

Resistencia a antimicrobianos: causas

Antimicrobial Resistance: causes

Joaquim Ruiz^{1a}

1 Grupo de Investigación en Dinámicas y Epidemiología de la Resistencia a Antimicrobianos - "One Health", Universidad Científica del Sur, Lima, Perú.



Citar como: Ruiz J. Resistencia a antimicrobianos: causas. South Health; 2024;1:e006.
doi: 10-21142/SH-01-2024-e006.

Fecha de recibido: 28/03/2024
Fecha de aceptado: 20/09/2024
Revisado por pares.



© El autor, 2024. Publicado por la Universidad Científica del Sur (Lima, Perú)

^a Corresponding author:
Joaquim Ruiz
Laboratorio de Microbiología Molecular y Genómica Bacteriana
Universidad Científica del Sur.
Panamericana Sur, Km 19, Lima, Perú
Phone: (511) 610 6400
jruizb@cientifica.edu.pe

Resumen

La resistencia a antimicrobianos es un problema creciente a nivel mundial, con previsiones que hablan de hasta 10 millones de muertes por su causa en el año 2050. Este problema se ve agravado por la escasez de nuevos antimicrobianos, que de manera mayoritaria son miembros de familias ya establecidas, y por tanto frente a los que ya existen mecanismos de resistencia. El desarrollo o selección de resistencia a antimicrobianos, aunque directamente asociado al nivel de uso de estos, no es un fenómeno unidimensional. En esta revisión se repasan algunas de las principales causas subyacentes tras este problema.

Palabras clave: Resistencia a antimicrobianos; Adaptabilidad bacteriana; Co-selección de resistencia; Abuso y mal uso de antimicrobianos; Automedicación.

Abstract

Antimicrobial resistance is a growing problem worldwide, with projections of 10 million deaths in 2050 directly related to this phenomenon. This problem is aggravated because the scarcity of new antimicrobial agents, with most of them belonged to established antibacterial agent families, and therefore against which resistance mechanisms already exist. The development or selection of antimicrobial resistance, while directly associated with their level of use, it is not a unidimensional problem. In this review, several of the most relevant causes underlying this problem are revisited.

Keywords: Antimicrobial resistance; Bacterial adaptability; Co-selection of resistance; Overuse and misuse of antimicrobial agents; Self-medication

INTRODUCCIÓN

La resistencia a antimicrobianos es uno de los principales problemas de salud en la actualidad, siendo considerada como la gran pandemia del siglo 21 por diferentes autores y como un factor de riesgo que incide de manera directa en la viabilidad futura de los tratamientos médicos tal como los conocemos hoy en día (Anderson, 1999; O'Neill, 2014; Spellberg *et al.*, 2008; Verhoef, 2003). Así, es causa directa de muerte, debido tanto a su especial impacto en pacientes de alto riesgo e ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), como al retraso o imposibilidad (ausencia de antibióticos efectivos) en aplicar tratamientos adecuados (Pons and Ruiz, 2019).

En 2014 se estimó que la resistencia a antibióticos fue la causa directa de muerte de >700.000 personas a nivel mundial y, si bien controvertido, se proyectó un escenario que predecía más de 10.000.000 de muertes por esta causa en 2050 (Abat *et al.*, 2018; O'Neill, 2014). Más recientemente, se ha estimado que en 2019 hubo 4.95 millones de muertes asociadas a microorganismos resistentes a antimicrobianos y que en alrededor de 1.27 millones de casos, la defunción se asoció directamente a la resistencia a antimicrobianos (ARC, 2022). Asimismo, los elevados niveles de resistencia a antibióticos tienen un severo impacto económico. De esta manera se ha estimado que en 2050 el sobrecoste sanitario que representarían escenarios de altos niveles de resistencia sería del orden de 1.2 trillones de dólares.

Similarmente la resistencia a antimicrobianos afecta al producto interior bruto (PIB). El Banco Mundial estima que un escenario de elevados niveles de resistencia a antimicrobianos implicaría descensos del PIB del 3.2% y 3.8% en 2030 y 2050 respectivamente; en ambos casos comparándolo con respecto a un escenario de resistencia a antibióticos nula (WBG, 2017). Reseñar, que el impacto económico asociado a la resistencia a antimicrobianos no se distribuiría por igual, sino que tendría un mayor impacto en países de baja y media renta, donde el descenso del PIB asociado a escenarios de elevados niveles de resistencia a antimicrobianos alcanzaría el 5.6% e 4.4% respectivamente (WBG, 2017).

La resistencia a antimicrobianos puede definirse como una pandemia que afecta a todo el planeta. Así, adicionalmente a la presencia de microorganismos resistentes aislados en ambientes con una clara exposición a los antibióticos como son ambientes hospitalarios (Flores-Paredes *et al.*, 2021a,b), también se aíslan con creciente frecuencia de animales de granja, personas sanas o alimentos comercializados (Alcedo *et al.*, 2021; Castillo *et al.*, 2022; Duarte *et al.*, 2023; Guibert *et al.*, in press; Ruiz-Roldán *et al.*, 2018), pero también de poblaciones aisladas con escaso o nulo acceso a antibióticos (Bartoloni *et al.*, 2009), animales salvajes (Espinoza *et al.*, 2012, 2021; Gonçalves *et al.*, 2012) o zonas prístinas remotas y alejadas de zonas habitadas por seres humanos (van Goethem *et al.*, 2018; Yuan *et al.*, 2019). No obstante, debido a carencia de recursos económicos, que resultan en sistemas de salud precarios, con escasez de personal sanitario capacitado y limitación de recursos técnicos, y que a menudo llevan al uso de antimicrobianos antiguos

de limitada potencia, sin casi alternativas a los mismos en caso de fallo terapéutico, así como a una deficiente cultura sanitaria entre la población y a medidas de control al acceso de medicamentos ausentes o ineficientes; la resistencia a antimicrobianos afecta de manera especialmente relevante a países de baja y media renta (Collignon *et al.*, 2018; O'Neill, 2014; Pons *et al.*, 2020). A pesar de ello, la escasez o ausencia de datos sobre niveles y mecanismos de resistencia circulantes de muchos de estos países, a menudo resulta en espacios en blanco a la hora de dibujar mapas que informen de la relevancia de este problema a nivel mundial (Figura 1).

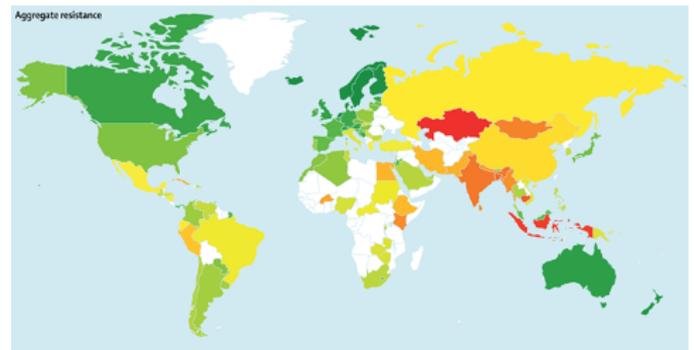


Figura 1: Mapamundi reportando niveles de resistencia a antibióticos

El mapa muestra un gran número de países sin datos (países en blanco) sobre niveles de resistencia a antimicrobianos. Muchos de ellos en África. Extraído de la referencia Collignon (2018), publicado bajo Creative Commons CC-BY-NC-ND.

Este panorama ha motivado la toma de posición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que ha considerado la resistencia a antibióticos como una de las 10 amenazas mundiales para la salud, indicando la necesidad de una aproximación global a este problema desde un punto de vista "One Health" (http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA68/A68_R7-en.pdf?ua=1). De la misma manera, lo preocupante de la situación motivó la celebración el 21/09/2016 de reunión de alto nivel de la Organización de Naciones Unidas para discutir la situación y avanzar hacia la toma de medidas efectivas que permitan controlar el problema (<https://news.un.org/es/story/2016/09/1364931>). Una nueva reunión de alto nivel de la Asamblea General de la Organización de Naciones Unidas tendrá lugar el 26 de septiembre de 2024 para tratar de nuevo esta problemática (<https://documents.un.org/doc/undoc/gen/n24/088/26/pdf/n2408826.pdf?token=L1FyzJzbQz5kYCK7GX&fe=true>).

Pese a que recientemente se ha descrito un nuevo grupo de moléculas con capacidad para tratar infecciones por *Acinetobacter baumannii* (Zampaloni *et al.*, in press), el problema se ve agravado por el estancamiento en el desarrollo de nuevas familias de antimicrobianos, con mecanismos de acción diferentes, y que por tanto no se vean afectados por los mecanismos de resistencia desarrollados por las bacterias. Ello ha llevado a la exploración de nuevas alternativas, tanto para el tratamiento directo de enfermedades infecciosas, como sería el retornar a explorar la fagoterapia tanto para uso clínico como en producción de alimentos (Ferry *et al.*, 2021; Sieiro *et al.*, 2020), o diversos

Tabla 1: Presiones humanas o ambientales que generan resistencia a antimicrobianos

Tipo de presión	Causa	Causa	Factor de Riesgo	
Presión Inevitable				
No antropogénica	Fuentes Naturales	Microorganismos Productores Tóxicos ambientales naturales ¹		
Antropogénica	Medicina Humana	Tratamientos médicos Profilaxis ²		
	Medicina Veterinaria	Tratamientos médicos Profilaxis ²		
Presión Evitable				
Antropogénica	Medicina Humana	Profilaxis ²		
		Automedicación	Acceso Libre Almacenaje Casero Compra por internet	
		Uso inadecuado	Diagnóstico Erróneo Duración Tratamiento Errónea Dosaje Incorrecto Pautado Erróneo Presión Sanitaria Presión Social	
		Medicina Veterinaria	Profilaxis ²	Acceso Libre Compra por Internet
			Uso No Profesional	Acceso Libre Compra por Internet
			Promotor de Crecimiento	
	Falta de Garantías	Falsificaciones		
		Caducados	Almacenaje Casero Uso Precario	
		Conservación	Almacenaje Casero Uso Precario	
	Contaminación	Descartes Incontrolados	Falta de Regulación Medidas de control ineficientes	
		Tóxicos liberados al ambiente	Falta de Regulación Medidas de control ineficientes	

1 La presencia de tóxicos ambientales puede favorecer tanto la selección de mecanismos cromosomales de resistencia múltiple, como la estabilización en el genoma bacteriano de elementos móviles portadores de genes capaces de conferir al tóxico ambiental, pero también de otros relacionados con resistencia a antibacterianos.

