



FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y BIOLÓGICAS
CARRERA PROFESIONAL DE BIOLOGÍA MARINA

**"RESISTENCIA MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS: ESTADO
ACTUAL DEL CONOCIMIENTO Y RETOS PARA LOS
ECOSISTEMAS ACUÁTICOS"**

Trabajo de investigación para optar el grado académico de
BACHILLER EN BIOLOGÍA MARINA

Presentado por:

Aitana Gallegos-Rubianes (0000-0002-7931-3223)

Allison Torres Correa (0000-0003-2669-9836)

Asesor:

Héctor Alonso Aponte Ubillús (0000-0001-5249-9534)

Oscar Enrique Aguinaga Vargas (0000-0002-2580-1061)

Lima – Perú

2021



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Lima, 05 de agosto 2021.

Los integrantes del Jurado del trabajo de investigación:

Miembro: Dra. María Jesús Pons Casellas

Miembro: Blga. Rocío del Pilar Retamozo Chávez

Se reúnen para evaluar el trabajo de investigación titulado:

“RESISTENCIA MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS: ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO Y RETOS PARA LOS ECOSISTEMAS ACUÁTICOS”

Presentada por las estudiantes:

- Aitana Gallegos Rubianes
- Allison Torres Correa

Asesoradas por: Dr. Héctor Alonso Aponte Ubillús

Co-asesoradas por: Dr. Oscar Enrique Aguinaga Vargas

Luego de haber evaluado el informe final del trabajo de investigación, evaluado el desempeño de las estudiantes de la carrera de Biología Marina en la sustentación, concluyen de manera unánime (X) calificar a:

Estudiantes: Aitana Gallegos Rubianes (Nota: 13) y Allison Torres Correa (Nota: 15)			
Aprobado (X)	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente ()	Desaprobado ()

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.

Dra. María Jesús Pons Casellas
Miembro 1

Blga. Rocío del Pilar Retamozo Chávez
Miembro 2

Dr. Héctor Alonso Aponte Ubillús
Asesor

T // (51) 610 6738
informes@cientifica.edu.pe
cientifica.edu.pe

**RESISTENCIA MICROBIANA A ANTIBIÓTICOS: ESTADO ACTUAL DEL CONOCIMIENTO Y
RETOS PARA LOS ECOSISTEMAS ACUÁTICOS**MICROBIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS: STATE OF KNOWLEDGE AND COMMENTS FOR
THE AQUATIC ECOSYSTEMSGallegos, A.¹, Torres, A.¹, Aponte, A.¹ & Aguinaga, O.²¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú² Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú**RESUMEN**

La resistencia microbiana a antibióticos ha ido aumentando a lo largo de los años y genera una gran preocupación de interés para la salud pública. Las bacterias resistentes se propagan en los distintos ecosistemas, destacando las actividades antropogénicas como favorecedores de la dispersión de estas bacterias resistentes; en muchos casos, llegan finalmente a los cuerpos de agua donde pueden entrar en contacto con el humano. En los ecosistemas acuáticos también se pueden encontrar distintos contaminantes como los metales pesados y biocidas, con lo cual se incrementa la probabilidad de surgimiento de una co-selección con las bacterias resistentes a antibióticos, pudiendo agravar la problemática. La presente revisión tiene por objetivo realizar un compendio de la información actualizada sobre la resistencia microbiana a antibióticos, comentando su sinergia con otros componentes del agua como los metales pesados y los biocidas. Se explora y sintetiza la información actual sobre los mecanismos de resistencia, su propagación en ecosistemas acuáticos, y las tendencias actuales en la resistencia contra antibióticos en los ecosistemas.

Palabras clave: Resistencia a antibióticos, ecosistemas acuáticos, metales pesados, biocidas

ABSTRACT

Microbial resistance to antibiotics has developed over the years and this raises a great concern of interest to public health. Resistant bacteria spread to different ecosystems due to anthropogenic activities that promote this resistance; in many cases, they finally reach bodies of water where they have contact with humans. In aquatic ecosystems, other pollutants such as heavy metals and biocides can also be found, which generates a co-selection with bacteria resistant to antibiotics, which can aggravate the problem. The objective of this review is to make a compendium of updated information on microbial resistance to antibiotics, commenting on their synergy with other components of water such as heavy metals and biocides. Current information on resistance mechanisms, their spread in aquatic ecosystems, and current trends in resistance against antibiotics in ecosystems are explored and synthesized.

Palabras clave: Resistance to antibiotics, aquatic ecosystems, heavy metals, biocides

INTRODUCCIÓN

Desde la antigüedad se utilizan diversos compuestos orgánicos para tratar enfermedades infecciosas. A inicios del siglo XX, gracias al trabajo del bacteriólogo alemán Rudolf von Emmerich, se logra aislar una sustancia llamada plicianasa (pigmento liberado por *Pseudomonas aeruginosa*) la cual tuvo la capacidad de combatir a microorganismos causantes del cólera y la difteria. Estos eventos dieron origen a la era de los antibióticos (pero aún sin tener éxito en los seres humanos) (1). Otros científicos como Paul Erlich y Alexander Fleming, con el salvarsán (también llamada "bala mágica") y la penicilina respectivamente, aumentaron las posibilidades para acabar con las enfermedades infecciosas (2). A partir de estos descubrimientos, los antibióticos han sido utilizados para luchar contra enfermedades infecciosas tanto en humanos como en animales y plantas (3). A pesar de los considerables avances, las infecciones siguen siendo una de las principales causas de muerte en humanos, particularmente, en países en desarrollo (4).

