



The Biologist (Lima)



REVIEW ARTICLE / ARTÍCULO DE REVISIÓN

MICROBIAL RESISTANCE TO ANTIBIOTICS: STATE OF KNOWLEDGE AND COMMENTS FOR THE AQUATIC ECOSYSTEMS

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


Aitana Gallegos-Rubianes¹, Allison Torres-Correa¹, Héctor Aponte¹
& Oscar Aguinaga-Vargas²

¹ Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.

² Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.

* Corresponding author: aitanagallegosr@gmail.com

Aitana Gallegos-Rubianes:  <https://orcid.org/0000-0002-7931-3223>

Allison Torres-Correa:  <https://orcid.org/0000-0003-2669-9836>

Héctor Aponte:  <https://orcid.org/0000-0001-5249-9534>

Oscar Enrique Aguinaga-Vargas:  <https://orcid.org/0000-0002-2580-1061>

ABSTRACT

Microbial resistance to antibiotics has been increasing over the years and is of great public health concern. Resistant bacteria spread in different ecosystems, highlighting anthropogenic activities as favoring the spread of these resistant bacteria; in many cases, they finally reach bodies of water where they can come into contact with humans. Different contaminants such as heavy metals and biocides can also be found in aquatic ecosystems, which increases the probability of a co-selection with antibiotic-resistant bacteria, which can aggravate the problem. The purpose of this review is to compile updated information on microbial resistance to antibiotics, commenting on its synergy with other water components such as heavy metals and biocides. Current information on resistance mechanisms, its spread in aquatic ecosystems, and current trends in antibiotic resistance in ecosystems are explored and synthesized.

Keywords: Antibiotic resistance – aquatic ecosystems – biocides – heavy metals

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

Este artículo es publicado por la revista *The Biologist (Lima)* de la Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, Universidad Nacional Federico Villarreal, Lima, Perú. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original.

DOI: <https://doi.org/10.24039/rb20232121599>



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: Biocidas – ecosistemas acuáticos – metales pesados – resistencia a antibióticos

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 piocianasa (pigmento liberado por *Pseudomonas aeruginosa* (Schroeter, 1872) Mígula, 1900) con 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) (Chuaire & Cediel, 2008). 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 (Perez-Cano & Robles-Contreras, 2013). A partir de estos descubrimientos, los antibióticos han sido utilizados para luchar contra enfermedades infecciosas tanto en humanos como en animales y plantas (Bouki *et al.*, 2013). A pesar de los considerables avances, las infecciones siguen siendo una de las causas principales de muerte en humanos en países en vías de desarrollo (Alonso, 2013).

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) (León-Rosales *et al.*, 2015). La RA se reconoce como un problema importante a nivel mundial en el tratamiento de infecciones microbianas tanto en hospitales como fuera de ellos (Kapoor *et al.*, 2017). Esto, junto con el desarrollo de nuevos fármacos antibacterianos, generan nuevos y más complejos mecanismos de resistencia (Fernández-Riverón *et al.*,

2003) que desencadenan la aparición de bacterias multirresistentes, es decir que sobreviven a la presencia de uno o más tipos de un antibiótico (Amáñile-Cuevas, 2010). Esto mismo ha ocurrido en el ámbito veterinario, donde el uso indiscriminado de antibióticos ha incrementado también la RA (Martínez *et al.*, 2010). 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 (Fariña, 2016). Sumado a ello, la falta de incentivos económicos para la creación de nuevos tratamientos ha agudizado el problema (OMS, 2017).

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.

MATERIALES Y MÉTODOS

La presente revisión se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de literatura científica en distintas bases de datos reconocidas. Para obtener los temas de interés se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “resistencia antibiótica”, “mecanismos de resistencia”, “resistencia antibiótica en ambientes acuáticos”. La búsqueda se limitó a estudios en idiomas inglés y español. Se tomó en consideración que la literatura seleccionada no tenga una antigüedad mayor a 10 años. Se incluyeron estudios que abordaban la resistencia antibiótica en humanos, animales y entornos ambientales principalmente acuáticos. Los datos relevantes de cada estudio seleccionado se extraje-

ron y se organizaron utilizando una hoja de cálculo estandarizada Excel. Los datos incluyeron información sobre el tipo de resistencia, los patógenos, los contaminantes y los ecosistemas acuáticos afectados.