2 En ocasiones el uso profiláctico de antimicrobianos está plenamente justificado, en otras es superfluo e innecesario, por ello se encuentra tanto bajo el epígrafe "Presión Inevitable", como bajo el epígrafe "Presión Evitable"

productos para otras aplicaciones, como sería el caso del plasma para la desinfección de superficies u objetos (Fernández-Gómez *et al.*, 2022).

CAUSAS DE LA RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

La resistencia a antimicrobianos no se debe a una sola causa, ni tiene un solo origen; es un fenómeno multifactorial,

en el que un conjunto de factores independientes incide de manera directa e interrelacionada. De una manera genérica podemos dividir esos factores en 2 grandes grupos: aquellos ligados a la acción del Ser Humano y aquellos independientes de la acción humana. Aunque a menudo olvidados, o no suficientemente considerados, los factores no antropogénicos son de gran relevancia, pues son la auténtica base del problema, por su lado los factores antropogénicos serían el combustible que hace que el problema tenga las dimensiones actuales (Tabla 1).

Factores no antropogénicos

Existencia de mecanismos de resistencia a antibióticos en la naturaleza

La base de la casi totalidad de los antibióticos actuales son productos naturales con la capacidad de inhibir o matar bacterias. Indicar no obstante que las cantidades de antibióticos presentes de manera natural en los diferentes ecosistemas son ínfimas y su impacto debe catalogarse como escaso, anecdótico, o limitado a zonas y circunstancias muy concretas. Un ejemplo de potencial influencia en condiciones concretas es el hallazgo de restos óseos en el desierto nubio, datados en aproximadamente 1500-1700 años de antigüedad, con patrones de fluorescencia compatibles con la presencia de trazas de tetraciclina (Bassett *et al.*, 1980). Los autores sugirieron que los almacenes de granos en condiciones climáticas locales podrían haber favorecido la proliferación de *Streptomyces* productores de tetraciclina, la cual se habría ingerido con la alimentación (Basset *et al.*, 1980), pudiendo por ende afectar a la composición y patrones de resistencia a antibióticos de las diferentes microbiotas de estas poblaciones. Reseñar que, de ser así, aunque fuese de una manera inconsciente, habría una influencia antropogénica directa.

Aunque a menudo parece olvidarse, la existencia de esos antibacterianos naturales comporta tanto la existencia paralela de mecanismos que los propios microorganismos productores poseían para evitar su propia muerte, como la adaptación y selección de vías de resistencia en microorganismos no productores. Así, la existencia de productos antibacterianos y de mecanismos de resistencia en la naturaleza se ha de ver desde un punto de vista ecológico y evolutivo.

Los microorganismos productores tenían la posibilidad tanto de eliminar la competencia para ocupar un nicho ecológico, como de facilitar la liberación al medio de nutrientes provenientes de los procesos de degradación de las bacterias muertas por la acción de sus productos antibacterianos. En este contexto se produjo una coevolución, y aquellos microorganismos que poseían mecanismos capaces de conferirles algún grado de resistencia, podían sobrevivir en la vecindad de microorganismos productores de antimicrobianos y de paso aprovecharse de las ventajas de los antibióticos, compensando de esa manera el descenso en "fitness" que suele comportar el mantenimiento de esos mecanismos (Andersson and Hughes, 2010). Corroborando lo antedicho, en estudios desarrollados sobre muestras obtenidas del permafrost siberiano, con más de 30.000

años de antigüedad se ha detectado la presencia de genes de resistencia a β -lactámicos, tetraciclina y glucopéptidos (D'Costa *et al.*, 2011).

Así, los antibióticos naturales han permitido la selección y desarrollo de mecanismos de resistencia a lo largo de los millones de años previos al inicio de la era antibiótica, que luego, bajo la presión selectiva derivada de los múltiples usos de los antimicrobianos, se han diseminado de manera generalizada (Davies and Davies, 2010).

Existencia de sistemas bacterianos "adaptables"

Los microorganismos poseen mecanismos que pese a tener, y mantener, una función concreta, pueden de manera imprevista tener acción sobre el efecto de los antimicrobianos. Posiblemente el ejemplo más evidente sea el de las bombas de expulsión. Las bombas de expulsión son mecanismos que poseen las bacterias ya sea para enviar productos de su interés (por ejemplo, sideróforos) al medio que las circunda, ya sea para sobrevivir en ambientes hostiles, donde de manera natural hay productos que les pueden resultar tóxicos, como sales biliares, o antimicrobianos naturales (ver el punto anterior) (Li and Nikaido, 2009; Li *et al.*, 2015). Estos sistemas de resistencia, al igual que sucede con la permeabilidad natural de las bacterias, suelen pasar desapercibidos, al considerarse como parte de la resistencia intrínseca de los microorganismos y sólo se magnifican en casos de desregulación y sobreexpresión. No obstante, su efecto es fácilmente detectable mediante el uso de inhibidores de bombas de expulsión (por ejemplo, Phenyl Arginyl- β -Naphthylamide - PA β N) o a través del análisis de mutantes *knock out* (Li *et al.*, 2015; Saénz *et al.* 2004). Así, en cepas clínicas de *Escherichia coli* con concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) a ácido nalidíxico de 128 mg/L, la adición de PA β N al ensayo reduce los valores de CMI a niveles de 16 mg/L (Saénz *et al.* 2004). Se ha de indicar que el efecto de las bombas de expulsión sobre los antimicrobianos es variable, así las hay que son capaces de expeler al medio diferentes antibióticos no relacionados entre sí, como sería el caso de AcrAB-TolC en *E. coli* o de MexAB-OprM en *P. aeruginosa*, mientras otras tienen un abanico de acción más limitado, circunscribiendo su acción a una familia de antimicrobianos o a algunos miembros de esta (Li *et al.*, 2015; Ruiz *et al.*, 2019). En estudios desarrollados en zonas vírgenes de la Antártida se ha detectado una gran prevalencia de genes codificantes para bombas de expulsión, lo que sugiere una gran relevancia de estos mecanismos en comunidades bacterianas ambientales no sometidas (o con escasa influencia) a presiones antibióticas de origen antrópico (Van Goethem *et al.*, 2018).

Otro ejemplo de capacidad adaptativa serían los genes *qnr* relacionados con la resistencia a quinolonas (Ruiz, 2019). Al ser las quinolonas productos de origen 100% sintético y no existir en la Naturaleza, estos genes no han co-evolucionado (al menos hasta la introducción de las quinolonas en los años 1960) en presencia de estos antibióticos (Ruiz, 2019). Así, se ha detectado el gen *qnrB60* en la cepa de *Citrobacter freundii* ATCC 6879 (Saga *et al.*, 2013), aislada en 1931 a

partir de una muestra de leche para requesón (Sarles and Hammer 1933), 18 años antes de la síntesis de la molécula de quinolona (Price, 1949) y 33 años antes de la introducción de la primera quinolona, el ácido nalidíxico, en la práctica clínica (Bisacchi, 2015). Hay que indicar que la función originaria de estos genes no ha sido aun definitivamente elucidada, aunque en algunos casos se ha sugerido que podrían favorecer la supervivencia bacteriana a bajas temperaturas en medios acuáticos (Ruiz, 2019) así como estar implicado en procesos de superenrollamiento y reparación del ADN, contribuyendo a la supervivencia en ambientes intestinales (Gil-Marqués *et al.*, 2021).

Selección indirecta

Mención aparte merece la co-selección de mecanismos transferibles de resistencia a antibióticos por sustancias tóxicas. Un ejemplo clásico es la presencia de genes detoxificantes de metales pesados en elementos móviles que a su vez transportan genes de resistencia (Gómez-Sanz *et al.*, 2013). Si bien esos genes tienen un origen natural y la presencia natural de metales pesados en algunos ambientes puede favorecer a las bacterias que los posean, la realidad es que a menudo la presencia de esos metales en el ambiente se debe a la actividad humana (por ejemplo, minería o vertidos incontrolados). A otro nivel, diferentes metales pesados como es el caso del Zn son usados como suplementos en la cría de animales de granja (Huang *et al.*, 2019), en tal sentido, aunque se ha de tener en cuenta la presencia simultánea de antibióticos, diferentes estudios han mostrado una aparente relación entre la presencia de metales pesados en heces de animales de granja y la de genes de resistencia a metales pesados o antibióticos (Zhou *et al.*, 2016).

También se ha descrito el efecto de metales pesados en la transferencia de elementos móviles (y por ende de genes de resistencia a antibióticos). Así Buberger *et al.*, (2020) han mostrado la capacidad de zinc y cobre de reducir la expresión de los genes *nikB* y *traB*, precisos para la conjugación plasmídica y por ende reduciendo la tasa de conjugación de plásmidos portadores del gen *bla_{CMY-2}*, aunque sin afectar a la transferencia vertical del plásmido. En la misma línea Suzuki *et al.*, (2012) han mostrado el efecto negativo de cadmio, cobre y zinc en la conjugación plasmídica. Por contra, el mismo estudio de Suzuki *et al.*, (2012) muestra que el vanadio favorece la conjugación, mientras que Wang *et al.*, (2020) observan que la presencia de metales pesados (cadmio, cobre, plomo y zinc), favorece la conjugación plasmídica. No obstante, se ha de reseñar que en el trabajo de Wang *et al.*, (2020), se observa que las concentraciones más elevadas de los diferentes metales testados empiezan a mostrar efectos inhibitorios en la conjugación, lo que junto al hecho que las concentraciones de metales utilizadas en el trabajo de Wang *et al.*, (2020) son netamente menores a las utilizadas en los otros dos estudios comentados (Buberger *et al.*, 2020; Suzuki *et al.*, 2012), sugiere que a concentraciones bajas los metales pesados favorecen la conjugación plasmídica, pero que concentraciones elevadas la afectan de manera negativa.

