

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

“USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES DE GRANJA, COMPAÑÍA Y DE LABORATORIO: IMPACTO SOBRE LA FAUNA SILVESTRE”

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICA VETERINARIA ZOOTECNISTA

P R E S E N T A:

María Del Rosario Moreno Castañeda

ASESORES:

DR. PEDRO SÁNCHEZ APARICIO
DR. JOSÉ ANTONIO IBANCOVICH CAMARILLO
DR. JOSÉ MAURO VICTORIA MORA



Toluca, México Febrero de 2023

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre

TÍTULO

“USO DE ANTIBIÓTICOS EN ANIMALES DE GRANJA, COMPAÑÍA Y DE LABORATORIO: IMPACTO SOBRE LA FAUNA SILVESTRE”

ÍNDICE

RESUMEN	6
INTRODUCCIÓN	9
1. Generalidades de la resistencia a antibióticos	12
2. Efectividad de los antibióticos	14
3. Uso de Antibióticos	15
3.1. <i>Uso de Antibióticos en animales de granja</i>	16
3.1.2. <i>Uso de antibióticos en la producción de cerdos y su regulación a nivel internacional.</i> ..	18
3.2. <i>Uso de Antibióticos en animales de compañía</i>	20
4. Resistencia Genética	21
4.1. <i>Genes móviles</i>	22
5. Liberación de antibióticos al medio ambiente	23
5.1. <i>Uso de antibióticos en suelos agrícolas.</i>	24
5.2. <i>Contaminación del agua</i>	25
5.2.1. <i>Tratamiento de aguas residuales</i>	26
6. Resistencia antimicrobiana (RAM) y su impacto	27
6.1. <i>Diseminación de la RAM en la fauna silvestre</i>	29
JUSTIFICACIÓN	30
OBJETIVOS	32
General	32
Específicos	32
MATERIAL Y MÉTODO	33
Metodología	33
Capítulo 1. Historia y uso de los antibióticos	35
1.1. Origen y evolución en el tiempo	35
1.2. Historia de los antibióticos	36
1.2.1 <i>Fleming y la penicilina</i>	37
1.2.2 <i>Evolución de la terapia antibacteriana de 1929 a 2003</i>	38
1.2.2.1 <i>Waksman y el suelo</i>	40
1.3. Uso de los antibióticos	44
Capítulo 2. Conceptos generales de los antibióticos	46
2.1. Conceptos de antimicrobiano y de antibiótico	46
2.2. Distintas formas de clasificación de antibióticos	46
2.3. Clasificación de antibióticos acorde al mecanismo de acción	47

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre

2.3.1. Antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana	47
2.3.1.1. Estructura y función	48
2.3.1.2. Mecanismo de acción	48
2.3.1.3. Betalactámicos.....	49
2.3.2. Antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas.....	49
2.3.2.1. Estructura y función	50
2.3.2.2. Mecanismo de acción	50
2.3.2.3. Aminoglucósidos	52
2.3.2.3. Macrólidos	53
3.1. Uso de Antibióticos en animales	61
3.2. Uso de antibióticos en animales de granja	64
3.2.1. Uso de antibióticos en cerdos como animales de producción	65
3.3. Uso de Antibióticos en animales de compañía.....	68
4.1. Efectividad de los antibióticos	70
4.2.- Resistencia a antibióticos	71
4.3. Mecanismos biológicos de resistencia -Transmisión Horizontal genética (THG).....	74
4.4. Resistencia Genética.....	77
4.4.1. Genes móviles.....	79
4.4.2. Resistencia genética en el hombre, animales y medio ambiente	80
4.5. Resistencia antimicrobiana (RAM) y su impacto	81
4.5.1. Diseminación de la RAM en la fauna silvestre	82
4.5.2. Resistencia de antibióticos por su liberación al medio ambiente	84
4.5.3. Uso y resistencia de antibióticos en el suelo	86
4.5.4. Contaminación del agua.....	90
4.5.4.1. Tratamiento de aguas residuales	91

INDICE DE CUADROS Y FIGURAS

NÚMERO	TITULO	PÁGINA
1	Cronología del desarrollo y descubrimiento de antibióticos.	44
2	Clases de antibióticos principales por mecanismo de acción.	49
3	Mecanismos de transferencia de material genético a bacterias.	77
4	Ciclo de transmisión de patógenos transmitidos por alimentos.	79
5	Rol del medio ambiente con el hombre y los animales y la resistencia a los antibióticos.	95

RESUMEN

Existe crisis a nivel de salud pública por el empleo poco racional de los antibióticos en animales de producción debido a la resistencia provocada. El uso de antibióticos en animales de compañía se realiza en la mayoría de los casos bajo la premisa de resultados obtenidos en cultivos o bien se opta inicialmente por antibióticos de amplio espectro cuando así se requiere. De ahí la importancia de realizar una revisión bibliohemerográfica que permita abordar aspectos respecto al uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio, para conocer el impacto que ejercen sobre los suelos, los animales de fauna silvestre y su posible resistencia bacteriana.

Persiste una problemática a nivel social, ya que algunas clínicas pequeñas no cuentan con el equipo para realizar un antibiograma o bien el propietario del paciente es de recursos económicos limitados. Ante la problemática antes descrita, uno de los principales propósitos de la presente investigación consistió en identificar el efecto del uso irracional de los antibióticos en tres sectores animales de granja, de compañía y fauna silvestre a fin de proteger la salud humana. Como resultado se logró separar la información en cuatro capítulos, donde se abordan aspectos históricos de los antibióticos, como el descubrimiento de la penicilina y como ha sido la evolución de las formas de terapia antibiótica, conceptos generales de los antibióticos, sus características principales y sus formas de uso, como se lleva a cabo el uso de los antibióticos en animales de granja, utilizados para producción y consumo humano, y como afecta el uso indiscriminado de los antibióticos en estos, en animales de compañía, abordando el punto de vista clínico del médico veterinario y animales de laboratorio y el impacto de estos en la fauna silvestre, considerando los mecanismos de resistencia a antibióticos. En el capítulo 1 se resume como desde la década de los cincuentas los antibióticos comenzaron a emplearse para realizar el control de enfermedades en animales y seres humanos. A partir de los

años sesenta se identifican el inicio de la resistencia hacia la penicilina, lo cual da surgimiento a la combinación concomitante de penicilinas y betalactámicos, surgiendo la combinación de amoxicilina con ácido clavulánico. A inicios del año 2000 se da a conocer que la administración de fármacos en animales de producción se realizó sin supervisión y control, causando el desarrollo de cepas resistentes. En el capítulo 2 se incluyeron los términos más utilizados relacionados al uso de antibióticos diferenciando un antimicrobiano de un antibiótico, sus efectos bacteriostáticos o bactericidas, su clasificación en función al mecanismo de acción, su estructura y función, así como los diferentes grupos. En el capítulo 3 se indica como los antibióticos han sido empleados en animales de granja, compañía y de laboratorio y se demuestra como a través de los años los antibióticos administrados en el alimento o directamente en los animales han culminado en ciertos problemas de resistencia de tipo bacteriano, lo cual ha ocasionado que la UE, EU y otros países regulen el uso de estos medicamentos en los animales de producción y por ese motivo los antibióticos han dejado de ser utilizados en cerdos y aves como promotores de crecimiento, además se ha puesto mayor atención en el retiro de antibiótico en animales destinados par abasto y reducir el problema de la resistencia bacteriana. En el caso de los animales de compañía el médico veterinario se encuentra cada vez más capacitado para reducir el uso de antibióticos cuando los pacientes no lo requieren e incluso se fomenta los estudios complementarios como antibiogramas o los cultivos bacterianos. También se hace conciencia en los propietarios de los animales de que es muy probable la transmisión de bacterias resistentes de los animales de compañía hacia el ser humano debido a la interacción entre ambos. En el capítulo 4 se señala que distintas bacterias se encuentran distribuidas por todo el mundo a nivel de suelo, mares y desde luego en seres vivientes, en este sentido las bacterias se encuentran en constante interacción con el hombre y los animales, lo cual promueve el intercambio del material genético que desencadenaría una resistencia bacterias a nivel mundial. A nivel hospitalario existen microorganismos altamente resistentes a los antibióticos aunado al uso

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre

desmedido de antimicrobianos a la crianza de los animales de granja, el tratamiento en animales de compañía y su uso en animales de laboratorio resultan en bacterias resistente fácilmente transmisibles al humano por diferentes vías como son hospitales alimento desechos, entre otros. Los animales de fauna silvestre proporcionan un mecanismo biológico que facilita la propagación de genes resistentes a antibióticos debido a su proximidad con las actividades del humano por los asentamientos humanos. Con este ejemplo se puede aseverar que el uso de los antibióticos requiere un monitoreo y un control para conocer con precisión cual es el destino de los residuos a nivel ambiental, además ayudaría a reducir la contaminación del medio ambiente y reduciría la proximidad de las bacterias con los animales silvestres reduciendo la tasa de contaminación de los ecosistemas.

INTRODUCCIÓN

Las granjas de producción industrial usan cada año 131.000 toneladas de antibióticos en los animales de producción. En las últimas dos décadas, a nivel mundial, se ha puesto gran énfasis en la crisis emergente de salud pública debido al empleo de los antibióticos en animales de producción, por la resistencia que han provocado. Por otra parte, el uso de antibióticos en animales de compañía se piensa más seguro; a nivel hospitalario, la gran mayoría de los pacientes son medicados bajo la premisa de los resultados obtenidos en los cultivos. No obstante, también existen pequeñas clínicas que no cuentan con el equipo de laboratorio necesario para correr un antibiograma o en ciertos casos el propietario del animal de compañía no cuenta con el recurso económico necesario para dicho estudio. En este sentido, no está bien cuantificado el impacto del uso de antimicrobianos en animales de compañía y se piensa en este hecho como un elemento en la cadena de resistencia bacteriana. Se considera como poco probable que el propietario de un animal de compañía haga uso de algún tratamiento con antibióticos de uso veterinario, y no se cuantifica la posibilidad de que una mascota se medique con formulaciones farmacéuticas de uso exclusivo para humanos sin una prescripción adecuada. Ya que los antibióticos de uso humano no se venden sin una receta médica con cedula profesional. Y pertenecen al grupo 2 de la NOM- 064-ZOO-2000. Aunado a esto, existen varios problemas que contribuyen a la resistencia bacteriana, como las antibioterapias empíricas debido a la falta de selectividad de los tratamientos que dan como resultado la ineficacia bacteriostática o bactericida que conducen a la presencia y persistencia de cepas resistentes. Otro problema es la falta del seguimiento del tratamiento farmacológico prescrito por el Médico Veterinario o apego farmacológico, pues el propietario no lo administra con la posología y las indicaciones recomendadas, o en algunos casos el propietario administra medicamento de uso exclusivo humano que él posee. En México, existe poco control en la distribución, venta y adquisición de antibióticos para uso veterinario. Además, existe carencia de directrices terapéuticas normalizadas en el ámbito de

la medicina veterinaria.

En el caso de los animales de producción y de compañía, es necesario regular los residuos farmacológicos, sin bien es cierto existe una reglamentación de carácter normativo que indica los procedimientos adecuados para el almacenamiento y desecho de residuos farmacéuticos, en la realidad, muchas veces no se cumple puntalmente con estos lineamientos, este factor contribuye también al problema de la resistencia microbiana. Debido a que es necesario la implementación de manuales, que indiquen los procedimientos para el desecho de residuos y que además necesitan ser supervisados para así poder cumplir y estos deben adaptarse a las necesidades de cada área

Con respecto al uso de antibióticos en animales de laboratorio, el uso de animales de laboratorio se ha ido reduciendo cada vez más, con la implementación de las “3 R”, reducción, refinamiento y reemplazo. Aunque esta actividad es común, existen un sin número de modelos animales que se utilizan para determinar perfiles farmacocinéticos, modelos de enfermedad, estudios preclínicos, de toxicidad, entre otros, hechos que también deben ser un factor que en este momento no se encuentran ponderados en el terreno de la resistencia bacteriana. El uso de los antibióticos en animales de laboratorio tiene un propósito diferente al uso de antibióticos en los animales de producción, y en algunos casos, se habla de una subutilización de los antibióticos en los animales de laboratorio debido a que estos solo forman parte de proyectos experimentales y se evita el uso de estos agentes farmacológicos para no obtener resultados falsos positivos o secundarios que puedan alterar la investigación, en estos casos se opta por la eutanasia de los animales y son excluidos de los estudios. En este sentido, la vida de los animales de laboratorio es muy corta y su estadía en los bioterios es breve. Ante los hechos antes citados, Ante la problemática citada, uno de los principales propósitos consiste en identificar la problemática relacionada al uso de los antibióticos en estos tres sectores, a fin de proteger la salud humana. Si logramos disminuir el uso de antibióticos en los animales de granja, podremos minimizar la descarga de los

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre

residuos que logran llegar por medio de contaminación en el agua y de la tierra en zonas habitadas por animales de fauna silvestre. El uso de antibióticos en animales de granja de compañía y de laboratorio son biotransformados por el animal y excretados por vía biliar y renal, los residuos de las heces pueden tener diferentes destinos, en el suelo, drenajes aguas superficiales o aguas subterráneas que alteran los ecosistemas de los animales silvestres. Por lo tanto, es importante lograr una reducción en la presencia de infecciones resistentes a los antibióticos en animales silvestres.

REVISIÓN DE LITERATURA

1. Generalidades de la resistencia a antibióticos

La introducción de los antibióticos en el ámbito de la medicina humana, así como animal, es un logro importante del ser humano en el siglo XX (Aarestrup, 2004). Respecto a la industria veterinaria, por varias décadas, los antibióticos eran administrados en niveles subterapéuticos en animales destinados a la engorda, así como para prevenir algunas enfermedades (Doyle, 2012). En los 50's, los antibióticos se administraban para llevar a cabo el control de ciertas enfermedades en animales y humanos. Resulta interesante mencionar que, en esos años, se observó que su administración tenía efectos terapéuticos y además promovían el crecimiento de los animales sanos. En los 60's, se identificó cierto grado de resistencia a algunos antibióticos, entre ellos la penicilina y a partir de los 70's, se observó multiresistencia a las ampicilinas (de Toro, 2011). El uso de penicilinas semisintéticas como la ampicilina y carbenicilina en los años 60s y por consiguiente su uso en combinación con inhibidores betalactámicos como la amoxicilina con ácido clavulánico, permitieron el tratamiento exitoso de infecciones causadas por entero bacterias. Durante los siguientes 10 años, las betalactamasas codificadas por plásmidos (particularmente TEM), resultaron en una gran ventaja terapéutica, lo que resultó en un mayor uso de aminoglucósidos (gentamicina y amikacina), cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima - ceftazidima) y quinolonas (ciprofloxacina). Sin embargo, las bacterias continuaron con el desarrollo de mecanismos de resistencia (Wellington *et al.*, 2013). La resistencia a los antibióticos utilizados para tratar infecciones bacterianas graves da como resultado un aumento sustancial de la mortalidad (Paul *et al.*, 2010). A finales de la década de los 70's, se documentó la resistencia a los aminoglucósidos mediada por plásmidos, esto dio como resultado el uso sustancial de cefalosporinas y quinolonas de tercera generación. Así mismo cerca del año 2000, en Europa se dio uno de los fenómenos

más dramáticos en la resistencia de los antimicrobianos debido a él gran aumento en betalactamasas de espectro extendido (BLEE). (Hawkey y Jones, 2009).

Para principios del 2000, se determinó que la administración de fármacos en animales de producción fue una práctica no regularizada, carente de control y supervisión, favoreciendo su uso inadecuado y causando el desarrollo de cepas resistentes, tanto de bacterias patógenas como no patógenas (Mattar *et al.*, 2009). A finales de la década de los 2000, enterobacterias Gramnegativas resistentes a múltiples fármacos se convirtieron en un reto importante en el control de infecciones (Wellington *et al.*, 2013).

Desde el punto de vista científico se ha documentado el impacto del uso de antibióticos en la industria alimentaria, por lo que, se sugiere que todos los agentes antimicrobianos solo estén disponibles exclusivamente con receta médica para uso humano y veterinario a nivel mundial. Por su parte, la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), sugiere prohibir el uso de antibióticos en la producción animal, cuando el fin sea estimular el crecimiento del ganado o el uso de antibióticos como medida preventiva de enfermedades. Esta medida resulta positiva para reducir el problema de la resistencia bacteriana, pero genera un impacto negativo en las empresas transnacionales que se dedican a la producción y comercialización de alimentos para animales o carne destinada al consumo humano, así como en la economía de las compañías farmacéuticas. A la fecha, existen documentos científicos y de carácter gubernamental que tienen objetivos y posturas bien definidas con respecto al uso de antibióticos principalmente en el sector de la ganadería y animales de la fauna silvestre. No obstante, se han reportado nuevas cepas resistentes desde el año 2013 y a la fecha, mismas que ya han sido consideradas como amenazas urgentes que requieren monitoreo e investigación. (Bergeron, 2014) (Sambrano, 2014). Un incremento en las cepas multirresistentes de enterobacterias y bacilos Gramnegativos de pseudomonas durante la última década, representan una amenaza para el tratamiento de enfermedades causadas por infecciones de este tipo de bacterias (Hawkey y Jones., 2009). El reservorio más

importante de bacterias Gramnegativas resistentes a múltiples fármacos es el intestino del hombre y los animales, particularmente en aquellos que están recibiendo antibióticos. Las causas de esta resistencia a antibióticos son complejas e incluyen el comportamiento humano en diferentes niveles de la sociedad. Por esto, resulta necesario realizar una revisión que permita abordar los aspectos regulatorios respecto al uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio, para conocer el impacto de la posible resistencia bacteriana que ejerce sobre los animales de fauna silvestre, que se encuentran en vida libre.

2. Efectividad de los antibióticos

En la práctica de la Medicina Veterinaria, se contemplan múltiples áreas de acción, siendo el principal objetivo, la prevención y tratamiento de enfermedades mediante múltiples alternativas. Respecto a la administración de estos fármacos en animales de producción, de compañía y de laboratorio, se debe tener presente que la administración de estas sustancias en los animales tiene múltiples efectos en el organismo, y que, en ellos, el antibiótico circula en la sangre, se metaboliza en distintos órganos y tejidos y como resultado los productos y/o desechos según sea el caso contendrán metabolitos primarios, o secundarios. Trayendo como consecuencia la residualidad de estos en agua, tierras de cultivo y mantos acuíferos por mencionar algunos. Es en esta área de desempeño de la profesión del Médico Veterinario, donde se enfrenta a decisiones que tendrán un impacto transversal en distintos ámbitos como la salud de los animales locales de fauna silvestre, en la eficiencia del sistema productivo, la calidad e inocuidad de los alimentos y en la salud de quienes consumen el producto final. En este sentido, los médicos han sugerido que la efectividad de los antibióticos a partir de la década de los 50's, ha disminuido de forma dramática, de manera que dependiendo del patógeno se puede predecir en cuantas décadas o incluso años desarrollará resistencia. Con base en lo anterior podemos esperar el aumento paulatino de los procesos infecciosos

incurables y por ende la mortalidad de animales de producción, de fauna silvestre y de compañía en regiones en desarrollo y desarrolladas, a menos que se pueda revertir el aumento de la resistencia a los antibióticos (Paul *et al.*, 2010; Wellington *et al.*, 2013). Hecho que parece lejano, pero puede mitigarse con la aplicación de leyes, normas y con el desarrollo de la consciencia en el sector de la medicina veterinaria, (Finch y Hunter 2006); en la unión europea han promovido que estas medidas vayan dirigidas a nivel intrahospitalario por parte de las autoridades a cargo de la normativa y de los productores de animales para consumo humano.

3. Uso de Antibióticos

Existe una definición en el Código Sanitario de la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE, 2016) que señala al agente antimicrobiano como toda “sustancia natural, semisintética o sintética, que, en concentración *in vivo*, da muestras de actividad antimicrobiana, es decir, mata o inhibe el desarrollo de microorganismos, excluyendo a antihelmínticos, desinfectantes y antisépticos” (Acar y Mouling, 2012). Es menester mencionar los beneficios significativos para la producción animal al permitir la obtención de grandes cantidades de alimentos nutritivos y de alta calidad para consumo humano. En síntesis, el uso de los antibióticos es una disciplina altamente calificada que requiere incorporar toda la experiencia y conocimientos del Médico Veterinario porque en su devenir se incluye el arte de la selección, administración, monitoreo y evaluación del antimicrobiano a utilizar (Page y Gautier, 2012).

Los agentes antimicrobianos, así como los antibióticos son extensamente usados en el ámbito de la medicina humana y veterinaria (Kümmerer, 2009). En este último caso, forma parte rutinaria de los procesos de producción, tratamiento de animales de compañía y en el menor de los casos e incluso nulo, su uso en animales de laboratorio. Ya que los antibióticos son usados en el campo de la salud animal y salud pública en diferentes especies y áreas de práctica. Aquí se incluyen

a los animales de producción en mayor medida, en algunos casos en los animales de compañía y se excluyen a los animales de laboratorio. Debido a estas actividades, se considera inevitable el desarrollo de la resistencia antimicrobiana en el ganado, en los animales de fauna silvestre y parece haber en algunas ocasiones la misma tendencia en los animales de compañía, sobre todo en países en vías de desarrollo donde hay carencia del equipo para la realización de análisis como el antibiograma. El compromiso de los médicos veterinarios con la salud y el bienestar animal debe ser para todos los animales, enfocados hacia la salud pública dentro del concepto de "Una Sola Salud" (Bergeron, 2014). Existen ciertas restricciones que tiene como objetivo evitar consecuencias graves o reacciones adversas a la salud humana, relacionadas con el uso de productos farmacéuticos en la alimentación de animales destinados a consumo humano, por mencionar algunas, está el caso del cloranfenicol y fenilbutazona. La práctica de administrar antibióticos en animales destinados al consumo humano se debe considerar como un factor de resistencia antimicrobiana, este fenómeno es complejo y aún no se conoce bien, pero por ahora los médicos veterinarios deben promover el uso prudente de los antibióticos en animales domésticos, de granja, de compañía e incluso de laboratorio, para evitar el impacto del uso irracional de estos.

3.1. Uso de Antibióticos en animales de granja

La gran parte del uso de antibióticos tiene como objetivo aumentar la eficiencia de la producción animal. En 1940 se reconoció que el uso de antibióticos en las granjas era inevitable y justo antes de que Fleming descubriera la penicilina, en los años 40s se descubrió que alimentar a los animales con bajos niveles de antibióticos les permitía ganar peso adicional, de este modo se incrementó la eficiencia en la producción cárnica. Si bien aún no está descrito de cómo los antibióticos ayudan, es probable que exista al menos un mecanismo involucrado. Una forma probable es la inhibición de cuadros subclínicos ocasionados por patógenos que utilizan los recursos del animal para combatir la enfermedad. Dado que los sistemas de

producción pueden contar con grandes extensiones, los patógenos se encuentran en el entorno; al hacer uso de antibióticos en bajas dosificaciones surgen de la necesidad de crear un ambiente saludable para los animales.

Acorde a lo enunciado por Guardabassi y Kruse (2009), los antimicrobianos pueden ser utilizados de distintas formas, acorde a la dosis y objetivo particular, destacando su uso terapéutico, profiláctico, metafilaxia y su uso como promotor del crecimiento. Para este último, se administran antibióticos oralmente activos en dosis sub-terapéuticas, resultando en una herramienta “eficiente” en la producción de carne de ave, cerdo y bovino, por el incremento en la ganancia diaria de peso (GDP). Este hecho se convirtió en un procedimiento común que fue aceptado en muchas partes del mundo para aplicarlo en el balanceo de las raciones en especies animales como el caso de los cerdos. Pese a esto, el mayor impedimento en su uso reside en el riesgo de crear microorganismos antibiótico-resistentes, por lo cual, en la Unión Europea se han aplicado prohibiciones a su uso y está regulado por el Reglamento (CE) N° 1831/2003 sobre aditivos en alimentación animal, en su artículo 11. Rollin (2014), señaló que administrar antibióticos para incrementar la producción de carne, es un lujo que no debemos permitirnos más y sin duda podemos reducir las enfermedades en los animales de granja, prestando más atención a preservar la limpieza en las instalaciones donde estos animales son criados. Recientemente, en Suecia se ha limitado el uso de antibióticos en animales de granja a través de un referéndum. Mientras que, en Reino Unido, la Oficina Nacional de Salud Animal informó que del 2006 al 2011 se utilizaron alrededor de 350 a 400 toneladas de antibióticos por año en animales destinados a consumo humano (Hutchison *et al.*, 2004). Esto resulta en un aproximado de 70 millones de toneladas de estiércol animal con residuos de antibióticos que se extienden en tierras agrícolas por año en el Reino Unido. Lo cual trae como consecuencia que la fauna silvestre tenga cada vez más contacto con estos residuos, generando en ellos cuestiones de resistencia bacteriana, a pesar de que el fármaco no fue administrado directamente en esos animales.

