

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.14482/sun.36.1.615>

Resistencia antibiótica: el papel del hombre, los animales y el medio ambiente

Antibiotic resistance: the role of man, animals and the environment

RONIÉLD ELÍAS FERNÁNDEZ RODRÍGUEZ¹, HERNANDO BOLÍVAR-ANILLO²,
CARLOS HOYOS TURCIOS³, LAURA CARRILLO GARCÍA⁴,
MARÍA SERRANO HERNÁNDEZ⁵, EZZANAD ABDELLAH⁶

¹ Profesor investigador, Laboratorio de Investigación en Microbiología, Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia). rfernandez17@unisimonbolivar.edu.co, ID: Roniél Fernández. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-9002-2980>. CVLAC: http://scienti.colciencias.gov.co:8081/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001432969.

² Profesor investigador, Laboratorio de Investigación en Microbiología, Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia). hbolivar@unisimonbolivar.edu.co, ID: Hernando José Bolívar-Anillo. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-4268-3781>. CVLAC: https://scienti.colciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001401281

³ Profesor investigador, Universidad del Atlántico, Farmacólogo, Universidad de Cartagena. Secretarías Distrital de Salud, Bogotá, D. C. sucreservier@gmail.com. ID: Carlos Hoyos Turcios, <https://orcid.org/0000-0002-1565-1821>. CVLAC: <https://scienti.colciencias.gov.co/cvlac/EnRecursoHumano/query.do>

⁴ Estudiante de Microbiología, Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia). lcarrillo13@unisimon.edu.co, ID: Laura Marcela Carillo. Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7865-2912> CVLAC: https://scienti.colciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0001710471

⁵ Estudiante investigadora en Microbiología, Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia). mserrano8@unisimon.edu.co, ID: María C Serrano. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7512-365X>. CVLAC: https://scienti.colciencias.gov.co/cvlac/visualizador/generarCurriculoCv.do?cod_rh=0000129556

⁶ Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Cádiz, Puerto Real, Cádiz (España). abdellah.ezzanad@alum.uca.es. ID: Ezzanad Abdellah. Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3123-4606>

Correspondencia: Ronield Elías Fernández Rodríguez. Laboratorio de Investigación en Microbiología, Universidad Simón Bolívar, Barranquilla (Colombia). Carrera 59 n.º 59-65. Teléfono: 057-3004115962. rfernandez17@unisimonbolivar.edu.co.

RESUMEN

Los microorganismos, especialmente las bacterias, están distribuidos por todo el mundo, desde el suelo, los mares y los ríos hasta el sistema digestivo de los animales y los seres humanos; por lo tanto, las bacterias mantienen una interacción constante con los compuestos utilizados por los seres humanos y los animales como los antibióticos, y con otros microorganismos que pueden ser de la misma especie o de diferentes géneros taxonómicos; esta interacción podría dar lugar a una presión selectiva sobre las bacterias en el medio ambiente y promover el intercambio de material genético, lo que llevaría a una propagación global de la resistencia a los antibióticos y a una afectación mundial de la salud. En este contexto, esta revisión tiene por objeto ofrecer una visión general del papel de los seres humanos, los animales y el medio ambiente en la resistencia bacteriana, con énfasis en los procesos en el suelo y los medios acuáticos y los efectos sobre la salud humana.

Palabras clave: resistencia bacteriana, antibióticos, genes de resistencia antibiótica.

ABSTRACT

Microorganisms, especially bacteria, are distributed throughout the world, from the soil, seas and rivers to the digestive system of animals and humans. Therefore, the bacteria maintain a constant interaction with compounds used by humans and animals, such as antibiotics, and with other microorganisms that may be of the same species or of different taxonomic genera. In addition, this interaction could lead to selective pressure on bacteria in the environment and promote the exchange of genetic material, which would allow to a global spread of antibiotic resistance and thus a worldwide affectation on health. In this context, the present review aims to provide an overview of the role of humans, animals and

the environment in bacterial resistance, with emphasis on soil and aquatic processes and effects on human health.

Keywords: bacterial resistance, antibiotics, antibiotic resistance genes.

INTRODUCCIÓN.

El descubrimiento de la penicilina en 1928 por el científico Alexander Fleming dio inicio a la llamada era antibiótica y significó para el hombre uno de los avances más importantes que han ocurrido en la medicina humana (1). La penicilina comenzó a ser comercializada en la década de los 40, sin embargo, su producción a nivel industrial y en el mercado común inició en 1946, y desde ese entonces se han desarrollado decenas de antibióticos tanto naturales como sintéticos, los cuales han logrado disminuir las tasas de mortalidad ocasionadas por infecciones microbianas como la tuberculosis y la neumonía (2). Es de suma importancia mencionar que anterior al inicio de la era antibiótica se desconocía el término “resistencia antibiótica”, sin embargo, para ese entonces Alexander Fleming había advertido sobre la resistencia a la penicilina observada en *Escherichia coli*, pero no fue escuchado (3, 4), años más tarde, en la década de los 60 se encontró que más del 80 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en la comunidad y en los hospitales eran resistentes a la penicilina (5), dejando claramente en evidencia este fenómeno. En la actualidad se sabe que esta resistencia no hacía parte del genoma de estas bacterias, y por el contrario, se basa en un mecanismo de resistencia enzimático adquirido por medio del intercambio de genes entre bacterias, hoy más conocido como “transferencia horizontal de genes” (THG); un claro ejemplo es evidenciado por la adquisición de betalactamasas plasmídicas de clase A, denominadas de amplio espectro, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, responsables de la resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas, y de la sensibilidad disminuida o intermedia a ureidopenicilinas (6).

La THG sucede en el medio ambiente (7), así como en animales (8) y el hombre (9), y se convierte en un punto crucial para poder entender el origen y el aumento de la resistencia bacteriana. Los principales mecanismos involucrados en el intercambio de material genético comprenden la conjugación, transformación y transducción (10) (figura 1). El proceso de conjugación utiliza pequeños segmentos de ADN extracromosómico llamados “plásmidos”; estos se encuentran presentes en la mayoría de bacterias y algunos de ellos poseen genes asociados a mecanismos de resistencia antibiótica que pueden ser transmitidos entre bacterias (11). También existe un mecanismo de

transferencia entre bacteriófagos (virus que infectan bacterias) y bacterias llamado “transducción”; mediante este mecanismo los fagos inyectan su material genético en las células bacterianas (10). Por último, las bacterias poseen la capacidad de captar ADN foráneo, que se encuentra principalmente en el medio ambiente e incorporarlo a su ADN; en algunos casos este material genético podría contener genes asociados a mecanismos de resistencia a los antibióticos provenientes de bacterias ambientales (10).