Factores antropogénicos

Preámbulo

Sin duda los factores vinculados a la acción humana son los que más han influenciado en llegar a la situación actual. Esos factores se pueden subdividir en varios subapartados, algunos íntimamente relacionados, atendiendo a las razones que subyacen bajo esas acciones, pero todos tienen en común el resultar en una presión selectiva sobre las poblaciones microbianas. Esa presión selectiva, siguiendo la más pura lógica darwiniana ha favorecido a aquellas subpoblaciones bacterianas minoritarias que poseían genes de resistencia, así como ha permitido la selección de mutantes espontáneos, penalizando a las que no poseían mecanismos de resistencia. El desarrollo paulatino de multiresistencia no fue más que consecuencia directa de la introducción de nuevos antimicrobianos, que diversificaron la presión y favorecieron a aquellos microorganismos que acumularon diferentes mecanismos de resistencia. Y todo ello ha sido así, pese al hecho que la adquisición/desarrollo de resistencia puede comportar un gasto energético o afectaciones funcionales que en ocasiones llevan a un descenso en la "fitness" (Rajer and Sandegren, 2022; Vila *et al.*, 2002); sin duda, la ventaja conferida por la resistencia adquirida ha sido mayor que el coste biológico pagado. A este hecho hay que añadir la creciente descripción de microorganismos resistentes con mutaciones "compensatorias", que les permiten recuperar total o parcialmente la "fitness" perdida, sin afectar sus niveles de resistencia a antimicrobianos (Rieux *et al.*, 2001; Vincent *et al.*, 2018).

Uso necesario y justificado para tratamiento de infecciones

Los antibióticos están para ser usados cuando son necesarios. A efectos, es lo mismo no usar un antimicrobiano cuando está justificado, que tratar una enfermedad infecciosa con los medios disponibles en la era preantibiótica.

Entre los medios hospitalarios donde el uso de antimicrobianos es mayor (y mayormente justificado) se encuentran las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs). En las UCIs, la delicada situación de los pacientes hace que el uso de antimicrobianos sea más intenso. Ello contribuye a la presencia en las UCIs de microorganismos especialmente adaptados y multiresistentes (Pons and Ruiz, 2019), que a su vez causan infecciones severas y potencialmente fatales. Entre ellos merecen especial atención los clasificados dentro del grupo "ESKAPE" (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Enterobacter* spp.), que junto a *E. coli* son la causa etiológica de la mayoría de las infecciones de origen hospitalario (Flores-Paredes *et al.*, 2021a,b, 2022; Pons and Ruiz, 2019) y presentan patrones de multiresistencia, extrema resistencia e inclusive pan-resistencia a antimicrobianos (De Socio *et al.*, 2019; Pons and Ruiz, 2019).

De hecho, de manera reciente se han acuñado nuevos acrónimos como ESKAPEEc para incluir a *E. coli* en ese grupo de microorganismos que merecen especial atención (De Angelis *et al.*, 2018), o ESCAPE, donde una de las "E"

englobaría a las enterobacterias del grupo ESKAPE, así como otras como *Proteus* spp., y la C se referiría a *Clostridium difficile*, en referencia a su creciente relevancia (Peterson, 2009). Algunos clones específicos de estos microorganismos, los llamados "clones de alto riesgo", son especialmente relevantes pues adicionalmente a los elevados niveles de resistencia a antimicrobianos que dificultan su tratamiento, suelen poseer factores de virulencia específicos (por ejemplo, ExoU, exoenzima relacionado con citotoxicidad presente en *P. aeruginosa*) que se asocian con una peor evolución de los pacientes y con mayores niveles de mortalidad (Peña *et al.*, 2015; Recio *et al.*, 2018; Zhou *et al.*, 2018). Inclusive, en algunos casos como en el de *P. aeruginosa* pertenecientes al ST235 o a otros ST poseedores del factor de virulencia ExoU se ha visto que poseen una facilidad incrementada para adquirir altos niveles de resistencia, en especial a quinolonas, sin que ello les comporte pérdidas de "fitness" (Agnello *et al.*, 2016; Horna *et al.*, 2019).

Para controlar la proliferación de estos microorganismos en ambientes hospitalarios, dentro de un uso ordenado y correcto de antimicrobianos, se han propuesto estrategias de alternancia temporal o de usos simultáneos de diferentes antimicrobianos entre los diferentes pacientes ingresados, son las llamadas estrategias de "cycling" y "mixing", no obstante, la utilidad real de estas estrategias es motivo de controversia (Beardmore *et al.*, 2017, Ruiz and Pons, 2018; Van Duijn *et al.*, 2018). En resumen, este tipo de uso, absolutamente preciso, genera una presión directa sobre el patógeno, y sobre los microorganismos de las diferentes microbiotas del paciente. Asimismo, en función de las vías y actividad de los productos excretados, esa presión antibiótica puede afectar a microorganismos presentes en el ambiente, al igual que microorganismos resistentes excretados del organismo pueden dispersarse, llevando consigo sus mecanismos de resistencia.

Abuso y mal uso hospitalario/sanitario

Si bien, como se ha indicado anteriormente, los antibióticos son una herramienta precisa (y preciosa) para controlar diferentes cuadros infecciosos, en ocasiones el uso que se hace de este recurso en ambientes sanitarios es excesivo. Así, a menudo se prescriben antibióticos de manera inadecuada, incluyendo el uso de estos para tratamiento de enfermedades virales (Ecker *et al.*, 2013; Ruvinsky *et al.*, 2011). Hay que indicar que, en especial en el ámbito de la medicina primaria, en ocasiones existen presiones por parte de los pacientes para que se les prescriba, o se prescriba a menores, antibióticos (Shamim *et al.*, 2023).

Más recientemente, en los puntos álgidos de la pandemia de Sars-CoV-2 se reportó que alrededor del 72 de pacientes hospitalizados por COVID-19 recibieron antibióticos, pese a que sólo 8% sufrieron infecciones que lo requiriesen (Getahun *et al.*, 2020). En ese sentido, diferentes reportes han mostrado la preocupación del efecto de la pandemia en el incremento y diseminación de resistencia a antimicrobianos (Ruiz, 2021a; Tanne, 2022).

La presencia de tratamientos erróneos debidos a malas elecciones de antimicrobianos puede deberse a

varios factores, incluyendo el retraso o la ausencia de información adecuada sobre los patrones de resistencia a antimicrobianos de los patógenos tratados, o al antedicho uso de antibióticos para el tratamiento de afecciones virales (Suberviola-Cañas *et al.*, 2015; Tsubira *et al.*, 2023). Otros escenarios de mal uso serían la prescripción de dosis incorrectas, vías de administración inadecuadas o pautados erróneos (Martínez-Domínguez *et al.*, 2022).

Aunque no exactamente un error de pautado, se ha de comentar la frecuencia del olvido de toma, el no hacerlo según las indicaciones recibidas o la interrupción de los tratamientos de manera precoz, por la sensación de encontrarse mejor, por parte de los pacientes (Mboya *et al.*, 2018; Vega-Cubillo *et al.*, 2017).

Entre las medidas implementadas para prevenir el uso inadecuado de antimicrobianos en los ámbitos hospitalarios destaca la instauración de "PROAs" (Programas de Optimización de Uso de Antimicrobianos), los cuales velan por un uso racional de los antimicrobianos (Mòdol Deltell *et al.*, 2018).

Profilaxis

Si bien la profilaxis con antimicrobianos puede estar justificada en determinados casos, como por ejemplo de manera previa a determinadas operaciones quirúrgicas, tras trasplantes de órganos o en pacientes con enfermedades de base como neoplasias (Ruiz, 2019), a menudo se ha usado por mera comodidad, para evitar molestias, más que por motivos reales de necesidad médica. Un ejemplo paradigmático es el uso profiláctico de antibióticos para prevenir la diarrea del viajero (DV). Al respecto se ha de considerar que la diarrea es una enfermedad autolimitada que, en condiciones normales, no precisa de tratamiento antibiótico, por lo que el uso profiláctico de antimicrobianos no está justificado, excepto en casos de viajeros en los que en caso de contraer DV exista un riesgo real de desarrollar complicaciones severas que comporten un riesgo evidente para su salud (Diptyanusa *et al.*, 2018; Riddle *et al.*, 2017; Ruiz and Pons, 2013). Interesantemente, se ha relacionado el uso de antimicrobianos para tratar casos de DV con mayores índices de colonización intestinal por bacterias resistentes a antibióticos no relacionados, como por ejemplo cefalosporinas de tercera y cuarta generación (Kantele *et al.*, 2015). Hay que indicar que este uso profiláctico se extiende, más allá del ámbito humano, a usos en cría de animales (Pokharel *et al.*, 2020). (Ver sección Usos y Abusos más allá de la Medicina Humana).

Acceso incontrolado y automedicación

La presencia de regulaciones efectivas en la venta y distribución de medicamentos no es equivalente en todos los países, yendo desde escenarios de estricto cumplimiento a situaciones de venta callejera (Figura 2), pasando por situaciones prácticas de venta libre y competencia entre establecimientos (Kotwani *et al.*, 2021; Mboya *et al.*, 2018). Así, en numerosos países la presencia de hileras

de farmacias, compitiendo entre ellas, es algo fácilmente constatable (Figura 3).



Figura 2: Venta callejera de medicamentos
Venta callejera de medicamentos en Pucallpa (Perú). Fecha: octubre 2018. Autor: María J. Pons, publicada bajo autorización del autor.