En Norteamérica, se ha estimado que la mitad de los antibióticos producidos se usan en la producción de alimentos para animales de abasto. El uso de antibióticos en la producción de carne representa una problemática para la salud pública. El tratamiento de animales enfermos ya sean animales destinados a consumo o animales de compañía, representa una obligación moral fuerte e inevitable. Mientras que, en países como Chile, según lo establecido por la Resolución N° 1992 en el año 2006, los antimicrobianos no se encuentran dentro de los aditivos autorizados para la elaboración y fabricación de alimentos y suplementos, registrando solamente agentes antimicrobianos con fines terapéuticos dentro del Sistema de Medicamentos Veterinarios del Servicio Agrícola Ganadero (SAG) (Zambrano, 2014). En México hay ausencia de un marco regulatorio que controle eficazmente el uso y la venta de antimicrobianos, si bien la Ley general de Salud (LGS) y sus reglamentos derivados legislan fuertemente el uso de medicamentos estupefacientes y psicotrópicos, existe poca regulación en el uso de antibióticos. La única mención explícita de estos fármacos ocurre en el artículo 229 que los clasifica como sustancias de origen biológico o análogos que requieren de controles de calidad específicos en su producción, además de la escasa información sobre la resistencia a estos, por tanto, la administración de antibióticos aumento significativamente entre la población en general, la ganadería y la agricultura, de ahí la importancia de generar consciencia y tomar medidas que mitiguen estos efectos.

3.1.2. Uso de antibióticos en la producción de cerdos y su regulación a nivel internacional

Para entender la parte de la legislación, en distintos países, se generan controversias respecto a los aspectos de salud pública en relación con el uso de antibióticos como aditivos en el alimento de estos. Destacando como se distribuye, cual es el destino corporal y final, los tiempos de retiro más convenientes, la importancia de los residuos y la posibilidad de una resistencia de tipo bacteriano.

Jukes *et al.* (1950), realizaron un experimento donde incluyeron 1405 cerdos destinados al abasto y se estudiaron algunos agentes antimicrobianos

administrados como aditivos alimenticios solos o en combinación. Todos resultaron en estimulantes eficientes de crecimiento. Aunque los cerdos con pesos mayores no resultaron beneficiados tras la administración de los fármacos. Los fármacos como neomicina-oxitetraciclina, tilosina-sulfametazina-penicilina, neomicina-oxitetraciclina, oxitetraciclina-furazolidona-ácido arsanílico demostraron respuestas benéficas. En este sentido, podemos identificar que desde la década de los 50's hubo un auge importante en la administración desmedida de estos antibióticos en cerdos. En la década de los 70's, en la Gran Bretaña surge un informe del comité Swann donde se vaticina el peligro que representa para la salud humana el uso de antibióticos en la medicina veterinaria, haciendo énfasis en la producción animal. Lo anterior permitió a la FDA en los E.U.A. integrar un comité de científicos con alta especialidad en enfermedades infecciosas y proceder al análisis de estos hechos. Ellos concluyeron que el empleo de antibióticos y sulfonamidas en dosis de estimulación de crecimiento y subterapéuticas favorece el desarrollo de bacterias resistentes portadores del factor R. (Coen et al., 2012).

Afortunadamente, las cosas han ido cambiando y como muestra, se sabe que los productores de cerdos en la Unión Europea deben proporcionar información de la cadena alimentaria a los mataderos, que incluye el listado de los medicamentos veterinarios que fueron administrados a los cerdos. Lo anterior de acuerdo con el Reglamento CE 853/2004, donde se indica este proceso antes de la entrega de un lote de cerdos en la etapa de finalización. Los cerdos para la matanza que fueron tratados con algún antibiótico pueden dar como resultado productos con un alto nivel de residuos de antibióticos y, por lo tanto, representan un alto riesgo para la salud pública (Pikkemaat *et al.*, 2009). Esto se aplica en especial a los cerdos que son sacrificados durante el periodo de abstinencia del antibiótico, que es un periodo mínimo legalmente requerido entre el último tratamiento y el momento de la matanza. En el Reglamento CEE 2377/90, se establecen límites máximos de residuos (LMR) para medicamentos de uso veterinario en productos alimenticios de

origen animal. Productos que excedan dichos límites no deben llegar a mercado (Van Wagenberg *et al.*, 2012).

Se sabe que, en el caso de los Países Bajos, los productores tienen que proporcionar a las compañías de matanza la información sobre el uso de antibióticos en la cadena alimentaria que cubre un período de 60 días antes previos al parto. Los períodos máximos de abstinencia de los antibióticos con residuos detectados son: doxiciclina (28 días), oxitetraciclina (53 días), tetraciclina (53 días), sulfadiazina (28 días), sulfametoxazol (12 días), dihidroestreptomicina (49 días), penicilina G (10 días) y tulatromicina (33 días), todos siendo menores a 60 días. Lo anterior, representa grandes esfuerzos para obtener información de la cadena alimentaria sobre el uso de antibióticos en cerdos de engorda para mejorar el control de residuos de antibióticos en la carne de cerdo. A pesar de esto, conscientes hay que estar al entender que esta información no garantiza la ausencia de residuos de antibióticos en la carne de cerdo. De las principales desventajas para el gobierno o para una empresa de matanza de animales, está el cómo llevar a cabo la verificación del uso real de antibióticos por parte de los productores de animales de engorda y relacionar esto con la información de la cadena alimentaria proporcionada en los documentos de entrega (Van Wagenberg *et al.*, 2012).

El mejor argumento existente que ha sido señalado consiste en el hecho de que el control de antibióticos debe tener un costo-beneficio, mejorando la información de la cadena alimentaria y que estos beneficios deben reflejarse en la mejora de la salud pública a un bajo costo, preferentemente subsidiado por el gobierno de cada país (Escudero *et al.*, 2010).

3.2. Uso de Antibióticos en animales de compañía

La industria de los animales de compañía representa una situación completamente diferente, y muy análoga al uso de antibióticos en los humanos. Debido a que los antibióticos nunca son utilizados como promotores del crecimiento, sólo son usados cuando sufren por enfermedades por patógenos susceptibles a

ciertos antibióticos. Es casi seguro que como en medicina humana, se prescriben demasiados antibióticos, incluso en enfermedades de origen viral, donde son totalmente ineficaces e innecesarios y como sociedad, haríamos bien en monitorear el uso terapéutico de los antibióticos para evitar contribuir a la evolución de la resistencia (Rollin, 2014) y evitar su desecho a los drenajes. Prescribir medicamentos sin un diagnóstico certero como médicos veterinarios contribuye enormemente al desarrollo de bacterias altamente resistentes, esto aunado a que muchas de las clínicas privadas no cuentan con las herramientas necesarias para realizar los estudios clínicos pertinentes y así poder diagnosticar eficazmente y prescribir un antimicrobiano de acuerdo al padecimiento encontrado, controlando la cantidad de antibiótico que se le dará al paciente para no sobre pasar el nivel del fármaco en el organismo que será desechado al medio ambiente.

No existe una vigilancia estrecha en relación con la venta y adquisición de los antibióticos empleados en clínicas veterinarias, para algunos fármacos se exige un control para venta, pero para la mayoría de los antibióticos los distribuidores encargados de suministrar dichos fármacos no emiten ningún tipo de condicionamiento hacia la compra por parte del médico veterinario. Solo en el artículo 226 de la LGS señala la regulación de la venta de medicamentos clasificados como grupo IV donde se incluyen los antibióticos con prescripción médica. No obstante, en la práctica esta regulación parece no estar vigilada.

4. Resistencia Genética

Está definida como la resistencia a los antibióticos que se desarrolla a través de interacciones complejas, las cuales son resultado de nuevas mutaciones ocasionadas por una selección clínica de antibióticos o con frecuencia por la adquisición de genes móviles que son resultado de la evolución de las bacterias del medio ambiente (Allen *et al.*, 2010). La presencia de genes de resistencia en el medio ambiente se debe a una mezcla de resistencia natural presente en los

desechos animales y humanos y en residuos contaminantes que pueden seleccionar elementos genéticos móviles para después ser portadores de dichos genes resistentes (Kozak *et al.*, 2009).

Las BLEE son adquiridas mediante una transferencia horizontal de genes, las cuales les confieren a las bacterias una resistencia a las oxiiiminocefalosporinas, algunas son mutaciones de las betalactamasas plasmídicas ya establecidas o bien se movilizan a partir de las bacterias ambientales (Wellington, *et al.*, 2013).

4.1. Genes móviles

Los genes de resistencia están asociados a elementos genéticos móviles llamados mobilomas, se pueden transferir entre diferentes bacterias inclusive entre diferentes familias de bacterias (Allen *et al.*, 2010). Estos elementos móviles no llevan genes esenciales para la función celular y pueden estar presentes o ausentes dentro de una población. Probablemente el movimiento de genes está influenciado por la diversidad de los ecosistemas y por las especies que comparten nichos similares a partir de grupos similares. Por ejemplo, el mobiloma de las enterobacterias es similar en humanos y animales en ambientes terrestres y acuáticos (Wellington *et al.*, 2013).

Los elementos transportables e integrones que tienen genes de resistencia adquiridos, pueden vincularse con un sistema de transferencia conjugativo, aumentando la movilidad del gen (Thomas y Nielsen, 2005). Los elementos conjugativos más conocidos, son los plásmidos los cuales han demostrado que, junto con los elementos integrativos, juegan un papel importante en la movilidad de genes (Osborn y Boltner, 2002).

La movilización de los elementos integrativos y conjugativos se asocia con la respuesta al estrés, que se activa mediante la exposición a antibióticos y contaminantes en el medio ambiente (Wellington *et al.*, 2013).

5. Liberación de antibióticos al medio ambiente

Los antibióticos y sus metabolitos después de haber tenido su actividad farmacológica en el paciente veterinario, serán excretados y dependiendo del sistema de producción y del tipo de animal, si es de granja, compañía o laboratorio, será la probabilidad de ir directamente al sistema de alcantarillado (Daughton y Ternes, 1999), y dependiendo de su polaridad, solubilidad en agua y persistencia de compuestos, podrán degradarse, formar parte del lodo de aguas residuales o bien liberarse en los ríos (Monteiro y Boxal, 2010).

Los antibióticos también pueden ingresar al medio ambiente durante el proceso de fabricación, esto representa una gran problemática en países como India y China, en donde la fabricación de antibióticos ocurre a una gran escala (Wellington *et al.*, 2013) debido a su bajo costo por la calidad de las sales empleadas. Los fármacos que se asocian con el lodo de aguas residuales entrarán en los sistemas agrícolas cuando el lodo se utilice como fertilizante (Kinney *et al.*, 2006). En este caso, los antibióticos utilizados en seres humanos también llegan a suelos agrícolas a través del riego con aguas residuales y aguas superficiales.

Los productos farmacéuticos veterinarios y sus metabolitos se liberan al medio ambiente de dos formas, de manera directa por su uso en acuicultura y por el tratamiento en animales que se encuentran en praderas, y de forma indirecta a través de la aplicación en suelos agrícolas de estiércol y abonos derivados de producciones ganaderas intensivas (Boxall *et al.*, 2004). Estos compuestos contaminados se liberan a los suelos que posteriormente se transportan a aguas superficiales o subterráneas (Topp *et al.*, 2008) y pueden ser recicladas una y otra vez dentro del entorno. En algunos sistemas de producción se han implementado biodigestores para tratar residuos generados por animales principalmente heces reduciendo el impacto de algunos antibióticos. sobre el aire suelo y agua, no obstante, es necesario realizar más estudios para saber con precisión que tipo de antibióticos eliminan estos biodigestores (Mac arena y Casas, 20022).

Los antibióticos, genes de resistencia a antibióticos (GRA) y bacterias resistentes a antibióticos se encuentran en el medio ambiente, los seres humanos pueden estar expuestos a ellos por varias rutas, inicialmente con aquellos cultivos que han estado expuestos a lodo, estiércol y abonos contaminados, otra vía es a través del ganado que ha acumulado medicamentos veterinarios y flora resistente a través de la cadena alimentaria, los peces expuestos a productos farmacéuticos liberados a través de aguas superficiales de forma indirecta son otro vector, el agua potable que proviene de aguas subterráneas y superficiales que contienen residuos de productos farmacéuticos, aguas provenientes de la costa utilizada para la recreación o producción de mariscos.

El incremento y prevalencia de las cefotaximas (CTX-Ms), han causado un cambio en la prescripción de las cefalosporinas de tercera generación por carbapenems como imipenem y meropenem. Actualmente en Grecia, India y China ha sido de gran preocupación el aumento en los genes de carbapenemasas asociadas a *Klebsiella spp.* Este aumento fue causa de la alta incidencia de betalactamasas de espectro extendido (BLEE CTX-M), originado por el uso intensivo de antibióticos carbapenémicos para tratar pacientes infectados por estas bacterias. Estos genes de resistencia como NDM-1 surgieron en India, están relacionados con el turismo médico y las filtraciones de aguas residuales (Walsh *et al.*, 20011; Wellington *et al.*, 2013).

5.1. Uso de antibióticos en suelos agrícolas.

El uso de los antibióticos en la agricultura se ha utilizado con fin profiláctico para los cultivos, provocando así una práctica agrícola no sostenible. La reducción del uso de antibióticos en este sector es posible implementando el uso de terapias alternativas como los probióticos. Para asegurar una mejor práctica en la prescripción de antibióticos, los tratamientos de primera opción deberían ser terapias alternativas como bacteriófagos o probióticos en lugar de los compuestos que permanecen en el ambiente por mucho tiempo. En México y Estados Unidos,

las farmacopeas aún carecen de un apartado específico para estos productos, por lo que se rigen en el apartado de biológicos (Segundo *et al.*, 2010). Se necesita una menor dependencia de productos farmacéuticos y para el cuidado personal, así como la reducción del uso innecesario de productos bioactivos que terminan siendo liberados al ambiente y ocasionan efectos imprevistos como la resistencia a antibióticos por biocidas o surfactantes. Es necesario realizar más investigaciones sobre el impacto de los productos farmacéuticos y de cuidado personal en las poblaciones microbianas del ambiente.

El uso de antibióticos en el sector agrícola depende de los agricultores y de sus diferentes contextos culturales, económicos y de la aplicación efectiva de la legislación ambiental que opera de manera distinta en cada región del mundo. Wellington *et al.*, (2013), señalaron que posiblemente la mayoría de los coliformes fecales que se encuentran en cuencas fluviales son de origen agrícola debido a la excreción directa de los animales bajo sistemas de pastoreo en sistemas extensivos, y del flujo superficial y terrestre después de la aplicación de los desechos en suelos agrícolas para abono de la tierra.

5.2. Contaminación del agua

Una ruta importante para la diseminación de los bacilos Gram-negativos resistentes a múltiples fármacos es la contaminación del agua, los alimentos y el medio ambiente, de esta forma llegan a los seres humanos o animales y por lo tanto es un área crucial para su control (Bacquero *et al.*, 2008). Las bacterias productoras de antibióticos se producen de manera natural en el medio ambiente, se encuentran colonizando las plantas, el suelo y en ambientes acuáticos por medio de animales y plantas (Kinney *et al.*, 2006). La interacción a gran escala de bacterias ambientales con bacterias exógenas provenientes de fuentes antropogénicas como el drenaje de granjas y procesamiento de desechos proporcionan las condiciones ideales para que surjan nuevas cepas resistentes. El suelo, el agua y otros hábitats enriquecidos

con nutrientes, proporcionan las condiciones necesarias para la transferencia horizontal de genes (Van Elsas y Bailey, 2002).

5.2.1. Tratamiento de aguas residuales

La contaminación de aguas residuales es el resultado de una mezcla de productos farmacéuticos, detergentes y bacterias de origen humano o animal.

En el mundo hay estudios en los que se han encontrado altas concentraciones de distintos fármacos, por ejemplo, se han reportado antibióticos como el clofibrato y tilosina en agua potable, peces y en efluentes que son dominados por grandes cuerpos de agua. Golet *et al.* (2003), sugirieron que el lodo de aguas residuales es el principal reservorio de residuos de fluorquinolonas, por lo tanto, la mayoría de las fluorquinolonas excretadas por humanos entran al medio ambiente. Un estudio en India reportó ciprofloxacina en aguas de río, estas concentraciones eran de 2.5 mg/L, este río se encontraba por debajo de una planta de tratamiento de aguas residuales, la cual recibía agua de 90 fabricantes de medicamentos. Otros antibióticos detectados en el río incluyeron enoxacina, enrofloxacina, lomefloxacina, ofloxacina y trimetoprina (Fick *et al.*, 2009).

La colonización de bacterias resistentes a antibióticos en animales de fauna silvestre se ha dado a través del contacto con aguas residuales o estiércol de animales domésticos, siendo un punto de diseminación global con graves implicaciones para la salud pública, la función del ecosistema y las enfermedades de los animales. Existe evidencia que relaciona la alta prevalencia de GRA en el ambiente con fuentes antropogénicas. Un estudio realizado en Brasil acerca de una planta de tratamiento de aguas residuales de un hospital demostró que *Klebsiella pneumoniae* productora de BLEE, estaba presente en todas las etapas del tratamiento de aguas residuales (Prado *et al.*, 2008). Los genes de resistencia a β -lactámicos y aminoglucósidos han sido aislados del lodo de aguas residuales tratadas biológicamente. En Alemania se demostró que los lodos en la etapa final del tratamiento pueden ser una fuente de GRA (Tennstedt *et al.*, 2005). (Gaze *et*

al., 2011), reportaron que el líquido proveniente del lodo de aguas residuales contenía 107 bacterias por gramo, con integrones de clase 1, siendo un reservorio potencialmente enorme de bacterias resistentes a antibióticos.

En países de primer mundo, resulta prioritario el tratamiento de aguas residuales, debido a la escasez y a la disminución de las reservas de los mantos acuíferos. Inclusive, los sistemas de tratamiento de aguas residuales han llegado al grado de tener diferentes procedimientos en función al origen del agua residual. El tratamiento de aguas residuales tiene como objetivo eliminar sustancias orgánicas para evitar la acumulación de residuos orgánicos en litorales, lagos, lagunas, etc., (eutrofización). Estos tratamientos consisten en la eliminación de sólidos (tratamiento primario), degradación de orgánicos (tratamiento secundario) y desinfección de efluentes en áreas sensibles para proteger las aguas destinadas a uso humano o a la producción de mariscos (tratamiento terciario) (DEFRAA, 2002).

El tratamiento de aguas residuales provenientes de hospitales debe contar con nuevas tecnologías para eliminar productos farmacéuticos, como la ozonización y la tecnología de membranas. En áreas donde el agua provenga de residuos o excretas animales, una práctica ideal para el tratamiento de estas aguas residuales, es con rayos UV ya que reduce la contaminación microbiana. Sin lugar a duda, en países en vías de desarrollo, se requiere de una mayor inversión financiera en el sistema de aguas residuales para evitar la combinación de las descargas de aguas sin tratar con las que ya se encuentran tratadas.

6. Resistencia antimicrobiana (RAM) y su impacto

Los antibióticos son de gran importancia para la erradicar las enfermedades infecciosas en humanos y animales, la cual sería la primera causa de muerte en ambos casos de no ser por su administración. La RAM representa una seria amenaza a la salud humana en todo el mundo al tener impacto global por ser un problema serio que va en aumento (Furness *et al.*, 2016). El uso desmedido de

antimicrobianos enfrenta a las bacterias a una fuerte selección para desarrollar resistencia (Davies y Davies, 2010). La RAM está comprometiendo la efectividad de los tratamientos terapéuticos en humanos, a tal punto que la utilidad futura de los antibióticos se disminuye de manera rápida (Wellington *et al.*, 2013). Este fenómeno se acentúa a causa de la transferencia horizontal de genes, proceso por el cual las bacterias intercambian genes adaptativos (Thomas y Nielsen, 2005). Los genes que confieren la RAM se esparcen de forma rápida, pueden transmitirse a bacterias que nunca habían estado expuestas a la presión selectiva inicial, y así diseminarse a través de las comunidades microbianas (Allen *et al.*, 2010). La industria farmacéutica crea con frecuencia nuevos antibióticos. Con la generación de nuevos antibióticos con una efectividad pobre. (Harbarth *et al.*, 2015).

La investigación sobre la dinámica de la RAM en entornos variados es de creciente importancia. Furness *et al.*, (2016) experimentaron en ratones, ratones de campo y musarañas la variación en la distribución de RAM usando a estos animales como centinelas a fin de conocer el potencial de transmisión del entorno natural en los hospedadores animales. La *Escherichia coli* se aisló en las heces de estos pequeños mamíferos atrapados, unos en sitios costeros y otros en sitios lejanos de la costa, para detectar la resistencia a cuatro antibióticos: trimetoprim, ampicilina, ciprofloxacina y cefotaxima. Los investigadores informaron que los individuos que estaban cerca de la costa tenían más del doble de probabilidades de portar *E. coli* resistentes a antibióticos en comparación a los individuos que se encontraban más alejados de la costa (79% y 35% respectivamente), observando variaciones entre sitios y especies. Los animales de poblaciones costeras también excretaron un mayor número de *E. coli* resistentes y una mayor diversidad de filotipos de *E. coli*, incluidas cepas patógenas asociadas con humanos. Los pequeños mamíferos parecen ser bioindicadores útiles de la variación y distribución de la RAM y potencialmente de los riesgos de transmisión de RAM a hospederos mamíferos, incluidos los humanos. El fenotipo de resistencia más común fue a la ampicilina, con un 46% de todos los animales muestreados con *E. coli* resistente a este antibiótico.

6.1. Diseminación de la RAM en la fauna silvestre

El efluente de aguas residuales es una ruta para la transferencia de genes de resistencia y compuestos bioactivos, como los antibióticos en ecosistemas bacterianos naturales (Gaze *et al.*, 2008; Bacquero *et al.*, 2008). Investigaciones recientes han demostrado que existe un mayor riesgo de bacterias multiresistentes que han sido transportadas por el agua (Jobbins y Alexander, 2015). Las RAM se han extendido en el ambiente hasta en las regiones más remotas que no han sido tocadas por actividades antropogénicas (Sjölund *et al.*, 2008). A pesar de esto, la falta de conocimiento con respecto a la variación de la distribución y fuentes de las RAM es un factor clave que contribuye a su propagación (Davies y Davies, 2010). Carroll *et al.* (2015) y Smith *et al.* (2014), sugieren que la fauna silvestre es un bioindicador o centinela de las RAM. Como ejemplo, las aves silvestres han sido estudiadas para rastrear la propagación de las RAM; mediante muestras fecales de ciervos y se han estudiado los patrones de distribución de las RAM. Lo que se puede citar a la fecha, es que respecto a la interacción entre los reservorios de la RAM en el ambiente y la salud humana permanece como un riesgo poco conocido.

JUSTIFICACIÓN

Factores sociales impiden la disminución del uso de antibióticos en el mundo dependiendo de la capacidad económica para la atención médica veterinaria o el uso de información por internet y la automedicación.

Existen zonas donde aún preserva el uso irracional y constante de los antibióticos en animales de granja, en menor medida con los animales de compañía cuando hay carencia de equipo y falta de unos estudios básicos como el antibiograma, mientras que en los animales de laboratorio, su uso es muy limitado debido a la vida relativamente corta de los animales a nivel de bioterio. A causa de algunos de estos hechos, se ha generado una resistencia bacteriana por la ineficacia en los tratamientos más utilizados en aquellos procedimientos más comunes de dichos animales. El uso descontrolado e inapropiado de antibióticos en animales de producción y en el menor de los casos en especies animales de compañía, ha causado un gran problema de resistencia antimicrobiana, que conllevan a la aparición de nuevas cepas bacterianas resistentes las cuales ya han sido reportadas como amenazas urgentes que requieren monitoreo e investigación. Otro problema es la ineficiencia de los antibióticos, debido a la resistencia, de las bacterias, lo que resulta en tratamientos poco efectivos y esto se ve reflejado en un aumento sustancial de la mortalidad en animales por la fallida eficacia del antibiótico utilizado. El uso indiscriminado de estos ha demostrado un incremento en la resistencia de bacterias causantes de la mayoría de las enfermedades más comunes tanto en animales como en humanos. Un punto interesante radica en el hecho de que el uso de antibióticos en animales de producción genera desechos que muchas veces terminan en los cultivos de algunas legumbres, contaminación de mantos acuíferos o incluso de suelos. Lo anterior genera que la población de animales de fauna silvestre e incluso las aves migratorias tengan contacto con estas concentraciones de bacterias ya resistentes en el agua y en el suelo. Generando una resistencia bacteriana que afecta a los animales de fauna silvestre. Se conoce

que la mayoría de los antibióticos no suelen ser biodegradables, por lo que se pueden mantener en el medio ambiente por mucho tiempo, creando resistencia en las bacterias. La contaminación del suelo y agua residual con antibióticos de origen animal o humano, han convertido estos sitios en el principal reservorio de sustancias como fluoroquinolonas. Recientemente, se ha demostrado que los animales de fauna silvestre tienen contacto con estas aguas residuales e incluso con estiércol de animales domésticos, lo cual genera un impacto negativo debido a que estos animales pueden generar resistencias a bacterias como E. coli. La importancia de investigar la resistencia antimicrobiana en los animales de fauna silvestre radica en el impacto que tendría en el futuro el uso irracional de los antibióticos tanto en la salud de animales de granja, de compañía y de laboratorio, como en los ecosistemas. Generar consciencia ayudará a prevenir o reducir el efecto potencial de la resistencia antimicrobiana.