Así como el uso controlado de antibióticos nos ha brindado beneficios, su uso indiscriminado ha tenido consecuencias; una de ellas, es la generación de resistencia a antibióticos (RA), un proceso natural e ineludible (ya que las especies están sometidas inevitablemente a dicho proceso de selección (5)). La RA se reconoce como un problema importante a nivel mundial en el tratamiento de infecciones microbianas tanto en hospitales como fuera de ellos (6). Esto, junto con el desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos, generan nuevos y más complejos mecanismos de RA (7) que desencadenan la aparición de bacterias multirresistentes, microorganismos resistentes a uno o más tipos de antibióticos (8). Esto mismo ha ocurrido en el ámbito veterinario, donde el uso indiscriminado de antibióticos ha incrementado también RA (9). El problema principal que trae la RA es que dificulta el tratamiento de las enfermedades, prolongando la hospitalización de los pacientes, forzando el uso de fármacos con un mayor costo e incrementando la mortandad (10). Sumado a ello, la falta de incentivos económicos para la creación de nuevos tratamientos ha agudizado el problema (11).

Esta revisión pretende realizar un compendio de los últimos avances sobre la RA, considerando los estudios de los últimos diez años; asimismo, incluye comentarios sobre el desarrollo de la RA en ambientes acuáticos y su sinergia con otros componentes presentes en el agua como los metales pesados y los biocidas.

Descripción general de los mecanismos moleculares de la RA

La RA intrínseca se refiere a los mecanismos de resistencia que tienen las bacterias de manera natural, esta resistencia no es dependiente de la selectividad de los fármacos; su resistencia puede darse por medio de la limitación de la captación del fármaco, la inactivación del fármaco y la salida

del fármaco (12). La RA adquirida es la capacidad de la bacteria para adaptarse a distintos ambientes por su adquisición de genes, los cuales pueden darle defensa frente los antibióticos, cuando la bacteria adquiere RA puede transferirla a otras bacterias por sus elementos genéticos móviles de manera intracelular e intercelular (transferencia horizontal), esta resistencia es evolutiva y es seleccionada con la exposición a antibióticos por ventaja evolutiva (13); la RA adquirida puede ocurrir por medio de la modificación de la diana del fármaco, la inactivación del fármaco y la salida del fármaco (12). Otra forma de clasificar la RA es mediante mecanismo de acción, ya sea enzimática (frecuente en las bacterias gram negativas) y estructural (frecuente en gram positivas) ⁽¹⁴⁾. Los cuatro mecanismos principales de RA se encuentran resumidos a continuación (ver también Figura 1):

A) Por inactivación del antibiótico

Este proceso se puede dar por destrucción o por modificación de la estructura química, esto es, a través de la producción de enzimas que cumplen dicha función. La inactivación puede ser por inactivación del antibiótico, como por ejemplo se encuentran las beta-lactamasas y eritromicina esterasa, mientras que dentro de las enzimas que permiten la modificación del antibiótico encontramos el cloranfenicol acetiltransferasa, lincosamidas y estreptograminas (15).

B. Por alteración del sitio blanco del antibiótico

Este mecanismo se da por la modificación de lugares específicos de la bacteria donde el antibiótico se une, como la membrana celular, pared celular, subunidad 50S y/o 30S ribosomal ⁽¹⁶⁾.

C. Por alteración de las barreras de permeabilidad

Esta alteración ocurre debido al cambio en número o tamaño de porinas lo cual puede bloquear la entrada del antibiótico a la bacteria, esta es una de las formas más comunes de resistencia intrínseca (17).

D. Por el uso de bombas eflujo

Las bombas de eflujo les otorgan resistencia antimicrobiana a muchas bacterias, estas tienen como función la expulsión de una o más moléculas (cualquier sustancia que signifique un problema para el funcionamiento de la célula) (18), estas bombas se expresan naturalmente, otras se inducen o sobreexpresan. Este mecanismo es importante en el mantenimiento de concentraciones bajas de

sustancias tóxicas en el interior de la célula; las bombas de eflujo son activadas al momento en el que ingresa el antimicrobiano y por medio de proteínas que forman canales los antimicrobianos son expulsados ⁽⁷⁾.

Actualmente se conocen diferentes antibióticos que atacan los procesos en la célula bacteriana; se consideran como antibióticos principales a los betalactámicos, aminoglucósidos, glucopéptidos, macrólidos, tetraciclinas, cloranfenicol, quinolonas y sulfonamidas y las respectivas formas en cómo se adquiere resistencia a estos. Los mecanismos que se conocen a la fecha se encuentran en la Figura 1-Tabla 1.