Aspectos éticos

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

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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 (Reygaert, 2018). 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 (Wang *et al.*, 2015). La RA adquirida puede ocurrir por medio de la modificación de la diana del fármaco, la inactivación del fármaco y la salida del fármaco (Reygaert, 2018). 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) (Fica, 2014). Los cuatro mecanismos principales de RA se encuentran resumidos a continuación (ver también Figura 1):



Figura 1. Clasificación de los mecanismos principales de RA (basado en Reygaert, 2018).

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 (Giedraitien *et al.*, 2011).

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 (Fuchs *et al.*, 1994).

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 (Abreu *et al.*, 2011).

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) (Džidic *et al.*, 2004), 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 (Fernández-Riverón *et al.*, 2013).

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 y en la Tabla 1.

Tabla 1. Mecanismos de resistencia de los principales antibióticos.

Antibióticos	Mecanismos de Resistencia
Betalactámicos	Producción de enzimas betalactamasas: hidrolizan anillo betalactámico e inactivan antibiótico antes de unirse a la PBP. Modificación de la molécula objetivo: alteraciones de las PBP, permeabilidad y en las bombas de flujo. Inactivación del antibiótico (Džidic <i>et al.</i> , 2004).
Glucopéptidos	Modificación de la molécula objetivo: inhibe la síntesis de la pared celular de las bacterias Gram positivas (Džidic <i>et al.</i> , 2004).
Aminoglucósidos	Modificación de la molécula objetivo: alteración en la subunidad 30S y 50S del ribosoma. Inactivación de antibióticos: causado por enzimas modificadoras de aminoglucósidos (Kapoor <i>et al.</i> , 2017).
Macrólidos	Bombas de eflujo Modificación de la molécula objetivo: alteración de la subunidad 30S del ribosoma (Kapoor <i>et al.</i> , 2017).
Tetraciclinas	Modificación de la molécula objetivo: alteración en la subunidad 30S y 50S del ribosoma. Bombas de eflujo (Kapoor <i>et al.</i> , 2017).
Sulfonamidas	Disminución de permeabilidad. Modificación de la molécula objetivo: alteración enzimática. Bombas de eflujo (Kapoor <i>et al.</i> , 2017).

(Continúa Tabla 1)

(Continúa Tabla 1)

Cloranfenicol	Modificación de la molécula objetivo: alteración en la subunidad 30S y 50S del ribosoma. Inactivación del antibiótico: la enzima cloranfenicol transacetilasa evita la unión de antibiótico a la subunidad 50S (Kapoor <i>et al.</i> , 2017).
Quinolonas	Modificación de la molécula objetivo: mutaciones en el ADN girasa y la topoisomerasa IV. Bombas de eflujo (Kapoor <i>et al.</i> , 2017).

RA en el medio acuático

Los ambientes acuáticos son ecosistemas vitales para el ser humano; proveen de agua, alimentos y múltiples servicios ecosistémicos (Costanza *et al.*, 2017). 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 (Ferreira Da Silva *et al.*, 2005). 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 (Garza-Ramos *et al.*, 2009); 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).