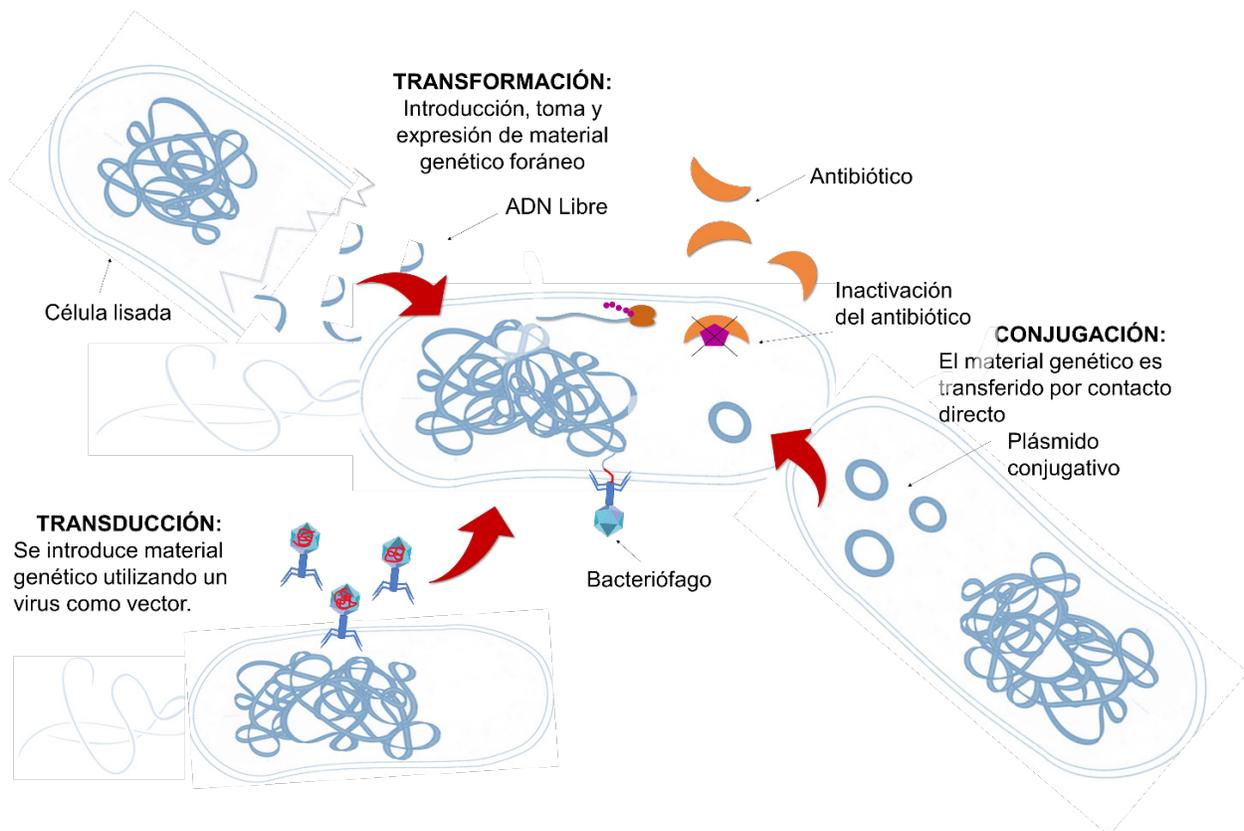
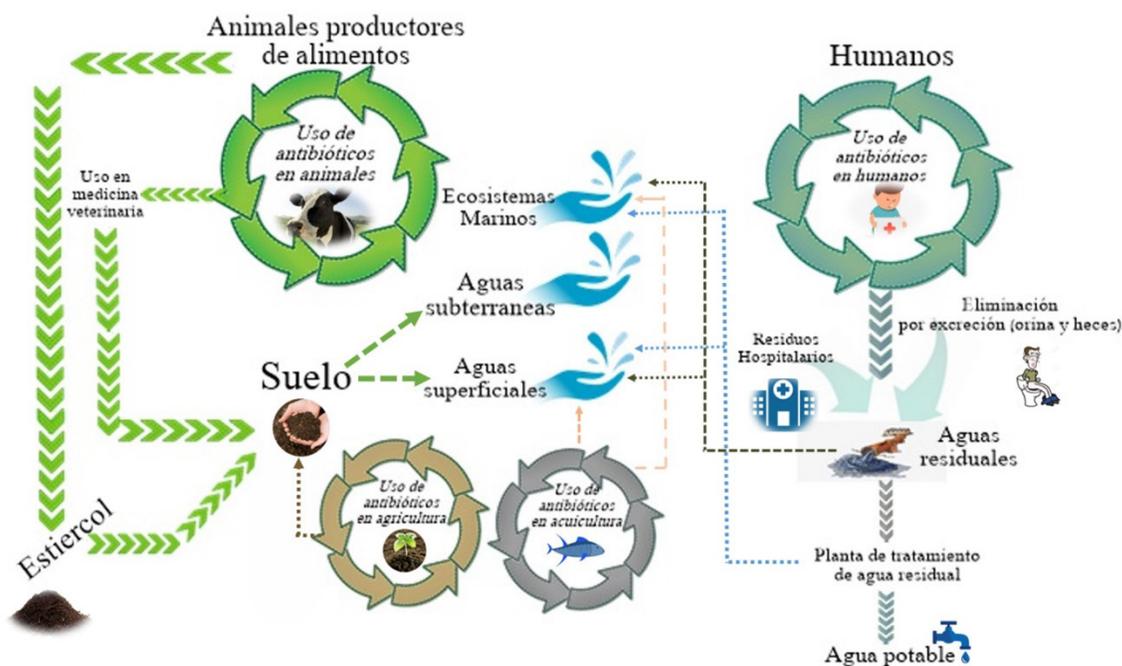


Figura 1. Mecanismos de transferencia de material genético a bacterias

Por otro lado, el uso excesivo de antibióticos en la medicina humana y veterinaria, la agricultura y la acuicultura (12), sumado al déficit de las plantas de tratamiento de aguas residuales para la eliminación de bacterias y compuestos antibióticos (13), han permitido la llegada de estos compuestos al medio ambiente (figura 2), lo cual ha ocasionado un aumento de la resistencia bacteriana,

debido en gran parte a la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre los microorganismos (14). Cabe mencionar también que el déficit en el tratamiento de aguas residuales permite la interacción entre bacterias patógenas y bacterias ambientales presentes en el suelo y en ecosistemas acuáticos (15, 16); además, la continua exposición del hombre y los animales a estos ecosistemas ha provocado a lo largo del tiempo un cambio en su microbiota intestinal (17, 18), lo que permitiría una mayor diseminación de la resistencia a los antibióticos.

El objetivo de esta revisión es mostrar el papel que cumple el medio ambiente, el hombre y los animales en la aparición y diseminación de la resistencia a los antibióticos.



Fuente: Roniold Fernández.

Figura 2. Usos y destinos finales de los antibióticos

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN EL SUELO

El suelo es considerado el biomaterial más complejo del planeta, donde se encuentran dos componentes: el biótico y el abiótico, que al interactuar entre sí dan lugar a una heterogeneidad física y biológica. En este sentido, la microbiota del suelo es responsable de muchos de los procesos bioquímicos esenciales para la vida humana (crecimiento de las plantas, productos para la salud humana y protección de las aguas subterráneas), sin embargo, los suelos también contienen patógenos humanos y son una fuente de resistencia bacteriana a los antibióticos (19).

La concentración de antibióticos en ambientes naturales como el suelo se encuentra entre unos pocos nanogramos y cientos de nanogramos por kg (20). Las altas concentraciones de estos compuestos han sido reportadas en suelos influenciados por actividades antrópicas, tales como efluentes de los hospitales, aguas residuales, ganadería, entre otros (figura 2) (20). Además, un alto porcentaje de antibióticos de uso en humanos y veterinarios es excretado sin alteración, lo que contribuye a su liberación en la biosfera (21). Estas altas concentraciones de antibióticos en el suelo son debidas no solo a su continua liberación, sino también a su persistencia en el mismo (20). En este sentido, los estudios realizados por Schlüsener y Bester (2006) concluyeron que la vida media en el suelo de antibióticos tales como Eritromicina, Roxitromicina, Oleandomicina, Salinomina, Tiamulina y Tilosina fue en promedio de 20, >120, 27, 5, 16 y 8 días, respectivamente, y que cuanto mayor sea el tiempo de la persistencia de la forma activa de los antibióticos en el suelo, así serán afectadas las poblaciones bacterianas, en especial en la adquisición de resistencia (22). Por su parte, Pan y Chu (2016) mediante el estudio de la degradación de antibióticos en suelos esterilizados y no esterilizados, y bajo condiciones aerobias y anaerobias determinaron que la persistencia de los mismos no solo depende de las propiedades fisicoquímicas del antibiótico y el suelo, sino además de la aireación y las actividades microbianas presentes en este último (23).

