12), 1841-1849. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00817.x>

Kohler, T., Curty, L.K., Barja, F., van Delden, C., & Pechere, J.C. (2000). Swarming of

Pseudomonas aeruginosa is dependent on cell-to-cell signaling and requires flagella and pili. *J. Bacteriol.*, 182, 5990-5996.

- Lanini, S., D'Arezzo, S., Puro, V., Martini, L., Imperi, F., Piselli, P., Montanaro, M., Paoletti, S., Ippolito, G., & Visca, P. (2011). Molecular epidemiology of a *Pseudomonas aeruginosa* hospital outbreak driven by a contaminated disinfectant-soap dispenser. *PLoS One*, 6, e17064.
- Lasa, I., Del Pozo, J. L., Penades, J. R., & Leiva, J. (2005). Bacterial biofilms and infection [Biofilms bacterianos e infección.] [Comparative Study; English Abstract; ; Research Support, Non-U.S. Gov't; Review]. *Canales del sistema sanitario de Navarra*, 28(2), 163-175. <Go to ISI>://MEDLINE:16155614
- LeChevallier, M. (2023). Examining the efficacy of copper-silver ionization for management of *Legionella*: Recommendations for optimal use. *AWWA Water Science*, e1327. <https://doi.org/10.1002/aws2.1327>
- Lee, J., & Zhang, L. (2015). The hierarchy quorum sensing network in *Pseudomonas aeruginosa*. *Protein & cell*, 6(1), 26–41. <https://doi.org/10.1007/s13238-014-0100-x>
- Lemire, J., Harrison, J., & Turner, R. (2013). Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11, 371–384. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>
- Lemus, M., Rojas, N., Rojas-Astudillo, L., & Chung, K. (2013). Metalotioninas en *Perna viridis* (bivalvia: mytilidae): variación estacional y su relación con la biología reproductiva [Metallothioneins in *Perna viridis* (Bivalvia: Mytilidae): seasonal variation and its relation to reproductive biology]. *Revista de biología tropical*, 61(2), 701–709.

- Lin Y., Stout J.E., & Yu V.L. (2011). Controlling Legionella in Hospital Drinking Water: An Evidence-Based Review of Disinfection Methods. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 32(2):166-173.
- Llanes, C., Köhler, T., Patry, I., Dehecq, B., van Delden, C., & Plésiat, P. (2011). Role of the MexEF-OprN efflux system in low-level resistance of *Pseudomonas aeruginosa* to ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(12), 5676-5684.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00101-11>.
- Lodoño-Franco, L. F., LondoÑO-MuÑOz, P. T., & MuÑOz-GarcÍA, F. G. (2016). LOS RIESGOS DE LOS METALES PESADOS EN LA SALUD HUMANA Y ANIMAL [Risco de metais pesados na saúde humana e animal Risk of heavy metals in human and animal health] [research-article]. *Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 14(2), 145-153. [https://doi.org/10.18684/bsaa\(14\)145-153](https://doi.org/10.18684/bsaa(14)145-153).
- Logan, N.A., & De Vos, P. (2015) Bacillus. In: Whitman, W.B., Ed., *Bergey's Manual of Systematics of Archaea and Bacteria*, John Wiley & Sons, Inc., in Association with Bergey's Manual Trust, Hoboken, 1-164.
<https://doi.org/10.1002/9781118960608.gbm00530in>
- Manterola, C., Astudillo, P., Arias, E., Claros, N., & Grupo MINCIR (Metodología e Investigación en Cirugía) (2013). Revisiones sistemáticas de la literatura. Qué se debe saber acerca de ellas [Systematic reviews of the literature: what should be known about them]. *Cirugia espanola*, 91(3), 149–155.
<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2011.07.009>.

- Martínez, P., Espinal, P., & Máttar, S. (2007). Epidemiología molecular de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a β -lactámicos de amplio espectro en el hospital San Jerónimo de Montería. *Infectio*, 11, 6-15.
- Mohammadyari, M., Mozaffari, Z., & Zarif, B. R. (2020). Study of synergistic effect of copper and silver nanoparticles with 10% benzalkonium chloride on *Pseudomonas aeruginosa*. *Gene Reports*, 100743. doi: 10.1016/j.genrep.2020.100743
- montSala, L., Blanch, A. R., Vilaró, C., Galofré, B., & García, C. (2016). *Pseudomonas*-related populations associated with reverse osmosis in drinking water treatment. *Journal of Environmental Management*. 182: 335-341.
- Mori, Y., Ono, T., Miyahira, Y., Nguyen, V. Q., Matsui, T., & Ishihara, M. (2013). Antiviral activity of silver nanoparticle/chitosan composites against H1N1 influenza A virus. *Nanoscale research letters*, 8(1), 93. <https://doi.org/10.1186/1556-276X-8-93>.
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. (2021). *Microbiología Médica* (7ª ed.). Barcelona: Elsevier.
- Noyce, J. O., Michels, H., & Keevil, C. W. (2006). Potential use of copper surfaces to reduce survival of epidemic meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the healthcare environment. *Journal of Hospital Infection*, 63(3), 289-297.
- Ocanto, F., Linares, C. F., Figueredo, E., & Urbina, C. (2019). elrty of cancrinite-type zeolites exchanged with silver and copper cations. *Revista Técnica de la Facultad de Ingeniería, Universidad del Zulia*, 42(3), 143-151.