RA en el medio acuático

Los ambientes acuáticos son ecosistemas vitales para el ser humano; proveen de agua, alimentos y múltiples servicios ecosistémicos ⁽¹⁹⁾. El flujo de aguas residuales y el arrojado de residuos hospitalarios en estos ambientes son solo algunos de los procesos que han contribuido a la diseminación o dispersión de la RA ⁽²⁰⁾. Con los últimos avances en biología molecular, es posible entender mejor este fenómeno, ya que nos brinda nueva información acerca de la transferencia horizontal de genes, también ofrece conocimientos más precisos sobre la fisiología y estructura molecular los mecanismos de RA de las bacterias, incluso se ha propuesto realizar estudios para la identificación de nuevos sitios blancos para el desarrollo de nuevos antibióticos ⁽²¹⁾; con toda la información se está juntando poco a poco los eslabones para tomar las medidas necesarias para su control. Algunos factores que diseminan antibióticos en los ecosistemas acuáticos están muy relacionados a actividades humanas como la agricultura, ganadería, acuicultura y la construcción de ciudades adyacentes a ecosistemas acuáticos (los cuales arrojan aguas residuales a los lagos, lagunas y ríos) (Figura 2).

Múltiples autores concuerdan en que los antibióticos utilizados como profilácticos para la acuicultura y agricultura han tenido como consecuencia la diseminación de RA en ambientes acuáticos, transfiriendo genes de resistencia a bacterias que pueden afectar a animales y humanos directamente o por medio del suministro de alimentos ⁽²²⁾.

Por otro lado, en las plantas de tratamiento de aguas residuales (PTAR) hay un gran número de bacterias de origen humano y animal; esto, sumado a la llegada de antibióticos a estas plantas, proporciona un ambiente adecuado para la interacción de diferentes especies bacterianas, y brinda las condiciones suficientes para la selección de resistencia ⁽²³⁾. La figura de los antimicrobianos en las PTAR puede promover la alteración de la actividad enzimática de la microbiota ambiental, lo cual afecta la biodegradación en las PTAR y en los cuerpos de agua a los cuales llega el agua post tratamiento ⁽²⁴⁾. Los macrólidos, sulfamidas y quinolonas son los que presentan mayor frecuencia y

persistencia en aguas residuales (tanto en el afluente y efluente); así mismo, los porcentajes de remoción de estos fármacos en PTAR con procesos de lodo activado muestran valores moderados a bajos de remoción (entre 50% y 80% para la azitromicina, ofloxacino y ciprofloxacino; para la claritromicina, trimetropina y sulfametoxazol entre el 20% y 50% y para la eritromicina menor al 20%) demostrando que los fármacos son persistentes a los procesos de limpieza de las aguas en las PTAR ⁽²⁵⁾. Todo ello ha conllevado que las PTAR en todo el mundo busquen constantemente nuevas estrategias para el tratamiento y remoción de antibiótico.

Las PTAR usualmente descargan el efluente sobre cuerpos de agua; por ejemplo, en Perú la zona litoral del departamento de Lima recibe efluentes de aguas contaminadas sin tratamiento de origen doméstico e industrial del río Rímac y Chillón ⁽²⁶⁾; generalmente el agua contaminada es utilizada en el riego de cultivos o como suministro de agua potable ⁽²²⁾. En Puno, la PTAR de la ciudad se encuentra ubicada de manera continua al Lago Titicaca, lo que genera un vertimiento de sus aguas directamente sobre el humedal (Figura 3). Las bacterias pueden quedar en el agua del cuerpo de agua inicial o diseminarse a grandes distancias por medio de fuerzas físicas como viento y cuencas hidrográficas ⁽²⁷⁾. Los centros de atención de salud también vierten sus aguas residuales en el alcantarillado convirtiéndose en centros de contaminación, generando un gran impacto en la composición química, física y biológica del agua (20) y también aumento de RA. El conjunto de problemas descritos hace más probable que se encuentren bacterias y genes resistentes a antibióticos en ecosistemas acuáticos. Algunos de los registros de bacterias con RA en ambientes acuáticos (lagos, ríos, estuarios y en el mar) se encuentran en la Tabla 2.

RA y co-selección con otros contaminantes

En los diferentes ecosistemas, las bacterias están expuestas a diferentes sustancias como antibióticos, metales pesados y disolventes orgánicos, todos estos contaminantes ejercen presión selectiva haciendo que las bacterias evolucionen y desarrollen diferentes mecanismos que les permita tolerar y resistir factores de estrés ⁽²⁸⁾. Así también, la disposición de las aguas residuales al medio ambiente tiene como consecuencia relaciones entre distintos microorganismos y antimicrobianos que pueden generar una serie de procesos adaptativos, los cuales favorecen la co-selección de genes de resistencia a antibióticos y a otros contaminantes mediante mecanismos de co-resistencia o resistencia cruzada ⁽²⁹⁾. Dos grupos de contaminantes que generan co-selección y de los cuales se han tenido avances importantes en los últimos años son los metales pesados y los biocidas.