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre

OBJETIVOS

General

Realizar una revisión bibliohemerográfica que permita abordar aspectos respecto al uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio, para conocer el impacto que ejercen sobre los suelos, los animales de fauna silvestre y su posible resistencia bacteriana.

Específicos

Investigar sobre aspectos históricos y principales usos de los antibióticos.

Explicar los conceptos generales de los antibióticos.

Reconocer la importancia del uso de los antibióticos más utilizados en los animales de granja, compañía y de laboratorio, así como su impacto sobre el medio ambiente y la fauna silvestre.

Distinguir los mecanismos de resistencia de antibióticos y su efecto en el medio ambiente.

MATERIAL Y MÉTODO

Material de Consulta

Libros especializados en el área de la farmacología

Artículos científicos.

Artículos arbitrados.

Base de Datos (PubMed, Medline, Redalix y Scopus).

Normas Oficiales Mexicanas.

Internet.

Software Microsoft Office-Word.

Metodología

Para la elaboración del documento, se realizó una búsqueda en PubMed (Centro Nacional de Información sobre Biotecnología, Biblioteca Nacional de Estados Unidos, Bethesda, MD) y SCOPUS (Elsevier Inteligencia Investigación) desde su creación el 26 de mayo de 2015 hasta la fecha. También se realizó una búsqueda en google scholar. Todos los documentos compilados incluyeron estudios de tipo transversal y longitudinal, además de revisiones y estudios experimentales cuyo tema se centraba en el uso de antibióticos en animales de granja, o de compañía o de laboratorio. También se incluyó información sobre el efecto que genera el residuo del fármaco y su impacto sobre animales silvestres.

El resultado de la búsqueda, permitió obtener una determinada cantidad de estudios científicos, de los cuales se realizó una selección de las investigaciones enfocadas específicamente a evaluar cuales eran los antibióticos más utilizados en animales de granja, de compañía y de laboratorio, posteriormente se identificaron los efectos que tenían los residuos farmacológicos sobre la población de animales silvestres. Los documentos obtenidos sirvieron para revisar y analizar primero que nada los

títulos, y se eliminaron los manuscritos repetidos. También se excluyeron documentos que abordaban a otras especies animales distintas a las mencionadas en el objetivo del trabajo. Los resultados obtenidos del análisis de esa información fueron integrados para elaborar esta tesina.

Se realizó el análisis de la información mediante la implementación de la técnica de investigación documental Carlos Bosch, (2008). Que consistió en realizar la colección de la información, selección, organización, vaciado y redacción, presentando la información en Capítulos, aspectos generales de la resistencia a antibióticos, uso de antibióticos, uso de antibióticos en animales de granja, uso de antibióticos en animales de compañía, uso de antibióticos en animales de fauna silvestre, resistencia genética, liberación de antibióticos en el medio ambiente, uso de antibióticos en suelos agrícolas, contaminación del agua y tratamiento de aguas residuales, resistencia antimicrobiana, diseminación de la RAM en la fauna silvestre, sugerencias para la regulación de antibióticos.

Capítulo 1. Historia y uso de los antibióticos

1.1. Origen y evolución en el tiempo

Desde que el hombre ha logrado plasmar sus conocimientos, se sabe de la evidencia de la búsqueda en la explicación a ciertos fenómenos, así como la posible solución a ciertos males (Sierra y León, 2019). El pensamiento mágico, que por años ha sido relacionado a tribus en civilizaciones antiguas, detonó la importancia del poder existente en los conjuros y la influencia de los dioses sobre las pócimas. Desde el punto de vista histórico, han existido diversos medios de lucha contra la enfermedad: espontáneo, empírico, mágico-religioso y científico (Belloso, 2002).

De manera instintiva, el hombre ha buscado ciertos remedios para aliviar sus malestares de diferentes maneras acorde a su etapa evolutiva. Por ejemplo, lamiendo y después limpiando sus heridas, desparasitándose inicialmente con hierbas y plantas como la ruda, tomando medidas precautorias para prevenir un proceso infeccioso e ingiriendo pócimas a base de plantas para reducir la presencia de ciertas manifestaciones sintomatológicas, por ejemplo, el dolor o los procesos febriles (Sierra y Leon, 2019). En la actualidad se ha demostrado que un perro o gato que lame su herida, reduce la contaminación bacteriana y estimula el proceso de cicatrización. La explicación se da porque la saliva contiene sustancias antimicrobianas como tiocinato, nitrato y lisozima. Mediante el método de “ensayo-error”, nuestros antecesores fueron identificando plantas y agentes minerales que demostraron ser eficaces en infecciones en el tratamiento de ciertos procesos infecciosos (Cruz-Cruz, 2015).

Gómez *et al.* (2015), señalaron algunos ejemplos plasmados en una tablilla sumeria del año 2150 a. C. Donde se indica que los médicos mesopotámicos lavaban heridas con cerveza, hoy día, se conoce que contiene principios activos que actúan contra estafilococos dorados. En el caso de los papiros egipcios, se identificó que los antiguos pobladores del valle del Nilo emplearon antibióticos naturales, destacando ajo, cebolla y aloe vera. Mientras que los médicos de la antigua China

conocían la antibiosis en el tercer milenio a. C. y aplicaban la cáscara enmohecida de la soya para realizar el tratamiento de infecciones a nivel dermatológico.

1.2. Historia de los antibióticos

Los antibióticos son considerados como uno de los descubrimientos terapéuticos más importantes de la historia en el ámbito de la medicina (Sánchez-Aparicio *et al.*, 2019). Actualmente resulta poco probable que el humano o que los animales de compañía y de producción puedan vivir sin recibir algún tipo de agente antimicrobiano (Belloso, 2002).

En el siglo IV a.C. las enseñanzas de Hipócrates apuntaban a que las enfermedades eran producto del desequilibrio de sustancias o humores corporales. Siglos después, específicamente en el siglo II d.C. Galeno, incorporó en la terapéutica ciertas sustancias existentes en la naturaleza, lo anterior con el objeto de restaurar el balance perdido entre los humores corporales. Los preparados galénicos no contaban con especificaciones acerca de las cantidades necesarias de cada componente (Huxtable, 1999). Para nuestros últimos tiempos, la ciencia farmacéutica encargada de estudiar la producción y acciones de los fármacos avanzó muy lentamente en sus inicios, pero avanzó a pasos agigantados en los primeros años del siglo. Datos históricos señalan que el camino hacia la terapéutica moderna dio inicio en el siglo XIII con la aparición del apotecario, figura separada del médico que inicio en Alemania e Inglaterra (Hunting, 2004).

En el siglo XVI Paracelso comprendió la esencia de la terapéutica médica e introdujo el concepto y los métodos para la extracción de los principios activos de las prescripciones. Paracelso señaló en la prescripción hay un conjunto de componentes con funciones específicas. Él fue quien introdujo el concepto de dosis, requisito necesario para comprender los efectos deseados y los tóxicos de la mayoría de las sustancias. La rivalidad de las teorías de los galenistas y los seguidores de Paracelso dominó la escena por mucho tiempo y durante más de dos

siglos los medicamentos combinaban preparaciones galénicas con detalles farmacéuticos más modernos como la dosificación y la forma de prescripción (Belloso, 2002).

Dioscórides fue el principal referente en el ámbito de la medicina durante la Edad Media y el Mundo Moderno tomando como base la medicina hipocrático-galénica. Él logró describir un sinnúmero de plantas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas (Serra, 2017). Para fin del siglo XVII, el comerciante holandés Anton von Leeuwenhoeck refinó el microscopio, presentó su descubrimiento a la Royal Society de Londres en 1676, mostrando materia viviente que no podía ser visto por el ojo humano: las bacterias.

Louis Pasteur (1859), sentó las bases de la “teoría microbiana de la enfermedad,” y sentenció: “Lo infinitamente pequeño puede tener un papel infinitamente grande”. En 1881, el médico alemán Robert Koch, introdujo un medio sólido en placas, en el cual se podía sembrar y detectar el crecimiento de las bacterias. A finales de esa década, el danés Hans Christian Gram desarrolló la técnica de tinción bacteriana, permitiendo la identificación eficaz de bacterias y cuyo uso existe en nuestros días (Sierra y Leon, 2019).

A inicios del siglo XX la expectativa de vida al nacer para el promedio de la población era de 47,3 años en los Estados Unidos de Norteamérica. A finales del siglo XX era mayor a los 75 años. La explicación desde el punto de vista epidemiológico se fundamenta en la disponibilidad de agua potable y disponibilidad de tratamiento para las enfermedades infecciosas (Gensini *et al.*, 2007).

1.2.1 Fleming y la penicilina

El escocés Alexander Fleming quién laboraba en el Hospital St. Mary de Londres descubrió una sustancia presente en las lágrimas humanas que ocasionaba la destrucción de algunas bacterias. La llamó lisozima, cuyas bacterias susceptibles eran bacterias no patógenas, dicha sustancia nunca tuvo un lugar en la terapéutica. En 1928, Fleming se encontraba estudiando las variantes cromógenas del

Staphylococcus aureus, principal germen colonizante de la piel y a la vez, un microorganismo invasor capaz de producir infecciones graves. Fleming descubrió que una de las placas de agar que había descartado no se había sumergido por completo en la solución detergente. En un costado de esa placa observó que se había producido la lisis del germen, aparentemente en relación con el crecimiento de un hongo en la adyacencia. Su colaborador D. M. Pryce aisló y cultivó el hongo permitiendo así la realización de nuevos experimentos de lisis bacteriana. Fleming admitió que la interferencia del crecimiento bacteriano determinada por hongos había sido reconocida por muchos otros antes que él. Sin embargo, nadie había prestado atención a este fenómeno. Fleming, fascinado por su descubrimiento, demostró que el hongo *Penicillium* produce una sustancia capaz de difundir a través del agar y de lisar la bacteria. Le llamó penicilina (Flemming, 1944).

En 1930, Gerhard Domagk trabajaba con colorantes químicos en la I. G. Farbenindustrie de Alemania, él observó que el Prontosil presentaba efectos antibacterianos sobre los estreptococos cuando esta era administrada en animales enfermos. Posteriormente se descubrió que era el residuo de sulfonamida asociado al colorante el que presentaba las propiedades antibióticas. De esta forma las sulfas se convertían en el primer agente estable y sin toxicidad limitante que podía ser administrado internamente para combatir las infecciones. Este hallazgo reivindicó el interés por los antibióticos y la idea de la bala mágica (Bentley, 2005). Desde estos descubrimientos, se sabía que el suelo poseía ciertas propiedades antibióticas sobre ciertas bacterias patógenas, siendo el suelo el lugar ideal para realizar una búsqueda (Sánchez-Aparicio *et al.*, 2019).

1.2.2 Evolución de la terapia antibacteriana de 1929 a 2003

Ehrlich de Freudenreich estudió la piocianasa, un pigmento azul que libera el “bacilo piociánico” conocido como *Pseudomonas aeruginosa*. Este investigador, descubrió un producto antibacteriano de origen natural y dio inicio al descubrimiento de un compuesto derivado del arsénico útil en el tratamiento de la sífilis. Indagó sobre compuestos orgánicos arsenicales y descubrió el atoxil, una sal sódica del ácido

arsenical, considerado en su momento como una anilina del ácido arsenical. Así, en 1910 anunció que su fármaco salvarsán- el arsénico que salva podía destruir espiroquetas con una sola inyección. El compuesto se combina químicamente con las espiroquetas y las mata; en cambio, no reacciona con el cuerpo humano (Bustos, 2017; González y Orero, 2009).

En 1936, Franklin Delano Roosevelt, hijo del presidente estadounidense estaba muy enfermo a causa de una infección. En esos años la única esperanza fue un medicamento llamado Prontosyl, una sulfamida capaz de matar microorganismos dentro de la corriente sanguínea (Belloso, 2002; Roca, 2008). Y a partir de esa fecha, se comienza a comercializar el Prontosyl.

El escocés Alexander Fleming cirujano por entrenamiento y bacteriólogo por ocasión, descubrió de la lisozima en su propio moco nasal, guardado en caja de Petri que se contaminó con bacterias del aire, mismas que se lisaron. En 1928 observó lisis de estafilococos cercanos al hongo *Penicillium notatum*, que ya en siglo XIX había sido considerado por Dúchesne como bactericida. El moho había crecido de una mota que, flotando en el aire, se ubicó en el medio agar-agar donde tenía los cocos. El caldo de cultivo de dicho hongo fue inhibidor y bactericida para numerosas bacterias; de esta manera nació la penicilina. Aunque el doctor Fleming nunca pudo purificar la penicilina, fue el primero en publicar su efecto bactericida (González y Orero, 2009). Años después, en Oxford, los investigadores Howard Florey, Ernst Chain y Norman Heatley redescubrieron el trabajo de Fleming. El patólogo Florey de las propiedades antibacterianas de la lisozima y del moco intestinal. Chain estudió la acción molecular de la lisozima, y en una revisión de literatura sobre bacteriolisis, halló el informe sobre la penicilina. Pensó que su acción era similar a la lisozima y junto con Norman Heatley, se aisló la penicilina e identificaron sus efectos quimoterapéuticos empleando al ratón como modelo animal. Finalmente, lograron desarrollar la penicilina como un agente antibacteriano de uso sistémico; así se empezó a trabajar en la biosíntesis y extracción del betalactámico del caldo de cultivo. También descubrieron sus propiedades físico-

químicas y realizaron estudios clínicos con integrantes del ejército de los Estados Unidos (Quiñones, 2017). En 1938, la Fundación Rockefeller concedió una subvención de 5.000 dólares al equipo formado por Chain y Florey que utilizaron para poner un laboratorio y en 1940 comenzaron a producir la penicilina pura en polvo, concentrada, estable y con cierto nivel o grado de purificación. En ese mismo año, publicaron sus resultados y conclusiones en la revista *The Lancet*, la cual hablaba justo sobre los métodos de purificación de un nuevo agente terapéutico (Pintado, 2016). Estos hallazgos, se convirtieron en punta de lanza para desarrollar las penicilinas semisintéticas que conocemos hoy día.

1.2.2.1 Waksman y el suelo

El microbiólogo Selman Abraham Waksman, de la Universidad de Rutgers, Nueva Jersey, y su discípulo René Dubós, iniciaron el estudio metódico del suelo para identificar sustancias que antagonizarán el desarrollo de bacterias patógenas. Dubós fue el primero en aislar un microorganismo habitante del suelo productor de un antibiótico. Se trataba del *Bacillus brevis* que producía una sustancia capaz de inhibir el crecimiento de las bacterias grampositivas. Dubós la llamó “gramicidina” en honor a la tinción desarrollada por Gram; y, si bien era demasiado tóxica para readministrarla por vía sistémica, la gramicidina consiguió un lugar en la terapéutica cómo agente de uso tópico (Belloso, 2019). De manera alterna Waksman aisló 10 microorganismos potencialmente productores de efectos antibióticos a partir de una revisión sistemática de más de diez mil muestras de suelo. Entre ellos se encontraba el *Streptomyces griseus*, un exponente de la familia de los actinomicetales. El *Streptomyces* producía una sustancia antibiótica que Waksman llamó estreptomycin. Sustancia eficaz en enfermedades que la penicilina no podía tratar, como son infecciones urinarias, tularemia y tuberculosis. Así, se identificó una nueva familia de antibióticos, los aminoglucósidos, cuyo nivel de toxicidad es diferente y más relevante respecto a la penicilina (Zetterström, 2007).

En una década fueron aislados y caracterizados diez antibióticos, tres de los cuales tuvieron éxito en clínica: la actinomicina (Waksman y Woodruff, 1940), la estreptomina (Waksman *et al.*, 1944), y la neomicina (Waksman y Lechevalier, 1949). A partir de otras especies de *Streptomyces* se obtuvieron neomicina (1949) y kanamicina (1957). Para mejorar la actividad antibacteriana y disminuir la toxicidad se descubrió tobramicina (1967), amikacina (1972), dibekacina (1971) y netilmicina (1975) que, a excepción del primero, son semisintéticos. A partir de distintas especies del género *Micromonospora* se obtuvieron la gentamicina (1958) y la sisomicina (1978).

Regresando un poco a la década de los 50's, fueron sintetizados los compuestos nitroimidazólicos, destacando el metronidazol. A principios de 1970, durante el estudio de organismos de la tierra, en busca de inhibidores de la síntesis de peptidoglucano, se descubre el imipenem, que dio lugar a una nueva clase de antibióticos de amplio espectro, los carbapenémicos (Telechea *et al.*, 2009).

Paul Burkholder microbiólogo de la Universidad de Yale tomo una muestrá de suelo en Venezuela y con ello demostró la presencia de una sustancia novedosa capaz de inhibir el crecimiento de bacterias grampositivas y gramnegativas, la cloromicetina o cloranfenicol (Wellington *et al.*, 2013). Debido a que esta sustancia, resultó ser útil en el tratamiento de enfermedades producidas por *Rickettsias*, se dio lugar al surgimiento de antibióticos de amplio espectro. Cabe señalar que casi de manera inmediata, se reconoció que el cloranfenicol resultaba bastante tóxico, lo cual freno su uso. En la misma década, Benjamín Duggar estudió un microorganismo productor de una sustancia antibiótica de coloración dorada que llamó aureomicina y que hoy conocemos como clortetraciclina, antibiótico de amplio espectro que resultó tener un espectro de acción similar y significativamente menor toxicidad respecto al cloranfenicol (Allen *et al.*, 2010).

El análisis del suelo también fue el origen del descubrimiento de la eritromicina a partir del *Streptomyces erytreus* proveniente de Filipinas, y de la vancomicina a partir del *Streptococcus orientalis* existente en la India e Indonesia (Fick *et al.*, 2009). La

investigación en diferentes laboratorios alrededor del mundo dio sus frutos en los años subsiguientes con la introducción de la mayor parte de los antibióticos conocidos. Luego de años de purificación y análisis, en 1964 el laboratorio de Howard Florey en Oxford aisló el compuesto antibiótico activo a partir de unas muestras de desagüe, las cuales contenían *Cephalosporium acremonium*. Lo que dio comienzo a la era de las cefalosporinas con la introducción de la cefalotina y la cefaloridina, (Belloso, 2019) (Cuadro 1).

Cuadro 1. Cronología del desarrollo y descubrimiento de antibióticos.

AÑO	SUCESO
1929	Descubrimiento de la penicilina
1932	Descubrimiento del prontosil identificación de las sulfamidas
1939	Descubrimiento de la gramicidina
1943	Descubrimiento de la estreptomina (aminoglucósidos)
1943	Descubrimiento de la bacitracina
1945	Descubrimiento de las cefalosporinas
1947	Descubrimiento del cloranfenicol
1948	Descubrimiento de la clortetraciclina
1952	Descubrimiento de la eritromicina
1956	Descubrimiento de la rifampicina
1960	Síntesis e introducción de la metilina
1961	Introducción de la ampicilina
1962	Introducción de ácido nalidíxico
1963	Descubrimiento de la gentamicina
1964	Introducción de la cefalosporina
1970	Introducción de la trimetropina
1972	Introducción minociclina
1980	Introducción de la norfloxacin (fluoroquinolonas)
1993	Azitromicina y claritromicina
2000	Introducción del linezolid (oxazolidinonas)
2003	Introducción de la daptomicina (lipopéptidos)

Fuente: Propia.

1.3. Uso de los antibióticos

En el ámbito del desarrollo de la práctica veterinaria, es innegable el uso de algún tipo de antibiótico administrado por vía oral o sistémica acorde a si es un animal de compañía o animal de producción (Sánchez-Aparicio *et al.*, 2019). La intención radica en ayudar al organismo animal para enfrentar las infecciones provocadas por microorganismos patógenos. A partir del descubrimiento de la penicilina en 1928, por el científico británico Alexander Fleming y hasta la fecha, se han diseñado diversos antibióticos cada vez más específicos y potentes que la penicilina. Originalmente, la penicilina fue usada durante la Segunda Guerra Mundial para tratar a soldados que presentaban infecciones a causa de heridas ocasionadas durante su batalla e incluso para tratar afecciones en vías respiratorias, destacando la neumonía (Flemming, 1944).

Los antibióticos son considerados como agentes químico terapéuticos que se distinguen por ser sustancias producidas a gran escala, principalmente mediante el uso de cultivos microbianos.

En las últimas décadas, ciertos antibióticos han sido modificados en su estructura química para ampliar su eficacia contra cierto tipo de bacterias, en este sentido, se les conoce como antibióticos de tipo semisintéticos. También existen antibióticos denominados de espectro amplio ya que actúan sobre un grupo de organismos infecciosos más amplio. Existen antibióticos de espectro reducido los cuales se caracterizan por ser específicos contra cierto grupo de microorganismos y son útiles en el control de infecciones microbianas que no responden a otros antibióticos (Sánchez-Aparicio *et al.*, 2019).

Las empresas farmacéuticas han desempeñado un rol importante en el descubrimiento y desarrollo de antibióticos, los cuales son responsables del descubrimiento de una gran cantidad de estos, no obstante, se sabe que no más del 1 % de estos, han tenido un valor práctico en el ámbito de la medicina. A causa de este fenómeno, hoy en día la industria farmacéutica ha reducido la producción industrial de antibióticos novedosos.

Se conoce que para la década de los 90's había en el mercado mundial 20 antibióticos nuevos los cuales fueron producidos a partir de hongos filamentosos y actinomicetos. No obstante, a pesar del aumento en el número de aislamientos de microorganismos resistentes, entre los años 2000 al 2012, el desarrollo y aprobación de antibióticos a cargo de la Food and Drug Administration y la European Medicines Agency se redujo a solo 7 antibióticos. Lo anterior es a causa de que compañías como Abbot, Merck y Roche dejaron de desarrollar nuevos antibióticos, en la actualidad sólo 5 laboratorios se dedican a su búsqueda: Astra-Seneca, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi-Aventis y Schering-Plough. Lo anterior se explica por la baja rentabilidad de la inversión en este campo, como ejemplo, el costo promedio para desarrollar un antibiótico nuevo se calcula entre 1500 a 2000 millones de dólares, resultando más rentable desarrollar medicamentos de otros grupos.

Capítulo 2. Conceptos generales de los antibióticos

2.1. Conceptos de antimicrobiano y de antibiótico

El término antimicrobiano corresponde a una molécula natural producida por un organismo vivo, un hongo o una bacteria de origen sintético o semisintético, capaz de producir la muerte o detención del crecimiento bacteriano, virus u hongos. Para nuestros días, no se utilizan moléculas de origen natural (Bado *et al.*, 2022).

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos, como, bacterias, hongos y actinomicetos, suprimen el crecimiento de otros microorganismos (Sumano *et al.*, 2014). Constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico. Respecto a su mecanismo de acción es de tipo específica directamente sobre alguna estructura o bien alguna función del microorganismo. Cuando se administra un grupo farmacológico de este tipo, el principal objetivo consiste en reducir y ejercer un control sobre la cantidad de microorganismos, a fin de que el organismo a través de su sistema inmunológico sea capaz de eliminar dichos patógenos.

2.2. Distintas formas de clasificación de antibióticos

Existen diferentes maneras de clasificar a los antibióticos. De acuerdo a la interacción germen-antibiótico, se tienen a:

- a) bactericidas: ejercen acción letal y causan lisis bacteriana.
- b) bacteriostáticos: Llegará un punto en el que las concentraciones del fármaco en plasma impedirán el desarrollo y multiplicación bacteriana, con la singularidad de no causar la lisis de las bacterias (Sejia y Vignoli, 2006).

Otra forma de clasificación es acorde a su espectro de acción, aquí se tienen a los de espectro reducido y de espectro amplio. O bien acorde al mecanismo de acción, por el cual un antibiótico es capaz de inhibir o destruir el crecimiento de una célula bacteriana y estos se dividen en 1: inhibidores de la pared bacteriana, 2: inhibidores de la síntesis proteica, 3: inhibidores de la duplicación de ADN, 4: inhibidores de la

pared citoplasmática, 5: inhibidores de vías metabólicas (Sumano *et al.*, 2014). En el cuadro 2, se especifican los mecanismos de acción de las familias de antibióticos que existen a la fecha.