Por otro lado, es claro que la transferencia de genes bacterianos no solo se produce en el intestino humano y animal sino en toda la biosfera, en especial en sitios ricos en nutrientes como lo es el suelo influenciado por las raíces de las plantas, zona conocida como la rizósfera (24, 25). Se cree que la frecuencia de la transferencia de resistencia en microorganismos del suelo es baja, debido a que la falta de nutrientes ejerce un factor de control sobre la densidad y actividad microbiana. Sin embargo, como consecuencia de las rizodeposiciones de las plantas en la rizósfera, esta es considerada una zona privilegiada para la transferencia de genes (24). En la rizósfera la biomasa y

la actividad de los microorganismos aumentan como resultado de la exudación de compuestos orgánicos por parte de las plantas que son utilizados por las bacterias como fuentes de carbono (25, 26). La rizósfera es colonizada por bacterias altamente competitivas capaces de producir diversas sustancias antibióticas; lo que explica, de alguna manera, la detección y aislamiento de bacterias de esta zona con capacidad de resistir a múltiples antibióticos (25, 26).

La utilización de estiércol y lodos como fertilizantes, junto con el uso de aguas regeneradas, puede contribuir tanto a la entrada de antibióticos (figura 2) como de genes de resistencia en el suelo (20). Además de seleccionar mutantes resistentes y favorecer la adquisición de determinantes de resistencia por elementos de transferencia genética, la contaminación por antibióticos puede enriquecer la población de microorganismos intrínsecamente resistentes y reducir la población susceptible, que podría ocasionar alteraciones en el funcionamiento de los ecosistemas (27, 26).

El estudio de las bacterias que habitan en el suelo se ha realizado por más de un siglo, la mayor parte de su diversidad sigue sin describirse, solo alrededor del 1 % de los organismos del suelo son actualmente cultivables (28, 19). Sin embargo, se estima que en el suelo existen entre 10^7 - 10^9 bacterias por gramo; entre las que se encuentran entre 4000 y 10 000 especies que interactúan con una multitud de compuestos químicos producidos por otros microorganismos, plantas, animales, así como derivados de procesos abióticos (29). Debido a la exposición a estos compuestos químicos ambientales, no es sorprendente que las bacterias hayan desarrollado maquinarias complejas para detectar, responder y metabolizar diversas moléculas con actividad antimicrobiana (29), promoviendo así la adquisición o evolución de elementos de resistencia altamente específicos (30).

Aunque el fenómeno de la resistencia antimicrobiana es antiguo, no hay duda de que la presión selectiva de hoy en día está moldeando su forma actual, grado de movilidad y frecuencia alélica (31). En este sentido, Riesenfeld et al. (2004) mediante estudios de metagenómica demostraron que las bacterias del suelo albergan genes de resistencia a los antibióticos con una diversidad genética considerablemente mayor a la que había sido reportada utilizando técnicas de aislamiento *in vitro* (32). Sin embargo, es necesario tener en cuenta que aunque se detecten genes de resistencia en bacterias que habitan en el suelo, muchos de ellos se pueden encontrar en forma de genes de protoresistencia o silentes, que poseen el potencial de convertirse en genes de resistencia por mutación y/o cambios en la expresión (31). Además, la transferencia horizontal de genes aumenta sustancialmente los riesgos epidemiológicos asociados con la resistencia a los antibióticos, ya

que los genes de resistencia a antimicrobianos pueden transferirse bidireccionalmente de bacterias no patógenas a patógenas (21). Por tanto, es necesario tener en cuenta que la transferencia de genes de resistencia no solo ocurriría en un solo sentido, es decir, de bacterias resistentes que afectan al hombre a las que habitan en el suelo, sino que además estas últimas podrían transferir las múltiples capacidades de resistencia a bacterias capaces de afectar al ser humano. Actualmente la preocupación pública se ha centrado en el aumento del número de bacterias resistentes a los antibióticos en el medio ambiente, lo que aumentaría el potencial de transferencia de resistencia a las bacterias patógenas humanas (19). En este sentido, mecanismos de resistencia antimicrobiana detectados en patógenos de entornos clínicos tales como las quinasas modificadoras de aminoglucósidos y la maquinaria biosintética alternativa del peptidoglicano, que confiere resistencia a la Vancomicina, probablemente tienen su origen a partir de bacterias productoras de antibióticos que viven en el suelo, las cuales participan en el intercambio genético con diversos géneros bacterianos por conjugación (33, 34, 30).

D'Costa et al. (2006) mediante el estudio de resistencia contra antibióticos naturales, semisintéticos y sintéticos de 480 cepas del género *Streptomyces* aislados del suelo concluyeron que, sin excepción, cada una de las cepas analizadas presentaron resistencia a siete u ocho antibióticos en promedio, con dos cepas que eran resistentes a 15 de 21 medicamentos. Además, se observó cepas capaces de resistir antibióticos de origen sintético (Trimetroprima), de uso reciente (Daptomicina) y semisintético (Rifampicina) mediante diversos mecanismos (30); lo que demuestra que el potencial de resistencia a los antibióticos que poseen los microorganismos que habitan en el suelo ha sido subestimado. Además, D'Costa et al. (2011) mediante un estudio con metagenómica detectaron una colección muy diversa de genes que codifican la resistencia a los antibióticos betalactámicos, tetraciclinas y glicopéptidos a partir de un ADN de 30 000 años de antigüedad recuperado de sedimentos del permafrost del Pleistoceno tardío. Además, los autores detectaron el gen de la resistencia a la Vancomicina (*vanA*), con características similares a las reportadas en la actualidad; lo que pone en evidencia que la resistencia a los antibióticos es un fenómeno natural anterior a la presión selectiva moderna del uso clínico de antibióticos (35).

En consecuencia, el concepto de resistencia a los antibióticos se basa en el entendimiento de que las actinobacterias habitantes del suelo y otras bacterias ambientales son prolíficas productoras de compuestos antimicrobianos y, por tanto, para ser viable, la producción de antibióticos debió evolucionar junto con los mecanismos de resistencia para la autoprotección. Por consiguiente, el

concepto de resistoma no solo se limita a los genes que confieren resistencia a los patógenos en la clínica, sino también a las especies no patógenas del medio ambiente (31). En este sentido, los genes de resistencia asociados a microorganismos del suelo se consideran el reservorio para los microorganismos clínicamente relevantes, que lo adquieren mediante transferencia horizontal (21). De modo que los elementos móviles (plásmidos, transposones e integrones) que transportan genes de resistencia son prevalentes en las bacterias transmitidas por los alimentos, tales como los vegetales, y por tanto representan fuentes potenciales de genes de resistencia para el microbioma humano (31, 36).

Por tanto, se puede concluir que el suelo participa de dos maneras para contribuir con el fenómeno de la resistencia: por un lado, la presión selectiva desencadenada por la entrada y persistencia de antibióticos al suelo mediante actividades antrópicas es, sin duda, una fuerza motriz significativa para la proliferación de la resistencia antimicrobiana; por otra parte, como se mencionó anteriormente, cada vez más existen evidencias que indican que los microorganismos que habitan en el suelo pueden contribuir significativamente a la propagación mundial de la resistencia a los antimicrobianos. Aunque en las últimas décadas el conocimiento de la resistencia antimicrobiana en microorganismos que habitan el suelo ha tenido grandes avances, el suelo aún es considerado un reservorio inexplorado de resistencia antimicrobiana; por lo tanto, es necesario seguir investigando para establecer los mecanismos exactos de transferencia de genes de resistencia entre bacterias del suelo y aquellas con potencial de causar enfermedades al hombre (patógenas y oportunistas), y de esta manera poder medir el impacto que estos tendrán en los sistemas de salud mundiales.

RESISTENCIA EN ECOSISTEMAS ACUÁTICOS

El papel que cumplen los ecosistemas acuáticos en la presencia y aumento de la resistencia bacteriana puede ser estudiado en tres ámbitos diferentes: el impacto de actividades antropogénicas sobre estos ecosistemas; la biodiversidad microbiana presente en estos ambientes, y por último la microbiota de peces y animales acuáticos.