A) Metales pesados

Debido a los procesos industriales y a la constante producción de desechos (principalmente urbanos) el nivel de contaminación por metales pesados ha aumentado en los ecosistemas, convirtiéndose en un problema relevante en la salud pública ⁽³⁰⁾. Las asociaciones documentadas entre los tipos y niveles de contaminación por metales y los patrones específicos de resistencia a los antibióticos sugieren que varios mecanismos subyacen a este proceso de co-selección ⁽²⁹⁾.

En distintos trabajos se ha demostrado que la resistencia de bacterias a los metales pesados está relacionada con la resistencia a antibióticos, evidenciando una correlación entre la resistencia de las bacterias a ambos compuestos (co-resistencia) y por lo tanto una co-selección ⁽³¹⁾, además, Seiler & Berendonk sugieren que la propagación y evolución de la RA es provocada o catalizada por los contaminantes antropogénicos ⁽³²⁾, ya que se tiene evidencia donde los agentes antimicrobianos (además de los antibióticos) tienen la capacidad de estimular la co-selección, seleccionando indirectamente la RA ⁽²⁹⁾. En zonas donde los metales por sí mismos pueden no ser un gran riesgo para el medio ambiente o para el uso de recursos ambientales por parte de las plantas, animales o humanos, los metales cumplen un papel en el mantenimiento de la retención de la RA una vez que se alcanza la resistencia, ya que transfieren la RA a otras bacterias del medio ⁽³³⁾.

Se puede tomar como ejemplo a los miembros del género *Enterococcus*, los cuales presentan características bioquímicas y genéticas que relacionan la resistencia a metales pesados con la RA ⁽³⁴⁾. En el trabajo de Martínez y colaboradores se analizó la RA y metales pesados aislados de un río cercano a fuentes de contaminantes, en este estudio se muestra que los géneros *Micrococcus*, *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Acinobacter* y *Pseudomonas* presentaron resistencia a los antibióticos y metales pesados, las cepas de bacterias gram positivas son resistentes a eritromicina, penicilina, cefalexina, cloranfenicol, ceftriaxona y cefotaxima, y las gram negativas resistentes a cefalexina, kanamicina, cloranfenicol, amikacina, norfloxacin, ceftriaxona y cefotaxima; con todos estos resultados se infirió que los patrones de multiresistencia en las cepas estudiadas pueden estar determinados por plásmidos ⁽⁹⁾. También se pueden observar los resultados de Vallejo y colaboradores donde se tuvo como resultado que algunas de las cepas de enterococos fueron resistentes a antibióticos como trimetoprima/sulfametoxazol y gentamicina, eritromicina y la mayor cantidad de cepas fueron resistentes a la rifampicina ⁽³⁰⁾, esta última resistencia está relacionada a la resistencia de metales pesados (plomo, cromo, cadmio, níquel y mercurio) mediante de mecanismos estructurales y funcionales ⁽²⁹⁾.

En estudios más recientes se tiene el trabajo de Nguyen y colaboradores realizaron una revisión sistemática donde examinaron la asociación de 11 metales pesados (arsénico, cobre, plomo, mercurio, níquel, cobalto, cromo, hierro, plata, cadmio y zinc) con la RA en 21 bacterias patógenas humanas presentes en el agua, aguas residuales y suelo; en el que se tuvo como resultado que

más de la mitad de las publicaciones que se estudiaron analizaron a las bacterias de la familia Enterobacteriaceae y todas reportaron co-ocurrencia de la RA y resistencia a metales pesados (cadmio y zinc estuvieron más asociados a RA). En este estudio se consideraron los reservorios ambientales contaminados, ya que se ha demostrado que hay mayor abundancia de bacterias resistentes en lugares donde es más frecuente encontrar concentraciones de metales pesados, por ello se compararon reservorios provenientes de aguas residuales, áreas agrícola, cercanía a industrias o zonas que se encontraban contaminadas, donde los análisis en sedimentos obtuvieron mayor resistencia a metales pesados, antibióticos, fármacos y metales, debido a que los sedimentos actúan como biopelículas y promueven el crecimiento y permanencia de bacterias con RA, mientras que en ambientes acuáticos hay mayor dilución y la transferencia de plásmidos es menos consistente, comparando muestras de agua, el agua de mar mostró mayor prevalencia de RA y a metales pesados que los de agua dulce; en esta investigación se demostró la importancia de los metales pesados como agentes fundamentales de co-selección en la proliferación de RA en patógenos humanos (35).

Algo fundamental para el mejor entendimiento de esta co-selección es saber el papel importante que tienen los mecanismos de resistencia, sobre todo el de resistencia cruzada, mecanismo que le permite a la bacteria adquirir genes de RA bajo presiones selectivas en el ambiente, ocurriendo cuando la ruta de los antimicrobianos a las bacterias es la misma (29). Se sabe que los metales pesados en bajas concentraciones se pueden considerar esenciales en los procesos enzimáticos, incluso las bacterias han desarrollado ventajas selectivas para su metabolismo, pero en mayores concentraciones o la presencia de algunos metales pesados como el plomo y cromo puede provocar estrés oxidativo, una exposición por largo tiempo a este estrés puede resultar en adaptaciones selectivas, alcanzando la resistencia. Los metales pesados, como agentes de co-selección, incitan mutaciones para el cambio de la estructura genética de la célula para permanecer en el ambiente; esto contribuye con el incremento de la resistencia a metales pesados, lo que aumenta también la transferencia de RA por medio de los mecanismos de co-resistencia y resistencia cruzada (35).