2.3. Clasificación de antibióticos acorde al mecanismo de acción

Cuadro 2. Clases de antibióticos principales por mecanismo de acción

Mecanismo de acción	Familias antibióticas
Inhibición de la síntesis de la pared celular	Beta-lactámicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenems, monobactams); glicopéptidos; lipopéptidos cíclicos (daptomicina).
Inhibición de la síntesis proteica	Tetraciclinas; aminoglucosidos; oxazolidononas (linezolid); estreptograminas; cetólidos; macrolidos; lincosamidas.
Inhibición de la síntesis de ADN	Fluoroquinolonas.
Inhibición de la síntesis de ARN	Rifampin.
Inhibición competitiva de la síntesis de la inhibición del ácido fólico	Sulfonamidas; trimetoprim.
Agentes desorganizadores de membranas	Polimixinas (Polimixina-B, Colistina).
Otros mecanismos	Metronidazol.

Fuente: Propia.

2.3.1. Antibióticos inhibidores de la síntesis de la pared bacteriana

La farmacología veterinaria se desarrolla al igual que la medicina y farmacología humana, a pesar de que al finalizar la segunda guerra los antibióticos eran caros y escasos. En la actualidad muchos antibióticos no se utilizan en los dos campos. A partir de la caracterización del núcleo básico betalactámico de las penicilinas se han sintetizado otros antibióticos. Se ha comprobado que muchas bacterias producen

sustancias que a la vez actúan como agentes antibacterianos. Desde 1940 microbiólogos especialistas se dedicaron a encontrar bacterias y hongos productores de antibióticos. Para el año 1942 se obtuvo la estreptomina de un germen del suelo que inhibía los microorganismos gramnegativos, y para 1953 surge la oxitetraciclina más eficaz aún. A la fecha, se han descubierto cientos de antibióticos, algunos solo son de interés práctico. Este grupo de antibióticos difieren notablemente en sus propiedades físicas, químicas y farmacológicas, espectro bacteriano y mecanismos de acción. La mayor parte han sido químicamente identificados y algunos sintetizados (Sumano *et al.*, 2014).

2.3.1.1. Estructura y función

Estos antibióticos se unen a proteínas específicas de la pared bacteriana conforme se va ensamblando, resultando en una pared bacteriana incompleta y como consecuencia hay pérdida de la permeabilidad selectiva de la bacteria que culmina en lisis. Estos antibacterianos son más eficaces al principio de la infección, cuando la división celular es acelerada, funcionan mejor contra bacterias de pared gruesa y que para su integridad dependen más de ella (riverie y papich *et al.*, 2018). Los betalactámicos representan el grupo más numeroso y de mayor uso en la clínica. Su nombre deriva de la presencia de un anillo lactámico en su estructura con un oxígeno en posición beta con respecto a un nitrógeno. En función de los radicales que unen a este anillo se distinguen varios subgrupos de los más importantes son: penicilinas, cefalosporinas, monobactamas y carbapenemas. Los betalactámicos son compuestos bactericidas que inhiben las fases finales de la síntesis de peptidoglucano (Calvo y Martínez, 2009).

2.3.1.2. Mecanismo de acción

La pared celular protege la integridad anatomofisiológica de la bacteria y soporta su alta presión osmótica interna, la cual, es mayor en bacterias de tipo grampositivas.

En ausencia de la pared celular, se suscita la destrucción del microorganismo inducida por el elevado gradiente de osmolaridad que hay entre el medio externo y el citoplasma bacteriano. Este tipo de antibióticos ejercen su mecanismo de acción cuando la bacteria se encuentra en crecimiento activo y para su acción bactericida requieren que en el medio en que se encuentre la bacteria sea isotónico o hipotónico para que la pared bacteriana rompa su estructura y permita el estallido de la bacteria. Se conoce que son más activos sobre bacterias grampositivas, debido a que poseen más peptidoglucano, son poco tóxicos al actuar selectivamente en una estructura que no está presente en células humanas (Sumano *et al.*, 2014).

2.3.1.3. Betalactámicos

Son un grupo de antibióticos de origen natural o semisintético que poseen en su estructura un anillo betalactámico. Actúan inhibiendo la última etapa de la síntesis de la pared celular bacteriana. Es la familia más utilizada en la práctica clínica. En este grupo, se incluyen a las penicilinas, cefalosporinas, carbapenems y monobactamos, los cuales generalmente son bactericidas. A excepción de ciertos miembros de este grupo son de muy baja toxicidad, pero una gran desventaja es que suelen inactivarse por la acción de las bacterias productoras de betalactamasa. Son antibióticos de acción bactericida lenta, con actividad dependiente del tiempo, que en general tienen buena distribución y escasa toxicidad (Suarez y Gudiol, 2009). El espectro de los betalactámicos incluye bacterias Gram positivas, Gram negativas y espiroquetas. Sobre las micoplasmas no ejercen actividad alguna debido a que ellos no cuentan con una pared celular, tampoco ejercen efecto sobre las bacterias intracelulares *Chlamydia* y *Rickettsia*. Es posible clasificarlas en cuatro grupos: penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenemes (Bado *et al.*, 2022).

2.3.2. Antibióticos inhibidores de la síntesis de proteínas

La síntesis de proteína se desarrolla en tres etapas, la citoplasmática donde se sintetizan los precursores del peptidoglucano; el transporte mediante la membrana

citoplasmática y la organización final de la estructura del peptidoglucano que se desarrolla en la parte más externa de la pared (Sumano *et al.*, 2014). En este grupo encontramos a los aminoglucosidos, macrólidos, lincosaminas, estreptograminas y oxazolidinonas.

2.3.2.1. Estructura y función

La síntesis proteica es uno de los procesos que frecuentemente es afectado por efecto de los antimicrobianos, su inhibición selectiva es a causa de las diferencias estructurales entre los ribosomas bacterianos y eucariotas (Pírez y Mota, 2006). Los ribosomas bacterianos están formados por dos subunidades, la 30S y 50S, en ambos casos contienen ARN ribosómico, así como proteínas denominadas S por “small” de pequeñas (30S) y L por “large” de grandes (50S). Para cada una de ellas hay diferentes sitios de unión para los antibióticos (García-Alvarez y Oteo, 2010). Los antibióticos de este grupo, en su mayoría ejercen una actividad bacteriostática, para el caso particular de los aminoglucósidos también puede haber un efecto bactericida. La acción bactericida o bacteriostática depende de las concentraciones del antimicrobiano y del microorganismo afectado (Calvo y Martínez, 2009).

2.3.2.2. Mecanismo de acción

Los diferentes antibióticos actúan en distintos segmentos de la síntesis proteica ***Inhibidores de la fase de la activación.*** Los aminoácidos son transportados a la cadena peptídica que se encuentra en formación a nivel del ribosoma mediante moléculas de ARN de transferencia (ARNt), las cuales se unirán al ARNm codificante de la proteína que se encuentre en formación. Cabe señalar que cada aminoácido se une con su ARNt mediante una enzima específica de aminoácido denominada aminoacil ARNt sintetasa. El primer aminoácido de la cadena peptídica en las bacterias es la metionina; y la síntesis proteica se inicia con la formación del

complejo formilmetionil-ARNt que reconocerá el codón de iniciación AUG de ARNm (adenosina-uracilo-guansina) (Tornero, 2010).

Inhibidores de la síntesis proteica. El ARNm dispone de un codón específico para a la fijación de ARNt que porta el aminoácido formimetonina, ambos se unirán en la subunidad ribosomal 30S y posteriormente a la 50S, para formar el complejo de iniciación de la síntesis de proteínas (Calvo y Martínez, 2009). En este segmento vale la pena comentar sobre los aminoglucósidos. En este grupo se incluyen a la neomicina, estreptomina, kanamicina, gentamicina, amikacina, netilmicina, tobramicina, estos corresponden a antibióticos de amplio espectro, altamente eficaces; Y son dependientes del transporte áctico (oxígeno) para entrar en la bacteria, por tanto, son ineficientes para infecciones por bacterias anaerobias. Entre sus efectos adversos, suelen causar ototoxicidad y nefrotoxicidad. Además, absorben escasamente por vía oral (Sumano *et al.*, 2014); tienen un efecto bactericida dependiendo de su concentración y poseen un importante efecto postantibiótico, es decir una breve exposición de la bacteria a estos compuestos induce una supresión de su crecimiento (Calvo y Martínez, 2009).

Inhibidores de la fijación del aminoacil-ARNt al ribosoma. Cuando inicia la síntesis proteica, el proceso continuo con la incorporación de nuevos aminoácidos al *locus*, sitio donde reconocerán los codones internos de ARNm a través de los nucleótidos complementarios del ARNt que porta el aminoácido. Esta fase es bloqueada por efecto de antibióticos bacteriostáticos destacando las tetraciclinas y sus derivadas (Mansur, 1980).

Inhibidores de la elongación. Una vez que el ARNt que porta el aminoácido se ha fijado al *locus A*, el centro peptidiltransferasa situado en la subunidad ribosomal 50S cataliza la unión entre el aminoácido incorporado y el ultimo aminoácido del péptido en formación (*locus P*). Este último proceso es denominado transpeptidación, sitio que el cloranfenicol y las lincosamidas son capaces de bloquear (Calvo y Martínez, 2009).

2.3.2.3. Aminoglucósidos

Son antimicrobianos obtenidos a partir de *Streptomyces sp.*, *Micromonospora sp* y *Bacillus sp*. Cuentan con dos o más aminoazúcares unidos por enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol. Su estructura determina su actividad antimicrobiana su toxicidad y la resistencia que generan. En función a los aminoazúcares, se clasifican en familias. Los aminoglucósidos que destacan son gentamicina, amikacina y estreptomina, los cuales se administran por vía parenteral. Mientras que fármacos como tobramicina se encuentra disponibles en presentación tópica para uso oftalmológico. Son altamente polares, policationes solubles en agua y generalmente estables al calor. Son estables químicamente en medios con un amplio espectro de valores de entre 5 y 8 de ph, con cambios de pH son muy solubles en agua y poco solubles en lípidos (Mella *et al.*, 2004).

La inducción a los aminoglucósidos es relativamente rápida y es mediada por la generación de enzimas inactivadoras de los antibióticos, la producción de estas es dependiente de plásmidos. Las dosis subterapéuticas generan resistencia de algunas bacterias. Y en países como EUA no se recomienda su uso en animales productores de carne y leche (Sumano *et al.*, 2014).

Los aminoglucósidos no se absorben en el tubo G.I., así que administrarlos por VO no es algo eficaz ya que su efecto se limita al lumen intestinal. Administrados por vía IM o SC se absorben fácilmente y casi por completo desde los sitios de aplicación, alcanzando su pico a los 30 minutos. La biodisponibilidad es por lo menos del 90 %. La absorción a través de las mucosas es rápida y por vía IP es igual de rápida que la vía IV. La absorción limitada por vía tópica permite el uso en heridas. Dada la ionización de estos, su difusión es limitada fuera del sistema termo mecánico sanguíneo. No se distribuyen bien cuando tienen que atravesar barreras membranosas por lo que no se encuentran concentraciones medibles en tejido cerebral ni respiratorio (Santiago *et al.*, 2007; Sumano *et al.*, 2014).

Se utilizan principalmente en el tratamiento de las infecciones causadas por microorganismos aeróbicos gramnegativos y pueden tener actividad contra algunos

grampositivos. Su uso se limita al tratamiento de infecciones por gramnegativos resistentes a otros fármacos menos tóxicos y con periodo de retiro más cortos, con estos antibacterianos se obtiene mejores resultados terapéuticos al inicio de una infección. Matan las bacterias por un mecanismo que depende de la concentración más que del tiempo de exposición al antibiótico. Un pico alto suele provocar la muerte de la mayoría de las bacterias sensibles y también puede causar un prolongado efecto posantibiotico (Sumano *et al.*, 2014; Pualomino y Pachon, 2003).

2.3.2.3. *Macrólidos*

Se incluyen a fármacos como eritromicina, azitromicina, claritromicina, lincomicina y clindamicina, estos corresponden a antibióticos que comparten un mecanismo de acción similar pero que tienen una estructura diferente.

Los antibióticos macrólidos son un grupo de compuestos estructuralmente similares, la mayoría de los cuales se derivan de diversas especies de Streptomices, bacterias del suelo; todos los fármacos de este grupo se clasifican químicamente como lactonas macrocíclicas con miembros que contienen de 12 a 20 átomos de carbono en la estructura del anillo de lactona adjunto. A este anillo hay varias combinaciones de desoxiazúcares unidos al anillo de lactona por enlaces glucósidos.

La acción antibacteriana de la macrolidosis producida por una inhibición de la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosomal 50s en el organismo procarionta del sitio 23s del ARNr. los macrólidos no se unen a los ribosomas de los mamíferos, lo que los convierte en un grupo de medicamentos relativamente seguros para uso veterinario.

Aunque la mayoría de los autores han catalogado a los macrólidos como bacteriostáticos en concentraciones terapéuticas, este efecto puede ser tanto de la especie bacteriana, como de la concentración y dependiente del fármaco, por ejemplo, los agentes desarrollados para cerdos y ganado.

La eritromicina es principalmente eficaz contra organismos grampositivos como los estreptococos, incluidos los estafilococos, que pueden ser resistentes a los betalactámicos debido a la síntesis de los betalactámicos o la modificación de la

diana de la proteína de unión a la penicilina. Otros organismos que muestran susceptibilidad *in vitro* a los macrólidos incluyen el micoplasma, aunque el espectro favorece al grupo de grampositivos, algunas bacterias gramnegativas son susceptibles (Riviere y Papich, 2018).

2.3.2.4. Antibióticos inhibidores del metabolismo intermediario e inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

2.3.2.4.1 Estructura y función

El genoma bacteriano contiene información para la síntesis de proteínas que se transmite a través del ARN mensajero producido a partir del molde ADN (transcripción) y para la síntesis de ARN ribosómico que formará parte de los ribosomas bacterianos. La información del ADN debe duplicarse (replicación) cuando la bacteria se divide para transmitir esta información a la descendencia. La replicación y la transcripción del ADN se realizan en varias fases con la participación de diferentes enzimas y sustratos además el ADN molde que constituyen dianas para la acción de diversos antibióticos.

La mayoría de los antibióticos que actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano. (García-Rubio, 2009)

Para obtener determinados elementos esenciales como los aminoácidos o las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos se requiere la síntesis de folatos que algunas bacterias son incapaces de obtener del medio a diferencia de las células eucariotas. La síntesis de ácido tetrahidrofólico se obtiene a partir de una molécula de pteridina y de ácido paraaminobenzoico (PABA) y mediante la enzima dihidroterootosintetasa, se forma el ácido dihidropteróico son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano.

Las quinolonas posteriormente por adhesión de ácido glutámico se forma el ácido dihidrofólico (ácido fólico) que reducido por el dihidrofolato reductasa forma el ácido tetrahidrofólico (ácido fólico) (Calvo y Martínez, 2009).

2.3.2.4.2 Mecanismos de acción

Las rifamicinas y las quinolonas actúan en enzimas que participan en los procesos de transcripción y replicación, los nitroimidazoles y nitrofuranos que actúan directamente sobre el ADN dañándolo. Por lo general no son particularmente selectivos en su acción se comportan con cierta toxicidad para las células eucariotas. La mayoría de los antibióticos que actúan sobre el ADN son bactericidas rápidos y normalmente independientes del inóculo y de la fase de crecimiento bacteriano. (Molina y Treviño, 2022)

Las quinolonas ejercen su acción bloqueando las topoisomerasas II (ADN- girasa) y IV. Ambas son enzimas tetramétricas compuestas por dos subunidades A y dos subunidades B codificada por los genes *gyrA* y *gyrB* en el caso de la ADN-girasa y *parC* y *parE* en el caso de la topoisomerasa IV.

Las topoisomerasas se acoplan al ADN provocan un pequeño corte en las hebras del ADN que posteriormente es reparado y quedan de nuevo libres (Brugueras *et al.*, 2005). Las fluoroquinolonas se unen al ADN roto y la topoisomerasa formando un complejo ternario quinolona-ADN-topoisomerasa de forma irreversible impidiendo que el proceso de transcripción o replicación continúen.

Los nitroimidazoles son un amplio grupo de compuestos de los cuales metronidazol, tinidazol y ornidazol son los más conocidos. Estos antibióticos penetran fácilmente en el citoplasma por difusión pasiva y allí el grupo NO₂ del anillo imidazol que se comporta como aceptor de electrones se reduce por nitro reductasas bacterianas del metabolismo anaerobio liberándose radicales nitritos que dañan el ADN por oxidación.

La nitrofuramida se usa como antiséptico urinario al igual que los nitroimidazoles estos compuestos se reducen en el citoplasma bacteriano para generar derivados tóxicos que dañan el ADN por un mecanismo no bien conocido, también interfieren con la síntesis proteica bacteriana al unirse al ribosoma 30S bloqueando el reconocimiento del codón-anticodón.

Las sulfamidas son análogos del ácido paraaminobenzoico y por tanto compiten por la enzima dihidropteroatosintetasa, impidiendo así la formación de ácido dihidroterico, precursor del ácido fólico (Calvo y Martínez, 2009).

2.3.2.4.3 Mecanismos de resistencia

La resistencia se desarrolla con mayor rapidez hacia las quinolonas, en todos los casos de antimicrobianos desarrollados hasta la fecha, el uso indiscriminado puede dar como resultado también la generación de resistencias a consecuencia del mecanismo de acción tan peculiar de estos compuestos a tantos niveles en el material genético de la bacteria; la resistencia a ellos será menos extensiva y tardará más tiempo en aparecer que en el caso de otros fármacos. No existen plásmidos de resistencia para las fluoroquinolonas, pero sí para las quinolonas, dado que es común encontrar que la concentración óptima bactericida se logra con el doble de CMI para una mayor eficiencia clínica se requieren dosificaciones en forma de bolo para lograr valores plasmáticos lo más elevado posible.

La resistencia ocurre por: alteraciones de los poros hidrofílicos que disminuyen la permeabilidad en la pared bacteriana, aumento en la salida de quinolonas de la célula, mutación de la ADN girasa y por tanto de los sitios de unión. El amplio uso de estos agentes ha contribuido a que se genere resistencia bacteriana (Sumano, 2006).

2.3.2.4.4. Espectro antibacteriano

En general tienen una actividad limitada y un efecto solo contra algunas bacterias gramnegativas el espectro aumenta con las de segunda generación.

Las de segunda y tercera generación son eficaces contra la mayoría de los microorganismos patógenos habituales con la ventaja que no interfieren en las defensas orgánicas. Por esta cualidad se les ha considerado una de las opciones potenciales para desarrollar formas farmacéuticas para el tratamiento de mastitis crónica (Sumano y Ocampo, 2006).

2.3.2.4.5 Farmacocinética

Debido a que la principal vía de eliminación es por orina, se ha especulado que pueden inducir un daño ulterior en aquellos riñones ya insuficientes y que se manifiesta con cristaluria, nefritis y hematuria.

Ya que la ruta de eliminación de estos tiene un contenido importante; se eliminan a través de dos o más mecanismos que no sean la vía renal y se pueden utilizar en pacientes que padezcan insuficiencia renal, son muy poco tóxicos para los animales en particular en las dosis habituales (Riviere y Papich, 2018).

2.3.2.4.6 Aplicación práctica

El principal uso ha sido para el tratamiento de infecciones GI y respiratorias tienen diferentes aplicaciones las cuales se describen al considerar cada uno de los fármacos de este grupo (Sumano y Ocampo, 2006).

2.3.2.5. Quinolonas

Son antibióticos considerados como bactericidas, los cuales actúan inhibiendo el ADN girasa, enzima que cataliza el súper enrollamiento del ADN cromosómico que asegura una adecuada división celular (Seija y Vignoli, 2006). Se encuentran entre los antibióticos más importantes utilizados en todas las especies y tienen un amplio espectro de actividad que incluye la mayoría de los patógenos bacterianos veterinarios. Son agentes sintéticos introducidos en medicina veterinaria; la primera fue la enrofloxacin, desde entonces ha habido una gran cantidad de investigaciones para comprender su mecanismo de acción farmacocinética, espectro antimicrobiano y usos clínicos en diferentes especies animales. En general

exhiben una buena actividad contra las bacterias gramnegativas, especialmente aquellas enterobacterias representativas de la concentración mínima inhibitoria.

Son bactericidas que al inhibir la replicación y transcripción del ADN bacteriano. El ADN de dos hebras está fuertemente encerrado en la célula y debe separarse para la transcripción y traducción para facilitar el enrollado y el desenrollado. La enzima ADN girasa permite que las hebras se corten y se vuelvan a conectar, permite enrollarse por que se pueden introducir superenrollamientos negativos.

Los mamíferos son relativamente consistentes en la vida media de eliminación y el volumen de distribución. Los reptiles con depuración renal más bajo generalmente muestran vidas medias más largas del antimicrobiano de hasta 55 y 36 horas para la enrofloxacin en caimanes y lagartos monitores respectivamente puede haber una relación alométrica en los parámetros farmacocinéticos entre mamíferos que varían en tamaño desde ratones hasta ganado bovino (Riviere, Papich, 2018).

2.3.2.6. inhibidores de síntesis de ARN

Las rifamicinas son ansamicinas derivadas del compuesto original natural, rifamicina. Actúan inhibiendo el ARN y deben ser utilizadas en combinación con otras drogas debido a su alta frecuencia de mutación. La rifamicina se absorbe con rapidez y de forma completa, además de ser activa frente a *Micobacterium tuberculosis* y otras micobacterias, es efectivo sobre *Streptococos* del grupo viridans, *Streptococcus pyogenes*, *S.neumoniae*, *clostridioides difficile* y *Listeria monocytogenes*. Frente a gram negativos su espectro es más limitado. (Lopardo, 2020).

La acción antibacteriana se debe a la unión con el ARN de las bacterias con la consiguiente inhibición de la síntesis de ARN.

2.3.2.7. inhibidores del Ácido Fólico.

2.3.2.7.1. Sulfamidas

Son antibióticos bacteriostáticos sintéticos de amplio espectro, activos sobre gram-negativos y positivos, su acción se explica por la similitud entre la sulfanilamida y el ácido para-aminobenzoico un precursor de la síntesis de ácido fólico. En general se distribuyen bien por todo el organismo se unen de forma variable y reversible a las proteínas, atraviesa la barrera placentaria y alcanza sangre fetal. Su espectro de actividad es limitado debido a la resistencia adquirida cada vez más frecuente, las sulfamidas eran inicialmente activas frente a bacterias gram- positivas, presentan sensibilidad a *Actinomyces spp.*, *Nocardia spp.* y *Bacillus anthracis* y son activas frente a numerosas enterobacterias. Son bacteriostáticas ya que inhiben el crecimiento bacteriano por interferencia del ácido fólico microbiano. (Lopardo,2020)

2.3.2.7.2. Trimetoptimo y trimetoprim-sulfametoxazol.

La trimetoprima (TMP) es una 2,4-diaminopirimidina y por su similitud con el ácido dihidrofólico inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, se absorbe con facilidad y casi por completo en el tubo digestivo. La TMP es activa frente a muchos cocos, gram-positivos y la mayoría de los bacilos gram- negativos.

La TMP debe su actividad a la potente inhibición de la dihidrofolato reductasa bacteriana, otra enzima en el metabolismo del ácido tetrahidrofólico, al igual que las sulfamidas interfiere en el metabolismo del ácido fólico por lo que combinadas producen un efecto sinérgico. Específicamente interfiere en la conversión del hidrofolato a tetrahidrofolato, el precursor del ácido fólico y en última instancia de la síntesis de purinas y de ADN. (Lopardo, 2020)

2.3.2.8. Metronidazoles, Nitroimidazoles.

El metronidazol es un compuesto 5-nitro-imidazólico con actividad antiparasitaria y fundamentalmente antiaeróbica, otros compuestos similares son el ornidazol, el

secnidazol y el tinidazol. El espectro de actividad incluye protozoos, bacterias anaerobias y algunas microfilias; es muy activo frente a clostridioides difficile y frente a gram negativos anaerobios. Ejerce su acción antibacteriana y antiprotozoaria por destrucción del ADN, tras ingresar a la célula mediante difusión pasiva, proteínas del metabolismo anaerobio reducen químicamente el metronidazol, el metronidazol reducido produce la pérdida de la estructura helicoidal del ADN, rotura de la cadena e inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y muerte células, genera compuestos que son tóxicos para la célula. Y su principal mecanismo de resistencia es la alteración intracelular de la droga, necesaria para la producción de sus metabolitos activos. (Lopardo, 2020).