Ochoa, S. A., López, F., Escalona, G., Cruz, A., Dávila, L. B., López, B., Jiménez, Y., Giono, S., Eslava, C., Hernández, R., & Xicohtencatl, J. (2013). Características patogénicas de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a carbapenémicos, asociadas con la formación de biopelículas. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 70(2), 138-150.

Oliva-Menacho, J. E. (2021). Genes que expresan resistencia a carbapenemasas presentes en *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Peruana De Ciencias De La Salud*, 3(1), 38–42.
<https://doi.org/10.37711/rpcs.2021.3.1.244>.

Ozer, E. A., Allen, J. P., & Hauser, A. R. (2014). Characterization of the core and accessory genomes of *Pseudomonas aeruginosa* using bioinformatic tools Spine and AGEnt. *BMC genomics*, 15(1), 737. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-737>.

Palleroni, N. J. (2008). The genus *Pseudomonas*. En E. Goldman y L. H. Green (Eds.), *Handbook of Microbiology* (p. 231-242). CRC Press Taylor and Francis Group.

Pasmore, M. (2009). Biofilms in Haemodialysis. En R. J. Doyle (Ed.), *The Role of Biofilms in Device-Related Infections*. Springer-Verlag. Vol. 3.

Paz, V. M., Mangwani, S., Martínez, A., Álvarez, D., Solano, S. G., & Vázquez, R. (2019). *Pseudomonas aeruginosa*: patogenicidad y resistencia antimicrobiana en la infección urinaria. *Revista chilena de infectología*, 36(2), 180-189.

Pitout, J. D., Gregson, D. B., Poirel, L., McClure, J. A., Le, P., & Church, D. L. (2005). Detection of *Pseudomonas aeruginosa* producing metallo-beta-lactamases in a large centralized laboratory. *Journal of clinical microbiology*, 43(7), 3129–3135.

<https://doi.org/10.1128/JCM.43.7.3129-3135.2005>.

- Pitout, J. D., Revathi, G., Chow, B. L., Kabera, B., Kariuki, B., Nordmann, P., & Church, D. L. (2008). Metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolated from a large tertiary center in Kenya. *Clinical Microbiology and Infection*, 14, 755-759.
- Prado, V, Vidal, R., & Durán, C. (2012). Aplicación de la capacidad bactericida del cobre en la práctica médica. *Revista médica de Chile*, 140(10), 1325-1332.
<https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872012001000014>
- Rajabi, S., Shivaee, A., Khosravi, M. A., Eshaghi, M., Shahbazi, S., & Hosseini, F. (2020). Evaluation of multidrug efflux pump expression in clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Gene Reports*, 18, 100537.
- Reynolds, D., & Kollef, M. (2021). The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs*, 81(18), 2117-2131.
<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01635-6>
- Rossel, L. J., Rossel, L. A., Ferro, M., Ferro, A. L., & Zapana, R. R. (2020). Radiación ultravioleta-c para desinfección bacteriana (coliformes totales y termo tolerantes) en el tratamiento de agua potable. *Revista de Investigaciones Altoandinas*, 22(1), 68-77.
- Samuelsen, O., Toleman, M. A., Sundsfjord, A., Rydberg, J., Leegaard, T. M., Walder, M., & Church, D. L. (2010). Molecular epidemiology of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* isolates from Norway and Sweden shows import of international clones and local clonal expansion. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54, 346-352.

- Sánchez, A., Salso, S., Culebras, E., & Picazo, J. J. (2004). Resistencia a carbapenemes por metaloenzimas en aislamientos clínicos de *Pseudomonas aeruginosa*. Revista Española de Quimioterapia, 17, 336-340.
- Sawai, J. (2003). Quantitative evaluation of antibacterial activities of metallic oxide powders (ZnO, MgO, and CaO) by conductimetric assay. Journal of Microbiological Methods, 54(2), 177-182.
- Selvaraj, V., Grace, A. N., Alagar, M., & Hamerton, I. (2010). Antimicrobial and anticancer efficacy of antineoplastic agent capped gold nanoparticles. Journal of biomedical nanotechnology, 6(2), 129–137. <https://doi.org/10.1166/jbn.2010.1115>
- Shariati, A., Asadian, E., Fallah, F., Azimi, T., Hashemi, A., Yasbolaghi Sharahi, J., & Taati Moghadam, M. (2019). Evaluation of Nano-curcumin effects on expression levels of virulence genes and biofilm production of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wound infection in Tehran, Iran. Infection and drug resistance, 12, 2223–2235. <https://doi.org/10.2147/IDR.S213200>
- Sharma, D., Misba, L., & Khan, A. U. (2019). Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. Antimicrobial resistance and infection control, 8, 76. <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0533-3> .
- Silva Martínez, S., Martínez Meza, E., & Álvarez Gallegos, A. (2002). Tecnología alternativa compatible con el ambiente para el tratamiento de aguas de enfriamiento: ionización de plata y cobre. Revista Internacional de Contaminación Ambiental, 18(3), 117-130.