A) *Biocidas*

Los biocidas son sustancias químicas o de origen natural utilizados para resistir y producir control sobre microorganismos, teniendo un uso frecuente en la veterinaria, medicina, agronomía, industrias y ambiente, sin embargo su uso descontrolado está afectando la salud pública en todo el mundo, además se considera como un factor de diseminación de la resistencia antibiótica, ya que la transferencia del material genético entre las bacterias es incitada por factores estresantes como los biocidas (36).

Un caso interesante de co-resistencia está relacionada a los integrones; estos, son una pieza genética conformada por los siguientes elementos: el gen *intI* que codifica la integrasa, el *attI* que es el lugar de recombinación específica de sitio, entre el *intI* y *attI* están dos promotores, el *P_I* en la expresión de *intI* y *P_C* en la expresión de los cassettes genéticos, también participa la enzima *IntI* en la interrelación entre *attI* y el sitio *attC*, que es el lugar de recombinación del cassette genético (37). Los integrones están ubicados en la región conservada 5' y del extremo conservado 3' del ADN (38). Esta pieza genética es la más importante para la generación de RA, ya que son los encargados de reconocimiento, captura y de la expresión de cassettes genéticos, están divididos en dos tipos: integrones de resistencia (IR) y superintegrones (SI), siendo los IR los que forman parte de transposones o plásmidos y contienen en gran parte genes de RA; además, son responsables de la acumulación y diseminación de los cassettes genéticos de resistencia en el genoma de la bacteria (39). Dentro de los IR se han identificado cinco clases de integrones, los de clase 1 son los más comunes y presentan mayor influencia en la resistencia a múltiples antibióticos en la familia Enterobacteriaceae en ambientes hospitalarios (40). En el estudio de Coque-González analizan el contenido genético de los integrones de tipo 1 de diferentes aislados clínicos, los cuales son compatibles con la presencia de elementos genéticos diseminados en todo el mundo (41), así mismo, estos se relacionan con fenotipos de RA; en el estudio de Brown, Stokes & Hall mencionan que la presencia de los integrones del tipo 1 se vincula a la fusión de los genes de resistencia a aminas cuaternarias (biocidas) y de resistencia sulfonamidas (antibiótico)⁽³⁸⁾.

Gaze y colaboradores realizaron una comparación entre muestras de agua procedente de una pesquería donde se encontró gran cantidad de biocida (amonio cuaternario) y suelos agrícolas donde se mostró que en la primera muestra hubo mayor cantidad de integrones de tipo 1 y mayor número de bacterias resistentes a esa sustancia, por lo que se evidenció la co-selección de microorganismos resistentes al biocida⁽⁴²⁾. De igual manera, en otros estudios posteriores se ha demostrado que luego de secuenciar plásmidos y genomas de bacterias se obtuvo que el porcentaje de bacterias que mostraron resistencia tanto a antibióticos como a biocidas fueron las bacterias provenientes del aislamiento de origen clínico. Tal y como menciona Pal y colaboradores los plásmidos con genes resistentes a ambas sustancias son conjugativos, pudiendo ser movilizados mediante transferencia horizontal entre diferentes bacterias (43). Así mismo, Karkman menciona que esta co-selección no solo se presenta en aislamientos clínicos, sino que puede darse debido al uso desmedido de desinfectantes y fármacos, originando que las aguas residuales sirvan como una fuente de reserva de resistencia a los antibióticos⁽⁴⁴⁾.

Vacíos de información científica identificados y desafíos

Durante los últimos años se ha aceptado la importancia del ambiente como fuente y vía de diseminación de la resistencia⁽⁴⁵⁾. Además, la propagación de la RA es considerada un problema

global debido a la gran conexión entre los países por el comercio de alimentos y animales, viajes, emigración, etc., todo ello garantiza que las cepas lleguen a todas partes del mundo (46). La Organización Mundial de la Salud (OMS) concuerda con que la RA es perjudicial principalmente para los pacientes con infecciones por bacterias farmacorresistentes como *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, y otras bacterias que causan enfermedades como la gonorrea, clamidiasis, sífilis, tuberculosis, entre otras (47). En respuesta a ello, la OMS ofrece asistencia para la preparación de planes de acción nacionales y de refuerzo del sistema de salud con el objetivo de prevenir y evitar la RA. Del mismo modo, la OMS en conjunto con otras instituciones como la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y la Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE) se encuentran colaborando en el enfoque “Una salud” con el fin de proponer nuevas prácticas que eviten el desarrollo y propagación de la RA, y en particular el uso óptimo de los antibióticos tanto en el ser humano como en los animales(47). El aumento de RA y la disminución en el descubrimiento de antibióticos nuevos debido a factores científicos y económicos que han ralentizado el descubrimiento y desarrollo de estos, ha favorecido esta crisis de salud mundial, y también el que no se hayan aprobado nuevos antibióticos para tratar patógenos gramnegativos en décadas (48).