2.3.2.9. Antibióticos que alteran las membranas celulares.

2.3.2.9.1. Polimixinas.

Las polimixinas integran un grupo de antibióticos polipeptídicos que consiste en cinco compuestos químicamente diferentes (polimixina A-E). de ellos solo polimixina B y polimixina E (colistina), se han utilizado en la práctica clínica. Las polimixinas han sido usadas ampliamente en todo el mundo en soluciones óticas y oftálmicas tópicas, la creciente aparición de *Pseudomona aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae*, resistentes a carbapenems y otros bacilos gram negativos resistentes a todos los demás agentes antimicrobianos a llevado a la necesidad de una polimixina inyectable, ninguna de las polimixinas se absorbe cuando se administra de forma oral y su uso oral reserva para descontaminación intestinal selectiva. Las polimixinas son activas frente a una gran cantidad de bacilos aerobios de la familia proteae la mayoría de las cuales son muy resistentes, son agentes surfactantes anfipáticos que contienen grupos tanto lipofílico como lipofóbicos, el blanco de la actividad microbiana es la membrana celular bacteriana; penetran en las membranas celulares externas de las bacterias e interactúan electrostáticamente con los fosfolípidos de las membranas a las que rompen con

rapidez mediante desplazamiento competitivo de cationes divalentes. (Lopardo, 2020)

2.3.2.9.2. Lipopéptidos.

La daptomicina es un lipopéptido macrocíclico que se obtuvo a partir de la bacteria *Streptomyces roseosporus*, actúa como molécula anfipática y se inserta dentro de la membrana citoplasmática de las bacterias gram positivas, este proceso dependiente de calcio cambia el potencial de membrana y detiene la síntesis de proteínas y de ácidos nucleicos. La daptomicina tiene amplia actividad bactericida frente a gram positivos, incluso enterococos resistentes a la vancomicina y *Staphylococcus aureus* resistentes a meticilina. La actividad antimicrobiana de la daptomicina es muy similar a la de los glucopepticos; tiene actividad frente a bacterias gram positivas como enterococos, incluso sobre los resistentes a vancomicina y como *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa*, incluso los resistentes a meticilina, mantiene su actividad frente a la mayoría de los microorganismos que presentan sensibilidad disminuida a los glucopéptidos. La resistencia a la daptomicina en *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus faecium* se debe a un aumento en la carga neta positiva de la membrana celular que repele el complejo daptomicina – Ca ++. (Lopardo, 2020).

Capítulo 3. Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio

3.1. Uso de Antibióticos en animales

En los animales de granja que están al final de su ciclo, serán convertidos en alimentos de origen animal, existe cierta restricción respecto al uso de antibióticos al final de su ciclo productivo. Estas restricciones están destinadas a la prevención

del desarrollo de la resistencia antibiótica que podría ser transferida a los seres humanos (Rollin, 2014).

En la actualidad la efectividad decreciente de los antibióticos en el tratamiento de las infecciones comunes se ha acelerado en los últimos años, el uso de antibióticos en los hospitales, la comunidad y la agricultura han contribuido a la presión de selección que ha creado cepas resistentes.

La resistencia bacteriana surge como consecuencia de las mutaciones genéticas que sufren las bacterias (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Promover el uso adecuado y prudente de los antibióticos en el entorno clínico para retardar el desarrollo de la resistencia bacteriana y ampliar la viabilidad de los fármacos ya existentes sería un avance en la lucha contra la resistencia bacteriana. La aparición continua de bacterias resistentes exacerba el problema de la falta de nuevos antibióticos en el mercado.

Se reconoce que la resistencia a antimicrobianos es un problema de salud pública mundial y se alimenta de cuatro factores:

- Uso excesivo de agentes antimicrobianos en la cría de animales.
- Prescripción inadecuada e inmoderada de antibióticos en la práctica clínica.
- Fracaso de la implementación de prácticas para un control de infecciones en entornos hospitalarios.
- Facilidad de viaje/transporte tanto de seres humanos como de productos agrícolas.

La utilización de dosis sub terapéuticas de antimicrobianos se convirtió en una parte integral de la crianza intensiva en animales, estas prácticas apoyaron la intensificación de la producción moderna de alimentos al facilitar el destete temprano, aumentaron las densidades de animales y fuentes baratas de alimento. Además, el crecimiento subóptimo causado por condiciones antihigiénicas se compensa a veces con la inclusión de antibióticos para alimentarse, los antibióticos utilizados para la promoción del crecimiento generalmente pueden adquirirse sin prescripción veterinaria (Finch *et al.*, 2006).

Reino Unido retiró la autorización para promover el crecimiento de varias sustancias, incluidas las tetraciclinas y la penicilina en 1971. La UE y los países vecinos siguieron su ejemplo en la década de 1970, Suecia prohibió el uso de antimicrobianos para el crecimiento en 1986 y Dinamarca, Finlandia y Noruega en 1990, todo el uso que promueve el crecimiento fue abandonado en la UE en 2006. En los EUA, la administración de alimentos y medicamentos, requiere de la administración juiciosa de los antimicrobianos empleados destinados a la crianza de animales destinados para la producción de alimentos (Laxminarayan *et al.*, 2013). Por otra parte, la OMS al considerar la capacidad de las bacterias para desarrollar resistencia, declaró que la resistencia se está convirtiendo en una rápida preocupación de salud pública. El tratamiento de las infecciones causadas por bacterias resistentes es cada vez más obstaculizado, ya sea por el costo de agentes de nueva generación o por una falta total de agentes antimicrobianos efectivos (Finch *et al.*, 2006).

Recientemente el doctor Joel Bergeron hizo una publicación acerca del uso inadecuado de antibióticos (Bergeron, 2014). Los antibióticos siempre deben ser utilizados y administrados en relación con la salud de los animales y la salud pública independientemente de la especie y del área de práctica, no podemos defender las restricciones que previenen el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos en el ganado, y la utilización en animales de compañía. Nuestro compromiso con la salud y el bienestar de los animales y también con la salud pública dentro del concepto de “una sola salud”.

Dentro de la crianza de los animales para la producción de alimentos, también habría consecuencias para la productividad y la economía.

Estos efectos no se limitan a los animales criados intensivamente, las enfermedades infecciosas en los animales pueden tener un efecto sustancial en la economía de una comunidad local dependiente de la cría de animales, la propagación de la resistencia podría conducir a un problema de seguridad alimentaria local con efectos negativos sobre la salud pública (Laxminarayan *et al.*, 2013).

3.2. Uso de antibióticos en animales de granja

En las granjas porcinas, las enfermedades respiratorias requieren con frecuencia la administración de antibióticos. Los lechones al destete y los cerdos de engorda son susceptibles a enfermedades intestinales y representan la segunda enfermedad que requiere el uso de antimicrobianos. En este sentido, las tetraciclinas, beta-lactámicos y trimetoprim-sulfonamidas son las sustancias antimicrobianas más comúnmente utilizadas en la cría de cerdos.

El efecto positivo de los antibióticos sobre el crecimiento se observó por primera vez en los pollos que se alimentaron con subproductos de la fermentación bacteriana *Streptomyces aureofaciens*, productora de tetraciclina, en el 1940. El efecto de promover el crecimiento de la estreptomina también incitó su uso en animales de granja para producción de alimentos. Posteriormente, varios agentes antimicrobianos como clortetraciclina, ácido fólico, carbadox, tilmicosina, tilosina, etc., fueron empleados como promotores de crecimiento antibiótico (AGPS) en animales destinados al consumo humano (Lekshmi *et al.*, 2017). El consumo de productos de origen animal que en vida hayan sido expuestos a bacterias resistentes por contacto directo, representan una fuente de resistencia antimicrobiana.

La resistencia de *Streptococcus suis* contra la tetraciclina es común en el mundo, los altos niveles de resistencia fueron encontrados en Norte América, Asia y algunos países europeos, hasta el 90% de resistencia para la tetraciclina fue divulgado para los aislantes humanos de *Streptococcus suis*, especialmente en Asia en donde un aumento significativo en la resistencia a la tetraciclina fue encontrado en los pacientes humanos que sufrían meningitis (Seltz *et al.*, 2016).

Las indicaciones más comunes para el tratamiento antimicrobiano o el uso preventivo en animales terrestres criados para la producción de alimentos son

trastornos entéricos y respiratorios en animales jóvenes y mastitis en vacas lecheras; sin tratamiento estas enfermedades afectan el bienestar y la productividad de los animales y a veces pueden llevar a una gran mortalidad (Laxminarayan *et al* 2013). Entonces el uso agrícola de antibióticos selecciona la resistencia a los antibióticos, posiblemente de manera más difundida debido a la administración profiláctico en toda la granja en la alimentación y en el agua.

Los antibióticos de las zonas urbanas y agrícolas persisten en el suelo y en los ambientes acuáticos y la presión selectiva impuesta puede afectar el tratamiento (Allen *et al.*, 2010).

3.2.1. Uso de antibióticos en cerdos como animales de producción

A la entrega de un lote de cerdos para consumo, los productores de cerdos en la UE tienen que proporcionar información acerca de la cadena alimenticia de los animales al rastro. La información de la cadena alimentaria incluye los medicamentos veterinarios administrados a los cerdos (Reglamento (EC) no. 853/2004). La matanza de cerdos tratados con un antibiótico puede dar lugar a productos con un alto nivel de residuos de antibióticos y por lo tanto representan un riesgo para la salud pública (Pikkemaat *et al.*, 2009).

Aunque la información proporcionada por los productores no es ninguna garantía para saber la veracidad de la ausencia de residuos antibióticos en los cerdos llevados a la matanza (Coen *et al.*, 2012).

Los errores, comunes a los que se enfrentan los productores de cerdos al proporcionar información son: la falta de conocimiento o las acciones deliberadas pueden ser una causa para dar una información incorrecta sobre la cadena alimenticia (Elffers *et al.*, 2003).

El uso de agentes antimicrobianos en la medicina veterinaria es esencial para controlar las enfermedades infecciosas, manteniendo así los animales sanos y los productos animales seguros para el consumidor. El desarrollo y la propagación de la resistencia a los antibióticos es de gran preocupación para la salud pública, los

problemas relacionados con el uso y resistencia de los antimicrobianos en *Streptococcus suis* como un paradigma para un patógeno bacteriano que afecta a la ganadería porcina en todo el mundo (Seltz *et al.*, 2016).

Los agentes antimicrobianos que son utilizados ampliamente en el tratamiento de los animales productores de alimentos son importantes para controlar las enfermedades infecciosas de tal modo que permitan la producción económica de animales sanos y de productos animales que son seguros para el consumidor (Wassenaar, 2005). Esto aunado con la integración de la salud pública, la medicina veterinaria, la alimentación y la vigilancia ambiental para fortalecer la detección y control de la resistencia bacteriana.

Hay varias restricciones políticas sobre el uso de antimicrobianos en un intento de restringir la cantidad de antibióticos en la medicina veterinaria con el fin de reducir el aumento de la resistencia a los antimicrobianos.

Los programas de vigilancia deben definir normas comparables unos ejemplos son las definiciones unidad de tratamiento (números de tratamientos por ingrediente activo por animal) respectivamente, que permiten registrar el uso real de sustancias antimicrobianas en la cría de animales de una manera más confiable (Seltz *et al.*, 2016).

En un estudio reciente se demostró que era mayor el número de productores de cerdos que proporcionaba antibióticos antes del sacrificio y menor el número de productores que daba información correcta y cumplía con el periodo de 60 días antes del sacrificio. Esto significa que la promoción del crecimiento y la prevención rutinaria con antibióticos también utilizados para el tratamiento deben eliminarse gradualmente.

La red para la vigilancia europea del consumo de antimicrobianos veterinarios (ESVAC) fue fundada para recolectar datos comparables para el consumo de antimicrobianos para animales en la UE y solo se recolectan datos agregados para todas las especies animales (Laxminarayan *et al.*, 2013).

3.2.2. Uso de antibióticos de bovinos como animales de producción.

Entre las enfermedades más importantes que afectan al ganado bovino de leche está la mastitis, patología reconocida mundialmente por causar grandes pérdidas económicas tanto al productor como a la industria. En Estados Unidos de América, se ha estimado que las pérdidas sólo por menor producción de leche alcanzan a 1 billón de dólares anuales y que el costo promedio de la mastitis clínica fluctúa entre 27 y 50 dólares/ vaca/año.

Si bien existen numerosos factores que influyen en la presentación de la mastitis estos responden principalmente a causas traumáticas o a la infección por microorganismos patógenos, entre los cuales algunas especies bacterianas juegan un rol particularmente importante. Considerando este último aspecto, la terapia de la mastitis clínica se focaliza en la eliminación del agente infeccioso, utilizando como primera herramienta terapéutica los antimicrobianos. Para seleccionar adecuadamente el antimicrobiano el médico veterinario no solo necesita conocer el agente etiológico, sino también su sensibilidad a los antibióticos disponibles. (San Martín *et al.*, 2002). Aun cuando los antimicrobianos son actualmente la principal herramienta terapéutica para el tratamiento de infecciones bacteriana en el hombre y los animales, en las últimas décadas el incremento del uso de estos fármacos, su mal uso y otros factores han dado lugar a la emergencia de resistencia antimicrobiana, siendo ésta un importante problema de salud pública que afecta a la mayoría de los países del mundo. En el año 1996, España puso en funcionamiento la Red de Vigilancia Veterinaria de Resistencia a Antimicrobianos (VAV), convirtiéndose en uno de los pioneros dentro de Europa junto al programa danés DANMAP, iniciando en 1995 y en el año 2000 se instaura el programa sueco. Los programas de monitoreo de la resistencia incluyen tres grandes grupos de bacterias en aves, cerdos y bovinos: bacterias indicadoras (*E.coli*, *Enterococcus faecium* y *E. faecalis*), las bacterias patógenas (*Staphylococcus aureus*, *Pasteurella spp.*) y bacteris zoonóticas (*Salmonella spp.* y *Campylobacter spp.*). (San Martin *et al.*, 2005). En la medida que aumenta la preocupación por el tema de la

multiresistencia, diferentes países han iniciado programas de monitoreo de resistencia bacteriana, fomentando el uso racional de antimicrobianos en animales de producción.

3.3. Uso de Antibióticos en animales de compañía

Ciertos antibióticos se prohíben para el uso en animales destinados para consumo humano, mientras que otros se limitan a usos específicos. Esto con el fin de prevenir el desarrollo de la resistencia a los antibióticos que podría ser transferida a los seres humanos. Sin embargo, esto no se aplica para el uso en animales de compañía, por lo tanto, con el uso de antibióticos en estos animales puede ser más probable transferir bacterias resistentes a los antibióticos a los seres humanos, como resultado de las interacciones cercanas más frecuentes entre el humano y sus mascotas (Rollin, 2014).

La resistencia a los antimicrobianos tiene un gran impacto en el bienestar animal limitando las opciones terapéuticas. Por ejemplo, los humanos y los perros comparten *E.coli* en los intestinos de ambos un mecanismo de los antimicrobianos y la importancia entre *E.coli* es la producción de beta lactamasas. El uso de cefalosporinas de tercera y cuarta generación ha contribuido a la aparición de betalactamasas de espectro extendido, BLEES que confieren resistencia a todos los betalactámicos (Ben Sallem *et al.*, 2013, Gandolfi-Decristophoris *et al.*, 2013).

E.coli resistente a antimicrobianos se ha aislado de las heces de los animales en todas partes del mundo por consecuencia las BLEE se han asociado con enfermedades del tracto urinario y digestivo, por esto es importante determinar los fenotipos y genotipos más importantes de *E.coli* en la flora fecal de los animales en el ambiente, esta resistencia bacteriana también es de importancia para la salud humana (Huber *et al.*, 2013 , Nebbia *et al.*, 2014).

Los fenotipos y genotipos de *E.coli* están presentes en las heces en ambientes hospitalarios, además el contacto cercano entre los animales de compañía y los

dueños podrían dar lugar a la trasmisión de zoonosis de microorganismos resistentes.

La contaminación del ambiente en la práctica con estas bacterias es preocupante, porque estas pueden ser diseminadas a animales vulnerables y pueden actuar como fuente de infección para animales recién llegados a un hospital y así infectar a sus dueños. Se requiere estudiar la transmisión de estas bacterias resistentes en animales de compañía y su ambiente en la práctica, los determinantes de su resistencia, su movilidad y su asociación con virus para demostrar como esto contribuye a infecciones clínicas con organismos resistentes (Tuerena *et al.*, 2016) En enfermedades de tipo oftálmicas en perros y gatos se ha demostrado que la persistencia de estas ha sido mayor en razas braquicefalas, las bacterias más frecuentemente aisladas que causan estas enfermedades son *Staphylococcus spp*, *Streptococcus spp*, *Pseudomonas spp* y *Pasteurella spp*. De estas bacterias *Staphylococcus spp* y *Streptococcus spp* son resistentes a antibióticos como la neomicina y polimixina B utilizada en medicina veterinaria oftálmica (Suter *et al.*, 2017). También se usan antibióticos de tercera y cuarta generación de cefalosporinas y fluoroquinolonas que estos son importantes en animales de compañía así, como los antibióticos más comúnmente utilizados como la amoxicilina con ácido clavulánico y las sulfamidas, que también crean resistencia en los animales de compañía (Tuerena *et al.*, 2016). La resistencia a los antimicrobianos tiene un gran impacto en el bienestar animal limitando las opciones terapéuticas, esta resistencia bacteriana aumenta la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados y está comprobado que aumenta el gasto financiero en humanos (Tansarli *et al.* 2013).

En otros casos los antibióticos nunca se utilizan por su puesto para promover el crecimiento en los animales de compañía, solo para tratarlos cuando se enferman. Es casi seguro como en la medicina humana se utilizan demasiados antibióticos, y se debería de monitorear el uso de estos para evitar contribuir a la resistencia bacteriana (Bergeron, 2014)

Capítulo 4. Resistencia a antibióticos: rol del hombre, animal y medio ambiente

4.1. Efectividad de los antibióticos

Los microorganismos, específicamente las bacterias, se encuentran distribuidas en todo el mundo. Si lo vemos a nivel terrenal, se incluye el suelo, mares y ríos; a nivel organismo-animal tenemos el sistema digestivo en animales y seres humanos. En este sentido, las bacterias mantienen una interacción con los compuestos utilizados por los seres humanos y administrados a los animales como son los antibióticos, incluso 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 (Fernández *et al.*, 2019). Bajo la anterior premisa, en este capítulo se ofrece una visión general del rol del hombre, animal y medio ambiente respecto al problema de la resistencia bacteriana, con énfasis en los procesos en el suelo y medios acuáticos, los cuales ejercen efectos negativos en la salud del hombre.

Los antibióticos se consideran entre los principales avances de la medicina, han proporcionado una contribución excepcional para aumentar la vida cambiando el resultado de varias infecciones bacterianas comunidad-adquiridas y cuidado-asociadas de la salud y juegan un papel importante en el éxito de algunas prácticas médicas avanzadas (Ceschia y Horto, 2016). El acceso a los primeros antibióticos sistémicos disponibles sulfamidas y penicilina no fue fácil y no estuvieron disponibles inmediatamente para el público en general. A medida que se descubrieron más antibióticos, los procesos de fabricación fueron más sencillos y paulatinamente el acceso a los antibióticos se resolvió considerablemente (Alanis, 2005).

El descubrimiento de la penicilina dio inicio a la era antibiótica y significó para el hombre uno de los avances más importantes de la medicina humana (Pereira y Pita, 2018). La penicilina se comercializó a partir de la década de los 40, desde entonces y como se analizó en un capítulo anterior, se desarrollaron decenas de antibióticos naturales y sintéticos, mismos que permitieron reducir las tasas de mortalidad ocasionadas por infecciones microbianas, como por ejemplo tuberculosis y la neumonía (Carvalho y Santos, 2016). A pesar de estos logros, en dicho tiempo, se desconocía por completo el concepto de resistencia antibiótica.

4.2.- Resistencia a antibióticos

Los antibióticos se habían convertido en la “panacea” de la medicina, pues en 1945 Alexander Fleming advirtió que el uso inadecuado de la penicilina podría llevar a la selección de formas mutantes resistentes de bacterias, como el *Staphylococcus aureus*, hecho que pudiera causar infecciones más graves. Alexander Fleming había escrito sobre la resistencia a la penicilina observada en la bacteria *Escherichia coli* (Bartlett *et al.*, 2013). Para la década de los 60’s más del 80 % de las cepas de *Staphylococcus aureus* aisladas en la comunidad y en los hospitales eran resistentes a la penicilina (Chambers, 2001). Cuando se identificó la resistencia a la penicilina en la década de los 60’s, se desconocían las causas, y recientemente se encontró que esta resistencia no era parte del genoma de esas bacterias, sino que se basa en un mecanismo de resistencia enzimática adquirida mediante un intercambio genético entre bacterias denominado transferencia horizontal de genes. Por ejemplo, la adquisición de betalactamasas plasmídicas de clase A, de amplio espectro, como TEM-1, TEM-2 y SHV-1, todas ellas responsables de resistencia a aminopenicilinas y carboxipenicilinas, y de una reducción en la sensibilidad a ureidopenicilinas (Navarro *et al.*, 2010).

Los microorganismos infecciosos son poseedores de gran versatilidad y adaptabilidad a los medios, impidiendo una adecuada eficacia. La gran mayoría de

las bacterias han desarrollado mecanismos de defensa que les confieren cierto grado de protección en presencia de agentes antibióticos (Sumano *et al.*, 2014). Hallazgos históricos señalan que, en un año, un número significativo de cepas de esta bacteria se había vuelto resistente a la penicilina. Para el año 2005, al menos 17 clases de antibióticos habían sido producidos, desafortunadamente para cada una de estas clases, por lo menos un mecanismo de resistencia (a veces más de uno) se ha desarrollado a lo largo de los años (Alanis, 2005). Con base a lo anterior, es posible identificar que la efectividad de los antibióticos para el tratamiento de las infecciones comunes es cada vez más reducida, principalmente en los últimos años, debido a la presencia de cepas intratables debido a su resistencia. En algunos países desarrollados, se ha identificado un uso elevado de antibióticos a nivel hospitalario, incluso en la comunidad humana y en el sector agrícola, todo ello en su conjunto han contribuido a la presencia de cepas resistentes. Lo anterior, obliga a la prescripción de antibióticos cada vez más caros y de un espectro amplio, aunque en países subdesarrollados, el uso de antibióticos está aumentando al igual que la prevalencia de infecciones recurrentes (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Si bien, es cierto que la aparición de nuevos antimicrobianos está comprometiendo la efectividad de los tratamientos terapéuticos, a tal grado que la futura utilidad de los antibióticos esta declinando rápidamente (Wellington *et al.*, 2013). Lo anterior debido al problema de resistencia, la cual surge como consecuencia de las mutaciones en las bacterias y la presión de selección del uso de antibióticos que proporciona una ventaja competitiva para las cepas mutadas. En este sentido, Laxminarayan *et al.* (2013), sugirieron que las dosis de antibióticos subóptimas ayudan a la selección gradual de resistencia.

A diferencia de otros fármacos, los antibióticos tienden a perder su eficacia a través del tiempo debido a la aparición y diseminación de la resistencia a los antimicrobianos. Entre los patógenos bacterianos, las cepas con resistencia a múltiples clases de antibióticos han emergido entre las principales especies Gram-negativas y Gram-positivas. Con los Gram-negativos la resistencia puede implicar

la mayoría o aún todas las opciones antimicrobianas disponibles, dando como resultado fenotipos resistentes a los fármacos (Ceschia y Horto, 2016).

Se han identificado distintos tipos de resistencia, la natural, adquirida, cruzada y asociada. Respecto a la resistencia natural, permite prever la inactividad de la molécula frente a bacterias identificadas o sospechosas. La membrana externa de las bacterias gramnegativas supone una barrera de tipo natural ocasionando que ciertas bacterias de este grupo sean insensibles a diversos antibióticos. En relación con la resistencia adquirida, es una característica propia de ciertas cepas dentro de una especie bacteriana naturalmente sensible, cuyo patrimonio genético ha sido modificado por mutación o adquisición de genes. En la resistencia cruzada, la causa es debido a un mecanismo de resistencia hacia otro fármaco que afecta a diferentes antibióticos al interior de una misma familia. Mientras que en la resistencia asociada se observa una afectación a diferentes antibióticos de familias diferentes a causa de más de un mecanismo de resistencia (Sumano *et al.*, 2014). A través de estos mecanismos las bacterias pueden producir enzimas que inactivan el antibiótico, alterar el sitio blanco del antibiótico, generar cambios en la permeabilidad de la pared bacteriana mediante modificación o disminución cuantitativa de las purinas, inclusive decremento de la acumulación del antibiótico dentro de la bacteria y finalmente disminución de alguno de los pasos necesarios para que actuase el antibiótico (Sumano *et al.*, 2014).