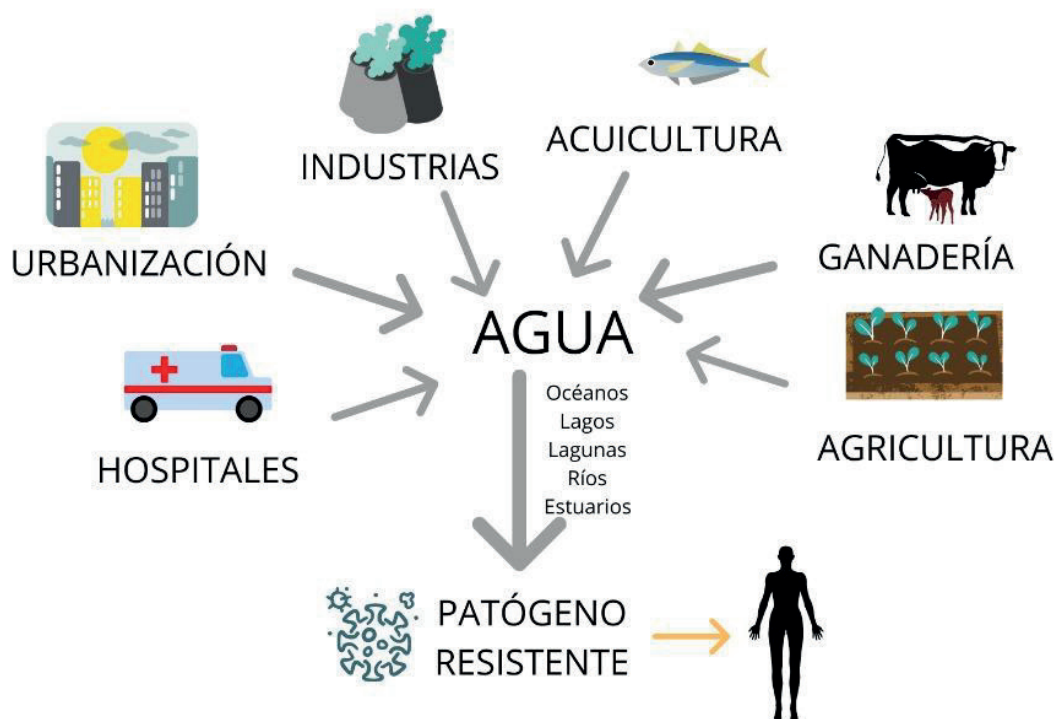


Figura 2. Diseminación de antibióticos a ecosistemas acuáticos. Las flechas indican la dirección del flujo de los antibióticos. (Flecha gris: flujo del patógeno, flecha anaranjada: llega al ser humano).

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 (Bengtsson-Palme *et al.*, 2016).

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 (Segura *et al.*, 2009). 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 (Jimenez, 2011). 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 (Correia &

Marcano, 2015). 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 (Bedregal *et al.*, 2010); generalmente el agua contaminada es utilizada en el riego de cultivos o como suministro de agua potable (Bengtsson-Palme *et al.*, 2016). 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 (Allen *et al.*, 2010). 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 (Ferreira Da Silva *et al.*, 2005) 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.

Tabla 2. Evidencia de resistencia a antibióticos en ecosistemas acuáticos.

Evidencia de resistencia a antibióticos en ecosistemas acuáticos	
Ríos	<ul style="list-style-type: none"> Las bacterias con RA se encuentran presentes en ríos inclusive en ausencia de vertidos próximos, pero su abundancia incrementa notablemente con vertidos cercanos (Bécares <i>et al.</i>, 2011). Martínez y colaboradores investigaron la presencia de bacterias corresistentes a antibióticos y iones metálicos en el Río Almendares, las bacterias fueron de los géneros <i>Micrococcus</i>, <i>Staphylococcus</i>, <i>Bacillus</i>, <i>Pseudomonas</i>, <i>Acinetobacter</i> y <i>Neisseria</i>; el 96% de las cepas resultaron multirresistentes, de todas las cepas, 7 mostraron co-resistencia (Martínez <i>et al.</i>, 2010). Baldini & Selzer aislaron <i>Enterococcus</i> de aguas estuarinas, el 1,9% presentó resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos, el 12,6% a ciprofloxacina; no se detectaron resistencias a los glucopéptidos, ni a la ampicilina; el 34% de los aislamientos fue sensible a todos los antibióticos probados (vancomicina, gentamicina, estreptomina, teicoplanina, ampicilina y ciprofloxacina) (Baldini & Selzer, 2008).
Estuarios	

(Continúa Tabla 2)

(Continúa Tabla 2)

Mares	<ul style="list-style-type: none"> • Más del 90 % de las cepas bacterianas marinas son resistentes a más de un antibiótico, y 20 % son resistentes al menos a cinco (Acevedo <i>et al.</i>, 2013). • Se ha demostrado correlación entre bacterias y genes de resistencia en ríos y mares con la entrada del agua residual urbana (Morris <i>et al.</i>, 2012) • En un estudio realizado por Álvarez y colaboradores en el Lago Valencia, Venezuela se mostró que las tilapias silvestres y cultivadas en agua dulce presentan un reservorio de bacterias potencialmente patógenas para las especies y la salud pública, ya que presentaron una resistencia elevada a diferentes antimicrobianos de uso común y en salud pública. (Álvarez <i>et al.</i>, 2004).
Lagos	

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 (Ashbolt *et al.*, 2013). 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 (Baker-Austin *et al.*, 2006). 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 (Vallejo *et al.*, 2016). 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 (Baker-Austin *et al.*, 2006).