Los ecosistemas acuáticos son el sumidero de un gran número de antibióticos. El uso indiscriminado de antibióticos por parte del hombre en la medicina humana y veterinaria, así como también en la agricultura y acuicultura (37), son los principales problemas que acrecientan esta situación (figura 2). La presencia de antibióticos en estos ecosistemas ejerce una presión selectiva sobre las bacterias,

y ocasiona un aumento en la población de bacterias resistentes y la disminución de la población sensible. Por ejemplo, Nonaka et al. (2007) encontraron un aumento de la población de bacterias resistentes a la Oxitetraciclina en sedimentos de agua de mar de un sitio de acuicultura a lo largo de la costa del mar Interior de Seto (Japón) después de haber recibido terapia con Oxitetraciclina (38).

La presencia de microorganismos resistentes se extiende desde las aguas residuales domésticas y empresariales hasta los efluentes de las plantas de tratamiento de aguas residuales, ríos y mares (39), y en algunas ocasiones los microorganismos son capaces de llegar al agua potable gracias a la formación de biopelículas en las tuberías (12).

Algunos estudios demuestran la presencia de estos microorganismos en las diferentes matrices ambientales; por ejemplo, Ojer-Usoz et al. (2014) evaluaron la presencia de Enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en 21 depuradoras de aguas residuales de Navarra (norte de España), donde se aislaron 185 bacterias resistentes a la Cefpodoxima, con un alto predominio de *Escherichia coli*; el 86.5 % fueron confirmadas por métodos fenotípicos y mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) determinaron el predominio del gen blaCTx-M, seguido de blaTEM, blaSHV y blaOxA (40). Así mismo, Kittinger et al. (2016) en el río Danubio en Europa detectaron la presencia de 35 enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, correspondientes a 17 *Escherichia coli*, 13 *Klebsiella pneumoniae* y 5 *Enterobacter spp.*, de igual forma, detectaron la presencia de una *Klebsiella pneumoniae* con Carbapenemasas NMD-1 y dos enterobacterias con KPC-2 (41).

Sin embargo, el fenómeno de resistencia antibiótica no solo se debe a las actividades antropogénicas; algunos mecanismos de resistencia antibiótica también han sido detectados en zonas menos perturbadas por el hombre; por ejemplo; Calisto Ulloa et al. (2018) detectaron la presencia de *Escherichia coli* productoras de betalactamasas de espectro extendido en muestras de agua de mar próxima a las bases antárticas (42); además, Miller et al. (2009) detectaron bacterias resistentes a varios antibióticos provenientes del agua de mar cerca de la estación Palmer, Antártida (43). La presencia de bacterias resistentes en zonas de escaso o nulo impacto antropogénico pone de manifiesto el papel de la biodiversidad microbiana presente en estos ambientes.

Los ecosistemas acuáticos albergan un sinnúmero de seres vivos, y un gran porcentaje de ellos son bacterias; gracias a esta característica son considerados reservorios de bacterias resistentes y

genes asociados a resistencia antibiótica (44). Liu y Pop (2008) proporcionaron una base de datos que contiene más de 13 000 genes asociados a resistencia antibiótica, que en su gran mayoría son relacionados a genomas bacterianos (45). Las bacterias ambientales presentes en los ecosistemas acuáticos aportan un gran porcentaje de ellos, y su constante interacción con bacterias patógenas provenientes de las aguas residuales permite la transferencia horizontal de genes; por ejemplo, el gen CTX-M, presente de forma natural en la bacteria *Kluyvera* spp., que codifica para una betalactamasa de espectro extendido, es muy similar al encontrado en bacterias de importancia clínica (16), también se atribuye el origen del gen *qnrA* a la bacteria ambiental *Shewanella* spp., distribuida principalmente en aguas marina y agua dulce (39). Schwartz et al. (2003) mediante PCR detectaron en aguas superficiales las secuencias del gen *AmpC* correspondiente a una betalactamasa de clase C (46); este gen se encuentra presente de forma intrínseca en numerosas bacterias como *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas* spp., *Klebsiella* spp. entre otras. La principal importancia de este gen radica en que las bacterias que posean este tipo de enzima *AmpC* pueden generar resistencia a todos los betalactámicos, incluyendo los carbapenémicos (47), antibióticos utilizados como última opción terapéutica en el tratamiento de infecciones causadas por bacterias multirresistentes, pudiendo así afectar drásticamente la salud del hombre y los animales.

La microbiota de los peces y de otros animales acuáticos es de vital importancia para comprender el fenómeno de resistencia microbiana. Aunque estos microorganismos cumplen un papel fundamental relacionado con el metabolismo e inmunidad de estos animales, también mantienen una exposición constante a los antibióticos y una interacción con bacterias ambientales; lo que aumenta la probabilidad de transferencia de material genético asociado a resistencias antibióticas (48), y por lo tanto pueden volverse resistentes. En peces y otros animales han sido detectadas un sinnúmero de bacterias resistentes a los antibióticos, y un gran número de ellas son asociadas con enfermedades en el hombre; por ejemplo, en muestras de branquias e intestino de peces se han identificado bacterias de la familia *Enterobacteriaceae* con alta frecuencia de resistencia a la ampicilina, estreptomycin y tetraciclina (49). Así mismo, se han detectado en heces fecales de pingüinos la presencia de bacterias resistentes a varios antibióticos (43).

Por otro lado, la migración de aves acuáticas y otros animales permite la expansión de la resistencia, al actuar como reservorios de bacterias resistentes; por ejemplo, Middleton y Ambrose (2005) analizaron heces frescas de *Branta canadensis* (Ganso canadiense) y examinaron los perfiles de resistencia de *Enterococcus* spp. y *Escherichia coli*. Sus resultados mostraron un porcentaje mayor

al 95 % de resistencia a la penicilina g, ampicilina y cefalotina en aislados de *Escherichia coli* y una frecuencia alta de resistencia en los aislados de *Enterococcus* spp. a cefalotina, estreptomicina y sulfatiazol (50).

Como se ha visto, el estudio de la resistencia en los ecosistemas acuáticos es un punto crucial para comprender este fenómeno; sin embargo, es un campo que requiere mayor exploración, de tal forma que nos permita determinar el verdadero impacto de las actividades antropogénicas, y el papel de las bacterias ambientales, y la microbiota de peces y otros animales en la persistencia y aumento de la resistencia microbiana.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN EL HOMBRE

La resistencia antibiótica en el hombre puede ser abordada desde diferentes perspectivas. La primera se enfoca en el uso y consumo de antibióticos en la medicina humana; una segunda perspectiva, y quizás la más importante, se basa en el daño ocasionado en la salud del ser humano, y la tercera perspectiva, hace hincapié en la importancia de los ambientes clínicos como un sitio predilecto para la transferencia de material genético asociado a resistencias antibióticas.

La resistencia antibiótica es un fenómeno que ocurre de forma natural en el medio ambiente; sin embargo, el hombre ha contribuido desde hace muchos años a su aumento. El uso irresponsable e irracional de estos compuestos en la medicina humana pone en riesgo su eficacia (51), obligando al desarrollo de nuevas moléculas; no obstante, los altos costos para el desarrollo de un antibiótico y el bajo retorno económico han generado un desinterés por parte de las compañías farmacéuticas (51).

El uso masivo de antibióticos en la medicina humana representa un problema en el mundo; por ejemplo, Van Boeckel et al. (2011) reportaron un incremento del 35 % a nivel mundial en el consumo de antibióticos entre 2000 y 2010 (52); de igual forma, en Latinoamérica, Wirtz et al. (2010) documentaron el aumento en el consumo de antibióticos entre 1997 y 2007 en países como Perú, Venezuela, Uruguay y Brasil (53). En la Unión Europea, el Centro Europeo para la Prevención y el Control de las Enfermedades (ECDC) reportó un aumento gradual del consumo de antibióticos entre 2004 y 2008 (2), y en un estudio más reciente, Klein et al. (2018) determinaron entre 2000 y 2015 un aumento del 65 % en el consumo de antibióticos (54). Sin lugar a dudas, el consumo de antibióticos va en aumento con el transcurrir de los años, convirtiéndose en una amenaza creciente para el sistema de salud.