Los antibióticos allanaron el camino para desarrollos médicos y sociales sin precedentes y hoy son indispensables en todos los sistemas de salud. La principal problemática consiste en que en muy poco tiempo podríamos enfrentarnos a graves reveses; médicos, social y económicos a menos que se tomen de inmediato acciones coordinadas a nivel mundial (Laxminarayan *et al.*, 2013) que impacten de manera positiva el ámbito médico humano y veterinario. El impacto global de la resistencia a los antimicrobianos es una preocupación creciente. (Kümmerer, 2009), señaló que los agentes antimicrobianos se utilizan extensivamente en la

medicina humana y veterinaria como parte de la producción agrícola rutinaria, dejando ver la problemática de la resistencia a distintos niveles.

El factor de resistencia antimicrobiana debe tenerse en cuenta al momento de prescribir el uso de un antibiótico independientemente de si la especie animales de granja, compañía o incluso fauna silvestre. El vínculo entre el uso de antibióticos en los animales y el desarrollo de la resistencia antimicrobiana en los seres humanos es complejo y aun no se entiende bien, no obstante, todos los veterinarios deben promover el uso más prudente posible de los antibióticos (Bergeron, 2014).

Respecto a la resistencia a patógenos, han sido catalogadas en función al tipo de bacteria, entre los patógenos Gram-positivos, *Staphylococcus aureus* y *Enterococcus ssp* son las especies que actualmente plantean los principales retos en términos de resistencia a los antibióticos. Mientras que la resistencia a patógenos Gramnegativos, se puede citar que la crisis antibiótica es actualmente más grave que con los gram-positivos, pues las *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp* y Enterobacterias sobre todo *Klebsiella pneumoniae* y sus fenotipos XDR o TDR son cada vez más frecuentes, incluyendo *E. coli*, BLEE resistentes a tetraciclinas, penicilinas, azitromicina y cefalosporinas de espectro prolongado (Ceschia y Horto, 2016).

4.3. Mecanismos biológicos de resistencia -Transmisión Horizontal genética (THG)

La THG se lleva a cabo en el medio ambiente (Martínez, 2008), en los animales (Zhu *et al.*, 2013) y el hombre (Salyers *et al.*, 2004), y se convierte en el eje principal para entender el origen y aumento de la resistencia bacteriana. Ya que de ahí deriva la problemática de la contaminación de los suelos, las aguas y su efecto de resistencia en los animales silvestres. Los principales mecanismos involucrados en el intercambio de material genético comprenden la conjugación, transformación y transducción (Fernández *et al.*, 2019) (Figura 1). El primer proceso llamado de conjugación consiste en la transferencia de material genético entre una célula bacteriana donadora y una receptora mediante el contacto directo o una conexión

que las una. Este mecanismo normalmente está mediado y emplea segmentos de ADN extracromosómico denominados plásmidos o trasposon (más simples que los cromosomas y se replican independientemente de estos), los cuales están presentes en la mayoría de bacterias y algunos pueden tener genes asociados a mecanismos de resistencia antibiótica con capacidad de transmisión entre bacterias (Clewell, 2013). El mecanismo de transmisión de los plásmidos entre las bacterias es mediante estructuras superficiales especializadas y de funciones específicas (pilus sexuales en los Gram negativos, y contacto íntimo en los Gram positivos). También existe un mecanismo de transferencia entre bacteriófagos y bacterias llamado transducción, en el cual, los fagos inyectan su material genético en las células bacterianas. Las bacterias poseen la capacidad de captar ADN foráneo, ubicado en el medio ambiente e incorporarlo a su ADN; este material genético puede contener genes asociados a mecanismos de resistencia a los antibióticos provenientes de bacterias ambientales (Redfield, 2001).

Respecto al mecanismo de transducción, se sabe que el ADN se transfiere de una célula hacia otra, a través de un virus que infecta las bacterias, los cuales están formados de material genético con una cubierta de proteínas. Algunos bacteriófagos tienen la capacidad de incorporar su ADN al cromosoma de la célula hospedero a fin de que los genes virales se repliquen junto con el ADN bacteriano (Sánchez *et al.*, 2012). Respecto al mecanismo de transformación o destrucción de antibióticos, ocurre cuando la bacteria degrada o modifica antimicrobianos, haciéndolos inactivos para las bacterias y afecta comúnmente a b-betalactámicos.

En este proceso hay un paso directo de ADN libre de una célula a otra, en este proceso, el ADN se transfiere de una bacteria a otra mediante la acción de un virus. El ADN generalmente proviene de bacterias muertas que se rompieron cerca de la bacteria receptora. Las bacterias simplemente introducen el ADN libre en su citoplasma y lo incorporan a su propio ADN (Alanis, 2005). La emanación del producto activo del antibiótico es relevante para los antimicrobianos que actúan dentro de las bacterias, cuando el microorganismo es capaz de desarrollar un

mecanismo de transporte activo que bombea las moléculas del antibiótico que penetra en la célula al medio exterior. Mientras que la modificación del receptor se produce cuando el receptor del antibiótico es alterado por las bacterias, resultando en la falta de unión y de efecto antibacteriano (Alanis, 2005).

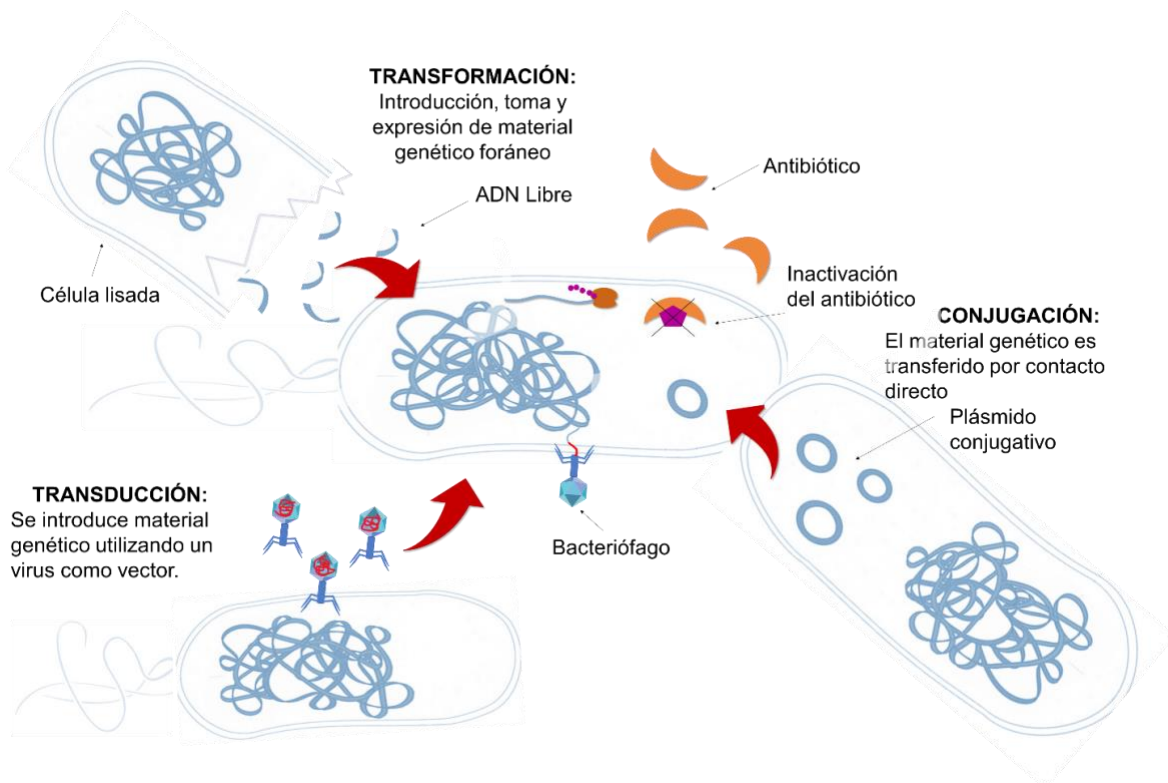


Figura 1. Mecanismos de transferencia de material genético a bacterias (Fernández *et al.*, 2019)

Los mecanismos bacterianos involucrados en la resistencia antimicrobiana y en la virulencia son objeto de estudios en el campo de la microbiología. Varios son los mecanismos implicados en la virulencia bacteriana, como la colonización, la capacidad de sobrevivir en superficies ambientales y la infección. Un factor común a los tres procesos es la aptitud bacteriana, definido como la capacidad de la bacteria de sobrevivir o replicarse. Además de la eficacia, otros factores que contribuyen al desarrollo de la colonización son la capacidad de adherencia a las

células epiteliales hospedadoras, la resistencia a los agentes inhibitorios, la formación de biofilms y el quorum sensing (QS). Respecto a la supervivencia en superficies ambientales durante largos períodos de tiempo, destacan la resistencia a desinfectantes y antimicrobianos, la utilización de diversas vías metabólicas para su crecimiento, la formación de biofilms en superficies y aparatos invasivos, así como la respuesta QS entre bacterias (Beceiro *et al.*, 2012).

4.4. Resistencia Genética

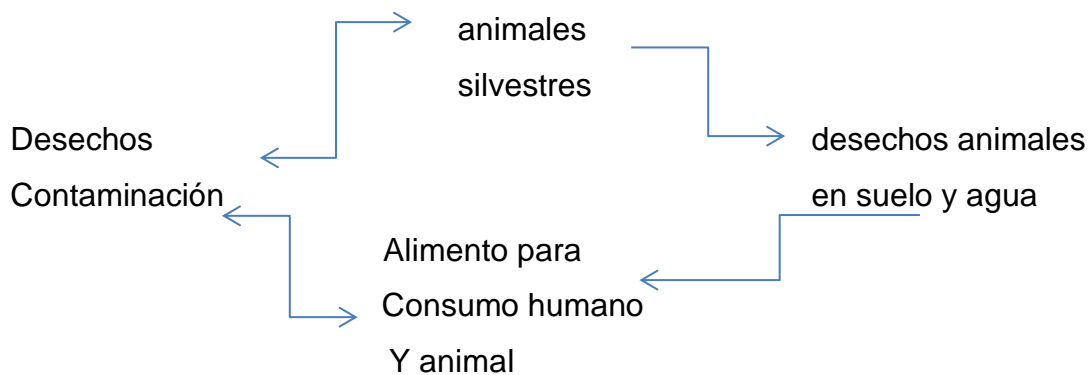
La resistencia bacteriana tiene su fundación a nivel genético, ya que un gran número de casos de resistencia bacteriana, son resultado de la consecuencia de ciertos cambios en la composición genética de las bacterias previamente susceptibles en su material genético, estos ocurren por mutación o introducción de nueva información genética. La expresión de los cambios genéticos resulta en cambios en los mecanismos biológicos de las bacterias afectadas y determinan el tipo de resistencia que la bacteria desarrollará (Alanis, 2005).

Uno de los mecanismos de la resistencia implica la inactivación enzimática de agentes antimicrobianos. Estas enzimas metabolizan hidrológicamente los substratos del agente antimicrobiano en los productos finales metabólicos inactivos que, a su vez, no matan o inhiben el crecimiento de bacterias (Lekshmi *et al.*, 2017).

Los genes de resistencia a antibióticos en patógenos humanos como *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina han llegado a ser notorios por que aplica el tratamiento inadecuado para la enfermedad, los determinantes de la resistencia en patógenos se encuentran comúnmente después de la administración del antibiótico al uso clínico y el tratamiento de patógenos humanos con antibióticos afecta directamente la frecuencia de la resistencia a esos antibióticos en dichos patógenos (Allen *et al.*, 2010).

El reservorio de genes de resistencia en el medio ambiente se debe a una mezcla de resistencia natural y a la presente resistencia en los desechos humanos y animales.

Los patógenos transmitidos por los alimentos se propagan de animales a personas, los genes de resistencia circulan entre las personas, animales y el medio ambiente. (Wellington *et al.*, 2013)



Fuente: Propia.

Por este hecho, las bacterias susceptibles pueden adquirir resistencia a los agentes antimicrobianos por la mutación genética o aceptando los genes antimicrobianos de la resistencia de otras bacterias, los genes resistentes son ubicados en fragmentos especializados de ADN conocidos como Transposones (secciones de ADN que contienen “finales pegajosos”) que permiten que los genes de resistencia se muevan fácilmente de un plásmido a otro. Algunos transposones pueden contener un fragmento de ADN especial más complejo llamado “integrón” un sitio capaz de integrar diferentes genes de resistencia a antibióticos y así conferir múltiples resistencias antibióticas a una bacteria (Alanis, 2005).

Un mecanismo de resistencia bacteriana implica la modificación del objetivo por el cual los agentes antimicrobianos median sus efectos inhibidores.

Tales mecanismos de la resistencia al antibiótico se refieren a como la alteración o modificación de la célula blanco. Los blancos bacterianos extensivamente estudiados incluyen la maquinaria celular para la síntesis de proteínas, tales como

el ribosoma, así como las síntesis de las paredes celulares bacterianas, tales como transpeptidasas, o de ácidos nucleicos, tales como DNA girasa y RNA polimerasa. Un ejemplo bien conocido de este tipo de mecanismo de resistencia incluye aquellos determinantes para las resistencias de las quinolonas y fluoroquinolonas en las que el ADN girasa, el objetivo de estos antimicrobianos, es sutilmente alterado, a menudo por mutación de punto, de tal manera que los antimicrobianos no pueden atar a estas variantes del blanco. En consecuencia, la bacteria es capaz de crecer incluso en presencia de concentraciones clínicas de las quinolonas y fluoroquinolonas (Lekshmi *et al.*, 2017).

4.4.1. Genes móviles

Después de la introducción de antibióticos en entornos clínicos y agrícolas, las bacterias han evolucionado mecanismos para resistir casi todos los antibióticos descubiertos hasta el momento. No sólo eso, la aparición continua de bacterias resistentes a varios antibióticos diferentes, que nos lleva a estar en el borde de una era post-antibiótico. Se sabe que la resistencia a los antibióticos está mediada por los genes de resistencia a los antibióticos (*args*) (Hu *et al.*, 2017). La prevalencia creciente de CTX-MS está causando un cambio en la prescripción de cefalosporinas y quinolonas de tercera generación a carbapenems como imipenem y meropenem. Hay una gran preocupación en el aumento de los genes de los carbapenems típicamente asociados con *Klebsiella ssp.* Este aumento fue debido al uso excesivo de antibióticos carbapenem para tratar a pacientes infectados con *Klebsiella ssp* (Wellington *et al.*, 2013).

En estudios recientes de los genomas microbianos en humanos y ambientales han demostrado que tienen una concentración mayor de genes de resistencia a antibióticos de lo que ha sido reconocido anteriormente.

Los genes de resistencia a antibióticos son un fenómeno antiguo y natural generalizado en el medio ambiente. Esto confiere una rápida emergencia de la resistencia en la clínica y predice que los nuevos antibióticos obtendrán resistencia

de genes preexistentes que han estado circulando dentro del genoma microbiano durante miles de años (D'Costa *et al.*, 2011).

La presencia de elementos de resistencia a los antibióticos en las bacterias patógenas se hace más problemática debido a la prevalencia de la transferencia genética horizontal.

Los genes de resistencia se asocian comúnmente a los elementos genéticos móviles (mobilomas) y se pueden transferir entre las bacterias distantes relacionadas que corresponden a diversas especies (Wellington *et al.*, 2013). Muchos de los genes de resistencia a antibióticos se encuentran en los transposones, integrones o plásmidos, los cuales pueden ser movilizados y transferidos a otras bacterias de la misma o diferente especie; el uso correcto e incorrecto por los seres humanos no es la única que ejerce presión selectiva para la resistencia antibiótica en comunidades microbianas naturales, las cepas que producen antibióticos llevan genes que codifican la resistencia a los antibióticos que producen y estos genes se encuentran generalmente en la misma vía de biosíntesis de los genes de los antibióticos (Allen *et al.*, 2010).

4.4.2. Resistencia genética en el hombre, animales y medio ambiente

Los genes de resistencia a antibióticos en patógenos humanos como *Staphylococcus aureus*, resistente a la meticilina han llegado a ser notorios por que aplica el tratamiento inadecuado para la enfermedad, los determinantes de la resistencia en patógenos se encuentran comúnmente después de la administración del antibiótico al uso clínico y el tratamiento de patógenos humanos con antibióticos afecta directamente la frecuencia de la resistencia a esos antibióticos en dichos patógenos (Allen *et al.*, 2010).

El reservorio de genes de resistencia en el medio ambiente se debe a una mezcla de resistencia natural y a la presente resistencia en los desechos humanos y animales.

Los patógenos transmitidos por los alimentos se propagan de animales a personas, los genes de resistencia circulan entre las personas, animales y el medio ambiente. (Wellington *et al.*, 2013)

4.5. Resistencia antimicrobiana (RAM) y su impacto

El aumento de los microorganismos que han desarrollado resistencia a los agentes antimicrobianos actualmente disponibles se ha convertido en una de las principales causas de preocupación en todo el mundo. Estos organismos están muy extendidos en los hospitales, pero también se producen cada vez más en la comunidad (Finch *et al.*, 2006).

Mejor que el tratamiento es la prevención desde una perspectiva de resistencia, la prevención reduce el uso de antibióticos y la propagación de bacterias resistentes porque también es necesario controlar el uso de antibióticos, la mejora del saneamiento, el acceso al agua potable, la reducción de la pobreza y la vacunación tendrán un efecto enorme sobre la incidencia de las enfermedades infecciosas, la transferencia y colonización de genes resistentes y organismos multiresistentes (Laxminarayan *et al.*, 2013).

El uso de antimicrobianos en la cría de animales y el desarrollo resultante de la resistencia antibiótica en bacterias se reconoce como una preocupación potencial de la salud humana por varias razones, tales como: las bacterias resistentes a antibióticos asociadas a los animales pueden ser patógenos para los humanos; las bacterias resistentes a antibióticos se pueden transmitir fácilmente a los seres humanos vía el alimento de los animales de estas bacterias resistentes a los antibióticos pueden diseminarse al medio ambiente a través de desechos animales que conducen a una diseminación más amplia; las bacterias pueden transmitir sus genotipos de resistencia a patógenos humanos no asociados a los animales a través de mecanismos de transferencia de elementos genéticos (Lekshmi *et al.*, 2017). En un estudio reciente en un laboratorio de microbiología se aislaron varios tipos de

microorganismos y los resultados arrojaron que los microorganismos más frecuentemente aislados fueron los Gram-negativos y mostraron mecanismos de resistencia BLEE y resistencia a varios tipos de antimicrobianos como carbapenems.

El aumento de la resistencia antimicrobiana y el retraso en la industria farmacéutica para crear nuevos antimicrobianos ha desatado una necesidad de promover el uso prudente y adecuado de los antibióticos en el entorno clínico para retardar el desarrollo de la resistencia y ampliar la viabilidad de los fármacos ya existentes (Hsuly *et al.*, 2008).

El concepto de resistencia antibacteriana versa 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. Así, la conceptualización que se tiene de resistoma se basa a los genes que confieren resistencia a los patógenos en la clínica y también a las especies no patógenas del medio ambiente (D'costa *et al.*, 2006). De esta forma, los genes de resistencia asociados a microorganismos del suelo se consideran el reservorio para los microorganismos clínicamente relevantes, que lo adquieren mediante transferencia horizontal (Fernández *et al.*, 2019). De modo que los elementos móviles descritos previamente en esta tesina, como plásmidos, transposones e integrones que transportan genes de resistencia son prevalentes en las bacterias transmitidas por alimentos como vegetales, y representan fuentes potenciales de genes de resistencia para el microbioma humano (Perry *et al.*, 2014).

4.5.1. Diseminación de la RAM en la fauna silvestre

Los animales silvestres proporcionan un mecanismo biológico para la propagación de genes de resistencia a antibióticos. La proximidad a las actividades humanas influye en los perfiles de resistencia antibiótica de las bacterias intestinales de los mamíferos salvajes. Las actividades humanas influyen en la resistencia a los

antibióticos en fauna silvestre, esto se debe al asentamiento humano generalizado y el uso de antibióticos junto con las presiones de selección (Allen *et al.*, 2010).

Los genes de resistencia antibiótica (args), han sido verificados como antiguos en los ambientes naturales, por ejemplo, incluso en sedimentos congelados de 30 000 años de edad. En los últimos años, estos args se ha caracterizado a través de microbiomas de entornos naturales y asociados con el hospedero mediante estrategias metagenómicas basadas en funciones o secuencias. En consecuencia, se ha acuñado un nuevo término, antibiótico resistoma, para referirse a la recolección de args en una bacteria específica o nicho ecológico. Por lo tanto, la resistencia a los antibióticos no es sólo una preocupación de salud pública, sino también una cuestión ecológica con respecto al medio ambiente, animal y humano (Hu *et al.*, 2017).

Los antibióticos son un producto natural de las bacterias y los mecanismos de resistencia no son nuevos. Por lo tanto, los antibióticos son un bien público y su destinación ambiental prevista y no intencionada necesita ser monitoreada y controlada. Hay una necesidad urgente de dejar de enriquecer al acervo genético de resistencia con una contaminación antibiótica innecesaria. Los problemas de resistencia a los antibióticos son similares a los del calentamiento global, debido al uso excesivo de combustibles basados en carbono con la contaminación resultante. (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Los args tienen un origen medioambiental y las actividades humanas sobre la producción y consumo de antibióticos es el factor más importante que proporciona la presión de selección para facilitar la diseminación de args, estos circulan entre los ambientes naturales, los animales y los seres humanos (Yongfei *et al.*, 2017).

Los estudios metagenómicos han revelado diversos homólogos de genes de resistencia conocidos ampliamente distribuidos a través de la vida específica ambiental. Esta diseminación generalizada de los elementos antibióticos de la resistencia es incoherente con una hipótesis de la aparición contemporánea y en lugar de otro sugiere una historia natural más rica de resistencia. Las estimaciones

del origen de los antibióticos en el ambiente varían, lo que sugiere que la resistencia debe ser muy antigua. (D'Costa, *et al.*, 2011). Si se disminuye el uso de los fármacos se puede revertir naturalmente la resistencia microbiana como se hizo en un estudio finlandés al disminuir el uso de la eritromicina en el año 1988 hasta 1996. (Gérvás, 2000).

El uso de antibióticos en animales de granja y humanos conduce a la contaminación de ambientes naturales con patógenos resistentes, mediante fuerzas físicas como el viento y el flujo fluvial, así la vida silvestre en proximidad a los ecosistemas contaminados es cada vez más expuesta a las bacterias resistentes

Una vez que los animales silvestres adquirieron args son un potencial de diseminación especialmente las especies móviles para difundir las args, las aves silvestres especialmente las acuáticas y las aves rapaces, pueden recorrer unas largas distancias y habitan una amplia gama de ambientes con un alto potencial para diseminar args en sus hábitats naturales (Yougfei *et al.*, 2017).

4.5.2. Resistencia de antibióticos por su liberación al medio ambiente

La contaminación del agua, los alimentos y el medio ambiente con bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos son el resultado del impacto del mal uso de los antimicrobianos y se han convertido en una ruta importante para su diseminación, ya sea del hombre o de los animales. Aunque el vínculo entre el uso de antibióticos en animales y el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en humanos es complejo y aún no se conoce bien, se debe promover el uso prudente de antibióticos independientemente de la especie y el área de práctica. Muchos antibióticos no son biodegradables y algunos pueden persistir en los suelos durante largos períodos de tiempo a altas concentraciones. Es por esto por lo que se deben tomar medidas para evitar la evolución y la propagación de la resistencia a los antibióticos, así como el desarrollo urgente de antibióticos biodegradables y efectivos para facilitar su rápida degradación en el medio ambiente.

Para que un antimicrobiano sea de valor práctico en el tratamiento de infecciones, debe ejercer sus efectos en los microorganismos invasores, sin dañar a la célula del hospedero.

Los problemas asociados con la cada vez mayor resistencia a los antibióticos y la disminución del desarrollo de antibióticos con mecanismos de acción nuevos han creado mayor necesidad de investigación dentro de los antibióticos existentes. (Sumano, 2006).

La resistencia a los antibióticos es natural en bacterias. Se han descubierto numerosos genes de resistencia a antibióticos (args) para conferir resistencia a una amplia gama de antibióticos. Los args en ambientes naturales están altamente integrados y regulados estrechamente en redes metabólicas bacterianas específicas (Hu *et al.*, 2017).

Los antibióticos y la resistencia a los antibióticos deben ser vistos desde una perspectiva ecológica y ambiental. El uso innecesario de antibióticos en todos los sectores de la salud ya sea humana o veterinaria, necesita ser eliminado y la propagación al medio ambiente minimizada, el uso de antibióticos donde es innecesario, por ejemplo, para la promoción del crecimiento o donde existen alternativas como la prevención rutinaria deben ser eliminados gradualmente.