- Silvestry-Rodriguez, N., Sicairos-Ruelas, E. E., Gerba, C. P., & Bright, K. R. (2007). Silver as a disinfectant. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 191, 23–45. https://doi.org/10.1007/978-0-387-69163-3_2.
- Singh, N., Paknikar, K. M., & Rajwade, J. (2019). Gene expression is influenced due to 'nano' and 'ionic' copper in pre-formed *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Environmental research*, 175, 367–375. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.05.034>
- Slabbinck, B., De Baets, B., Dawyndt, P., & De Vos, P. (2010). Análisis de especies de *Pseudomonas* fitopatógenas usando métodos inteligentes de aprendizaje: un enfoque general sobre taxonomía y análisis de ácidos grasos dentro del género *Pseudomonas*. *Revista Mexicana de Fitopatología*, 28, 1-16.
- Sondi, I., & Salopek-Sondi, B. (2004). Silver nanoparticles as antimicrobial agents: a case study on *E. coli* as a model for Gram-negative bacteria. *J Coll Interf Sci*, 275, 177–182.
- Tan, T. T. (2008). "Future" threat of gram-negative resistance in Singapore. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 37, 884-890.
- Teitzel, G. M., & Parsek, M. R. (2003). Heavy metal resistance of biofilm and planktonic *Pseudomonas aeruginosa*. *Applied and environmental microbiology*, 69(4), 2313–2320. <https://doi.org/10.1128/AEM.69.4.2313-2320.2003>.
- Tom, R. T., Suryanarayanan, V., Reddy, P. G., Baskaran, S., & Pradeep, T. (2004). Ciprofloxacin-protected gold nanoparticles. *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*, 20(5), 1909–1914. <https://doi.org/10.1021/la0358567>

- Vaidya, M. Y., McBain, A. J., Butler, J. A., Banks, C. E., & Whitehead, K. A. (2017). Antimicrobial Efficacy and Synergy of Metal Ions against *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae* and *Acinetobacter baumannii* in Planktonic and Biofilm Phenotypes. *Scientific reports*, 7(1), 5911.
- Vázquez, A. R., Vega, A. L., & Paz, B. (2018). Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados. *Mundo nano: Revista interdisciplinaria en nanociencias y nanotecnología*, 11(21), 29-44.
<https://doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21.62545>
- Vimbela, G. V., Ngo, S. M., Frazee, C., Yang, L., & Stout, D. A. (2017). Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *International journal of nanomedicine*, 12, 3941–3965. <https://doi.org/10.2147/IJN.S134526>.
- Woodward, B. F. (2012). Analysis: Palladium in Temporary and Permanently Implantable Medical Devices. *Platinum and Metals Review*, 56, 213.
doi:10.1595/147106712X651748.
- Xavier, D. E., Picão, R. C., Girardello, R., Fehlberg, L. C., & Gales, A. C. (2010). Efflux pumps expression and its association with porin down-regulation and β -lactamase production among *Pseudomonas aeruginosa* causing bloodstream infections in Brazil. *BMC Microbiology*, 10, 217.
- Yu, J., Zhang, W., Li, Y., Wang, G., Yang, L., Jin, J. (2014). Synthesis, characterization, antimicrobial activity, and mechanism of a novel hydroxyapatite whisker/nano zinc oxide biomaterial. *Biomedical Materials*, 10(1), 015001.

Yu, Q., Li, J., & Zhang, Y. Inhibition of gold nanoparticles (AuNPs) on pathogenic biofilm formation and invasion to host cells. *Sci Rep* 6, 26667 (2016).

<https://doi.org/10.1038/srep26667>

Zanzen, U., Bovenkamp-Langlois, L., Klysubun, W., Hormes, J., & Prange, A. (2018). The interaction of copper ions with *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Escherichia coli*: an X-ray absorption near-edge structure (XANES) spectroscopy study. *Archives of microbiology*, 200(3), 401–412.

Zhang, Y., Shareena Dasari, T. P., Deng, H., & Yu, H. (2015). Antimicrobial Activity of Gold Nanoparticles and Ionic Gold. *Journal of environmental science and health. Part C, Environmental carcinogenesis & ecotoxicology reviews*, 33(3), 286–327.

<https://doi.org/10.1080/10590501.2015.1055161>



Universidad[®]
Católica
de Manizales

VIGILADA MINEDUCACIÓN

*Obra de Iglesia
de la Congregación*



Hermanas de la Caridad
Dominicas de La Presentación
de la Santísima Virgen

Universidad Católica de Manizales
Carrera 23 # 60-63 Av. Santander / Manizales - Colombia
PBX (6)8 93 30 50 - www.ucm.edu.co