El consumo excesivo de antibióticos ha contribuido a la evolución de la resistencia (figura 3), y ha ocasionado un aumento en el número de muertes asociadas a infecciones por microorganismos resistentes; por ejemplo, en Europa y Estados Unidos se ha calculado un número aproximado de 25 000 y 23 000 muertes por año, respectivamente (55). Además, la resistencia antibiótica puede ser considerada un problema de salud pública; se estima que un aumento constante de la resistencia para 2050 provocaría la muerte de 10 millones de personas cada año (56).



Fuente: Roniell Fernandez.

Figura 3. Evolución de los antibióticos y su resistencia.
R: resistente; XDR: extremadamente resistente

El consumo excesivo de antibióticos como Trimetoprim-Sulfametoxazol en infecciones urinarias (57) y Oxacilina para el tratamiento de las septicemias ha contribuido a la aparición de cepas resistentes de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, respectivamente (58). Los antibióticos betalactámicos son quizás los fármacos de mayor uso a nivel mundial (52); están indicados para el tratamiento de infecciones microbianas causadas tanto por bacterias Gram positivas como Gram negativas. Esta situación ha provocado un aumento en los porcentajes de resistencia antibiótica; por ejemplo, para 2002 en España se mantenía un porcentaje de resistencia a penicilina por parte de *Staphylococcus aureus* alrededor de un 90 % (59) y un porcentaje del 68 % para la resistencia a Metilicina (Oxacilina) (60).

La incorporación de antibióticos como Vancomicina y Linezolid para el tratamiento de infecciones causadas por *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (SARM) es una clara evidencia de que los fármacos betalactámicos han perdido su efectividad (61); no obstante, como una medida para contrarrestar esta problemática, recientemente se han incorporado al mercado dos cefalosporinas de quinta generación (Ceftarolina y Ceftobiprol) (62); sin embargo, cepas de SARM con resistencia a Ceftarolina han sido aisladas en Europa, Asia y Estados Unidos (63).

El consumo elevado de carbapenémicos como Meropenem en las unidades de cuidado intensivos (64), y la consecuente aparición de microorganismos como *Klebsiella pneumoniae* capaces de producir betalactamasas de espectro extendido (BLEEs) y carbapenemasas tipo NDM-1, ha obligado a la reintroducción de un antiguo fármaco como la Colistina (65); de igual forma la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* resistente a múltiples fármacos, ha reevaluado el uso de este fármaco (66). Una información más detallada de los mecanismos de resistencia presentes en diferentes microorganismos de interés clínico se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Ejemplos de genes de resistencia adquiridos por microorganismos de interés clínico. Adaptación de Van Hoek et al. (67)

Microorganismo (Género)	Antibiótico (Familia)	Mecanismo de resistencia	Gen de resistencia
<i>Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Vibrio</i>	Aminoglucósidos	Enzimático (acetiltransferasa)	aac(3)-Id
<i>Acinetobacter, Aeromonas, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Salmonella, Shigella, Vibrio</i>	Aminoglucósidos	Enzimático (nucleotidiltransferasa)	aadA1
Enterobacterias (<i>Escherichia, Klebsiella</i>)	Betalactámicos	Enzimático (betalactamasas)	^{bla} NDM
Enterobacterias (<i>Escherichia, Klebsiella</i>)	Betalactámicos	Enzimático (betalactamasas)	^{bla} KPC ^a
<i>Staphylococcus</i>	Macrólidos, Lincosamidas, Estreptograminas B	Enzimático (Metilasa del rRNA)	Cfr
<i>Enterococcus, Staphylococcus, Streptococcus.</i>	Macrólidos, Lincosamidas, Estreptograminas B	Bombas de eflujo	mef (E)
<i>Citrobacter, Enterobacter, Escherichia, Klebsiella, Shigella</i>	Quinolonas	Protección de la diana	qnrA1
Enterobacterias (<i>Escherichia, Klebsiella</i>)	Quinolonas	Enzimático (acetiltransferasa)	aac(6')Ib-cr
<i>Mycobacterium</i>	Tetraciclina	Protección ribosomal	otr (A)

El creciente aumento de bacterias resistentes a los antibióticos ha ocasionado que los tratamientos contra enfermedades como la gonorrea y la tuberculosis hayan perdido efectividad; por ejemplo, la infección por *Mycobacterium tuberculosis* es considerada una amenaza para la salud mundial, debido a sus altas tasas de resistencia, y ocasiona aproximadamente 150 000 muertes cada año (68). Esta situación se ve acrecentada en los ambientes clínicos, catalogados como reservorios de bacterias

multirresistentes y ambiente predilecto para la transferencia horizontal y vertical de genes asociados a resistencia antibiótica. Cada año son aislados un gran número de microorganismos asociados a las principales infecciones nosocomiales, como bacteriemias, neumonías asociadas a ventilación mecánica e infecciones asociadas a sondaje uretral, de los cuales un porcentaje significativo muestra perfiles de resistencia elevados que dificultan su tratamiento (69). *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* son algunos de los microorganismos más aislados de infecciones nosocomiales y con altas tasas de resistencia antibiótica (70). Además, se debe tener en cuenta que las infecciones por microorganismos multirresistentes en pacientes hospitalizados no solo constituyen una complicación de salud, también son la principal causa de estancias hospitalarias prolongadas, lo cual genera aumento en los costos médicos y probabilidades de muerte (71).

En la actualidad se establece una diferencia entre microorganismos aislados de la comunidad y en hospitales; se cree que estos últimos presentan un perfil de resistencia mucho más elevado y tienen potencial para causar un mayor daño en la salud humana. Algunos microorganismos aislados de hospitales muestran resistencia a un gran número de antibióticos; por ejemplo, en un estudio realizado en un hospital de Cartagena (Colombia) entre 2005 y 2008 reportó porcentajes de resistencia en *Escherichia coli* de un 81 %, 55,9 %, 52,6 %, 47,1 % y 63 % para Ampicilina, Cefuroxima, Ciprofloxacina, Gentamicina y Trimetoprim/Sulfametoxazol, respectivamente (72). Además, es de gran importancia mencionar que el uso de algunos antibióticos puede ocasionar resistencia a otros, incluso en aquellos que utilizan modos de acción diferente; a este fenómeno se le conoce como “resistencia cruzada” (12).

Por último, la formación de biopelículas en grifos y material de cirugía por algunos microorganismos, como por ejemplo, *Acinetobacter baumannii* (73), y el no cumplimiento de las normas de bioseguridad como el lavado de manos y el uso de barreras primarias como los guantes por parte del personal médico y de enfermería es una de las principales causas en la transmisión de bacterias resistentes en los ambientes hospitalarios (74).

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA EN ANIMALES

Aunque el desarrollo de la resistencia antibiótica se ha atribuido principalmente al incorrecto uso de antibióticos en la medicina humana, su uso en el ámbito veterinario y en animales productores de alimento cada vez demanda mayor importancia. Así como en la medicina humana, en el ámbi-

to veterinario también existe un uso irracional e irresponsable de los antibióticos; situación que puede contribuir al aumento de la resistencia antibiótica (75); sin embargo, el principal problema que acrecienta este fenómeno radica en el uso excesivo de estos compuestos de manera profiláctica en la cría de animales productores de alimentos (76). El uso de toneladas de antibióticos con este fin podría modificar la microbiota intestinal de los animales, lo cual ocasiona un alto predominio de bacterias resistentes (77). La eliminación de estas bacterias junto con las cantidades no metabolizadas de los antibióticos por medio de las heces y la orina de los animales permitiría que llegasen a los suelos y otros ecosistemas, y encontrarían en el medio ambiente un lugar predilecto para la interacción con bacterias ambientales y la transferencia de material genético asociado a resistencias antibióticas (78).