Figura 3: Competencia entre farmacias.
Hilera de farmacias en Lima (Perú). Fecha: 2012. Autor: Joaquim Ruiz, publicada bajo autorización del autor.

El acceso incontrolado a antimicrobianos no se limita solo a sanidad humana, también afecta a la ganadería. Así, en algunos países, el acceso a antibióticos por parte de ganaderos es tan sencillo como la simple compra, en ausencia de cualquier requisito o experiencia, en un local comercial. Similarmente, la venta de piensos medicados es una práctica común en numerosos países (Salam *et al.*, 2023).

La automedicación está intrínsecamente relacionada con el acceso incontrolado a antimicrobianos, no obstante, se pueden listar algunas causas adicionales a este acceso franco. Así, en numerosas ocasiones, tras un uso pautado y reglado de antibióticos quedan pastillas, sobres o jarabes sobrantes, que son almacenados en cajones o armarios, y

en una ocasión posterior, ante un problema de salud, son utilizados en ausencia de receta y aún de diagnóstico; más aún, sin revisar fechas de caducidad (Bhat *et al.*, 2023). Entre las opciones para evitar este problema se han explorado vías como la dispensación del número exacto de dosis requeridas para tratamientos pautados (Treibich *et al.*, 2017).

Aunque excepcional, se ha de reseñar el impacto de las noticias difundidas en el epicentro de la epidemia de COVID-19, que no solo impactó en los anteriormente reseñados usos innecesarios de antimicrobianos a nivel hospitalario (Getahun *et al.*, 2020), si no también en un mayor consumo comunitario de los mismos tanto con como sin prescripción médica (Zavala-Flores and Salcedo-Matienzo, 2020).

En países de baja/media renta este problema adquiere una especial relevancia, dado que en adición a una ausencia de control en el acceso a los medicamentos y a una cultura sanitaria deficiente, se añaden barreras sociales, incluyendo distancia, dificultad de acceso, así como económicas tanto relacionadas con la adquisición de los tratamientos pautados como de costes directos e indirectos derivados de la asistencia y atención en centros de salud, que potencian este problema (Afari-Asiedu *et al.*, 2020; Houghton *et al.*, 2020).

Mención aparte merece el fenómeno de internet, existiendo páginas accesibles desde todo el mundo que promueven la venta de medicamentos de todo tipo, carentes de cualquier tipo de control o garantía (Kelesidis *et al.*, 2007; Sun *et al.*, 2021).

Evidentemente este problema tiene una relación directa con la cultura sanitaria de la población y la falta de percepción social de las dimensiones reales del problema de la resistencia a antimicrobianos (Ruiz, 2021b).

Antibióticos sin garantías: fraudulentos / caducados / mal conservados

La existencia y uso de antibióticos en malas condiciones o sin garantías es un hecho frecuente, que afecta especialmente a países de baja/media renta (Gulube and Adesola, 2023; Tesfaye *et al.*, 2020), aunque también se expande a otras zonas por el almacenaje por particulares de antibióticos sobrantes tras recibir algún tratamiento que luego pueden ser utilizados tras haber sido guardados en condiciones de temperatura sub-óptima durante largos periodos de tiempo (inclusive más allá de su fecha de caducidad). Este último caso entronca directamente con el problema de automedicación. De manera más reciente, la venta de medicamentos por internet también ha favorecido la distribución de medicamentos (no sólo antibióticos) sin garantías de calidad.

Dentro de este apartado se pueden hacer dos categorías:

1) La venta de antibióticos ilegales, carentes de garantías de fabricación. En estos casos es frecuente tanto la ausencia o la presencia de cantidades inferiores de principio activo, como

el envasar los productos buscando la máxima semejanza con productos legales (Kelesidis *et al.*, 2007; Tesfaye *et al.*, 2020).

2) El uso de productos caducados o almacenados en condiciones inadecuadas. Si bien no es necesariamente un fraude, como si lo es el caso anterior, esos productos no reúnen las condiciones necesarias, probablemente presentando menores niveles de actividad (Arya and Agarwal, 2008; Calderón and Tarapues, 2021).

En ambos casos se genera un doble riesgo para la salud pública, de manera directa, por la ineficacia de los productos, e indirecta, por favorecer la exposición de los microorganismos a concentraciones subinhibitorias de antibiótico, lo que favorece la selección de subpoblaciones tolerantes / resistentes.

Usos y abusos más allá de la medicina humana

Al igual que en salud humana, los antimicrobianos forman parte del arsenal terapéutico para tratar infecciones en animales. Así, también se han de considerar el uso en tratamiento de infecciones que tienen lugar en cría de animales de consumo, en mascotas o en animales salvajes en cautiverio para el tratamiento de procesos infecciosos (Abdulkareem, 2023; Beaudoin *et al.*, 2023; Huckins *et al.*, 2021; JCUAAHVM, 1969). Al igual que en el caso humano, este uso es preciso, aunque a menudo se hace de manera incorrecta, dado que o bien no se prescriben por veterinarios, o pese a ello, el uso que se les da no es el pautado por estos, siendo esto especialmente notorio en lo relativo a animales de consumo (Bedekelabou *et al.*, 2022; Habiba *et al.*, 2023; Manyi-Loh *et al.*, 2018).

Como se ha comentado en otras secciones, este problema viene derivado de una falta de formación sanitaria y afecta especialmente a países de baja/media renta (Habiba *et al.*, 2023). Asimismo, es común el uso profiláctico de antimicrobianos (Bedekelabou *et al.*, 2022; Manyi-Loh *et al.*, 2018). Aunque a menudo queda en el olvido, se ha de reseñar que el término animales de consumo, se extiende más allá de las granjas avícolas, o de la cría de ganado bovino, ovino, porcino o de animales de similares características, también incluye las piscifactorías, en las cuales también se hace un uso intenso de antimicrobianos (Chowdhury *et al.*, 2022; Qader *et al.*, 2023). Hay que indicar que se ha asociado a estas la diseminación de algunos genes de resistencia a antimicrobianos, como los genes *mcr* implicados en resistencia a polimixinas (Shen *et al.*, 2019), actualmente consideradas antibióticos de último recurso (Khuntayaporn *et al.*, 2022), o que algunos genes *qnr* tienen su origen en microorganismos acuáticos (Ruiz, 2019).

Un efecto asociado al uso de antimicrobianos en animales de consumo es un aceleramiento del crecimiento de estos. Los primeros reportes de este fenómeno se remontan a fines de los años 40 del siglo pasado, al observarse que la presencia de residuos de clortetraciclina incrementaban el desarrollo de aves de corral (Stokstad *et al.*, 1949), posteriormente se comprobó que este fenómeno era extensible a diversos antimicrobianos. Si bien el mecanismo

subyacente no esta del todo establecido, se ha propuesto que se asocie con alteraciones a nivel de microbiota intestinal (Lin *et al.*, 2013). Aunque ya en 1969 se alertó de los riesgos de esta práctica (JCUAAHVM, 1969), no fue hasta la publicación en los años 1990-2000 de reportes que asociaban el uso de antimicrobianos en veterinaria con la aparición de resistencias a antimicrobianos en microorganismos aislados de animales de granja, alimentos o en patógenos zoonóticos (Aarestrup, 1995; Endtz *et al.*, 1991), que diferentes países, entre ellos los miembros de la Unión Europea prohibieron este uso (Castanon, 2007). Pese a las evidencias de los riesgos de salud pública asociados a este uso, y al llamado de la OMS para prohibirlo (https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68883/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.7.pdf?sequence=1&isAllowed=y), a día de hoy sigue siendo legal en numerosos países.

Aún cuando parezca contradictorio, diferentes antimicrobianos considerados de último recurso y/o incluidos en la lista de medicamentos esenciales por la OMS (<https://global.essentialmeds.org/dashboard/medicines>), u otros directamente relacionados a nivel estructural, y por tanto compartiendo mecanismos de resistencia están, o han estado en uso hasta de manera reciente para usos veterinarios, incluyendo usos profilácticos o de promotores de crecimiento (Habiba *et al.*, 2023).

Resultado de estos usos es la llegada de microorganismos resistentes a antimicrobianos a la cadena alimenticia, y, como se ha indicado, la irrupción de infecciones por patógenos zoonóticos resistentes a antimicrobianos (Endtz *et al.*, 1991; Granda *et al.*, 2018; Ruiz *et al.*, 2022). Así, se han aislado, de muestras de alimentos comercializados, microorganismos resistentes a antimicrobianos, tanto comensales, como patógenos, incluyendo *E. coli*, *Salmonella enterica*, *P. aeruginosa* u otros (Guibert *et al.*, 2024; Maguiña-Molina *et al.*, 2021; Martínez-Puchol *et al.*, 2021; Ruiz-Roldán *et al.*, 2018).

Entre los usos de los antimicrobianos fuera del ámbito de la salud humana, también se encuentra su uso en agricultura. Las razones de este uso es la lucha contra infecciones de los cultivos o la eliminación de bacterias patógenas (Miller *et al.*, 2022). Como resultado, la presión antibiótica se incrementa y se generan nuevos nichos para bacterias resistentes. Relacionado con ello, aunque menos visible, el uso de heces animales como abono, practica tradicional, conlleva la llegada de antimicrobianos y bacterias resistentes a los mismos a los cultivos (Habiba *et al.*, 2023; Heuer *et al.*, 2002; Miller *et al.*, 2022). En este sentido, se calcula que mas del 75% de algunos antimicrobianos consumidos se excretan en forma activa con las heces, que si bien pueden ser inactivados en gran medida durante el proceso de compostaje, o también directamente en el suelo, por ejemplo por adsorción, pueden alcanzar cursos de agua, ser absorbidos por plantas o directamente interactuar con microorganismos en el ambiente (Kim *et al.*, 2011; Manyi-Loh *et al.*, 2018; Miller *et al.*, 2022). Por último, he de indicar que las trazas de antibiótico pueden llegar a sitios tan inverosímiles como la miel comercializada, posiblemente por la libación de las abejas en flores de plantas tratadas (Rama *et al.*, 2022).