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 (Jo *et al.*, 2020), además, Seiler & Berendonk sugieren que

la propagación y evolución de la RA es provocada o catalizada por los contaminantes antropogénicos (Seiler & Berendonk, 2012), 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 (Baker-Austin *et al.*, 2006). 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 (Ug & Ceylan, 2003).

Se puede tomar como ejemplo a los miembros del género *Enterococcus* Thiercelin & Jouhaud, 1903, los cuales presentan características bioquímicas y genéticas que relacionan la resistencia a metales pesados con la RA (Aktan *et al.*, 2012). 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* (Fleming, 1929), *Staphylococcus* (Rosenbach, 1884), *Bacillus* (Ehrenberg, 1835), *Acinobacter* (Thom & Wingand, 1944) y *Pseudomonas* (Winogradsky, 1984) 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 (Martínez *et al.*, 2010). 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 (Vallejo *et al.*, 2016), esta última resistencia está relacionada a la resistencia de metales pesados (plomo, cromo, cadmio, níquel y mercurio) mediante de mecanismos estructurales y funcionales (Baker-Austin *et al.*, 2006).

En estudios más recientes se ha realizado 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 (Nguyen *et al.*, 2019).

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 (Baker-Austin *et al.*, 2006). 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 (Nguyen *et al.*, 2019).

B) 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 (Zhang *et al.*, 2017).

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 *PI* en la expresión de *intI* y *Pc* 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 (Recchia & Sherrat, 2002). Los integrones están ubicados en la región conservada 5' y del extremo conservado 3' del ADN (Brown *et al.*, 1996). 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 (Fluit & Schmitz, 2004). 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 (Leverstein, 2002). 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 (Coque-González, 2005). 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 aminos cuaternarios (biocidas) y de resistencia sulfonamidas (antibiótico) (Brown *et al.*, 1996).

Gaze *et al.* (2005) 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. 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 *et al.*, (2015) los plásmidos con genes resistentes a ambas sustancias son conjugativos, pudiendo ser movilizados mediante transferencia horizontal entre diferentes bacterias. Así mismo, Karkman (2018) 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.

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 (Bondarczuk *et al.*, 2015). 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 (Rogers *et al.*, 2011). La Organización Mundial de la Salud (OMS) concuerda con que la RA es perjudicial principalmente para los pacientes con infecciones por bacterias farmacoresistentes como *Klebsiella pneumoniae* (Klebs, 1882), *Escherichia coli* (Escherich, 1885), *Staphylococcus aureus* (Ogston, 1880) y otras bacterias que causan enfermedades como la gonorrea, clamidiasis, sífilis, tuberculosis, entre otras (OMS, 2021). 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 (OMS, 2021). 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 (Berendonk *et al.*, 2015).

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 (Martin *et al.*, 2020). 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 (Levenstein *et al.*, 2002). Así también, Bengtsson-Palme *et al.* (2017) mencionan que las rutas de diseminación desde los ambientes con presión de selección hasta llegar a los huéspedes son poco conocidas.

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 35000 personas mueren cada año en Estados Unidos debido a esto (CDC, 2020). Allcock *et al.* (2017) 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.

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 (Sulca & Alvarado, 2018). 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 (Cantón & Ruiz-Garbajosa, 2011).

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 (Levy, 2000). 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 (Berendonk *et al.*, 2015). 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 (Suárez de Ronderos, 2003)., 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 (González *et al.*, 2019). 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.