La microbiota presente en la piel y en el tracto intestinal de los animales constituye un factor importante para el aumento de la resistencia bacteriana. El estudio de la microbiota presente en animales productores de alimentos, como vacas y cerdos, requiere un análisis más profundo, ya que la carne y los productos lácteos pueden verse contaminados durante la matanza y el ordeño (79); además, el estiércol utilizado como fertilizante en los suelos puede ser fuente de contaminación de verduras crudas (79). Algunos estudios han mostrado que existe una mayor frecuencia de bacterias portadoras de genes de resistencia a los antimicrobianos en cerdos en comparación con el ganado vacuno y ovino (80, 81). Por ejemplo, seis genes de resistencia a la Tetraciclina (tet(O), tet(Q), tet(W), tet(M), tet(B) y tet(L)) fueron detectados en las lagunas de aguas residuales provenientes de criaderos porcinos en Estados Unidos (82); de igual forma, en Gran Bretaña se analizó el perfil de resistencia de *Escherichia coli* aisladas de cerdos sanos antes de su sacrificio. Los resultados arrojaron altos porcentajes de resistencia a antibióticos como Tetraciclina, Sulfonamida y Estreptomicina (80). En otro estudio, Binh et al. (2010) detectaron la abundancia de los genes de resistencia sul1, sul2 y blaTEM en 15 instalaciones de producción porcina (83).

Con el fin de disminuir el impacto del uso de antibióticos en animales en Europa, después de 2005 fue prohibido el uso de antibióticos como promotores del crecimiento en animales de engorde. Algunos de los estudios que contribuyeron a la aprobación de esta normativa, incluyen los realizados por Aarestrup *et al.*, (2001) y Klare et al. (1999), en los que lograron determinar la disminución de la resistencia en *Enterococos* aislados de animales observados después de la prohibición de varios promotores de crecimiento (84, 85). No obstante, la implementación de normas que permitan regular

el uso de estos compuestos sigue siendo una tarea para muchos países en el mundo. Por ejemplo, en China se cree que aproximadamente 105 mil toneladas de los antibióticos producidos al año son utilizados como promotores de crecimiento animal; de igual forma, en 2012 en Estados Unidos se emplearon aproximadamente 6 mil toneladas de antibióticos para el engorde animal (86).

El uso de antibióticos en el ámbito veterinario también se ha visto disminuido después de que se publicaran en diciembre del 2000 en Alemania directrices obligatorias para el uso de antibióticos en animales (87); sin embargo, algunas de estas directrices no se cumplen totalmente, principalmente en países donde no hay una estricta vigilancia.

El uso excesivo de antibióticos en animales contribuye al aumento de la resistencia antibiótica y puede afectar drásticamente la salud del hombre. La presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre las bacterias presentes en animales y el suelo permite el aumento de bacterias resistentes, y por medio del consumo de agua y alimentos contaminados éstas pueden llegar al hombre y causar enfermedades.

CONCLUSIÓN

La resistencia antibiótica es un fenómeno que sigue en aumento. El uso irracional de los antibióticos en los diferentes ámbitos sigue siendo aún la principal causa de este problema a nivel mundial; sumando a ello, la baja rentabilidad económica para el desarrollo de nuevos antibióticos que acrecienta esta situación.

El consumo continuo de antibióticos por el hombre y animales ha convertido el medio ambiente en un sumidero de estos compuestos, ya que el suelo y los ecosistemas acuáticos se convierten en su destino final. La exposición de bacterias ambientales a compuestos antibióticos provenientes de las actividades antrópicas y los fenómenos naturales que ocurren en el suelo y los ecosistemas acuáticos, como la transferencia de material genético entre las bacterias, podrían aumentar el porcentaje de las poblaciones bacterianas resistentes en estos ambientes, generando así un riesgo para la salud del hombre y animales.

Una mayor investigación se requiere en cuanto a los procesos de remoción de los antibióticos en las plantas de tratamiento de aguas residuales; de tal forma que los nuevos conocimientos puedan ser empleados para el desarrollo de mecanismos más eficientes en la eliminación de estos com-

puestos, y finalmente esto contribuya a disminuir la interacción entre las bacterias presentes en el ambiente y los antibióticos.

Indudablemente, los fenómenos naturales que ocurren en el suelo y los ecosistemas acuáticos no pueden ser controlados por el hombre; sin embargo, eliminando, mejorando o reduciendo algunas actividades antrópicas se podría disminuir el impacto de los antibióticos en estos medios naturales, reduciendo con ello los efectos que el fenómeno de resistencia genera en los sistemas de salud del todo el mundo.

Sugerencias

Se deben incluir más estudios reportados en Colombia, que en los últimos años grupos como GREBO (Bogotá), CIDEIM (Cali), GRUPO GERMEN (Medellín), LAB GENÉTICA BACTERIANA (Bogotá) han intensificado sus esfuerzos para indicar la epidemiología molecular de la circulación de patógenos multirresistentes.

Con relación a la anterior sugerencia realizada por alguno de los pares, se ha tomado en cuenta y se han incluido algunos pocos artículos de trabajos realizados en Colombia; sin embargo, el objetivo final del artículo no se basa en mostrar datos epidemiológicos del comportamiento de la resistencia bacteriana en Colombia, sino explicar cómo las actitudes o actividades del hombre son un factor de riesgo para el aumento de la resistencia bacteriana.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Universidad Simón Bolívar. Esta revisión es una contribución del Centro de Investigaciones Marinas y Limnológicas del Caribe CICMAR (Barranquilla, Colombia) y el grupo Bio-Organizaciones.

Referencias

1. Pereira A, Pita J. Alexander Fleming (1881-1955): da descoberta da penicilina (1928) ao prémio Nobel (1945). *História: revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto*, 2018, vol. 6.
2. Carvalho IT, Santos L. Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario. *Environment International*, 2016, vol. 94, p. 736-757. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.025>.

3. Bartlett J G, Gilbert D N, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*, 2013, vol. 56, no 10, p. 1445-1450. <https://doi.org/10.1093/cid/cit070>.
4. Abraham E P, Chain E. An enzyme from bacteria able to destroy penicillin. *Nature*, 1940, vol. 146, no 3713, p. 837. <https://doi.org/10.1038/146837a0>.
5. Chambers H F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?. *Emerging infectious diseases*, 2001, vol. 7, no 2, p. 178.
6. Navarro F, Miró E, Mirelis B. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*, 2010, vol. 28, no 9, p. 638-645. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.002>.
7. Martínez J L. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*, 2008, vol. 321, no 5887, p. 365-367. DOI: 10.1126/science.1159483.
8. Zhu Y G, et al. Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2013, vol. 110, no 9, p. 3435-3440. <https://doi.org/10.1073/pnas.1222743110>.
9. Salyers A A, Gupta A, Wang Y. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends in microbiology*, 2004, vol. 12, no 9, p. 412-416. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.07.004>.
10. Redfield R J. Do bacteria have sex?. *Nature Reviews Genetics*, 2001, vol. 2, no 8, p. 634. <https://doi.org/10.1038/35084593> DO.
11. Clewell D B. (ed.). *Bacterial conjugation*. Springer Science & Business Media, 2013.
12. Kümmerer K. Resistance in the environment. *Journal of antimicrobial Chemotherapy*, 2004, vol. 54, no 2, p. 311-320. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh325>.
13. Correia A. Presence and elimination of pharmaceutical compounds in wastewater treatment plants. Worldwide review and national perspective. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 2015, vol. 55, no 1.
14. Davies J, Davies D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2010, vol. 74, no 3, p. 417-433. DOI:10.1128/MMBR.00016-10.
15. Poirel L, et al. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2005, vol. 49, no 8, p. 3523-3525. DOI:10.1128/AAC.49.8.3523-3525.2005.