Descarte ambiental (intencionado/no intencionado)

Los antibióticos, al igual que el resto de los medicamentos, no deberían descartarse en el ambiente, sino ser procesados para su destrucción de manera correcta, a este efecto en numerosos países existen sistemas de recogida de medicamentos sobrantes o caducados, a menudo vinculados a farmacias y oficinas de expendio de medicamentos (SIGRE, 2023) (Figura 4). No obstante, a menudo se descartan en la basura o el inodoro, llegando a suelos o aguas y pudiendo afectar a animales de vida libre (Calderón and Tarapues, 2021). Mención aparte merece indicar el descarte natural, asociado a las excretas de personas o animales tratados con antimicrobianos. Estas excretas, como se ha comentado, pueden contener ya sea antibiótico, o metabolitos de este, que al igual que en el caso anterior llegan a aguas o suelos (Manyi-Loh *et al.*, 2018). Reseñar que, los antimicrobianos usados en piscifactorías o granjas también pueden alcanzar el medio ambiente, al acabar en las aguas de ríos, lagos o mares, siendo a menudo descartadas directamente al medio ambiente e inclusive utilizadas con fines agrícolas (Habiba *et al.*, 2023; Li *et al.*, 2012; Qader *et al.*, 2023).



Figura 4: Campaña de concienciación sobre descarte controlado de medicamentos.

Puesto de concienciación en el centro de Lima. Fecha: 21 de septiembre de 2023. Autor: Joaquim Ruiz, publicada bajo autorización del autor.

Al respecto se han reportado elevadas concentraciones de diferentes medicamentos, incluyendo antibióticos en diferentes sistemas acuáticos (Li *et al.*, 2012; Qader *et al.*, 2023). Similarmente, análisis de suelos próximos

a granjas porcinas mostraron la presencia de hasta 9 diferentes fluoroquinolonas (Li *et al.*, 2012), siendo estos antimicrobianos de origen 100% sintético (Ruiz, 2019), y por tanto esa presencia solo podía asociarse a descartes al ambiente.

CONCLUSIONES

El incremento de resistencia a antimicrobianos no es un fenómeno unifactorial, numerosas causas subyacen bajo él. Tampoco es un fenómeno exclusivo de ambientes hospitalarios, estando extendido por todos los ambientes, Siendo así, la única manera efectiva de combatirlo es mediante el diseño de acciones focalizadas en diferentes

ambientes y sobre diferentes dianas o actores. No obstante, ninguna acción o medida que se tome será efectiva en ausencia de una sociedad que sea consciente de la situación, siendo así imprescindible incluir acciones de concienciación y de formación.

Financiación

Sin financiación externa

Conflictos de intereses

Ninguno

Referencias

- Aarestrup FM. Occurrence of glycopeptide resistance among *Enterococcus faecium* isolates from conventional and ecological poultry farms. *Microb Drug Resist.* 1995;1(3):255-7. doi: [10.1089/mdr.1995.1.255](https://doi.org/10.1089/mdr.1995.1.255).
- Abat C, Fournier PE, Jimeno MT, Rolain JM, Raoult D. Extremely and pandrug-resistant bacteria extra-deaths: myth or reality? *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1687-97. doi: [10.1007/s10096-018-3300-0](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3300-0).
- Abdulkareem ZA. Network meta-analysis of the therapeutic effects of various antibiotics on footrot in sheep and cattle. *Res Vet Sci.* 2023;160:55-61. doi: [10.1016/j.rvsc.2023.05.011](https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2023.05.011).
- Afari-Asiedu S, Oppong FB, Tostmann A, Ali Abdulai M, Boamah-Kaali E, Gyaase S, *et al.* Determinants of inappropriate antibiotics use in rural central Ghana using a mixed methods approach. *Front Public Health.* 2020;8:90. doi: [10.3389/fpubh.2020.00090](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00090).
- Alcedo K, Ruiz J, Ochoa TJ, Riveros M. High prevalence of *bla*_{CTX-M} in fecal commensal *Escherichia coli* from healthy children. *Infect Chemother.* 2022;54(1):59-69. doi: [10.3947/ic.2021.0102](https://doi.org/10.3947/ic.2021.0102).
- Agnello M, Finkel SE, Wong-Beringer A. Fitness cost of fluoroquinolone resistance in clinical isolates of *Pseudomonas aeruginosa* differs by Type III secretion genotype. *Front Microbiol* 2016;7:1591. doi: [10.3389/fmicb.2016.01591](https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01591).
- Anderson RM. The pandemic of antibiotic resistance. *Nat Med.* 1999;5(2):147-9. doi: [10.1038/5507](https://doi.org/10.1038/5507).
- Andersson DI, Hughes D. Antibiotic resistance and its cost: is it possible to reverse resistance? *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(4):260-71. doi: [10.1038/nrmicro2319](https://doi.org/10.1038/nrmicro2319).
- Antimicrobial Resistance Collaborators (ARC). Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet.* 2022;399(10325):629-55. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0).
- Arya SC, Agarwal N. Antimicrobial storage and antibiotic resistance. *J Am Board Fam Med.* 2008;21(2):168. doi: [10.3122/jabfm.2008.02.070233](https://doi.org/10.3122/jabfm.2008.02.070233).
- Bassett EJ, Keith MS, Armelagos GJ, Martin DL, Villanueva AR. Tetracycline-labeled human bone from ancient Sudanese Nubia (A.D. 350). *Science.* 1980;209(4464):1532-4. doi: [10.1126/science.7001623](https://doi.org/10.1126/science.7001623).
- Bartoloni A, Pallecchi L, Rodríguez H, Fernandez C, Mantella A, Bartalesi F, *et al.* Antibiotic resistance in a very remote Amazonas community. *Int J Antimicrob Agents.* 2009; 33(2):125-9. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2008.07.029](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.07.029).
- Beardmore RE, Peña-Miller R, Gori F, Iredell J. Antibiotic cycling and antibiotic mixing: which one best mitigates antibiotic resistance? *Mol Biol Evol.* 2017;34(4):802-17. doi: [10.1093/molbev/msw292](https://doi.org/10.1093/molbev/msw292).
- Beaudoin AL, Bollig ER, Burgess BA, Cohn LA, Cole SD, Dear JD, *et al.* Prevalence of antibiotic use for dogs and cats in United States veterinary teaching hospitals, August 2020. *J Vet Intern Med.* 2023; 37(5):1864-75. doi: [10.1111/jvim.16814](https://doi.org/10.1111/jvim.16814).
- Bedekelabou AP, Talaki E, Dzogbema KF, Dolou M, Savadogo M, Seko MO, *et al.* Assessing farm biosecurity and farmers' knowledge and practices concerning antibiotics and antibiotic resistance in poultry and pig farms in Southern Togo. *Vet World.* 2022;15(7):1727-37. doi: [10.14202/vetworld.2022.1727-1737](https://doi.org/10.14202/vetworld.2022.1727-1737).
- Bhat MJ, Al-Qahtani M, Badawi AS, Asiri GB, Alhmare AM, Rashid A, *et al.* Awareness and knowledge of antibiotic resistance and risks of self-medication with antibiotics among the Aseer region population, Saudi Arabia, 2023. *Cureus.* 2023;15(6):e40762. doi: [10.7759/cureus.40762](https://doi.org/10.7759/cureus.40762).
- Bisacchi GS. Origins of the quinolone class of antibacterials: an expanded "discovery story". *J Med Chem* 2015; 58(12):4874-82. doi: [10.1021/jm501881c](https://doi.org/10.1021/jm501881c).
- Buberg ML, Witsø IL, L'Abée-Lund TM, Wasteson Y. Zinc and copper reduce conjugative transfer of resistance plasmids from extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *Microb Drug Resist.* 2020;26(7):842-9. doi: [10.1089/mdr.2019.0388](https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0388).
- Calderón JM, Tarapués M. Medicamentos sobrantes y caducados en el hogar ¿Su almacenaje y desecho representan un problema de salud pública? *Salud Colect.* 2021;17:e-3599. doi: [10.18294/sc.2021.3599](https://doi.org/10.18294/sc.2021.3599).
- Castanon JI. History of the use of antibiotic as growth promoters in European poultry feeds. *Poult Sci.* 2007;86(11):2466-71. doi: [10.3382/ps.2007-00249](https://doi.org/10.3382/ps.2007-00249).
- Chowdhury S, Rheman S, Debnath N, Delamare-Deboutteville J, Akhtar Z, Ghosh S, *et al.* Antibiotics usage practices in aquaculture in Bangladesh and their associated factors. *One Health.* 2022;15:100445. doi: [10.1016/j.onehlt.2022.100445](https://doi.org/10.1016/j.onehlt.2022.100445).
- Collignon P, Beggs JJ, Walsh TR, Gandra S, Laxminarayan R. Anthropological and socioeconomic factors contributing to global antimicrobial resistance: a univariate and multivariable analysis. *Lancet Planet Health.* 2018;2(9):e398-e405. doi: [10.1016/S2542-5196\(18\)30186-4](https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30186-4).
- D'Costa VM, King CE, Kalan L, Morar M, Sung WW, Schwarz C, *et al.* Antibiotic resistance is ancient. *Nature.* 2011;477(7365):457-61. doi: [10.1038/nature10388](https://doi.org/10.1038/nature10388).
- Davies J, Davies D. Origin and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2010;74(3):417-33. doi: [10.1128/MMBR.00016-10](https://doi.org/10.1128/MMBR.00016-10).