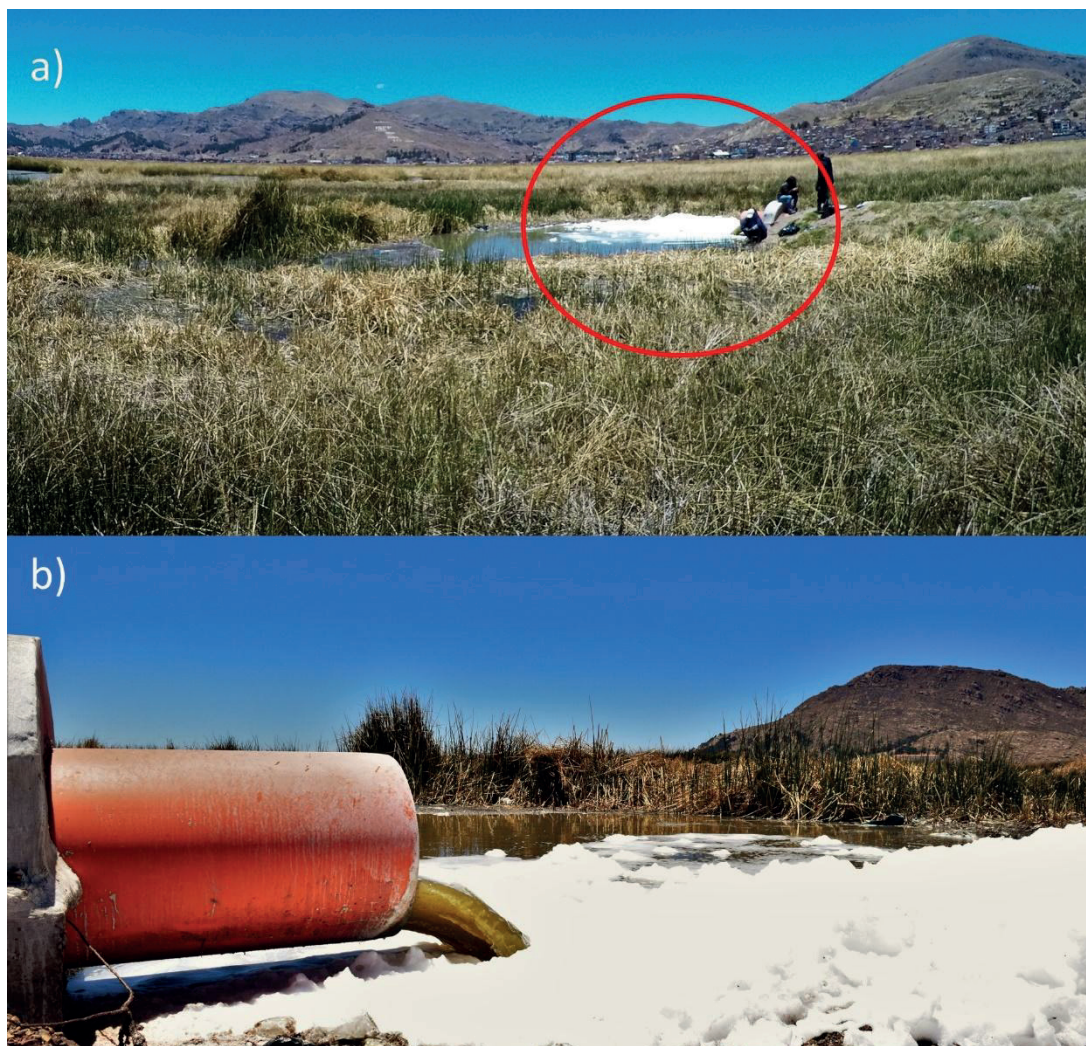


Figura 3. Desfogue de agua de la PTAR (planta de tratamiento de aguas residuales) de Puno en zona contigua del Lago Titicaca. a) Se aprecia la ubicación del desfogue respecto a la ciudad y los totorales contiguos; en rojo, se remarca la ubicación del tubo el cual se amplía en b).

Author contributions: CRediT (Contributor Roles Taxonomy)