16. Humeniuk C, et al. -Lactamases of *Kluyvera ascorbata*, probable progenitors of some plasmid-encoded CTX-M types. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2002, vol. 46, no 9, p. 3045-3049. DOI: 10.1128/AAC.46.9.3045-3049.2002.
17. Jernberg C, et al. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*, 2010, vol. 156, no 11, p. 3216-3223. DOI: 10.1099/mic.0.040618-0.
18. Sørum H, Sunde M. Resistance to antibiotics in the normal flora of animals. *Veterinary research*, 2001, vol. 32, no 3-4, p. 227-241. <https://doi.org/10.1051/vetres:2001121>.
19. Pepper I L, et al. Soil: a public health threat or savior?. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 2009, vol. 39, no 5, p. 416-432. <https://doi.org/10.1080/10643380701664748>.
20. Grenni P, Ancona V, Caracciolo A. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchemical Journal*, 2018, vol. 136, p. 25-39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>.
21. Cytryn E. The soil resistome: the anthropogenic, the native, and the unknown. *Soil Biology and Biochemistry*, 2013, vol. 63, p. 18-23. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2013.03.017>.
22. Schlüsener M P, Bester K. Persistence of antibiotics such as macrolides, tiamulin and salinomycin in soil. *Environmental Pollution*, 2006, vol. 143, no 3, p. 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.10.049>.
23. Pan M, Chu L M. Adsorption and degradation of five selected antibiotics in agricultural soil. *Science of the Total Environment*, 2016, vol. 545, p. 48-56. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.040>.
24. Séveno N A, et al. Occurrence and reservoirs of antibiotic resistance genes in the environment. *Reviews in medical microbiology*, 2002, vol. 13, no 1, p. 15-27.
25. Berg G, Eberl L, Hartmann A. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria. *Environmental Microbiology*, 2005, vol. 7, no 11, p. 1673-1685. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00891.x>.
26. Kopmann C, et al. Abundance and transferability of antibiotic resistance as related to the fate of sulfadiazine in maize rhizosphere and bulk soil. *FEMS microbiology ecology*, 2013, vol. 83, no 1, p. 125-134. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2012.01458.x>.
27. Martinez J. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental pollution*, 2009, vol. 157, no 11, p. 2893-2902. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>.

28. Delgado-Baquerizo M, et al. A global atlas of the dominant bacteria found in soil. *Science*, 2018, vol. 359, no 6373, p. 320-325. DOI: 10.1126/science.aap9516.
29. Wright G D. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?. *Current opinion in microbiology*, 2010, vol. 13, no 5, p. 589-594. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.005>.
30. D'costa V M, et al. Sampling the antibiotic resistome. *Science*, 2006, vol. 311, no 5759, p. 374-377. DOI: 10.1126/science.1120800.
31. Perry J, Westman E, Wright G D. The antibiotic resistome: what's new?. *Current opinion in microbiology*, 2014, vol. 21, p. 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.09.002>.
32. Riesenfeld C S, Goodman R M, Handelsman J. Uncultured soil bacteria are a reservoir of new antibiotic resistance genes. *Environmental microbiology*, 2004, vol. 6, no 9, p. 981-989. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2004.00664.x>.
33. Davies J. Inactivation of antibiotics and the dissemination of resistance genes. *Science*, 1994, vol. 264, no 5157, p. 375-382. DOI: 10.1126/science.8153624.
34. Marshall C G, Lessard I A D, Park I S, Wright G D. Glycopeptide antibiotic resistance genes in glycopeptide-producing organisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1998, vol. 42, no 9, p. 2215-2220. DOI: 10.1128/AAC.42.9.2215.
35. D'costa V M, et al. Antibiotic resistance is ancient. *Nature*, 2011, vol. 477, no 7365, p. 457. DOI:10.1038/nature10388.
36. Holvoet K, et al. Moderate prevalence of antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from lettuce, irrigation water, and soil. *Appl. Environ. Microbiol.*, 2013, vol. 79, no 21, p. 6677-6683. DOI: 10.1128/AEM.01995-13.
37. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment—a review—part I. *Chemosphere*, 2009, vol. 75, no 4, p. 417-434. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.11.086>.
38. Nonaka L, Ikeno K, Suzuki S. Distribution of tetracycline resistance gene, tet (M), in gram-positive and gram-negative bacteria isolated from sediment and seawater at a coastal aquaculture site in japan. *Microbes and Environments*, 2007, vol. 22, no 4, p. 355-364. <https://doi.org/10.1264/jsme2.22.355>
39. Marti E, Variatza E, Balcazar J. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistance. *Trends in microbiology*, 2014, vol. 22, no 1, p. 36-41. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.11.001>

40. Ojer-Usoz E, et al. High dissemination of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacteriaceae in effluents from wastewater treatment plants. *Water research*, 2014, vol. 56, p. 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.02.041>.
41. Kittinger C, et al. Enterobacteriaceae isolated from the river Danube: antibiotic resistances, with a focus on the presence of ESBL and carbapenemases. *PloS one*, 2016, vol. 11, no 11, p. e0165820. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165820>
42. Calisto N, Gómez C, Muñoz P. Resistencia a antibióticos en bacterias recolectadas en agua de mar en las proximidades de bases antárticas. En *Anales del Instituto de la Patagonia*. Universidad de Magallanes, 2018. p. 29-39. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-686X2018000300029>
43. Miller R V, Gammon K, Day M J. Antibiotic resistance among bacteria isolated from seawater and penguin fecal samples collected near Palmer Station, Antarctica. *Canadian journal of microbiology*, 2009, vol. 55, no 1, p. 37-45. <https://doi.org/10.1139/W08-119>
44. Biyela P T, Lin J, Bezuidenhout C C. The role of aquatic ecosystems as reservoirs of antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. *Water Science and Technology*, 2004, vol. 50, no 1, p. 45-50. <https://doi.org/10.2166/wst.2004.0014>
45. Liu Bo, Pop M. ARDB—antibiotic resistance genes database. *Nucleic acids research*, 2008, vol. 37, no suppl_1, p. D443-D447. <https://doi.org/10.1093/nar/gkn656>
46. Schwartz T, et al. Detection of antibiotic-resistant bacteria and their resistance genes in wastewater, surface water, and drinking water biofilms. *FEMS microbiology ecology*, 2003, vol. 43, no 3, p. 325-335. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2003.tb01073.x>
47. Jacobs C, Frère JM, Normark S. Cytosolic intermediates for cell wall biosynthesis and degradation control inducible β -lactam resistance in gram-negative bacteria. *Cell*, 1997, vol. 88, no 6, p. 823-832. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81928-5](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81928-5)
48. Kümmerer K. Antibiotics in the aquatic environment—a review—part II. *Chemosphere*, 2009, vol. 75, no 4, p. 435-441. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2008.12.006>
49. Miranda C D, Zemelman R. Antibiotic resistant bacteria in fish from the Concepcion Bay, Chile. *Marine Pollution Bulletin*, 2001, vol. 42, no 11, p. 1096-1102. [https://doi.org/10.1016/S0025-326X\(01\)00093-5](https://doi.org/10.1016/S0025-326X(01)00093-5)