- De Angelis G, Fiori B, Menchinelli G, D'Inzeo T, Liotti FM, Morandotti GA, *et al.* Incidence and antimicrobial resistance trends in bloodstream infections caused by ESKAPE and *Escherichia coli* at a large teaching hospital in Rome, a 9-year analysis (2007-2015). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(9):1627-36. doi: [10.1007/s10096-018-3292-9](https://doi.org/10.1007/s10096-018-3292-9)
- De Socio GV, Rubbioni P, Botta D, Cenci E, Belati A, Paggi R, *et al.* Measurement and prediction of antimicrobial resistance in bloodstream infections by ESKAPE and *Escherichia coli* pathogens. *J Glob Antimicrob Resist.* 2019;19:154-160. doi: [10.1016/j.jgar.2019.05.013](https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.05.013).
- Diptyanus A, Ngamprasertchai T, Piyaphanee W. A review of antibiotic prophylaxis for traveler's diarrhea: past to present. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2018;4:14. doi: [10.1186/s40794-018-0074-4](https://doi.org/10.1186/s40794-018-0074-4).
- Duarte ASR, Marques AR, Andersen VD, Korsgaard HB, Mordhorst H, Møller FD, *et al.* Antimicrobial resistance monitoring in the Danish swine production by phenotypic methods and metagenomics from 1999 to 2018. *Euro Surveill.* 2023;28(20):2200678. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2023.28.20.2200678](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.20.2200678).
- Ecker L, Ochoa TJ, Vargas M, del Valle LJ, Ruiz J. Preferencias de uso de antibióticos en niños menores de cinco años por médicos de centros de salud de primer nivel en zonas periurbanas de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2013;30(2):181-9.
- Endtz HP, Ruijs GJ, van Klingeren B, Jansen WH, van der Reyden T, Mouton RP. Quinolone resistance in *Campylobacter* isolated from man and poultry following the introduction of fluoroquinolones in veterinary medicine. *J Antimicrob Chemother.* 1991;27(2):199-208. doi: [10.1093/jac/27.2.199](https://doi.org/10.1093/jac/27.2.199).
- Espinoza K, Zavalaga C, Irigoien-Lovera C, Gonzales-del-Carpio DD, Diaz-Santibañez I, Pons MJ, *et al.* Antimicrobial resistance levels among Gram-negative bacteria from Peruvian bobbits (*Sula variegata*) in Northern Peru. *J Wildl Dis.* 2021;57(3):722-5. doi: [10.7589/JWD-D-21-00003](https://doi.org/10.7589/JWD-D-21-00003).
- Espinoza K, Caffo X, Hernández J, Olaechea R, Pons MJ, Ruiz J. Presence of *Vibrio cholerae* in wild-birds inhabiting in wetlands in metropolitan Lima. *J Wildl Dis* 2023;59(3):495-99. doi: [10.7589/JWD-D-22-00121](https://doi.org/10.7589/JWD-D-22-00121).
- Fernández-Gómez P, Muro-Fraguas I, Múgica-Vidal R, Sainz-García A, Sainz-García E, González-Raurich M, *et al.* Development and characterization of anti-biofilm coatings applied by Non-Equilibrium Atmospheric Plasma on stainless steel. *Food Res Int.* 2022;152:109891. doi: [10.1016/j.foodres.2020.109891](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109891).
- Ferry T, Kolenda C, Batailler C, Gaillard R, Gustave CA, Lustig S, *et al.* Case report: arthroscopic "debridement antibiotics and implant retention" with local injection of personalized phage therapy to salvage a relapsing *Pseudomonas aeruginosa* prosthetic knee infection. *Front Med.* 2021;8:569159. doi: [10.3389/fmed.2021.569159](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.569159).
- Flores-Paredes W, Luque N, Albornoz R, Rojas N, Espinoza M, Pons MJ, *et al.* Evolution of antimicrobial resistance levels of ESKAPE microorganisms in a Peruvian IV-level hospital. *Infect Chemother.* 2021a;53(3):449-462. doi: <https://doi.org/10.3947/ic.2021.0015>.
- Flores-Paredes W, Luque N, Albornoz R, Rojas N, Espinoza M, Ruiz J, *et al.* Prevalence and antimicrobial resistance of non-ESKAPE-Ec *Enterobacteriales* isolated in a IV-level hospital in Lima, Peru. *Acta Microbiol Hell.* 2021b;66(2):155-65.
- Flores-Paredes W, Luque N, Albornoz R, Rojas N, Espinoza M, Ruiz J, *et al.* Evolution of the prevalence and antimicrobial resistance among *Escherichia coli* isolated as a cause of infection in patients admitted to a IV-level hospital in Lima, Peru. *J Trop Pathol.* 2022;51(3):197-212. doi: [10.5216/rpt.v51i3.74360](https://doi.org/10.5216/rpt.v51i3.74360)
- Getahun H, Smith I, Trivedi K, Paulin S, Balkhy HH. Tackling antimicrobial resistance in the COVID-19 pandemic. *Bull World Health Organ.* 2020;98(7):442-442A. doi: [10.2471/BLT.20.268573](https://doi.org/10.2471/BLT.20.268573).
- Gil-Marqués ML, Jacoby GA, Hooper DC. Analyzing possible native functions of the quinolone resistance gene *qnr* in *Vibrio vulnificus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(6):e00232-21. doi: [10.1128/AAC.00232-21](https://doi.org/10.1128/AAC.00232-21).
- Gómez-Sanz E, Kadlec K, Feßler AT, Zarazaga M, Torres C, Schwarz S. Novel *erm(T)*-carrying multiresistance plasmids from porcine and human isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* ST398 that also harbor cadmium and copper resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3275-82. doi: [10.1128/AAC.00171-13](https://doi.org/10.1128/AAC.00171-13).
- Gonçalves A, Igrejas G, Radhouani H, Estepa V, Pacheco R, Monteiro R, *et al.* Iberian wolf as a reservoir of extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* of the TEM, SHV, and CTX-M groups. *Microb Drug Resist.* 2012;18(2):215-9. doi: [10.1089/mdr.2011.0145](https://doi.org/10.1089/mdr.2011.0145).
- Granda A, Riveros M, Martínez-Puchol S, Ocampo K, Laureano-Adame L, Corujo A, *et al.* Presence of extended-spectrum β -lactamase, CTX-M-65, in *Salmonella enterica* serovar Infantis isolated from children with diarrhea in Lima, Peru. *J Pediatric Infect Dis.* 2019;14(4):194-200. doi: [10.1055/s-0039-1685502](https://doi.org/10.1055/s-0039-1685502).
- Guibert F, Espinoza K, Taboada-Blanco C, Alonso CA, Oporto R, Castillo AK, *et al.* Traditional marketed meats as a reservoir of multidrug-resistant *Escherichia coli*. *Int Microbiol.* 2023. doi: [10.1007/s10123-023-00445-y](https://doi.org/10.1007/s10123-023-00445-y).
- Gulumbe BH, Adesola RO. Revisiting the blind spot of substandard and fake drugs as drivers of antimicrobial resistance in LMICs. *Ann Med Surg (Lond).* 2023;85(2):122-3. doi: [10.1097/MS9.0000000000000113](https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000113).
- Habiba UE, Khan A, Mmbaga EJ, Green IR, Asaduzzaman M. Use of antibiotics in poultry and poultry farmers- a cross-sectional survey in Pakistan. *Front Public Health.* 2023;11:1154668. doi: [10.3389/fpubh.2023.1154668](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1154668).
- Heuer H, Krögerrecklenfort E, Wellington EM, Egan S, van Elsas JD, van Overbeek L, *et al.* Gentamicin resistance genes in environmental bacteria: prevalence and transfer. *FEMS Microbiol Ecol.* 2002;42(2):289-302. doi: [10.1111/j.1574-6941.2002.tb01019.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6941.2002.tb01019.x).
- Horna G, Amaro C, Palacios A, Guerra H, Ruiz J. High frequency of the *exoU+*/*exoS+* genotype associated with multidrug-resistant "high-risk clones" of *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates from Peruvian clinical hospitals. *Sci Rep.* 2019;9(1):10874. doi: [10.1038/s41598-019-47303-4](https://doi.org/10.1038/s41598-019-47303-4).
- Houghton N, Bascolo E, Del Riego A. Monitoring access barriers to health services in the Americas: a mapping of household surveys. *Rev Panam Salud Publica.* 2020;44:e96. doi: [10.26633/RPSP.2020.96](https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.96).
- Huang L, Li X, Wang W, Yang L, Zhu Y. The role of zinc in poultry breeder and hen nutrition: an update. *Biol Trace Elem Res.* 2019;192(2):308-18. doi: [10.1007/s12011-019-1659-0](https://doi.org/10.1007/s12011-019-1659-0).
- Huckins GL, Sim RR, Hartup B. Adjunctive use of intravenous antibiotic regional limb perfusion in three cranes with distal limb infections. *Animals (Basel).* 2021;11(9):2673. doi: [10.3390/ani11092673](https://doi.org/10.3390/ani11092673).
- Joint Committee of the Use of Antibiotics in Animal Husbandry and Veterinary Medicine (JCUAAHVM). Report of the Joint Committee of the use of antibiotics in animal husbandry and veterinary medicine. Londres (Gran Bretaña). Her Majesty Stationary Office, Londres, Reino Unido. 1969. <https://wellcomecollection.org/works/cqvewh54/items?canvas=1..>
- Kantele A, Lääveri T, Mero S, Vilkinen K, Pakkanen SH, Ollgren J, *et al.* Antimicrobials increase travelers' risk of colonization by extended-spectrum betalactamase-producing *Enterobacteriaceae*. *Clin Infect Dis.* 2015;60(6):837-46. doi: [10.1093/cid/ciu957](https://doi.org/10.1093/cid/ciu957).
- Kelesidis T, Kelesidis I, Rafailidis PI, Falagas ME. Counterfeit or substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemother.* 2007;60(2):214-36. doi: [10.1093/jac/dkm109](https://doi.org/10.1093/jac/dkm109).
- Khuntayaporn P, Thirapanmethee K, Chomnawang MT. An update of mobile colistin resistance in non-fermentative Gram-negative bacilli. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:882236. doi: [10.3389/fcimb.2022.882236](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.882236).
- Kim KR, Owens G, Kwon SI, So KH, Lee DB, Ok YS. Occurrence and environmental fate of veterinary antibiotics in the terrestrial environment. *Water Air Soil Poll.* 2011;214:163-74.
- Kim HB, Park CH, Gavin M, Jacoby GA, Hooper DC. Cold shock induces *qnrA* expression in *Shewanella algae*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(1):414-6. doi: [10.1128/AAC.00991-10](https://doi.org/10.1128/AAC.00991-10).
- Kotwani A, Joshi J, Lamkang AS. Over-the-counter sale of antibiotics in