La necesidad de antimicrobianos en los animales debe reducirse, y por consecuencia la liberación ambiental de antibióticos de todos los sectores necesita ser monitoreada y controlada. Las estrategias para la minimización del uso de antibióticos necesitan identificar y enfocar el control en puntos fijos para la transferencia de genes de resistencia horizontal, como las instalaciones de tratamiento de aguas residuales (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Los antibióticos después de su uso en humanos y animales los desechos se liberarán en los sistemas de alcantarillado y dependiendo de su polaridad y solubilidad en agua pueden ser degradados en las aguas residuales o liberados en los ríos y estos fármacos se mantendrán en los lodos y suelo.

Los antibióticos y sus genes de resistencia se han distribuido extensamente en el ambiente desde antes de la introducción de profilaxis con antibióticos, las actividades humanas han aumentado probablemente la prevalencia de bacterias resistentes en el aire y el agua.

Consecuentemente, la resistencia antibiótica es más común en *E. coli* y los aislantes de *S. aureus* del aire dentro del hogar, aunque estudios de la resistencia a la sulfonamida en *E. coli* se detectó más aislantes antibiótico-resistentes en polvo fuera de hogares que en el polvo dentro de los hogares en México. Los ecosistemas marinos y de agua dulce también contienen bacterias de muchas fuentes, incluyendo bacterias resistentes a los antibióticos de la actividad antropogénica. Incluso las bacterias de los ambientes que se piensan para ser estacionarias, tales como suelo, pueden ser movidas por las fuerzas de la naturaleza; un ejemplo es el transporte intercontinental de bacterias en el desierto (Allen *et al.*, 2010).

La colonización de la vida silvestre por bacterias resistentes a los antibióticos a través del contacto con aguas residuales o estiércol animal podría ser importante en la diseminación global de genes de resistencia con graves implicaciones para la salud pública, la función de los ecosistemas y las enfermedades animales (Wellington *et al.*, 2013)

4.5.3. Uso y resistencia de antibióticos en el suelo

El uso de antibióticos en animales y su efecto potencial sobre la salud humana aunado a la crisis de resistencia bacteriana, han sido método de estudio y discusión en los últimos 50 años. La cual ha sido restringida a animales terrestres y se han excluido a las abejas y la acuicultura. Los sectores de la medicina veterinaria y agrícola se han visto en la necesidad de reducir la administración antimicrobiana para frenar la aparición y propagación de la resistencia bacteriana.

El uso de antimicrobianos en animales criados con fines de producción de alimentos es aún polémico, ya que el uso prudente es responsabilidad directa de agricultores y veterinarios (Laxminarayan *et al.*, 2013). En este tenor, las últimas 3 décadas tanto

clínicos y científicos han hecho énfasis en la prescripción de antibióticos para los seres humanos bajo un esquema de normatividad y leyes que exijan a los médicos establecer si los síntomas de un paciente son originados por bacterias antes de realizar una prescripción de antibióticos. Por el contrario, en la agricultura los antibióticos se utilizan en ausencia de una infección aguda, algunos de los mismos antibióticos que se utilizan para tratar los patógenos humanos, como amoxicilina y eritromicina, también se utilizan para promover el crecimiento y mejorar la eficacia del alimento (Allen *et al.*, 2010).

El uso de antibióticos puede estar dirigido para controlar la propagación de una enfermedad diagnosticada en un grupo de animales hasta el tratamiento rutinario de todos los animales durante periodos específicos de estrés como el destete, transporte o por mezcla de especies animales (Laxminarayan *et al.*, 2013). En el Reino Unido durante 2006, se usaron de 350-400 toneladas de antibióticos año en animales productores de alimentos. Se estima que 70 millones de toneladas de desechos de estiércol se propagaron en tierras agrícolas. Bajo este razonamiento, se entiende que hay una selección continua de antibióticos en el ambiente del suelo, la cual puede facilitar la transmisión de genes de bacterias nuevas a bacterias naturales del suelo (Wellington *et al.*, 2013).

El suelo es considerado el biomaterial más complejo del planeta, donde se encuentran dos componentes, biótico y 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) (Pepper, 2009). Sin embargo, los suelos también contienen patógenos humanos y son una fuente de resistencia bacteriana a los antibióticos.

La concentración de antibióticos en ambientes naturales como el suelo se puede expresar de entre nanogramos y cientos de nanogramos por kg (Grenni *et al.*, 2018). Los antibióticos han sido reportados en suelos influenciados por actividades

antrópicas, como efluentes de los hospitales, aguas residuales y ganadería (Fernández *et al.*, 2019). De estas cifras, se conoce que las elevadas concentraciones de antibióticos en el suelo son a causa de una liberación continua y su persistencia. (Schlüsener y Bester (2006), concluyeron que la vida media de antibióticos como Eritromicina, Roxitromicina, Oleandomicina, Salinomicina, Tiamulina y Tilosina fue en promedio de 20, >120, 27, 5, 16 y 8 días en el suelo. Y a mayor tiempo de persistencia de los antibióticos en el suelo, mayor serán afectadas las poblaciones bacterianas y lógicamente habrá adquisición de resistencia. (Pan y Chu, 2016) realizaron un estudio de la degradación de antibióticos en suelos esterilizados y no esterilizados bajo condiciones aerobias y anaerobias. Los investigadores determinaron que la persistencia de estos depende de las propiedades fisicoquímicas del antibiótico y el suelo, además de la aireación y las actividades microbianas.

En apartados anteriores de esta tesina, se señaló la importancia de la transferencia de genes bacterianos a nivel del intestino humano y animal, pero también se lleva a cabo en toda la biósfera, principalmente en sitios ricos en nutrientes como el suelo, a consecuencia de la calidad de las raíces de las plantas (rizósfera) (Berg *et al.*, 2005). Aunque la frecuencia de transferencia de resistencia en microorganismos del suelo es baja porque la cantidad de nutrientes es insuficiente, ejerce control sobre la densidad y actividad microbiana. En la rizósfera, la biomasa y la actividad de los microorganismos aumentan por la exudación de compuestos orgánicos a cargo de las plantas que son utilizadas por las bacterias como fuentes de carbono (Kopmann *et al.*, 2013). La rizósfera es colonizada por bacterias que sintetizan sustancias antibióticas; lo que explica la detección y aislamiento de bacterias resistentes a antibióticos (Berg *et al.*, 2005; Kopmann *et al.*, 2013).

Cuando se tienen cultivos y en ellos se dispersa el estiércol o lodos como fertilizantes, además de aguas regeneradas, se favorece la entrada o contaminación por antibióticos y genes de resistencia en el suelo (Grenni *et al.*, 2018), ocasionando alteraciones en el funcionamiento de los ecosistemas (Kopmann *et al.*, 2013).

A la fecha, se ha indagado sobre el tipo de bacterias que habitan en el suelo, sin embargo, la mayor parte de su diversidad sigue sin describirse y solo se tiene conocimiento que el 1 % de los organismos del suelo son actualmente cultivables (Pepper, 2009). Wright (2010), estimó que en el suelo existen de 107-109 bacterias/gramo; de las cuales, entre 4000 y 10 000 interactúan con compuestos químicos producidos por microorganismos, plantas, animales o con derivados de procesos abióticos. Derivado de estos hallazgos, es de entender que las bacterias tienen la capacidad de detectar, responder y metabolizar diversas moléculas con actividad antimicrobiana, promoviendo la adquisición o evolución de elementos de resistencia altamente específicos (D'costa *et al.*, 2006).

Riesenfeld *et al.* (2004), mediante estudios de metagenómica demostraron que las bacterias del suelo contienen genes de resistencia a antibióticos con una amplia diversidad genética. Se conoce que muchos de estos se pueden hallar como genes de protorresistencia o silentes, que poseen el potencial de convertirse en genes de resistencia por mutación y/o cambios en la expresión (Perry *et al.*, 2014). La transferencia horizontal de genes incrementa los riesgos de una mayor resistencia hacia los antibióticos, debido a que los genes de resistencia a antimicrobianos también se transfieren de manera bidireccional de bacterias no patógenas a patógenas (Fernández, 2019). Para hacer más comprensible este hecho, la transferencia de genes de resistencia se da por bacterias resistentes que afectan al hombre a las que habitan en el suelo. También las bacterias del suelo podrán transferir las múltiples capacidades de resistencia a bacterias capaces de afectar al ser humano.

En síntesis, el suelo contribuye con la resistencia antimicrobiana mediante la presión selectiva desencadenada por la entrada y persistencia de antibióticos al suelo mediante actividades antrópicas. Existen evidencias señalando que los microorganismos que habitan en el suelo contribuyen significativamente en la propagación mundial de la resistencia a los antimicrobianos. En las últimas dos décadas se ha demostrado avances notorios sobre el conocimiento de la resistencia

antimicrobiana en microorganismos que habitan en el suelo. No obstante, el suelo es un reservorio inexplorado de resistencia antimicrobiana; y es menester indagar más para medir su impacto sobre los sistemas de salud mundiales.

4.5.4. Contaminación del agua

Los antibióticos de las fuentes urbanas y agrícolas persisten en el suelo y en los ambientes acuáticos y la presión selectiva impuesta por estos compuestos puede afectar el tratamiento de las enfermedades. En granjas piscícolas ha llevado a un aumento en el número de bacterias resistentes. La presión de selección aplicada por los antibióticos que se utilizan en entornos clínicos y agrícolas ha promovido la evolución y propagación de genes de resistencia independientemente de sus orígenes (Allen *et al.*, 2010).

Los hallazgos de un estudio reciente demostraron que la cloración del agua potable puede concentrar algunos genes de resistencia a antibióticos, las investigaciones deben centrarse en como neutralizar la presión antibiótica causada por el ser humano y como controlar la resistencia genética a través del agua (Laxminarayan *et al.*, 2013).

Aunque han existido muchos estudios diseñados para cuantificar y calificar bacterias resistentes en suelo y agua, la compleja dinámica de transmisión de genes de resistencia en entornos ambientales, los potenciales riesgos para la salud pública asociados con la colonización de las gaviotas por patógenos humanos pueden ser un riesgo para la salud pública a través de la contaminación de los suministros de agua esto se remonta desde los años ochenta (Wellington *et al.*, 2013).

Una de las fuentes más probables de bacterias resistentes en los alimentos de origen animal es la contaminación de los intestinos de los animales durante la matanza, pero hay muchas más por ejemplo el intercambio de genes de resistencia entre bacterias puede ocurrir incluso en la cocina a través del agua con la que se lavan los alimentos (Laxminarayan *et al.*, 2013).

En datos del genoma bacteriano los args se encontraron intercambiados más frecuentemente entre las bacterias animales y humanas, después entre las

bacterias acuáticas animales y luego entre las bacterias animales terrestres enfatizando que los animales contribuyen en gran medida a la diseminación de argos (Yongfei *et al.*, 2017).

4.5.4.1. Tratamiento de aguas residuales

Existe una transferencia específica de las bacterias hacia las aguas residuales urbanas y ambientes acuático-estiércol por el contacto que hay entre los animales, los seres humanos y el suelo. En dicha transferencia se puede incluir animales domésticos-terrestres destinados al consumo humano, acuicultura, humanos. La transferencia ocurre con los afluentes de la granja y la propagación de estiércol de las granjas, mataderos o plantas de procesamiento, que en la mayoría de los casos desembocan en ríos, arroyos, contribuyendo así a la diseminación de antibióticos que se harán resistentes (Yongfei *et al.*, 2017).

En la actualidad, los recursos hidráulicos han alcanzado niveles de contaminación increíbles, ocasionando que el agua no sea apta para consumo humano, por esta razón, los procesos para tratar el agua son cada vez más complejos. El agua potable debe estar libre de microorganismos patógenos, sustancias tóxicas o nocivas para la salud, y cumplir con las normas bacteriológicas y fisicoquímicas establecidas. En estas condiciones el ciclo del agua ya no tiene la capacidad suficiente para limpiarla de manera natural, por ello, se requieren diversos procesos para desinfectarla y hacerla apta para consumo humano. La complejidad de los procesos que constituyen el tratamiento del agua va a depender de las características del agua superficial que se va a tratar; por este motivo, es necesario preservar la calidad del agua desde la fuente para evitar costos ecológicos, sociales y económicos. La evaluación continua de la calidad del agua comprende las siguientes fases: fuente, tratamiento, almacenamiento y distribución a la población (Chulluncuy, 2011).

El uso desmedido de antibióticos en medicina humana y veterinaria, la agricultura y acuicultura (Kümmerer, 2004), aunado al déficit de las plantas de tratamiento de aguas residuales para la eliminación de bacterias y compuestos antibióticos

(Correia, 2015), han permitido la llegada de estos compuestos al medio ambiente (figura 2), lo cual ha ocasionado un aumento de la resistencia bacteriana, debido a la presión selectiva que ejercen los antibióticos sobre los microorganismos (Davies y Davies, 2010). 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 (Poirel *et al.*, 2005); 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 (Jernberg *et al.*, 2010), lo que permite mayor diseminación de la resistencia a antibióticos.

A continuación, se lista una serie de problemáticas relacionadas a la relación antibiótico-agua.

- Las aguas grises pueden definirse como los líquidos residuales domiciliarios provenientes de duchas, lavado de ropa, alimentos y vajilla.
- La eliminación y disposición final de las aguas residuales originadas por las actividades domésticas constituye un importante problema sanitario en áreas urbanas densamente pobladas (Gross *et al.*, 2007).
- Por su origen las aguas grises transportan una significativa carga microbiana cuyas características dependerán de las actividades domésticas desarrolladas en la comunidad (Casanova *et al.*, 2001).
- La pobreza agrava los problemas, porque los pacientes no tienen acceso a agua potable e higiene y tienen un mayor riesgo de adquirir infecciones (Laxminarayan *et al.*, 2013).
- La carga contaminante es menor que la de los líquidos cloacales pero la detección de microorganismos de contaminación fecal indica la potencial presencia de enteropatógenos (Nuñez *et al.*, 2012).
- La resistencia a los antibióticos se ha detectado en bacterias presentes en líquidos cloacales urbanos, líquidos residuales hospitalarios, barros cloacales, aguas subterráneas y ríos contaminados con descargas cloacales.

- La incidencia de bacterias resistentes a antibióticos en el medio acuático se ha incrementado como consecuencia de la utilización a gran escala de los antibióticos.
- La ignorancia, la falta de educación y la inaccesibilidad a la atención médica y las instalaciones de diagnóstico son los principales conductores de resistencia.
- Los productos farmacéuticos, una vez que llegan al medio ambiente pueden ser transportados y distribuidos en el agua, aire, suelo y sedimento dependiendo de factores físico-químicos del antibiótico y las características del medio (Quesada *et al.*, 2009).
- El estiércol y los sólidos biológicos aplicados a la tierra fecundada o directamente a las aguas residuales, la contaminación del agua superficial la propagación a los seres humanos y animales es posible a través del contacto con el suelo, el riego de los cultivos, el contacto con el agua o con la fauna.

Un elemento muy importante a tener en cuenta es que en ocasiones, la remoción de los fármacos en los sistemas de tratamiento es solo aparente, pues se les puede encontrar en los lodos donde han sido adsorbidos. Por ejemplo, mediante ensayos a nivel de laboratorio, se ha determinado que se elimina cerca del 65 % de la ciprofloxacina que entra al sistema, luego el 78 % de esta cantidad puede ser extraída de los lodos lo que significa que no ha ocurrido una verdadera biodegradación y, por lo tanto, no elimina el peligro que estos compuestos representan. Los lodos constituyen una nueva ruta de entrada de contaminantes al medio si estos se usan para enriquecer los suelos para la agricultura (Lopez *et al.*, 2009).

En la siguiente figura, realizada por Fernández en 2019, se ejemplifica a manera de resumen el rol del medio ambiente con él y hombre y los animales, así como la aparición y la diseminación de la resistencia a los antibióticos.

Uso de antibióticos en animales de granja, compañía y de laboratorio: impacto sobre la fauna silvestre

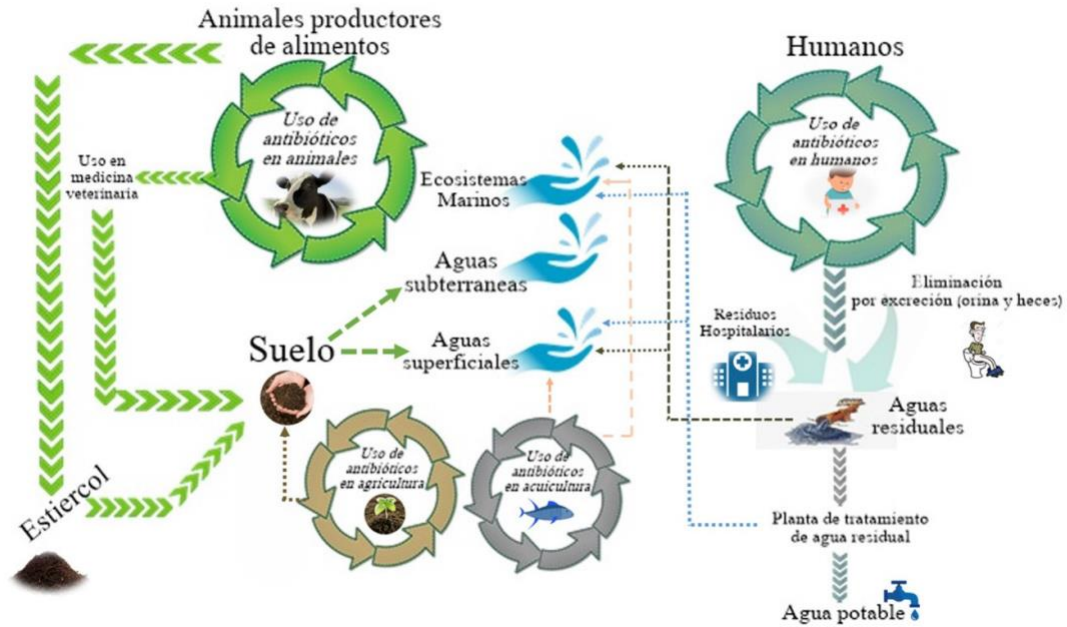


Figura 3. (Fernández, 2019).

LITERATURA CITADA

- Aarestrup F. 2004. Veterinary drug usage and antimicrobial resistance in bacteria of animal origin. *Pharmacology and Toxicology*. 2004;96:271-281.
- Acar, J.F., Mouling, G. 2012. Antimicrobial resistance: a complex issue. *Rev. Sci. Tech. OIE* 31(1): 23-31pp.
- Alanis, A. J. (2005). Resistance to antibiotics: are we in the post-antibiotic era?. *Archives of medical research*, 36(6), 697-705.
- Allen H.K., Donato, J., Wang, H. H., Cloud-Hansen, K. A., Davies, J., Handelsman, J. 2010. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Review Microbiology*. 8:251-259.
- Alroy K., Ellis, J.C. 2011. Pilot study of antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in herring gulls (*Larus argentatus*) and wastewater in the northeastern United States. *Journal of Zoo Wildlife Medicine*. 42:160-163.
- Azzam, M. E. (1980). *Ciclo ribosomal en bacterias: Terminación de la síntesis proteica* (Doctoral dissertation, Universidad de Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales).
- Bacquero F., Martinez, J-L., Canton, R. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance in water environments. *Current Opinion in Biotechnology*. 19:260-265.
- Bado, I., Cordeiro, N., García, V., Ronino, L., Sejia, V., Vignoli, R. 2022. Principales grupos de antibióticos. <http://higiene1.higiene.edu.uy/DByV/Principales%20grupos%20de%20antibi%F3ticos.pdf>
- Bartlett J.G, Gilbert D.N, Spellberg B. 2013. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clinical Infectious Diseases*. 56(10):1445-1450. <https://doi.org/10.1093/cid/cit070>.
- Beceiro, A., Tomás, M., Bou, G. (2012). Resistencia a los antimicrobianos y virulencia, ¿una asociación beneficiosa para el mundo microbiano?. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 30(8), 492-499.
- Belloso, H. W. 2002. Historia de los antibióticos. Sección Farmacología Clínica [Internet]. Buenos Aires: Hospital Italiano de Buenos Aires. https://www.hospitalitaliano.org.ar/multimedia/archivos/noticias_attachments/47/documentos/7482_102-111-belloso.pdf
- Bentley, R. (2005). The development of penicillin: genesis of a famous antibiotic. *Perspectives in biology and medicine*, 48(3), 444-452.
- Benton C., Khan, F., Monaghan, P, Richards W. N., Shedden, C. B. 1983. The contamination of a major water supply by gulls (*Larus* sp.): a study of the problem and remedial action taken. *Water Research*. 17:789-98.
- Berg G, Eberl L, Hartmann A. 2005. The rhizosphere as a reservoir for opportunistic human pathogenic bacteria. *Environmental Microbiology*. 7(11): 1673-1685. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2005.00891.x>.
- Bergeron J. 2014. Prudent use of antibiotics. *Canadian Veterinary Journal*. 55(8):714.

- Boxall A. B. A., Fogg, L. A., Kay, P. Blackwell, P. A., Pemberton, E. J., Croxford, A. 2004. Veterinary medicines in the environment. *Reviews of Environmental Contamination Toxicology*. 180:1–91. ^[1]_[SEP]
- Bustos, Y. A. C. 2017. Perspectiva histórica del origen evolutivo de la resistencia a antibióticos. *Rev Colomb Biotecnol.* (2):105–7. <http://www.scielo.org.co/pdf/biote/v19n2/0123-3475-biote-19-02-00105.pdf>
- Cué Brugueras, M., Morejón García, M., Salup Díaz, R. (2005). Actualidad de las quinolonas. *Revista Cubana de Farmacia*, 39(1), 1-1.
- Calvo y Martínez, 2009. Mecanismos de acción de los antimicrobianos, *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 27(1):44-52.
- Carroll D., Wang, J.M. Fanning, S., McMahon, B.J. 2015. Antimicrobial resistance in wildlife: implications for public health. *Zoonoses Public Health*. 62:534-42.
- Carvalho I.T, Santos L. 2016. Antibiotics in the aquatic environments: a review of the European scenario. *Environment International*. 94:736-757. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.06.025>.
- Ceschia, A., & Horton, R. (2016). Maternal health: time for a radical reappraisal. *The Lancet*, 388(10056), 2064-2066.
- Chambers H. F. 2001. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*?. *Emerging infectious diseases*. 7(2):178.
- Chulluncuy-Camacho, N. C. (2011). Tratamiento de agua para consumo humano. *Ingeniería Industrial*, (029), 153-170.
- Churchfield, S. (1982). Food availability and the diet of the common shrew, *Sorex araneus*, in Britain. *The Journal of Animal Ecology*, 15-28.
- Clewell D, B. (ed.). 2013. Bacterial conjugation. Springer Science & Business Media.
- Coen, K., Flannagan, R. S., Baron, S., Carraro-Lacroix, L. R., Wang, D., Vermeire, W., Annaert, W. (2012). Lysosomal calcium homeostasis defects, not proton pump defects, cause endo-lysosomal dysfunction in PSEN-deficient cells. *Journal of Cell Biology*, 198(1), 23-35.
- Cruz Cruz, E. M. 2015. Antibióticos vs. resistencia bacteriana. *Revista Electrónica Dr.Zoilo Marinello Vidaureta*. 40(2): http://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/95/html_12
- D'Costa, V. M., McGrann, K. M., Hughes, D. W., Wright, G. D. (2006). Sampling the antibiotic resistome. *Science*. 311(5759):374-377.
- Daughton C. Ternes, T. 1999. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: agents of subtle change? ^[1]_[SEP] *Environmental Health Perspectives*. 107: 907–37. ^[1]_[SEP]
- Davies, J., Davies, D. 2010. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 74:417–433. DOI:10.1128/MMBR.00016-10.
- Delgado-Fernandez, I., Davidson-Arnott, R. G., Hesp, P. A. (2019). Is ‘re-mobilisation’ nature restoration or nature destruction? A commentary. *Journal of Coastal Conservation*, 23(6), 1093-1103.
- DEFRAA. 2002. Department for Environment, Food and Rural Affairs.
- de Toro, M., Sáenz, Y., Cercenado, E., Rojo-Bezares, B., García-Campello, M., Undabeitia, E., Torres, C. (2011). Genetic characterization of the mechanisms of resistance to

- amoxicillin/clavulanate and third-generation cephalosporins in *Salmonella enterica* from three Spanish hospitals. *Int Microbiol*, 14(3), 173-81.
- Dolejska, M., Cizek, A., Literak, I. (2007). High prevalence of antimicrobial-resistant genes and integrons in *Escherichia coli* isolates from black-headed gulls in the Czech Republic. *Journal of Applied Microbiology*, 103(1), 11-19.
- Doyle M. 2012. Veterinary drug residues in processed meats-potential health risk. Food Research Institute (FRIBriegfings). http://fri.wisc.edu/docs/pdf/t-RIBrief_vetDrgres.pdf Acceso 10 de septiembre de 2012
- Elffers *et al.*, 2003 ANOTAR SOLO AQUÍ REFERENCIA COMPLETA
- Escudero E., Vinue, L., Teshager, T., Torres, C. Moreno, M. A. 2010. Resistance mechanisms and farm-level distribution of fecal *Escherichia coli* isolates resistant to extended-spectrum cephalosporins in pigs in Spain. *Research in Veterinary Science*. 88:83–87.
- Fick J., Soderstrom, H., Lindberg, R. H., Phan, C., Tysklind, M., Larsson, D. G. J. 2009. Contamination of surface, ground and drinking water from pharmaceutical production. *Environmental Toxicology Chemistry*. 28: 2522–27.
- Finch, R., & Hunter, P. A. (2006). Resistencia a los antibióticos: acción para promover las nuevas tecnologías: informe de una Conferencia Intergubernamental de la UE celebrada en Birmingham (Reino Unido) del 12 al 13 de diciembre de 2005. *Revista de quimioterapia antimicrobiana*, 58(suppl_1), i3-i22.
- Flemming A. 1944. The discovery of penicillin. *Br Med Bull*. 2(1):4-5.
- Furness L. E., Campbell, A., Zhang, L., Gaze, W. H., McDonald, R. A. 2016. Wild small mammals as sentinels for the environmental transmission of antimicrobial resistance. *Environmental Research Journal*. 154:28-34
- Gandolfi-Decristophoris, P., Regula, G., Petrini, O., Zinsstag, J., & Schelling, E. (2013). Prevalence and risk factors for carriage of multi-drug resistant *Staphylococci* in healthy cats and dogs. *Journal of Veterinary Science*, 14(4), 449-456.
- García-Rubio, M. L. (2009). Conexión entre transcripción, recombinación y topología del DNA.
- García-Álvarez, L., Oteo, J. A. 2010. Efectos no antimicrobianos de las tetraciclinas. *Revista Española de Quimioterapia*. 23(1):4-11
- Gaze W. H., Zhang, L., N. A. 2011. Abdouslam, et al. Impacts of anthropogenic activity on the ecology of class 1 integrons and integron associated genes in the environment. *The ISME Journal*. 5:1253–61.
- Gaze, W., O'Neill, C., Wellington, E., Hawkey, P. 2008. Antibiotic resistance in the environment, with particular reference to MRSA. *Advances in Applied Microbiology*. 63:249–280.
- Gensini, G. F., Conti, A. A., Lippi, D. (2007). The contributions of Paul Ehrlich to infectious disease. *Journal of Infection*, 54(3), 221-224.
- Gérvás, J. (2000). La resistencia a los antibióticos, un problema de salud pública. *Atención primaria*, 25(8), 589-596.