Aún quedan preguntas por responder que permitan tener el máximo conocimiento sobre la resistencia a antibióticos, como las formas y las condiciones ambientales que facilitan el desarrollo de la RA, así mismo, no se tiene conocimiento sobre los factores que desencadenan la transferencia de genes de RA en las bacterias ambientales, además, no se encuentra una descripción completa de los factores de resistencia (49). Es fundamental realizar una descripción de nuevos integrones y cassettes de resistencia, y la de nuevos vehículos que faciliten la diseminación los cuales no están suficientemente amplificados o detectados, del mismo modo es importante la caracterización molecular de los elementos de captura génica relacionados a la diseminación de genes de RA y estudiar los factores asociados la diseminación en los diferentes ecosistemas, para poder entender y tener un control sobre el problema (41). Así también, Bengtsson-Palme, Kristiansson y Larsson menciona que las rutas de diseminación desde los ambientes con presión de selección hasta llegar a los huéspedes son poco conocidas (50).

En la actualidad miles de muertes al año se deben a infecciones por bacterias con RA; del mismo modo los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades mencionan que al menos 2.8 millones de personas presentan alguna infección con RA y más de 35,000 personas mueren cada año en Estados Unidos debido a esto (51). Allcock y colaboradores mencionan que existen grandes limitaciones en nuestra comprensión de la carga, distribución y determinantes de la resistencia antimicrobiana a nivel de población incluso a pesar de la gran atención mundial que actualmente genera este problema (52).

En Perú existen muy pocas investigaciones acerca del impacto de los metales pesados en ecosistemas marinos (como el mercurio), así como el factor de riesgo para el desarrollo de RA junto con metales pesados en la comunidad bacteriana (53), es importante considerar los procesos de co-resistencia y co-selección al diseñar planes de manejo o estrategias para disminuir la RA ya que estos mecanismos pueden aumentar la persistencia de bacterias y genes de resistencia ⁽⁵⁴⁾.

Debido a que las bacterias son necesarias para nuestra supervivencia se debe promover el uso medido de antibióticos y antibacterianos para mantener el entorno microbiano en el que hemos ido evolucionado ⁽⁵⁵⁾. Es importante mencionar que actualmente la Universidad de Princeton se encuentra trabajando en un antibiótico inmune a la resistencia, que se trata del compuesto llamado SCH-79797 con la capacidad perforar simultáneamente las paredes de las bacterias y destruir el folato dentro de sus células, el cual podría ser utilizado en bacterias Gram positivas y Gram negativas (48). El folato es una vitamina B que está naturalmente presente en diversos alimentos, se necesita folato para producir ADN y otros tipos de material genético que son esenciales para la división celular en el organismo (56), por lo tanto, una destrucción del folato evitaría que haya una replicación de las bacterias con RA.

Por otro lado, González y colaboradores sugieren que una de las medidas principales para eludir la resistencia a antibióticos es el uso racional de las medicinas, es decir que los pacientes reciban los medicamentos correspondientes a sus necesidades clínicas, con dosis apropiadas durante periodos adecuados de tiempo ⁽⁵⁷⁾. Esto último se convierte en una medida necesaria que debe tener aún una mayor promoción en la ciudadanía.

El presente documento reúne la información más reciente sobre esta problemática mundial incluyendo una reflexión sobre los procesos que pueden estar ocurriendo a nivel de los ecosistemas acuáticos relacionados con la RA. El presente manuscrito es uno de los primeros en juntar esta información y hacerla disponible para el público de habla hispana. Esperamos que esta contribución, permita fomentar una mayor inversión, conciencia e investigación científica sobre la RA clínica y ambiental.

Conflictos éticos

El presente estudio no presenta conflictos éticos. La información fue obtenida de las bases de datos declaradas con permiso para su uso.

Fuentes de financiamiento

Esta revisión ha sido autofinanciada.

Referencias bibliográficas

1. Chuaire L, Cediell J. Paul Erlich: De las balas mágicas a la quimioterapia. *Colomb Med.* 2008; 39:291-5
2. Perez-Cano H, Robles-Contreras A. Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista médica MD.* 2013; 4(3):186-191
3. Bouki C, Venieri D, Diamadopoulou E. Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety.* 2013; 91:1-9
4. Alonso D. Globalización y enfermedades infecciosas. Departamento de Ecología, Facultad de Biología, Universitat de Barcelona. Fundación Real Instituto Elcano. 2003.
5. León-Rosales S, Arredondo-Hernández R, López-Vidal Y. La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *Gaceta Médica de México.* 2015; 151: 681-9
6. Kapoor G, Saigal S, Elangovan A. Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians, *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* 2017; 33: 300.
7. Fernández-Riverón F, López Hernández J, Ponce- Martínez LM, Machado-Betarte C. Resistencia bacteriana. *Rev Cubana Med Milit.* 2013; 32(1): 44-48
8. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, Chiarello L. Management of multidrug-resistant organisms in health care settings, 2006. *Am J Infect Control.* 2007;35: S165—93.
9. Martínez A, Cruz M, Veranes O, Carballo M, Salgado I, Olivares S, Lima, L, Rodríguez, D. Resistencia a antibióticos y a metales pesados en bacterias aisladas del río Almendares. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas.* 2010; 41,1-10. ISSN: 0253-5688.
10. Fariña, N. Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Mem. Inst. Inves. Cien. Sal.* 2017; 14(1)

11. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre bacterias resistentes para las que se necesita urgentemente nuevos antibióticos. [Internet]. OMS; 2017
12. Reygaert W. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiol.* 2018; 26-4(3):482-501. doi: 10.3934/microbiol.2018.3.482. PMID: 31294229; PMCID: PMC6604941.
13. Wang FH., Qiao M., Chen Z., Su JQ., Zhu YG. Antibiotic resistance genes in manure-amended soil and vegetables at harvest. *Journal of Hazardous Materials.* 2015; 299:215221
14. Fica, A. Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2014; 25(3):432-444.
15. Giedraitien A, Vitkauskien A, Naginien R, Pavilionis A. Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas).* 2011; 47(3):137-146.
16. Fuchs, L., Chihu, L., Conde, C., González, V., Noguez, A., Calderon, E., et al. Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Publica Mex.* 1994; 36:428-438.
17. Abreu O, Alpuche C, Arathoon E, Arbo A. Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Quinta edición Washington, D.C: OPS, 2011
18. Džidic S, Šuškovc J, Kos B. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. *Food Technol Biotechnol.* 2004; 46: 11–21
19. Costanza R, de Groot R, Braat L, Kubiszewski I, Fioramonti, L., Sutton, P., Farber, S, Grasso M. Twenty years of ecosystem services: How far have we come and how far do we still need to go?. *Ecosystem Services.* 2017; 28A
20. Ferreira Da Silva M, Tiago I, Verissimo A, Boaventura R, Nunes O, Manaia C. Antibiotic resistance in enterococci and related bacteria in an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiol. Ecol.* 2005; 45:1-8 pp.
21. Garza-Ramos, U., Silva-Sánchez J, Martínez-Romero, E. Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. *Salud Publica de México.* 2009; 51 (3): 439-446
22. Bengtsson-Palme, J., Hammarén, R., Pal., C., et al. Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. *Sci Total Environ.* 2016; 572:697–712
23. Segura, P., Francois, M., Gagnon, C, Sauve. Review of the occurrence of anti-infectives in contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environ Health Perspect.* 2009; 117:675-684
24. Jiménez C. Contaminantes emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación.* 2011; 8: 143-153

25. Correia, A, Marcano, L. Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales. Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional. *Bol Mal Salud Amb.* 2015; 55 (1).
26. Bedregal P, Mendoza P, Ubillus M, Montoya E, Ariaa R, Baca L, Fajardo, W. Evaluación de las aguas del río Rímac en Lima, Perú utilizando el índice de calidad de agua (ICA). *Informe Científico.* 2010; 13-19
27. Allen H., Donato, J., Wang H., Cloud-Hansen, K. Davies, J, Handelsman, J. Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol.* 2010; 8:251–9.
28. Ashbolt NJ, Amézquita J, Backhaus T, Borriello P, Brandt KK, Collignon P, Coors A, Finley R, Gaze WH, Heberer J. Evaluación de riesgos para la salud humana (HHRA) para el desarrollo ambiental y la transferencia de resistencia a los antibióticos Reinar. *Perspectiva de salud.* 2013; 121: 993
29. Baker-Austin C., Wright MS., Stepanauskas R., & McArthur, JV. Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends Microbiol.* 2006; 14:176–82.
30. Vallejo et al. Resistencia a metales pesados, antibióticos y factores de virulencia en cepas de *Enterococcus* aisladas en la provincia del Chubut, Argentina. *Rev. Soc. Ven. Microbiol.* 2016; 36 (1).
31. Jo, S., Shin, C., Shin, Y., Kim, P. H., Park, J. il, Kim, M., Park, B., So, J.-S. Heavy metal and antibiotic co-resistance in *Vibrio parahaemolyticus* isolated from shellfish. *Marine Pollution Bulletin.* 2020; 156, 111246
32. Seiler C, Berendonk T. Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiology.* 2012; 3:399.
33. Ug, A, Ceylan, Ö. Occurrence of Resistance to Antibiotics, Metals, and Plasmids in Clinical Strains of *Staphylococcus* spp. *Archives of Medical Research.* 2003; 34(2), 130–136
34. Aktan Y, Tan S, Içgen B. Characterization of lead-resistant river isolated *Enterococcus faecalis* and assessment of its multiple metal and antibiotic resistance. *Environ Monit Asses.* 2012; 185:5285-93.
35. Nguyen, C., Hugie, C., Kile, M. & Navab-Daneshmand, T. Association between heavy metals and antibiotic-resistant human pathogens in environmental reservoirs: A review. *Frontiers of Environmental Science & Engineering.* 2019; 13 (3): 46.
36. Zhang, Y., Gu, A., He, M., Li, D, Chen, J. Subinhibitory concentrations of disinfectants promote the horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across genera. *Environ Sci Technol.* 2017; 51:570–80.
37. Recchia, G, Sherrat, D. Gene acquisition in bacteria by integron mediated site specific recombination. En: Craig N, Craigie R, Gellert M and AM Lambowitz, ed. *Mobile DNA II.* ASM Press, Washington, DC, USA 2002; 162-76.