- India: a qualitative study of providers' perspectives across two states. *Antibiotics* (Basel). 2021;10(9):1123. doi: [10.3390/antibiotics10091123](https://doi.org/10.3390/antibiotics10091123).
- Li XZ, Nikaido H. Efflux-mediated drug resistance in bacteria: an update. *Drugs*. 2009;69(2):1555-623. doi: [10.2165/11317030-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11317030-000000000-00000).
- Li J, Wang T, Shao B, Shen J, Wang S, Wu Y. Plasmid-mediated quinolone resistance genes and antibiotic residues in wastewater and soil adjacent to swine feedlots: potential transfer to agricultural lands. *Environ Health Perspect*. 2012;120(8):1144-9. doi: [10.1289/ehp.1104776](https://doi.org/10.1289/ehp.1104776).
- Li XZ, Plésiat P, Nikaido H. The challenge of efflux-mediated antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 2015;28(2):337-418. doi: [10.1128/cmr.00117-14](https://doi.org/10.1128/cmr.00117-14).
- Lin J, Hunkapiller AA, Layton AC, Chang YJ, Robbins KR. Response of intestinal microbiota to antibiotic growth promoters in chickens. *Foodborne Pathog Dis*. 2013;10:331-7. <https://doi.org/10.1089/fpd.2012.1348>.
- Loyola S, Gutierrez LR, Horna G, Petersen K, Agapito J, Osada J, Rios P, Lescano AG, Tamariz J. Extended-spectrum β -lactamase-producing *Enterobacteriaceae* in cell phones of health care workers from Peruvian pediatric and neonatal intensive care units. *Am J Infect Control*. 2016;44(8):910-6. doi: [10.1016/j.ajic.2016.02.020](https://doi.org/10.1016/j.ajic.2016.02.020).
- Maguiña-Molina C, Pons MJ, Beltrán MJ, Morales-Cauti S. Multidrug-resistant *Salmonella enterica* isolated in Paca (*Cuniculus paca*) carcasses from the Belen market, Iquitos, Perú. *Foodborne Pathog Dis*. 2021;18(2):131-38. doi: [10.1089/fpd.2020.2836](https://doi.org/10.1089/fpd.2020.2836).
- Manyi-Loh C, Mamphweli S, Meyer E, Okoh A. Antibiotic use in agriculture and its consequential resistance in environmental sources: potential public health implications. *Molecules*. 2018;23(4):795. doi: [10.3390/molecules23040795](https://doi.org/10.3390/molecules23040795).
- Martínez-Domínguez J, Sierra-Martínez O, Galindo-Fraga A, Trejo-Mejía JA, Sánchez-Mendiola M, Ochoa-Hein E, et al. Antibiotic prescription errors: the relationship with clinical competence in junior medical residents. *BMC Med Educ*. 2022;22(1):456. doi: [10.1186/s12909-022-03499-0](https://doi.org/10.1186/s12909-022-03499-0).
- Martínez-Puchol S, Riveros M, Ruidias K, Granda A, Ruiz-Roldán L, Zapata-Cachay C, et al. Dissemination of a multidrug resistant CTX-M-65 producer *Salmonella enterica* serovar Infantis clone between marketed chicken meat and children. *Int J Food Microbiol*. 2021;344:109109. doi: [10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109109](https://doi.org/10.1016/j.ijfoodmicro.2021.109109).
- Mboya EA, Sanga LA, Ngocho JS. Irrational use of antibiotics in the Moshi Municipality Northern Tanzania: a cross sectional study. *Pan Afr Med J*. 2018;31:165. doi: [10.11604/pamj.2018.31.165.15991](https://doi.org/10.11604/pamj.2018.31.165.15991).
- Miller SA, Pinto Ferreira J, LeJeune JT. Antimicrobial use and resistance in plant agriculture: a One Health perspective. *Agriculture*. 2022; 12(2):289. doi: [10.3390/agriculture12020289](https://doi.org/10.3390/agriculture12020289).
- Mòdol Deltell JM, Álvarez Martins M, Méndez Hernández M, Giménez Pérez M. Política de antibióticos: irrupción de los programas de optimización del uso de antimicrobianos (PROA). *Med Clin (Barc)*. 2018;150(11):443-9. doi: [10.1016/j.medcli.2017.10.038](https://doi.org/10.1016/j.medcli.2017.10.038).
- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. Review on Antimicrobial Resistance, London 2016. [acceso el 19 de enero de 2024]. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Peña C, Cabot G, Gómez-Zorrilla S, Zamorano L, Ocampo-Sosa A, Murillas J, et al. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):539-48. doi: [10.1093/cid/ciu866](https://doi.org/10.1093/cid/ciu866).
- Peterson LR. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE revisited. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(6):992-3. doi: [10.1086/605539](https://doi.org/10.1086/605539).
- Pokharel S, Shrestha P, Adhikari B. Antimicrobial use in food animals and human health: time to implement 'One Health' approach. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2020;9(1):181. doi: [10.1186/s13756-020-00847-x](https://doi.org/10.1186/s13756-020-00847-x).
- Pons MJ, Ruiz J. Current trends in epidemiology and antimicrobial resistance in Intensive Care Units. *J Emerg Crit Care Med*. 2019;3:5. doi: [10.21037/jccm.2019.01.05](https://doi.org/10.21037/jccm.2019.01.05).
- Pons MJ, de Toro M, Medina S, Sáenz Y, Ruiz J. Antimicrobianos, resistencia antibacteriana y salud sostenible. *South Sustainability*. 2020; 1: 7-10. doi: [10.21142/SS-0101-2020-001](https://doi.org/10.21142/SS-0101-2020-001).
- Price JR. Some reactions of l-methyl-y-quinolone-3-carboxylic acid, a degradation product of the alkaloids. *Aust J Sci Res*. 1949; 217: 272-281.
- Qadeer A, Rui G, Yaqing L, Ran D, Liu C, Jing D, A, et al. A mega study of antibiotics contamination in Eastern aquatic ecosystems of China: occurrence, interphase transfer processes, ecotoxicological risks, and source modeling. *J Hazard Mater*. 2023;458:131980. doi: [10.1016/j.jhazmat.2023.131980](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2023.131980).
- Rajer F, Sandegren L. The role of antibiotic resistance genes in the fitness cost of multiresistance plasmids. *mBio*. 2022;13(1):e0355221. doi: [10.1128/mbio.03552-21](https://doi.org/10.1128/mbio.03552-21).
- Rama A, Haziri I, Miftari I, Zuka A, Zhuri B, Latifi A, et al. Determination of streptomycin residues in imported and locally produced honey in Kosovo. *Int J Food Contam* 2022;9:10. doi: [10.1186/s40550-022-00096-3](https://doi.org/10.1186/s40550-022-00096-3).
- Recio R, Villa J, Viedma E, Orellana MÁ, Lora-Tamayo J, Chaves F. Bacteraemia due to extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* sequence type 235 high-risk clone: facing the perfect storm. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52(2):172-9. doi: [10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.03.018).
- Riddle MS, Connor BA, Beeching NJ, DuPont HL, Hamer DH, Kozarsky P, et al. Guidelines for the prevention and treatment of travelers' diarrhea: a graded expert panel report. *J Travel Med*. 2017;24(suppl_1):S57-S74. doi: [10.1093/jtm/tax026](https://doi.org/10.1093/jtm/tax026).
- Rieux V, Carbon C, Azoulay-Dupuis E. Complex relationship between acquisition of beta-lactam resistance and loss of virulence in *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2001;184(1):66-72. doi: [10.1086/320992](https://doi.org/10.1086/320992).
- Ruiz J. Transferable mechanisms of quinolone resistance from 1998 onward. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32(4): e00007-19. doi: [10.1128/cmr.00007-19](https://doi.org/10.1128/cmr.00007-19).
- Ruiz J. Enhanced antibiotic resistance as a collateral COVID-19 pandemic effect? *J Hosp Infect* 2021a; 107:114-5. doi: [10.1016/j.jhin.2020.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jhin.2020.11.010).
- Ruiz J. Antimicrobial resistance, from bench-to-publicside. *Microbes Infect Chemother*. 2021b; 1:e1182. doi: [10.54034/mice.1182](https://doi.org/10.54034/mice.1182).
- Ruiz J, Flores-Paredes W, Luque N, Albornoza R, Rojas N, Espinoza M, et al. Retrospective analysis of the emergence of antibiotic-resistant *Salmonella enterica* infections in a level IV hospital from Lima, Peru. *Trop Doctor*. 2022; 52(1):68-73. doi: [10.1177/00494755211060990](https://doi.org/10.1177/00494755211060990).
- Ruiz J, Pons MJ. Prevention of travellers' diarrhoea: where and who? *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):911-2. doi: [10.1016/S1473-3099\(13\)70243-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(13)70243-3).
- Ruiz J, Pons MJ. In an inhospitable ICU, not even antibiotic cycling or mixing are the solutions. *Ann Infect* 2018; 2:2. doi: [10.21037/aoi.2018.07.01](https://doi.org/10.21037/aoi.2018.07.01).
- Ruiz-Roldán L, Martínez-Puchol S, Gomes C, Palma N, Riveros M, Ocampo K, et al. Presencia de *Enterobacteriaceae* y *Escherichia coli* multirresistente a antimicrobianos en carne adquirida en mercados tradicionales en Lima. *Rev Peru Med Exp Salud Publ* 2018; 35(2): 425-32. doi: [10.17843/rpmesp.2018.353.3737](https://doi.org/10.17843/rpmesp.2018.353.3737).
- Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Taicz M, Inda L, Kijko I, et al. Motivos de la prescripción inadecuada de antibióticos en un hospital pediátrico de alta complejidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;30(6):580-5.
- Saga T, Sabtcheva S, Mitsutake K, Ishii Y, Tateda K, Yamaguchi K, et al. Characterization of *qnrB*-like genes in *Citrobacter* species of the American Type Culture Collection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2863-6. doi: [10.1128/aac.02396-12](https://doi.org/10.1128/aac.02396-12).
- Sáenz Y, Ruiz J, Zarazaga M, Teixidó M, Torres C, Vila J. Effect of the efflux pump inhibitor Phe-Arg- β -naphthylamide on the MIC values of the quinolones, tetracycline and chloramphenicol, in *Escherichia coli* isolates of different origin. *J Antimicrob Chemother*. 2004; 53(3):544-5. doi: [10.1093/jac/dkh117](https://doi.org/10.1093/jac/dkh117).
- Salam MA, Al-Amin MY, Salam MT, Pawar JS, Akhter N, Rabaan AA, et al. Antimicrobial resistance: a growing serious threat for global public health. *Healthcare*. 2023;11(13):1946. doi: [10.3390/healthcare11131946](https://doi.org/10.3390/healthcare11131946).
- Sarles WB, Hammer BW. Species of *Escherichia-Aerobacter* organisms