AGR = Aitana Gallegos Rubianes

ATC = Allison Torres Correa

HA = Héctor Aponte

OAV = Oscar Aguinaga Vargas

Conceptualization: AGR, ATC, HA, OAV**Data curation:** AGR, ATC**Formal Analysis:** AGR, ATC**Funding acquisition:** AGR, ATC, HA, OAV**Investigation:** AGR, ATC**Methodology:** AGR, ATC**Project administration:** AGR, ATC**Resources:** AGR, ATC**Software:** AGR, ATC**Supervision:** AGR, ATC, HA, OAV**Validation:** AGR, ATC, HA, OAV**Visualization:** AGR, ATC, HA, OAV**Writing – original draft:** AGR, ATC, HA, OAV**Writing – review & editing:** AGR, ATC, HA, OAV**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- Abreu, O., Alpuche, C., Arathoon, E., & Arbo, A. (2011). Tratamiento de las enfermedades infecciosas. Quinta edición *Washington, D.C.: OPS*.
- Acevedo, R., Severiche, C., & Jaimes, J. (2013). Identificación de Bacterias Resistentes a Di-Bromo-Mercurio aisladas de Sedimentos en Playas de Cartagena de Indias, Caribe Colombiano. *Revista Avances Investigación en Ingeniería, 10*, 73-79.
- Aktan, Y., Tan, S., & Içgen, B. (2012). Characterization of lead-resistant river isolated *Enterococcus faecalis* and assessment of its multiple metal and antibiotic resistance. *Environmental Monitoring and Assessment, 185*, 5285-5293.
- Allen H., Donato, J., Wang H., Cloud-Hansen, K., Davies, J., & Handelsman, J. (2010). Call of the wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nature Reviews Microbiology, 8*, 251-259.
- Allcock, S., Young, E.H., Holmes, M., Gurdasani, D., Dougan, G., Sandhu, M.S., Solomon, L. & Török, M.E. (2017). Antimicrobial resistance in human populations: challenges and opportunities. *Global Health, Epidemiology and Genomics, 2*, e4.
- Alonso, D. (2003). *Globalización y enfermedades infecciosas*. Universitat de Barcelona. Fundació Real Instituto Elcano.
- Álvarez, J., Agurto, C., Alvarez, A., & Obregón, J. (2004). Resistencia antimicrobiana en bacterias aisladas de tilapias, agua y sedimentos en Venezuela. *Revista Científica, 14*, 1-16.
- Amábile-Cuevas, C.F. (2010). Algunas opiniones en torno a la resistencia bacteriana. *Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 5*, 49-52.
- Ashbolt, N.J., Amézquita, J., Backhaus, T., Borriello, P., Brandt, K.K., Collignon, P., Coors, A., Finley, R., Gaze, W.H., & Heberer, J., Lawrence, J.R., Larsson, D.G.J., McEwen, S.A., Ryan, J.J., Schönfeld, J., Silley, P., Snape, J.R., Van den Eede, C., & Topp, E. (2013). Human Health Risk Assessment (HHRA) for Environmental Development and Transfer of Antibiotic Resistance. *Environmental Health Perspectives, 121*, 993-1001.
- Baldini, M., & Selzer, P. (2008). Patrones de resistencia a antibióticos de enterococos aislados de aguas estuarinas. *Revista Argentina de Microbiología, 40*, 48-51.
- Baker-Austin, C., Wright, M.S., Stepanauskas, R., & McArthur, J. (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance. *Trends in Microbiology, 14*, 176-182.
- Bécares, E., Villacorta, J., Hijosa, M., & Cardona, R. (2011). Bacterias resistentes a antibióticos en el medio ambiente acuático. *Seguir Medio Ambiente, 124*, 25-40.
- Bedregal, P., Mendoza, P., Ubillus, M., Montoya, E., Ariaa, R., Baca, L., & Fajardo, W. (2010). Evaluación de las aguas del río Rímac en Lima, Perú utilizando el índice de calidad de agua (ICA). *Informe Científico Tecnológico, 10*, 13-19.
- Bengtsson-Palme, J., Hammarén, R., Pal, C., Östman, M., Björleinius, B., Flach, C.F., Fick, J., Kristiansson, E., Tysklind, M., & Larsson, J.