38. Brown, H., Stokes, H., Hall, R. The integrons In0, In2, and In5 are defective transposon derivatives. *J Bacteriol.* 1996; 178: 4429-37
39. Fluit AC, Schmitz EL. Resistance integrons and superintegrons. *Clin Microb Infect*, 10 (2004), pp. 272-88
40. Leverstein, M., Paauw, A., Box, A., Blok, H., Verhoef, J, Fluit, A. Presence of integron-associated resistance in the Community is widespread and contributes to multidrug resistance in the Hospital. *Journal of Clinical Microbiology.* 2002; 40 (8): 3038-3040
41. Coque-González MT. Papel de los integrones en la resistencia a los agentes antimicrobianos. *Enferm. Infecc. Microbiol.* 2005; 23(5): 251-253
42. Gaze, G., Abdousslam, N., Hawkey, P. & Wellington, E. (2005). Incidence of Class 1 Integrons in a Quaternary Ammonium Compound-Polluted Environment. *Antimicrob Agents Chemother.* 49: 1802-7
43. Pal C, Bengtsson-Palme J, Kristiansson E, Larsson DGJ. Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics.* 2015; 16: 1-14.
44. Karkman, A., Do, T., Walsh, F, Virta, M. Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends Microbiol* 2018; 26: 220-8
45. Bondarczuk, K., Markowicz, A. and Piotrowska-Seget, Z. The Urgent Need for Risk Assessment on the Antibiotic Resistance Spread via Sewage Sludge Land Application. *Environment International.* 2015; 87: 49-55.
46. Rogers, B., Aminzadeh, Z., Hayashi, Y. & Paterson, D. Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clin Infect Dis.* 2011; 15: 49-56
47. Organización Mundial de la Salud. Informe OMS sobre resistencia a los antimicrobianos. [Internet]. OMS; 2020
48. Berendonk, T., Manaia, C., Merlin, C., Fatta-Kassinos, D., Cytryn, E., Walsh, F., Bürgmann, H., Sørum, H., Norström, M., Pons, MN., Kreuzinger, N., Huovinen, P., Stefani, S., Schwartz, T., Kisand, V., Baquero., F, Martinez, J. Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13:310–7.
49. James K, Martin II, Joseph P. Sheehan, Benjamin P, Bratton, Mikhail M, Savitski, Maxwell Z, Wilson, Zemer Gitai. A Dual-Mechanism Antibiotic Kills Gram-Negative Bacteria and Avoids Drug Resistance. *Cell.* 2020; 181: 1518–1532.

50. Bengtsson-Palme, J., Larsson, D. & Kristiansson, E. Using metagenomics to investigate human and environmental resistomes. *J Antimicrob Chemother*, 2017. DOI: 10.1093/jac/dkx199.
51. CDC. (2020). Antibiotic / Antimicrobial Resistance (AR / AMR)
52. Allcock, S., Young, EH., Holmes, M., Gurdasani, D., Dougan, G., Sandhu, MS., Solomon, L. & Török, ME. Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Glob Health Epidemiol Genom*. 2017; 2(4)
53. Sulca, M., Alvarado, D. (Asociación de la resistencia al mercurio con la resistencia a antibióticos en *Escherichia coli* aislados del litoral de Lima, Perú. *Revista Peruana de Biología*. 2018; 25(4):445-452
54. Cantón, R., Ruiz-Garbajosa, P. Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Current Opinion in Pharmacology*. 2011; 11(5): 477–485. doi:10.1016/j.coph.2011.07.007
55. Levy, S. Antibiotic and antiseptic resistance: impact on public health. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2000; 19: S120–S122.
56. Suárez de Ronderos, M. Ácido Fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense*. 2003; 45(1): 05-09
57. González, J., Maguiña, C., González, F. La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peruana*. 2019; 36(2): 145-151.
58. Bécares, E.; Villacorta, J.; Hijosa, M. & Cardona, R. Bacterias resistentes a antibióticos en el medio ambiente acuático. *Seguir. Med. Amb*. 2011; 124: 25-40.
59. Baldini M, Selzer P. Patrones de resistencia a antibióticos de enterococos aislados de aguas estuarinas. *Revista Argentina de Microbiología*. 2008; 40: 48-51.
60. Acevedo, R., Severiche, C. & Jaimes, J. Identificación de Bacterias Resistentes a Di-Bromo-Mercurio aisladas de Sedimentos en Playas de Cartagena de Indias, Caribe Colombiano. *Rev. Avan. Inv. Ing*. 2013; 10 (2): 73-79.
61. Morris, D.; Galvin, S.; Boyle, F.; Hickey, P.; Mulligan, M.; Cormican, M. *Enterococcus faecium* of the vanA Genotype in Rural Drinking Water, Effluent, and the Aqueous Environment. *Env. Microb*. 2012; 78: 596-611.
62. Álvarez, J., Agurto, C., Alvarez, A. & Obregón, J. Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de tilapias, agua y sedimento en Venezuela. *Revista Científica*. 2004; 14(6).