- responsible for some defects in dairy products. *J Bacteriol.* 1933; 25(5):461-7. doi: <https://doi.org/10.1128/jb.25.5.461-467.1933>.
- Shamim MA, Padhi BK, Satapathy P, Siddiq A, Manna S, Aggarwal AK, *et al.* Parents' expectation of antibiotic prescriptions for respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Infect Dis.* 2023;10:20499361231169429. doi: [10.1177/20499361231169429](https://doi.org/10.1177/20499361231169429).
- Shen Y, Lv Z, Yang L, Liu D, Ou Y, Xu C, *et al.* Integrated aquaculture contributes to the transfer of *mcr-1* between animals and humans via the aquaculture supply chain. *Environ Int.* 2019;130:104708. doi: [10.1016/j.envint.2019.03.056](https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.056).
- Sieiro C, Areal-Hermida L, Pichardo-Gallardo Á, Almuiña-González R, de Miguel T, Sánchez S, *et al.* A hundred years of bacteriophages: can phages replace antibiotics in agriculture and aquaculture? *Antibiotics (Basel).* 2020;9(8):493. doi: [10.3390/antibiotics9080493](https://doi.org/10.3390/antibiotics9080493).
- Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases del Sector Farmacéutico (SIGRE). Memoria de Sostenibilidad 2022. 2023. <https://www.memoriasigre.com/2022/Memoria-de-Sostenibilidad-2022-SIGRE.pdf>. Acceso el 28 de marzo de 2024.
- Spellberg B, Guidos R, Gilbert D, Bradley J, Boucher HW, Scheld WM, *et al.* The epidemic of antibiotic-resistant infections: a call to action for the medical community from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008;46(2):155-64. doi: <https://doi.org/10.1086/524891>.
- Stokstad E., Jukes T.H., Pierce J., Page A., Franklin A. The multiple nature of the animal protein factor. *J Biol Chem.* 1949;180(2):647-54. doi: [10.1016/S0021-9258\(18\)56683-7](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)56683-7).
- Suberviola Cañas B, Jáuregui R, Ballesteros MÁ, Leizaola O, González-Castro A, Castellanos-Ortega Á. Efectos del retraso y la inadecuación del tratamiento antibiótico en la supervivencia de los pacientes en shock séptico. *Med Intensiva.* 2015;39(8):459-66. doi: [10.1016/j.medint.2014.12.006](https://doi.org/10.1016/j.medint.2014.12.006).
- Sun N, Gong Y, Liu J, Wu J, An R, Dong Y, *et al.* Prevalence of antibiotic purchase online and associated factors among Chinese residents: a nationwide community survey of 2019. *Front Pharmacol.* 2021;12:761086. doi: [10.3389/fphar.2021.761086](https://doi.org/10.3389/fphar.2021.761086).
- Suzuki S, Kimura M, Agusa T, Rahman HM. Vanadium accelerates horizontal transfer of tet(M) gene from marine *Photobacterium* to *Escherichia coli*. *FEMS Microbiol Lett.* 2012;336(1):52-6. doi: [10.1111/j.1574-6968.2012.02653.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2012.02653.x).
- Tanne JH. Covid-19: Antimicrobial resistance rose dangerously in US during pandemic, CDC says. *BMJ.* 2022;378:o1755. doi: [10.1136/bmj.o1755](https://doi.org/10.1136/bmj.o1755).
- Tesfaye W, Abrha S, Sinnollareddy M, Arnold B, Brown A, Matthew C, *et al.* How do we combat bogus medicines in the age of the COVID-19 pandemic? *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1360-3. doi: [10.4269/ajtmh.20-0903](https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0903).
- Treibich C, Lescher S, Sagaon-Teyssier L, Ventelou B. The expected and unexpected benefits of dispensing the exact number of pills. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184420. doi: [10.1371/journal.pone.0184420](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184420).
- Tusubira B, Mukisa LN, Okuuny V, Besigye I. Antibiotic prescription among children with common cold at a district hospital in Uganda. *Afr J Prim Health Care Fam Med.* 2023;15(1):e1-e7. doi: [10.4102/phcfm.v15i1.4106](https://doi.org/10.4102/phcfm.v15i1.4106).
- van Duijn PJ, Verbrugge W, Jorens PG, Spöhr F, Schedler D, Deja M, *et al.* The effects of antibiotic cycling and mixing on antibiotic resistance in intensive care units: a cluster-randomised crossover trial. *Lancet Infect Dis* 2018;18(4):401-9. doi: [10.1016/s1473-3099\(18\)30056-2](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(18)30056-2).
- Van Goethem MW, Pierneef R, Bezuidt OKI, Van De Peer Y, Cowan DA, Makhallanyane TP. A reservoir of 'historical' antibiotic resistance genes in remote pristine Antarctic soils. *Microbiome.* 2018;6(1):40. doi: [10.1186/s40168-018-0424-5](https://doi.org/10.1186/s40168-018-0424-5).
- Vega-Cubillo EM, Andrés-Carreira JM, Cirillo-Ibargüen S, Manzanares-Arnaiz C, Moreno-Moreno G, Redondo-Figueroa CG. Incumplimiento del tratamiento antibiótico sistémico prescrito en servicios de urgencias de Atención Primaria (Estudio INCUMAT). *Semergen.* 2017;43(1):4-12. doi: [10.1016/j.semereg.2016.03.004](https://doi.org/10.1016/j.semereg.2016.03.004).
- Verhoef J. Antibiotic resistance: the pandemic. *Adv Exp Med Biol.* 2003;531:301-13. doi: [10.1007/978-1-4615-0059-9_26](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0059-9_26).
- Vila J, Simon K, Ruiz J, Horcajada JP, Velasco M, Barranco M, *et al.* Are quinolone-resistant uropathogenic *Escherichia coli* less virulent? *J Infect Dis.* 2002;186(7):1039-42. doi: [10.1086/342955](https://doi.org/10.1086/342955).
- Vincent LR, Kerr SR, Tan Y, Tomberg J, Raterman EL, Dunning Hotopp JC, *et al.* In vivo-selected compensatory mutations restore the fitness cost of mosaic *penA* alleles that confer ceftriaxone resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *MBio.* 2018;9(2):e01905-17. doi: [10.1128/mBio.01905-17](https://doi.org/10.1128/mBio.01905-17).
- Wang Q, Liu L, Hou Z, Wang L, Ma D, Yang G, *et al.* Heavy metal copper accelerates the conjugative transfer of antibiotic resistance genes in freshwater microcosms. *Sci Total Environ.* 2020;717:137055. doi: [10.1016/j.scitotenv.2020.137055](https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137055).
- World Bank Group (WBG). Drug-resistant infections. A threat to our economic future. International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, Washington DC, USA. 2017.
- World Health Organization. Joint FAO/OIE/WHO expert workshop on non-human antimicrobial usage and antimicrobial resistance: scientific assessment. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68883/WHO_CDS_CPE_ZFK_2004.7.pdf?sequence=1&isAllowed=y (Acceso el 28 de marzo de 2024)
- Yuan K, Yu K, Yang R, Zhang Q, Yang Y, Chen E, *et al.* Metagenomic characterization of antibiotic resistance genes in Antarctic soils. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2019;176:300-8. doi: [10.1016/j.ecoenv.2019.03.099](https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.03.099)
- Zampaloni C, Mattei P, Bleicher K, Winther L, Thäte C, Bucher C, *et al.* A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature.* 2024. 625(7995):566-71. doi: [10.1038/s41586-023-06873-0](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06873-0).
- Zavala-Flores E., Salcedo-Matienzo J. Medicación prehospitalaria en pacientes hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima-Perú. *Acta Med Peru.* 2020;37(3):393-5. doi: [10.35663/amp.2020.373.127](https://doi.org/10.35663/amp.2020.373.127).
- Zhou K, Tang X, Wang L, Guo Z, Xiao S, Wang Q, *et al.* An emerging clone (ST457) of *Acinetobacter baumannii* clonal complex 92 with enhanced virulence and increasing endemicity in South China. *Clin Infect Dis.* 2018;67(suppl_2):S179-S188. doi: [10.1093/cid/ciy691](https://doi.org/10.1093/cid/ciy691).
- Zhou B, Wang C, Zhao Q, Wang Y, Huo M, Wang J, *et al.* Prevalence and dissemination of antibiotic resistance genes and coselection of heavy metals in Chinese dairy farms. *J Hazard Mater.* 2016;320:10-17. doi: [10.1016/j.jhazmat.2016.08.007](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.08.007).