50. Middleton J H, Ambrose A. Enumeration and antibiotic resistance patterns of fecal indicator organisms isolated from migratory Canada geese (*Branta canadensis*). *Journal of wildlife diseases*, 2005, vol. 41, no 2, p. 334-341. <https://doi.org/10.7589/0090-3558-41.2.334>
51. Labarca J, Araos R. Resistencia antimicrobiana: Problema en aumento y soluciones escasas. *Revista chilena de infectología*, 2009, vol. 26, p. 8-9. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182009000300001>
52. Van Boeckel T P, et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *The Lancet Infectious Diseases*, 2014, vol. 14, no 8, p. 742-750. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70780-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70780-7)
53. Wirtz V J, Dreser A, Gonzales R. Tendencias en el consumo de antibióticos en ocho países latinoamericanos entre 1997 y 2007. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 2010, vol. 27, no 3, p. 219-226.
54. Klein E Y, et al. Global increase and geographic convergence in antibiotic consumption between 2000 and 2015. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2018, vol. 115, no 15, p. E3463-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
55. Alós JI. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2015, vol. 33, no 10, p. 692-699. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004>
56. O'neill J I M. Antimicrobial resistance: tackling a crisis for the health and wealth of nations. *Review on antimicrobial resistance*, 2014, vol. 1, no 1, p. 1-16.
57. Gupta K, Hooton T M, Stamm W E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Annals of internal medicine*, 2001, vol. 135, no 1, p. 41-50. DOI: 10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00012
58. De Kraker M EA, et al. Mortality and hospital stay associated with resistant *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteremia: estimating the burden of antibiotic resistance in Europe. *PLoS medicine*, 2011, vol. 8, no 10, p. e1001104. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001104>
59. Cuevas O, et al. Evolution of the antimicrobial resistance of *Staphylococcus* spp. in Spain: five nationwide prevalence studies, 1986 to 2002. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2004, vol. 48, no 11, p. 4240-4245. DOI: 10.1128/AAC.48.11.4240-4245.2004
60. Oteo J, et al. Antibiotic resistance in 3113 blood isolates of *Staphylococcus aureus* in 40 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2000–2002). *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, vol. 53, no 6, p. 1033-1038. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh214>

61. Chiang FY, Climo M. Efficacy of linezolid alone or in combination with vancomycin for treatment of experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2003, vol. 47, no 9, p. 3002-3004. DOI: 10.1128/AAC.47.9.3002-3004.2003
62. Kollef M H, et al. New antimicrobial agents for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Critical Care and Resuscitation*, 2009, vol. 11, no 4, p. 282.
63. Long S, et al. PBP2a mutations causing high-level ceftaroline resistance in clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2014, vol. 58, no 11, p. 6668-6674. DOI: 10.1128/AAC.03622-14
64. Villalobos A P, Barrero L I, Rivera S M, Ovalle M V, Valera D. (2014). Vigilancia de infecciones asociadas a la atención en salud, resistencia bacteriana y consumo de antibióticos en hospitales de alta complejidad, Colombia, 2011. *Biomédica*, 34(1), 67-80.
65. Oldfield E, Feng X. Resistance-resistant antibiotics. *Trends in Pharmacological Sciences*, 2014, vol. 35, no 12, p. 664-674. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2014.10.007>
66. Li J, et al. Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. *The Lancet infectious diseases*, 2006, vol. 6, no 9, p. 589-601. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70580-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70580-1)
67. Van Hoek A H, et al. Acquired antibiotic resistance genes: an overview. *Frontiers in microbiology*, 2011, vol. 2, p. 203. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2011.00203>
68. Coutinho F, et al. Antibiotic resistance in aquatic environments of Rio de Janeiro, Brazil. *InTech*, 2013. <http://dx.doi.org/10.5772/54638>
69. Olaechea P M, et al. Epidemiología e impacto de las infecciones nosocomiales. *Medicina Intensiva*, 2010, vol. 34, no 4, p. 256-267. doi:10.1016/j.medin.2009.11.013
70. Farinas M, Martínez-Martínez L. Infecciones causadas por bacterias gramnegativas multirresistentes: enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y otros bacilos gramnegativos no fermentadores. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 2013, vol. 31, no 6, p. 402-409. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.03.016>
71. Martin F, et al. Estudio económico de la infección nosocomial en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Revista Cubana de Pediatría*, 2000, vol. 72, no 1, p. 21-26.

72. Castro-Orozco R, et al. Patrones de resistencia antimicrobiana en uropatógenos gramnegativos aislados de pacientes ambulatorios y hospitalizados Cartagena, 2005-2008. *Revista de salud pública*, 2010, vol. 12, p. 1010-1019.
73. Rodríguez-Baño J, et al. Biofilm formation in *Acinetobacter baumannii*: associated features and clinical implications. *Clinical microbiology and infection*, 2008, vol. 14, no 3, p. 276-278. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01916.x>
74. Alvarez M, Benavides D. Aplicación de las normas de bioseguridad en el cuidado de enfermería en pacientes que ingresan al área de infectología Hospital Vicente Corral Moscoso. Cuenca, 2013. 2014. Tesis de Licenciatura.
75. Rodríguez L, et al. Uso prudente de antimicrobianos y propuestas de mejora en veterinaria. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2010, vol. 28, p. 40-44. [https://doi.org/10.1016/S0213-005X\(10\)70042-2](https://doi.org/10.1016/S0213-005X(10)70042-2)
76. Phillips I, et al. Does the use of antibiotics in food animals pose a risk to human health? A critical review of published data. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2004, vol. 53, no 1, p. 28-52. <https://doi.org/10.1093/jac/dkg483>
77. Nogales B, et al. Anthropogenic perturbations in marine microbial communities. *FEMS Microbiology reviews*, 2011, vol. 35, no 2, p. 275-298. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2010.00248.x>
78. Heuer H, Schmitt H, Smalla K. Antibiotic resistance gene spread due to manure application on agricultural fields. *Current opinion in microbiology*, 2011, vol. 14, no 3, p. 236-243. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2011.04.009>
79. Teuber M. Veterinary use and antibiotic resistance. *Current opinion in microbiology*, 2001, vol. 4, no 5, p. 493-499. [https://doi.org/10.1016/S1369-5274\(00\)00241-1](https://doi.org/10.1016/S1369-5274(00)00241-1)
80. Enne V I, et al. A high prevalence of antimicrobial resistant *Escherichia coli* isolated from pigs and a low prevalence of antimicrobial resistant *E. coli* from cattle and sheep in Great Britain at slaughter. *FEMS Microbiology Letters*, 2008, vol. 278, no 2, p. 193-199. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2007.00991.x>
81. Mckinney C W, et al. Tet and sul antibiotic resistance genes in livestock lagoons of various operation type, configuration, and antibiotic occurrence. *Environmental science & technology*, 2010, vol. 44, no 16, p. 6102-6109. DOI: 10.1021/es9038165

82. Peak N, et al. Abundance of six tetracycline resistance genes in wastewater lagoons at cattle feedlots with different antibiotic use strategies. *Environmental microbiology*, 2007, vol. 9, no 1, p. 143-151. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2006.01123.x>
83. Binh C, et al. Similar bacterial community structure and high abundance of sulfonamide resistance genes in field-scale manures. *Manure: management, uses and environmental impacts*. Nova Science Publishers, Hauppauge, NY, 2010, p. 141-166.
84. Aarestrup F, et al. Effect of abolishment of the use of antimicrobial agents for growth promotion on occurrence of antimicrobial resistance in fecal enterococci from food animals in Denmark. *Antimicrobial Agents and chemotherapy*, 2001, vol. 45, no 7, p. 2054-2059. DOI: 10.1128/AAC.45.7.2054-2059.2001
85. Klare I, et al. Decreased incidence of VanA-type vancomycin-resistant enterococci isolated from poultry meat and from fecal samples of humans in the community after discontinuation of avoparcin usage in animal husbandry. *Microbial Drug Resistance*, 1999, vol. 5, no 1, p. 45-52. <https://doi.org/10.1089/mdr.1999.5.45>
86. Valdez J. Adición de fuentes antioxidantes al diluyente de semen bovino y sus efectos posdescongelamiento. 2018. Tesis Doctoral. Universidad Autonoma De Chihuahua.
87. Ungemach F R, Müller-Bahrtd D, Abraham G. Guidelines for prudent use of antimicrobials and their implications on antibiotic usage in veterinary medicine. *International Journal of Medical Microbiology*, 2006, vol. 296, p. 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2006.01.05>