- Golet E. M., Xifra, I., Siegrist, H., Alder, A. C., Giger, W. 2003. Environmental exposure assessment of fluoroquinolone antibacterial agents from sewage to soil. *Environmental Science Technology*. 37 3243–49.
- Gómez J, García-Vázquez E, Hernández-Torres A. 2015. Los betalactámicos en la práctica clínica. *Rev Esp Quimioter*. 28(1):1-9. https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_28_1_gomez.pdf
- González J., Orero A. 2009. La penicilina llega a España: 10 de marzo de 1944, una fecha histórica. España: Facultad de Medicina Universidad Complutense de Madrid; Rosenblatt-Farrell N. El paisaje de la resistencia a los antibióticos. *Salud pública Méx*. 51(5). http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000500011
- Grenni P, Ancona V, Caracciolo A. 2018. Ecological effects of antibiotics on natural ecosystems: a review. *Microchemical Journal*. 136:25-39. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2017.02.006>.
- Gross, A., Kaplan, D., Baker, K. (2007). Eliminación de contaminantes químicos y microbiológicos de las aguas grises domésticas utilizando un biorreactor de flujo vertical reciclado (RVFB). *Ingeniería ecológica*, 31(2), 107-114.
- Guardabasse, L., Kruse, H. 2009. Principles of prudent and rational use of antimicrobials in animals. Oxford, Inglaterra. 1-13 pp In: Guide to Antimicrobial Use in Animals. Blackwell Publishing Ltd. <https://books.google.cl/books?id=hL4Rse2miJUC&hl=es>.
- Guenther, S., Grobbel, M., Lübke-Becker, A., Goedecke, A., Friedrich, N. D., Wieler, L. H., Ewers, C. (2010). Perfiles de resistencia a los antimicrobianos de *Escherichia coli* de especies comunes de aves silvestres europeas. *Microbiología veterinaria*, 144(1-2), 219-225.
- Harbarth S., Theuretzbacher, U., Hackett, J. 2015. Antibiotic research and development: business as usual? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 70:1604-1607.
- Hawkey P. M., Jones, A.M. 2009. The changing epidemiology of resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 64:i3–10. [11 SEP]
- Hawker, D. W., Cropp, R., Boonsaner, M. (2013). Uptake of zwitterionic antibiotics by rice (*Oryza sativa* L.) in contaminated soil. *Journal of hazardous materials*, 263, 458-466.
- Hu, Y., Cheng, H., & Tao, S. (2017). Desafíos ambientales y de salud humana de la ganadería industrial y la avicultura en China y su mitigación. *Medio ambiente internacional*, 107, 111-130.
- Huber, H., Zweifel, C., Wittenbrink, M. M., Stephan, R. (2013). ESBL-producing uropathogenic *Escherichia coli* isolated from dogs and cats in Switzerland. *Veterinary microbiology*, 162(2-4), 992-996.
- Hunting P. 2004. The worshipful Society of Apothecaries of London. *Postgrad Med J*. 80(939):41-4.
- Huxtable, R. J. 1999. A brief history of pharmacology, therapeutics and scientific thought. In *proceedings-western pharmacology society*. 42:181-223). [Western Pharmacology Society]; 1998.
- Jernberg, C., Löfmark, S., Edlund, C., Jansson, J. K. 2010. Long-term impacts of antibiotic exposure on the human intestinal microbiota. *Microbiology*. 156(11): 3216-3223.

- Jobbins S.E., Alexander, K.A. 2015. Whence they came – antibiotic-resistant *Escherichia coli* in African wildlife. *Journal of Wildlife Diseases*. 51:811-20.
- Jones K. E., Patel, N. G., Marc, A. L., Stooreygar, A., Balk, D., Gittleman, J. G., Daszak, P. 2008. Global trends in emerging infectious diseases. *Nature International Journal of Science*. 451:990-993.
- Jukes, T. H., Stokstad, E. L. R., Tayloe, R. R., Cunha, T. J., Edwards, H. M., Meadows, G. B. 1950. Growth-promoting effect of aureomycin on pigs. *Arch. Biochem.*, 26, 324-325.
- Kinney, C. A., Furlong, E. T., Zaugg, S. D., Burkhardt, M. R., Werner, S. L., Cahill, J. D., Jorgensen, G. R. 2006. Survey of organic wastewater contaminants in biosolids destined for land application. *Environmental science & technology*, 40(23), 7207-7215.
- Kopmann, C., Jechalke, S., Rosendahl, I., Groeneweg, J., Krögerrecklenfort, E., Zimmerling, U., Smalla, K. 2013. Abundance and transferability of antibiotic resistance as related to the fate of sulfadiazine in maize rhizosphere and bulk soil. *FEMS microbiology ecology*. 83(1):125-134.
- Kozak G.K., Boerlin, P., Janecko, N., Reid-Smith, R. J., Jardine, C. 2009. Antimicrobial resistance in *Escherichia coli* isolates from swine and wild small mammals in the proximity of swine farms and in natural environments in Ontario, Canada *Applied Environmental Microbiology*. 75:559–566.
- Kümmerer K. 2004. Resistance in the environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 54: 311–20. <https://doi.org/10.1093/jac/dkh325>
- Kümmerer K. 2009. Antibiotics in the aquatic environment – a review – Part I. *Chemosphere* 75:417–434.
- Laxminarayan, R., Duse, A., Wattal, C., Zaidi, A. K., Wertheim, H. F., Sumpradit, N., Cars, O. 2013. Antibiotic resistance—the need for global solutions. *The Lancet infectious diseases*. 13(12):1057-1098.
- Lekshmi, M., Ammini, P., Kumar, S., Varela, M. F. (2017). The food production environment and the development of antimicrobial resistance in human pathogens of animal origin. *Microorganisms*, 5(1), 11.
- Leonard A.F.C., Zhang, L., Balfour, A. J., Garside, R., Gaze, W. 2015. Human recreational exposure to antibiotic resistant bacteria in coastal bathing waters. *Environment International Journal*. 82:92–100.
- Lopardo, H. Á. (2020). Antibióticos: clasificación, estructura, mecanismos de acción y resistencia.
- López Cuevas, O., León Félix, J., Jiménez Edeza, M., & Chaidez Quiroz, C. (2009). Detección y resistencia a antibióticos de *Escherichia coli* y *Salmonella* en agua y suelo agrícola. *Revista fitotecnica mexicana*, 32(2), 119-126.
- Macarena CA., Cesar CLE. (2022). Compostas y biodigestores. *Ciencia latina*, 6(4), 1-10.
- Martínez J. L. 2008. Antibiotics and antibiotic resistance genes in natural environments. *Science*. 321(5887): 365-367. DOI: 10.1126/science.1159483.
- Mattar S, Calderon A, Soltelo D, Tordecillas G. 2009. Detección de antibióticos en leche un problema en salud pública. *Revista Salud Pública*. 11(4):579-590.

- Mella, S., Sepúlveda, M., González, G., Domínguez, M., Zemelman, R., Ramírez, C. (2004). Aminoglucósidos-aminociclitoles: Características estructurales y nuevos aspectos sobre su resistencia. *Revista chilena de infectología*. 21(4): 330-338.
- Monteiro S. C., Boxall, A. B. A. 2010. Occurrence and fate of human pharmaceuticals in the environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*. 202: 53–154.
- Navarro F, Mir. E, Mirelis B. 2010. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. *Enfermedades Infecciosas y microbiología clínica*. 28(9): 638-645. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2010.05.002>
- Nebbia, P., Tramuta, C., Odore, R., Nucera, D., Zanatta, R., Robino, P. (2014). Caracterización genética y fenotípica de *Escherichia coli* productora de cefotaximasa de espectro extendido β -lactamasas: primera evidencia del clon ST131 en gatos con infecciones urinarias en Italia. *Revista de medicina y cirugía felina*, 16(12), 966-971.
- Nuñez, L., Tornello, C., Puentes, N., Moreton, J. (2012). Bacterias resistentes a antibióticos en aguas grises como agentes de riesgo sanitario. *Revista Ambiente & Agua*, 7, 235-243.
- Ochocinka, D., Taylor. J. R. 2005. Living at the physiological limits: field and maximum metabolic rates of the common shrew (*Sorex araneus*). *Physiological and biochemical zoology*, 78(5), 808-818.
- Osborn A. M., Boltner, D. 2002. When phage, plasmids, and transposons collide: genomic islands, and conjugative- and mobilizable- transposons as a mosaic continuum. *Plasmid Journal*. 48: 202–12.
- Pan M, Chu L M. 2016. Adsorption and degradation of five selected antibiotics in agricultural soil. *Science of the Total Environment*. 545:48-56. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.12.040>.
- Page, S. W., Gautier, P. 2012. Use of antimicrobial agents in livestock. *Revue Scientifique et Technique-OIE*, 31(1), 145.
- Paul M, Shani, V., Muchtar, E., Kariv, G., Robenshtok, E., Leibovici, L. 2010. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 54: 4851–63.
- Paualomino, J., Pachón, J. 2003. Aminoglucósidos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 21(2):105-115.
- Pepper, I. L., Gerba, C. P., Newby, D. T., Rice, C. W. (2009). Soil: a public health threat or savior?. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*. 39(5):416-432.
- Perdomo, C. H., Casanova, O. N., Ciganda, V. S. (2001). Contaminación de aguas subterráneas con nitratos y coliformes en el litoral sudoeste del Uruguay. *Agrociencia-Sitio en Reparación*, 5(1), 10-22.
- Pereira A, Pita J. 2018. Alexander Fleming da descoberta da penicilina (1928) ao prémio Nobel(1945). *História: revista da Faculdade de Letras da Universidade do Porto* vol. 6.
- Perry J, Westman E, Wright G D. 2014. The antibiotic resistome: what's new?. *Current opinion in microbiology*. 21: 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2014.09.002>.
- Pikkemaat M.G., Rapallini, M.L.B.A., Oostra-Van Dijka, S., Elferink, J.W.A. 2009. Comparison of three microbial screening methods for antibiotics using routine monitoring samples. *Analytica Chimica Acta Journals*. 637:298–304.

- Pintado V. 2016. Fármacos antiguos y nuevos en el tratamiento de la infección por bacterias multirresistentes. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. Rev Esp Quimioter. 29(Suppl. 1):39-42. https://seq.es/wp-content/uploads/2015/02/seq_0214-3429_29_sup1_9pintado.pdf
- Pérez, M., Mota, M. 2006. Morfología y estructura bacteriana. *Temas de bacteriología y virología médica*.
- Poirel, L., Rodriguez-Martinez, J. M., Mammeri, H., Liard, A., Nordmann, P. 2005. Origin of plasmid-mediated quinolone resistance determinant QnrA. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 49(8):3523-3525.
- Prado T., Pereira, W. C., Silva, D. M., Seki, L. M., Carvalho, A. P. D., Asensi MD. 2008. Detection of extended-spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in effluents and sludge of a hospital sewage treatment plant. *Letters in Applied Microbiology*. 46: 136–41.
- Public Health England. 2012. Epidemiological investigation of an outbreak of gastrointestinal illness following a mass-participation swim in the River Thames. http://webarchive.nationalarchives.gov.uk/20140714084352/http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1317139088329
- Quesada-Peñate, I. (2009). *Métodos no convencionales para el tratamiento de aguas contaminadas con productos farmacéuticos* (Doctoral dissertation).
- Quiñones P. D. 2017. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". Rev Cubana Med Trop. 69(3). http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000300009
- Radhouani H., Poeta, P., Goncalves, A., Pacheco, R., Sargo, R. Igrejas, G. 2012. Wild birds as biological indicators of environmental pollution: antimicrobial resistance patterns of *Escherichia coli* and enterococci isolated from common buzzards (*Buteo buteo*). *Journal of Medical Microbiology*. 61:837–843.
- Redfield, R. J. 2001. Do bacteria have sex?. *Nature Reviews Genetics*. 2(8):634. <https://doi.org/10.1038/35084593>.
- Riesenfeld, C. S., Goodman, R.M., & Handelsman, J. (2004). Las bacterias del suelo no cultivadas son un reservorio de nuevos genes de resistencia a los antibióticos. *Microbiología ambiental*, 6(9), 981-989.
- Riviere, J. E., Papich, M. G. (Eds.). (2018). *Veterinary pharmacology and therapeutics*. John Wiley & Sons.
- Roca J. A. 2008. Historia de los medicamentos. 2da ed. http://www.medinformatica.com/OBSERVAMED/PAT/HistoriaMedicamentosAJacomER_LIBROHX_MedicamentosANMdecolombia.pdf
- Rollin B. E. 2014. An ethicist's commentary on antibiotic resistance and farm animals versus pets. *Canadian Veterinary Journal*. 55:719-21.
- Sallem, R. B., Gharsa, H., Slama, K. B., Rojo-Bezares, B., Estepa, V., Porres-Osante, N., Torres, C. (2013). First detection of CTX-M-1, CMY-2, and QnrB19 resistance mechanisms in fecal *Escherichia coli* isolates from healthy pets in Tunisia. *Vector-borne and Zoonotic Diseases*, 13(2), 98-102.

- Salyers A A, Gupta A, Wang Y. 2004. Human intestinal bacteria as reservoirs for antibiotic resistance genes. *Trends in microbiology*. 12(9): 412-416. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2004.07.004>
- Sánchez, P., Muñoz, R., Gutiérrez, N. P. (2012). Resistencia bacteriana a los antibióticos. *Spei Domus*, 8(17).
- Sánchez-Aparicio, P., Rangel-Nava, A., Ibancovich-Camarillo J.A., Venebra-Muñoz A., Córdova-Izquierdo A., Ramírez-Uribe JM 2019. Capítulo 12. Use of antibiotics in farm and pet/companion animals. En *Temas selectos en la innovación de las Ciencias Agropecuarias*. 494-510.
- Santiago, A M., López Esquirol, J., Navarro Fernández, R., & Duperval Maletá, P. (2007). Aminoglucósidos: mirada actual desde su historia. *Revista Cubana de Pediatría*, 79(2): 0-0.
- San Martín, B., Kruze, J., Morales, M. A., Agüero, H., León, B., Espinoza, S., ... & Borie, C. (2002). Resistencia bacteriana en cepas patógenas aisladas de mastitis en vacas lecheras de la V Región, Región Metropolitana y Xª Región, Chile. *Archivos de medicina veterinaria*, 34(2), 221-234.
- San Martín, B., Bravo, V., & Borie, C. (2005). Evaluación de la resistencia antimicrobiana en ganado bovino en Chile, utilizando E. coli como bacteria indicadora. *Archivos de medicina veterinaria*, 37(2), 117-123.
- Schlüsener M. P, Bester K. 2006. Persistence of antibiotics such as macrolides, tiamulin and salinomycin in soil. *Environmental Pollution*. 143(3): 565-571. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2005.10.049>.
- Segundo N, E. Hernández. López, O. Torres. 2010. Los bacteriófagos como alternativa en el tratamiento de enfermedades infecciosas bacterianas (Fagoterapia) *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 41:3.
- Seija, V. R. Vignoli. (2006). Metodos de estudio de la sensibilidad antibiotica, *Temas de bacteriología y virología médica*. Oficina del libro Fefmur, Uruguay, 36(1):665-668.
- Serra Valdés, M. A. 2017. Política antimicrobiana. Necesidad imperiosa ante la creciente resistencia microbiana actual. *Rev Haban Cienc Méd*.16(4). http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1729519X2017000400008&script=sci_arttext&lng=en
- Shore A.C. Deasy E.C., Slicker, P., Bremmam. G., O`Connell, B., Monecke, S. 2011. Detection of staphylococcal cassette chromosome mec type XI carrying highly divergent mecA, mecI, mecR1, blaZ, and cer genes in human clinical isolates clonal complex 130 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob, Afents Chemother*. 55:3765-3773.
- Sierra Benítez, E.M., Leon Perez, M.Q. 2019. Terapia antibacteriana. Origen y evolucionen el tiempo. *Revista medica electronica*: 41(5): 1300-1308.
- Sjölund, M., Bonnedahl, J., Hernandez, J., Bengtsson, S., Cederbrant, G., Pinhassi, J., Olsen, B. 2008. Dissemination of multidrug-resistant bacteria into the Arctic. *Emerging infectious diseases*. 14(1):70.
- Smith S., Wang, J., Fanning, S., McMahon, B. J. 2014. Antimicrobial resistant bacteria in wild mammals and birds: a coincidence or cause for concern? *Irish Veterinary Journal* 67:8.

- Stedt, J., Bonnedahl, J., Hernandez, J., McMahon, B. J., Hasan, B., Olsen, B., Waldenström, J. 2014. Antibiotic resistance patterns in *Escherichia coli* from gulls in nine European countries. *Infection ecology & epidemiology*. 4(1):21565.
- Suárez, C., Gudiol, F. 2009. Antibióticos betalactámicos. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*. 27(2):116-129.
- Sumano, L. H., Ocampo, C.L., Gutiérrez, O.L. 2014. *Farmacología Veterinaria*, 4ta edición.
- Sumano, H., Ocampo L. 2006. *Farmacología Veterinaria*, tercera edición, México, D.F, Editorial McGraw-Hill.
- Tansarli, G. S., Karageorgopoulos, D. E., Kapaskelis, A., & Falagas, M. E. (2013). Impact of antimicrobial multidrug resistance on inpatient care cost: an evaluation of the evidence. *Expert review of anti-infective therapy*, 11(3), 321-331.
- Telechea, H., Speranza, N., Lucas, L., Santurio, A., Giachetto, G., Algorta, G., Pérez, M. C. (2009). Evolución del consumo de antibióticos y de la susceptibilidad antimicrobiana en el Centro Hospitalario Pereira Rossell en la era de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. *Revista chilena de infectología*. 26(5):413-419.
- Tennstedt T., Szczepanowski, R., Krahn, I., Puhler, A., Schluter, A. 2005. Sequence of the 68,869 bp IncP-1 alpha plasmid pTB11 from a waste-water treatment plant reveals a highly conserved backbone, a Tn402-like integron and other transposable elements. *Plasmid Journal*. 53:218–38.
- Thomas C. M., Nielsen, K. M. 2005. Mechanisms of, and barriers to, horizontal gene transfer between bacteria. *Nature Reviews Microbiology*. 3:711–721.
- Treviño, N. P., & Molina, N. B. (2022). Antibióticos: mecanismos de acción y resistencia bacteriana.
- Topp, E., Monteiro, S. C., Beck, A., Coelho, B. B., Boxall, A. B., Duenk, P. W. Metcalfe, C. D. 2008. Runoff of pharmaceuticals and personal care products following application of biosolids to an agricultural field. *Science of the Total Environment*, 396(1), 52-59.
- Tuerena I., Williams, N.J., Nutall T. 2016 Antimicrobial-resistant *Escherichia coli* in hospitalised companion animals and their hospital environment. *Journal of small Animal Practice*. 57(7):339-347.
- Van Elsas J. D., Bailey, M. J. 2002. The ecology of transfer of mobile genetic elements. *FEMS Microbiology Ecology*. 42: 187–97. ^[1]_{SEP}
- Van Wagenber P. A. C., Backus, G. B. C., van der Vorst, J. G. A. J., Urlings, B. A. P. 2012. Usefulness of food chain information provided by Dutch finishing pig producers to control antibiotic residues in pork. *Preventive Veterinary Medicine*. 107:142-145.
- Van Wagenberg, C. P. A., Backus, G. B. C., Van Der Vorst, J. G. A. J., & Urlings, H. A. P. (2010). Reliability of information about the use of antibiotics in finishing pigs provided by Dutch pig producers.
- Walsh T. R., Weeks, J., Livermore, D. M., Toleman, M. A. 2011. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *The Lancet Infectious Diseases* 11: 355–62.
- Wassenaar M.T. 2005. Use of Antimicrobial Agents in Veterinary Medicine and Implications for Human Health. 31(3): 155-169.
- Waksman, S. A., Woodruff, H. B. 1940 The soil as a source of microorganisms antagonistic to disease-producing bacteria. *Journal of Bacteriology*. 40(4): 581-600.

- Waksman, S. A., Burguie, E., Schatz, A. 1944. Isolation of antibiotic. Substances from soil microorganisms, with special reference to streptomycin and streptomycin. In proceedings of staff meetings of the Mayo Clinics. 19(23): 537-48).
- Sierra Benítez, E. M., León Pérez, M. Q. (2019). Terapia antibacteriana: origen y evolución en el tiempo. *Revista Médica Electrónica*, 41(5), 1300-1308.
- Waksman S.A., Lechevalier A.H. 1949. Neomycin, a New Antibiotic Active against Streptomycin-Resistant Bacteria, including Tuberculosis Organisms. *Science* 109(2830):305.
- Wellington, E. M., Boxall, A. B., Cross, P., Feil, E. J., Gaze, W. H., Hawkey, P. M., Williams, A. P. 2013. The role of the natural environment in the emergence of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *The Lancet infectious diseases*, 13(2), 155-165.
- Wirth, T., Falush, D., Lan, R., Colles, F., Mensa, P., Wieler, L. H., et al. (2006). Sex and virulence in *Escherichia coli*: an evolutionary perspective. *Mol. Microbiol.* 60, 1136–1151. doi: 10.1111/j.1365-2958.2006.05172.x
- Wright G. D. 2010. Antibiotic resistance in the environment: a link to the clinic?. *Current opinion in microbiology*. 13(5):589-594. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2010.08.005>.
- Yongfei, H. Gao F. G., Zhu B. 2017. The antibiotic resistome: gene flow in environments animals and human beings. *Frontiers of Medicine* 11(10041).
- Zambrano, F. 2014. Resistencia antimicrobiana en productos pecuarios: normativa nacional e internacional. Unidad de Registro y Control de Medicamentos Veterinarios, División de Protección Pecuaria, Servicio Agrícola Ganadero (SAG). [Presentación Power Point]. In: Taller sobre vigilancia integrada de resistencia a los antimicrobianos. Santiago, Chile. 9-12-2014. Oficina Regional de la FAO para América Latina y el Caribe. 42 diapositivas.
- Zetterström, R. (2007). Selman A. Waksman (1888–1973) Nobel Prize in 1952 for the discovery of streptomycin, the first antibiotic effective against tuberculosis. *Acta Paediatrica*, 96(2), 317-319.
- Zhu, Y. G., Johnson, T. A., Su, J. Q., Qiao, M., Guo, G. X., Stedtfeld, R. D., ... & Tiedje, J. M. (2013). Diverse and abundant antibiotic resistance genes in Chinese swine farms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(9), 3435-3440.