- D.G.J. (2016). Elucidating selection processes for antibiotic resistance in sewage treatment plants using metagenomics. *Science of The Total Environment*, 572, 697–712.
- Bengtsson-Palme, J., Larsson, D., & Kristiansson, E. (2017). Using metagenomics to investigate human and environmental resistomes. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 72, 2690-2703.
- 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. (2015). Tackling antibiotic resistance: the environmental framework. *Nature Reviews Microbiology*, 13, 310–317.
- Bondarczuk, K., Markowicz, A., & Piotrowska-Seget, Z. (2015). The urgent need for risk assessment on the antibiotic resistance spread via sewage sludge land application. *Environment International*, 87, 49-55.
- Bouki, C., Venieri, D., & Diamadopoulos, E. (2013). Detection and fate of antibiotic resistant bacteria in wastewater treatment plants: A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 91, 1-9.
- Brown, H., Stokes, H., & Hall, R. (1996). The integrons In0, In2, and In5 are defective transposon derivatives. *Journal of Bacteriology*, 178, 4429-4437.
- Cantón, R., & Ruiz-Garbajosa, P. (2011). Co-resistance: an opportunity for the bacteria and resistance genes. *Current Opinion in Pharmacology*, 11, 477–485.
- CDC. (2020). *About Antimicrobial Resistance*. <https://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>
- Chuaire, L., & Cediél, J. (2008). Paul Erlich: De las balas mágicas a la quimioterapia. *Colombia Médica*, 39, 291-295.
- Coque-González, M. (2005). Papel de los integrones en la resistencia a los agentes antimicrobianos. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 23, 251-253.
- Correia, A., & Marcano, L. (2015). Presencia y eliminación de compuestos farmacéuticos en plantas de tratamientos de aguas residuales. Revisión a nivel mundial y perspectiva nacional. *Boletín de Malariología y Salud Ambiental*, 55, 1-18.
- Costanza, R., de Groot, R., Braat, L., Kubiszewski, I., Fioramonti, L., Sutton, P., Farber, S., & Grasso, M. (2017). Twenty years of ecosystem services: How far have we come and how far do we still need to go?. *Ecosystem Services*, 28, 1-16.
- Džidic, S., Šuškovc, J., & Kos, B. (2004). Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: Biochemical and genetic aspects. *Food Technology and Biotechnology*, 46, 11–21.
- Fariña, N. (2017). Resistencia bacteriana: un problema de salud pública mundial de difícil solución. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 14, 4-5.
- Fernández-Riverón, F., López-Hernández, J., Ponce-Martínez, L.M., & Machado-Betarte, C. (2013). Resistencia bacteriana. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32, 44-48.
- Ferreira Da Silva, M., Tiago, I., Verissimo, A., Boaventura, R., Nunes, O., & Manaia, C. (2005). Antibiotic resistance in enterococci and related bacteria in an urban wastewater treatment plant. *FEMS Microbiology Ecology*, 45, 1-8.
- Fica, A. (2014). Resistencia antibiótica en bacilos gram negativos, cocáceas gram positivas y anaerobios. implicancias terapéuticas. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 25, 432-444.
- Fluit, A., & Schmitz, E. (2004). Resistance integrons and superintegrons. *Clinical Microbiology and Infection*, 10, 272-288.
- Fuchs, L., Chihu, L., Conde, C., González, V., Noguez, A., Calderon, E., Avonce, N., & Ovando, C. (1994). Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Pública México*, 36, 428-438.
- Garza-Ramos, U., Silva-Sánchez, J., & Martínez-Romero, E. (2009). Genética y genómica enfocadas en el estudio de la resistencia bacteriana. *Salud Pública de México*, 51, 439-446.
- Gaze, G., Abdousslam, N., Hawkey, P., & Wellington, E. (2005). Incidence of Class 1 integrons in a quaternary ammonium compound-polluted

- environment. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 49, 1802-1807.
- Giedraitien, A., Vitkauskien, A., Naginien, R., & Pavilonis, A. (2011). Antibiotic resistance mechanisms of clinically important bacteria. *Medicina (kaunas)*, 47, 137-146.
- González, J., Maguiña, C., & González, F. (2019). La resistencia a los antibióticos: un problema muy serio. *Acta Médica Peruana*, 36, 145-151.
- Jiménez, C. (2011). Contaminantes emergentes en el ambiente: productos farmacéuticos. *Revista Lasallista de Investigación*, 8, 143-153.
- Jo, S., Shin, C., Shin, Y., Kim, P. H., Park, J. il, Kim, M., Park, B., & So, J. (2020). Heavy metal and antibiotic co-resistance in *Vibrio parahaemolyticus* isolated from shellfish. *Marine Pollution Bulletin*, 156, 111246.
- Kapoor, G., Saigal, S., & Elangovan, A. (2017). Action and resistance mechanisms of antibiotics: a guide for clinicians. *Journal of Anaesthesiology Clinical Pharmacology*, 33, 300-305.
- Karkman, A., Do, T., Walsh, F., & Virta, M. (2018). Antibiotic-Resistance Genes in Waste Water. *Trends in Microbiology*, 26, 220-228.
- León-Rosales, S., Arredondo-Hernández, R., & López-Vidal, Y. (2015). La resistencia a los antibióticos: Un grave problema global. *Gaceta Médica de México*, 151, 681-689.
- Leverstein, M., Paauw, A., Box, A., Blok, H., Verhoef, J., & Fluit, A. (2002). Presence of integron-associated resistance in the community is widespread and contributes to multidrug resistance in the Hospital. *Journal of Clinical Microbiology*, 40, 3038-3040.
- Levy, S. (2000). Antibiotic and antiseptic resistance: impact on public health. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 19, S120-S122.
- Martin, J.K., Sheehan, J.P., Bratton, B.P., Savitski, M.M., Wilson, M.Z., & Gitai, Z. (2020). A dual-mechanism antibiotic kills gram-negative bacteria and avoids drug resistance. *Cell*, 181, 1518-1532.
- Martínez, A., Cruz, M., Veranes, O., Carballo, M., Salgado, I., Olivares, S., Lima, L., & Rodríguez, D. (2010). Resistencia a antibióticos y a metales pesados en bacterias aisladas del río Almondarés. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*, 41,1-10.
- Morris, D., Galvin, S., Boyle, F., Hickey, P., Mulligan, M., & Cormican, M. (2012). *Enterococcus faecium* of the vanA Genotype in rural drinking water, effluent, and the aqueous. *Environmental Microbiology*, 78, 596-611.
- Nguyen, C., Hugie, C., Kile, M. & Navab-Daneshmand, T. (2019). Association between heavy metals and antibiotic-resistant human pathogens in environmental reservoirs: A review. *Frontiers of Environmental Science & Engineering*, 13, 46.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). (2017). *OMS: lista de las bacterias para las que se necesitan urgentemente nuevos antibióticos*. https://www.3tres3.com/ultima-hora/oms-bacterias-para-las-que-se-necesitan-urgentemente-nuevos-antibioti_37713/
- Organización Mundial de la Salud (OMS) (2021). *Resistencia a los antimicrobianos*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Pal, C., Bengtsson-Palme, J., Kristiansson, E., & Larsson, D. (2015). Co-occurrence of resistance genes to antibiotics, biocides and metals reveals novel insights into their co-selection potential. *BMC Genomics*, 16, 1-14.
- Perez-Cano, H., & Robles-Contreras, A. (2013). Aspectos básicos de los mecanismos de resistencia bacteriana. *Revista médica MD*, 4, 186-191.
- Recchia, G., & Sherrat, D. (2002). Gene acquisition in bacteria by integron mediated site specific recombination. In: Craig, N., Craigie, R., Gellert, M., & Lambowitz, A.M. (eds.). *Mobile DNA II*. ASM Press, pp. 162-176.
- Reygaert, W. (2018). An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. *AIMS Microbiology*, 26, 482-501.
- Rogers, B., Aminzadeh, Z., Hayashi, Y., & Paterson, D. (2011). Country-to-country transfer of patients and the risk of multi-resistant bacterial infection. *Clinical Infectious Diseases*, 15, 49-56.
- Segura, P., Francois, M., Gagnon, C., & Sauve, S. (2009). Review of the occurrence of anti-infectives in

- contaminated wastewaters and natural and drinking waters. *Environmental Health Perspectives*, 117, 675-684.
- Seiler, C., & Berendonk, T. (2012). Heavy metal driven co-selection of antibiotic resistance in soil and water bodies impacted by agriculture and aquaculture. *Frontiers in Microbiology*, 3, 399.
- Suárez de Ronderos, M. (2003). Ácido Fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense*, 45, 5-9.
- Sulca, M., & Alvarado, D. (2018). Asociación de la resistencia al mercurio con la resistencia a antibióticos en *Escherichia coli* aislados del litoral de Lima, Perú. *Revista Peruana de Biología*, 25, 445-452
- Ug, A., & Ceylan, Ö. (2003). Occurrence of Resistance to Antibiotics, Metals, and Plasmids in Clinical Strains of *Staphylococcus* spp. *Archives of Medical Research*, 34, 130–136.
- Vallejo, M., Ledesma, P., Ibañez, C., Aguirre, L.F., Parada, R.B., Vallejo, B.B., Marguet, E.R. (2016). Resistencia a metales pesados, antibióticos y factores de virulencia en cepas de *Enterococcus* aisladas en la provincia del Chubut, Argentina. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 36, 16-22.
- Wang, F.H., Qiao, M., Chen, Z., Su, J.Q., & Zhu, Y.G. (2015). Antibiotic resistance genes in manure-amended soil and vegetables at harvest. *Journal of Hazardous Materials*, 299, 215221.
- Zhang, Y., Gu, A., He, M., Li, D., & Chen, J. (2017). Subinhibitory concentrations of disinfectants promote the horizontal transfer of multidrug resistance genes within and across genera. *Environmental Science & Technology*, 51, 570–580.

Received July 1, 2023.

Accepted September 2, 2023.